HAL
open science

Épidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010

Lydvine Raidelet

To cite this version:

Lydvine Raidelet. Épidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. Sciences pharmaceutiques. 2011. dumas-00593286

HAL Id: dumas-00593286

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593286v1

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2011 N°

EPIDEMIOLOGIE DES LEUCEMIES AIGUES DE PATIENTS DROMOIS ET ARDECHOIS DIAGNOSTIQUEES AU CENTRE HOSPITALIER DE VALENCE DE 2005 A 2010

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE BIOLOGIE MEDICALE

Travail effectué dans le Laboratoire de Biologie Médicale de Valence
(Chef de service : Dr J. Bronner)
Sous la direction de Monsieur le Docteur J. Bronner

Conformément aux dispositions du décret n°90-810 du 10 septembre 1990 tient lieu de

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Lydvine RAIDELET

Née le 22 Février 1983 à Saint Martin d'Hères (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE GRENOBLE

Le 27 Avril 2011

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur Patrice FAURE

Membres :

Monsieur le Docteur Jacques BRONNER

Madame le Docteur Danielle TREILLE-RITOUET

Monsieur le Docteur Bruno ANGLARET

Monsieur Marc COLONNA

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

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**

Vice-Doyenne : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2010 – 2011

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (n=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie organique (D.P.M)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M)
DROUET	Christian	Immunologie médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie – Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M)
SEVE	Michel	Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEWE	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M)

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST)

BELLET	Béatrice	Pharmacie clinique
RIEU	Isabelle	Qualitologie (Praticien Attaché – CHU)
TROUILLER	Patrice	Santé Publique (Praticien Attaché – CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

GAUCHARD	Pierre Alexis	Chimie (D.P.M)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n=34)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie – Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire/Biochimie (L.C.I.B - L.A.N)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (I.B.S.)
CAVAILLES	Pierre	Biologie cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M)
PERES	Basile	Pharmacognosie (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie-Mycologie (GIN/MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UFR, D.P.M)

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES (AHU) (N=2)

BUSSER	Benoit	Biochimie (IAB, AHU-Biochimie)
MONNERET	Denis	Biochimie (HP2, AHY-Biochimie)

ENSEIGNANTS ANGLAIS (N=3)

COLLE	Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE	Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER	Laurence	Professeur Certifié

ATER (N=4,5)

DEFENDI Frederica	ATER	Immunologie Médicale (GREPI-TIMC)
GRATIA Séverine	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (LBFA)
REGENT Myriam	½ ATER	Biochimie Biotechnologie (IAB)
ROSSI Caroline	ATER	Anglais Master ISM (JR)
RUFFIN Emilie	ATER	Pharmacie Galénique (Therex/TIMC, La Serve)
SAPIN Emilie	ATER	Physiologie Pharmacologie (HP2)

MONITEURS ET DOCTORANTS contractuels (N=7)

BOUCHET Audrey	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Biotechnologie (GIN, ESRF)
DUCAROUGE Benjamin	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Laboratoire HP2 (JR)
FAVIER Mathieu	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)
GRAS Emmanuelle	(01-10-2010 au 30-09-2013)	Laboratoire HP2 (JR)
HAUDECOEUR Romain	(01-10-2008 au 30-09-2011)	Chimie Thérapeutique (TPM)
LESART Anne-Cécile	(01-10-2009 au 30-09-2013)	Informatique C2i
POULAIN Laureline	(01-10-2009 au 30-09-2012)	Laboratoire HP2 (JR)

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

GIN : Grenoble Institut de Neuroscience

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »

IBS : Institut de Biologie Structurale

JR : Jean Roget

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Patrice Faure,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail, en tant que président du jury. Je tiens à vous témoigner tous mes remerciements, ainsi que mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Jacques Bronner, mon Directeur de thèse

Merci de m'avoir fait confiance pour porter, sous votre regard averti, ce projet ambitieux, que vous m'avez aidée à mener à bien. Merci de m'avoir fait partager votre passion pour l'hématologie au cours de l'été 2010.

A Madame le Docteur Danielle Treille-Ritouet,

Je suis très sensible à votre présence dans ce jury. Merci pour vos relectures et vos précieux conseils qui ont pu améliorer la qualité de cet écrit. Merci pour vos encouragements et de m'avoir consacré autant de temps.

A Monsieur le Docteur Bruno Anglaret,

Je vous remercie de juger ce travail en tant que clinicien. Merci pour votre aide dans le recueil des données cliniques des patients, pour votre sympathie, et pour le temps que vous m'accordez en faisant partie de ce jury.

A Monsieur Marc Colonna,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury et de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir fait profiter de vos connaissances épidémiologiques. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A Perrine,

Je tiens à te remercier tout particulièrement pour tout le temps que tu as pu m'accorder, ta disponibilité, ta rapidité dans les corrections, tes conseils et ta gentillesse. Avec toute mon amitié.

Merci à Josiane Tomas et Dominique Le Magny du SIM pour leur travail dans l'évaluation des biais, et pour le temps qu'ils m'ont accordé.

Je remercie sincèrement Elodie Sellier pour avoir réalisé l'analyse de survie et pour ses précieux conseils statistiques.

Merci à Nathalie Armand pour son aide épidémiologique et ses encouragements.

Je tiens également à remercier les secrétaires du service d'hématologie et l'équipe du CGDM pour leur disponibilité et leur contribution dans la recherche des dossiers patients.

Merci à Françoise pour ses conseils, ses corrections très pertinentes et de m'avoir accordé du temps durant cette période très chargée.

Un grand merci à toute l'équipe du laboratoire de Valence pour votre accueil, votre dynamisme et votre soutien.

A mes parents, un immense merci pour votre confiance, votre soutien sans faille et tout votre amour.

A mon frère, à Gaëlle et mes neveux adorés Florent et Camille pour votre soutien.

A ma Mamie, merci pour tes encouragements, à toute ma famille…

A mon petit cœur, tu as fait preuve de patience, tu as su m'encourager quand j'en avais besoin. Je te remercie du fond du cœur de m'avoir épaulée tout au long de ce travail.

Je tiens également à remercier Monique, Sylvain et Anne pour leurs encouragements.

A tous mes amis de fac et d'internat… A Clém, pour cette si belle aventure qui nous lie, Marion, Anne-Laure et Camille pour votre amitié, merci d'être toujours là. A Khaled, pour ton soutien depuis Tunis. A mes co-internes : Laeti, Cécile, Bérangère, Julie, Caro, David et les autres pour ces belles années d'internat. Courage à vous à présent !

A mes copines d'enfance, Aude, Marie, Lolo, Jess et Annya, merci pour votre amitié si forte et si précieuse.

Merci à tous les collègues des laboratoires de Grenoble, Romans et Montélimar qui m'ont fait découvrir et plonger dans le monde passionnant de la biologie. Merci pour tous les moments agréables passés à vos côtés.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES FIGURES *12*
TABLE DES TABLEAUX *14*
LISTE DES ABREVIATIONS *15*
INTRODUCTION *17*
PARTIE 1 ..... *19*
PRESENTATION *19*
1. LEUCEMOGENESE *20*
1.1. Rappels physiologiques : hématopoïèse **20**
1.2. Leucémogénèse : concepts généraux **21**
2. LES LEUCEMIES AIGUES *23*
2.1. Classification des leucémies aiguës **23**
2.1.1. Les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) 23
2.1.2. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) 32
2.1.3. Les leucémies aiguës de lignée ambiguë 36
2.1.4. Conclusion 38
2.2. Epidémiologie des leucémies aiguës **38**
2.2.1. Leucémies aigues chez l'adulte 39
2.2.2. Leucémies aiguës chez l'enfant 40
2.2.3. Leucémies aiguës de lignée ambiguë 41
3. FACTEURS DE RISQUE *41*
3.1. Facteurs constitutionnels **43**
3.1.1. Déficits congénitaux 43
3.1.2. Antécédents familiaux 43
3.2. Facteurs acquis **43**
3.2.1. Antécédents d'hémopathie maligne 43
3.2.2. Agents infectieux 44
3.3. Facteurs environnementaux et professionnels **44**
3.3.1. Chimiothérapie cytotoxique et radiothérapie 44
3.3.2. Radiations ionisantes 46
3.3.3. Radiations non ionisantes : champs électriques et magnétiques 48
3.3.4. Solvants (benzène et autres solvants organiques) 49
3.3.5. Pesticides 49
PARTIE 2 ..... *51*
PATIENTS ET METHODES *51*
1. POPULATION DE L'ETUDE *52*
1.1. Données démographiques **52**
1.1.1. La Drôme 52
1.1.2. L'Ardèche 52
1.2. Répartition géographique de la population : les zones urbaines et les zones rurales **53**

2. COLLECTION DES DONNEES 54
2.1. Critères d'inclusion 54
2.2. Sources de données 55
2.2.1. Recensement des cas de leucémies aiguës 55
2.2.2. Recueil des données 55
2.3. Type d'information recueillie 56
2.4. Exposition à des facteurs de risque 57
3. EXPLOITATION STATISTIQUE DES DONNEES 59
3.1. Calcul des taux d'incidence 59
3.2. Description de la population 59
3.3. Détermination du sex-ratio 60
3.4. Comparaison des effectifs et des moyennes 60
3.5. Analyse de survie observée 60
4. REPRESENTATION CARTOGRAPHIQUE 61
PARTIE 3 62
RESULTATS 62
1. RESULTATS GLOBAUX 63
1.1. Année de diagnostic 63
1.2. Département de résidence 64
1.3. Age de survenue des leucémies aiguës 64
1.4. Sexe 65
1.5. Comparaison avec les données d'incidence nationale 66
2. REPARTITION SELON LE TYPE DE LEUCEMIES AIGUES 67
2.1. Les leucémies aiguës myeloïdes 69
2.2. Les leucémies aiguës lymphoïdes 71
2.3. Les leucémies aiguës de lignée ambiguë 72
3. MYELOGRAMME AU DIAGNOSTIC 73
4. ETUDE DU CARYOTYPE MEDULLAIRE 73
4.1. Cytogénétique conventionnelle 73
4.1.1. Anomalies de nombre 74
4.1.2. Anomalies de structure 74
4.2. Cytogénétique moléculaire 75
5. REPARTITION SELON LE MODE DE SURVENUE 77
5.1. Antécédents personnels de cancer 78
5.2. Leucémies aiguës induites par un traitement 81
6. EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES 82
6.1. Répartition géographique de la population 82
6.2. Expositions professionnelles et environnementales 82
7. EVOLUTION CLINIQUE 88
8. ANALYSE DE LA SURVIE 89
PARTIE 4 91
DISCUSSION 91
1. LE RECUEIL DES DONNEES A-T-IL ETE EXHAUSTIF ? 92

2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUËS DIAGNOSTIQUEES AU CHV *93*
2.1. Les leucémies aiguës secondaires **94**
2.2. Cytogénétique **96**
2.3. La survie **99**
3. FACTEURS DE RISQUE *100*
CONCLUSION *104*
BIBLIOGRAPHIE *107*
ANNEXES *118*

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Hématopoïèse. 20
Figure 2 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes. 21
Figure 3 : Origine des différentes hémopathies lymphoïdes. 22
Figure 4 : Leucémogénèse : processus multi étapes. 23
Figure 5 : Blastes de LAM-M0. 25
Figure 6 : LAM-M1. 25
Figure 7 : LAM-M2. 26
Figure 8 : LAM-M3. 27
Figure 9 : LAM-M3v. 27
Figure 10 : LAM-M4 à éosinophiles. 28
Figure 11 : LAM-M5. 29
Figure 12 : LAM-M6. 29
Figure 13 : LAM-M7. 30
Figure 14 : LAM OMS 32
Figure 15 : LAL. 33
Figure 16 : LAL 35
Figure 17 : Carte nationale des activités volumiques du radon dans les habitations. 48
Figure 18 : Répartition du nombre de cas de leucémies aiguës suivant l'année de diagnostic 63
Figure 19 : Distribution de l'âge au diagnostic des leucémies aiguës 64
Figure 20 : Répartition des cas de leucémies aiguës selon l'âge 65
Figure 21 : Pyramide des âges selon le sexe 66
Figure 22 : Répartition des cas de leucémies aiguës selon la lignée d'origine des blastes 68
Figure 23 : Répartition des cas de leucémies aiguës par année de diagnostic selon la lignée d'origine des blastes 68
Figure 24 : Répartition des leucémies aiguës myéloïdes selon la classification FAB 69
Figure 25 : Exemples de blastes de LAM 70
Figure 26 : Exemples de blastes de LAM 71
Figure 27 : Exemples de blastes de LAL 72
Figure 28 : Exemples de blastes de LA de lignée ambiguë. 73
Figure 29 : Répartition des caryotypes anormaux 75
Figure 30 : Diagramme de la répartition des antécédents personnels de cancers chez les hommes 80
Figure 31 : Diagramme de la répartition des antécédents personnels de cancers chez les femmes 80
Figure 32 : Répartition des activités professionnelles de 83 cas de LA de l'adulte 83
Figure 33 : Répartition des expositions professionnelles et environnementales de 104 patients 84
Figure 34 : Cartographie des cas de LA en Drôme et expositions environnementales 86
Figure 35 : Cartographie des cas de LA en Ardèche et expositions environnementales 87

Figure 36 : Courbe de survie globale de la cohorte..... 90

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification imunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B selon l'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).33
Tableau 2 : Classification immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoïdes T selon l'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL).34
Tableau 3 : Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës biphénotypiques. 37
Tableau 4 : Classification OMS 2008 : leucémies aiguës de lignée ambiguë..... 38
Tableau 5 : Répartition des LAM selon la classification FAB 39
Tableau 6 : Répartition des LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes selon la classification OMS 40
Tableau 7 : Principaux facteurs de risque des leucémies aiguës. 42
Tableau 8 : Agents cytotoxiques impliqués dans les LA thérapie-induites 46
Tableau 9 : Récapitulatif des données démographiques en 2007 des 2 départements comparés à la région Rhône-Alpes et à la France (source Insee) 53
Tableau 10 : Nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës et répartition des cas de leucémies aiguës suivant l'année du diagnostic 63
Tableau 11 : Répartition des LA dans chaque département selon l'année de diagnostic 64
Tableau 12 : Comparaison du nombre de cas de LA en Drôme, Ardèche avec les taux français 67
Tableau 13 : Nombre de cas de leucémies aiguës selon la lignée d'origine des blastes 67
Tableau 14 : Age médian des leucémies aiguës selon le type cytologique et immunophénotypique 69
Tableau 15 : Résultats d'immunophénotypage obtenus pour les marqueurs lymphoïdes B et myéloïdes des LA de lignée ambiguë 72
Tableau 16 : Répartition des anomalies moléculaires 76
Tableau 17 : Répartition des LA selon la classification OMS 2008 77
Tableau 18 : Répartition des leucémies aiguës secondaires selon les antécédents en nombre de cas 79
Tableau 19 : Types de traitements anticancéreux chez les patients ayant eu un antécédent de cancer traité 81
Tableau 20 : Répartition par subdivisions géographiques des cas de leucémies aiguës diagnostiquées au CHV de 2005 à 2010 82
Tableau 21 : Expositions professionnelles et environnementales de 104 cas de LA 84
Tableau 22 : Comparaison des effectifs exposés / non exposés aux radiations ionisantes 88
Tableau 23 : Evolution des 156 patients de l'étude..... 89

LISTE DES ABREVIATIONS

AREB : Anémie Réfractaire avec Excès de Blastes

ARSI : Anémie Réfractaire avec Sidéroblastes en couronne

CDC : Centers for Disease Control and Prevention

CEM-EBF : Champs Electriques et Magnétiques d'Extrêmement Basses Fréquences

CH : Centre Hospitalier

CIM : Classification Internationale des Maladies

CIVD : Coagulation IntraVasculaire Disséminée

CMF : Cytométrie de flux

DFS : Disease Free Survival : survie sans maladie

EGIL : European Group for the Immunological Characterization of Leukemias

ESCALE : Etude épidémiologique Sur les Cancers et les Leucémies de l'Enfant

FAB : French-American-British

GHM : Groupe Homogène de Malades

IARC : International Agency for Research on Cancer

Insee : Institut national de la statistique et des études économiques

InVS : Institut de Veille Sanitaire

IRMa : Institut des Risques Majeures

IRSN : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

LA : Leucémie Aiguë

LAL : Leucémie Aiguë Lymphoïde

LAM : Leucémie Aiguë Myéloïde

MCO : Médecine-Chirurgie-Obstétrique

MGG : May Grünwald Giemsa

MPAL : Leucémie Aiguë de Phénotype Mixte

MPO : Myéloperoxydase

MRD : évaluation de la maladie résiduelle

NaF : Fluorure de sodium

NASDA : Naphtol-ASD-Acétate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORS : Observatoire Régional de la Santé

OS : Overall Survival : survie globale

RNHE : Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant

SIM : Service d'Information Médicale

SMD : Syndrome MyéloDysplasique

SMP : Syndrome MyéloProliférratif

INTRODUCTION

La surveillance épidémiologique des cancers incluant les leucémies aiguës est assurée en France par un réseau de partenaires coordonné par l'InVS (Institut de Veille Sanitaire) qui s'appuie sur les registres des cancers. Ces registres sont regroupés au sein du réseau Francim (France-cancer-incidence et mortalité) et surveillent la pathologie cancéreuse sur des zones géographiquement définies. Ce réseau national est composé de quatorze registres généraux du cancer, dix registres spécialisés de certains organes et deux registres nationaux spécifiques des cancers de l'enfant. Ces registres départementaux, régionaux ou nationaux, sont répartis sur le territoire français et couvrent actuellement environ 20 % de la population. La région Rhône-Alpes est dotée d'un seul registre général situé dans l'Isère qui couvre uniquement les cancers survenant chez les personnes résidant dans ce département. Il n'existe donc pas de surveillance épidémiologique des cancers et encore moins des leucémies aiguës dans les départements de la Drôme et de l'Ardèche.

Le Centre Hospitalier (CH) de Valence est un établissement public de santé désigné à la tête d'un secteur sanitaire concernant près de 450 000 habitants et qui s'étend géographiquement sur une zone qui va de Privas à Die en passant par Montélimar au sud et de Saint-Vallier à Saint-Marcellin au nord. Le CH de Valence est un acteur dans la politique de santé territoriale en collaborant d'une part avec les établissements de santé à activité plus restreinte des départements de la Drôme et de l'Ardèche et d'autre part avec les Centres Hospitaliers Universitaires de la région lyonnaise, de Grenoble et de Saint-Etienne. Parallèlement à l'augmentation constante du taux d'incidence des cancers depuis plus de 30 ans, le service d'oncologie hématologie du CH de Valence voit son activité croître. Les leucémies aiguës font partie des hémopathies malignes dont l'incidence augmente régulièrement. Les modifications de l'environnement pourraient être partiellement responsables de l'augmentation constatée de l'incidence des leucémies aiguës.

La zone géographique couverte par le CH de Valence présente diverses particularités environnementales avec l'importance du nombre d'installations nucléaires dans les départements de la Drôme et de l'Ardèche (trois centres de production d'électricité et un centre de fabrication de combustibles nucléaires), ainsi que l'exposition majeure au radon dans le département de l'Ardèche.

Dans le contexte de hausse de l'incidence des leucémies aiguës et de l'absence de données épidémiologiques dans le bassin valentinois, il est apparu très intéressant de recenser les leucémies aiguës sur ce secteur et d'en étudier leurs caractéristiques. L'objectif de ce travail est de faire l'état des lieux des leucémies aiguës diagnostiquées au CH de Valence entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010 tant sur le plan descriptif (type de leucémie, âge…) que sur le plan épidémiologique.

Ainsi, ce travail est la synthèse d'un recueil de six années de diagnostics de leucémies aiguës au CH de Valence. Après un rappel des connaissances sur les leucémies aiguës et des facteurs de risque pouvant être incriminés dans la leucémogénèse, nous présenterons les résultats de cette étude épidémiologique. Ils seront analysés et comparés aux données nationales, puis discutés.

PARTIE 1

PRESENTATION

1. LEUCEMOGENESE

1.1. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES : HEMATOPOÏESE

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes qui concourent à la fabrication et au renouvellement continu et régulé des cellules sanguines.

Cette activité de production a pour origine une cellule souche commune totipotente qui va se différencier vers la voie myéloïde ou vers la voie lymphoïde. Dans le premier cas, elle va donner des progéniteurs qui se différencieront vers les cellules myéloïdes que sont les globules rouges, plaquettes, granulocytes et monocytes. Dans le deuxième cas, la différenciation aboutira aux lymphocytes.

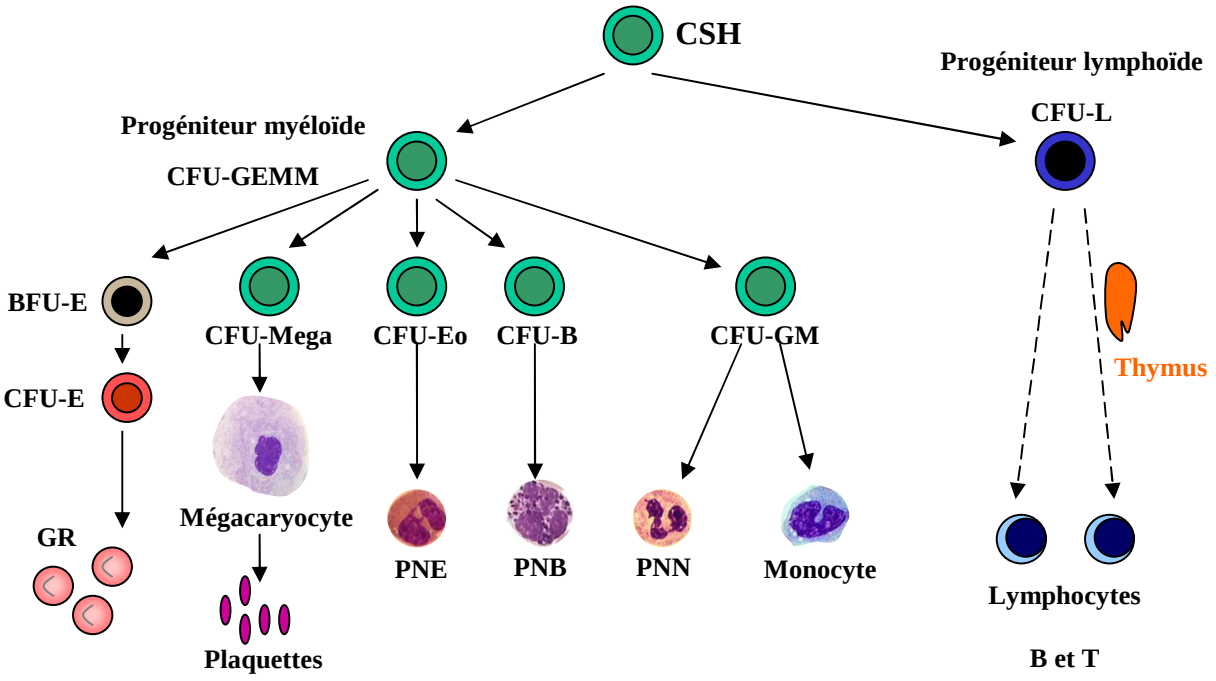


Figure 1 : Hématopoïèse. D'après [1]

L'hématopoïèse doit être contrôlée afin de maintenir à peu près constant le nombre de cellules sanguines malgré des variations de consommation importantes liées à des circonstances physiologiques (infections, hémorragies…). Cette régulation repose sur des mécanismes cellulaires et humoraux (facteurs de croissance, interleukines) qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs de l'hématopoïèse.

1.2. LEUCEMOGENESE : CONCEPTS GENERAUX

La leucémogénèse est l'ensemble des mécanismes responsables d'une prolifération cellulaire avec blocage de la maturation. Le processus leucémique est donc l'apparition d'un clone cellulaire provenant d'une cellule immature à un moment quelconque de sa différenciation. Le type de leucémie aiguë est ainsi déterminé par l'origine de la lignée cellulaire dont provient le clone et par le degré de différenciation atteint au moment de la transformation maligne. Ces cellules malignes envahissent la moelle osseuse et peuvent passer dans le sang. Elles sont bloquées dans leur différenciation, à la différence des clones cellulaires des syndromes myéloprolifératifs et des syndromes myélodysplasiques, et ne peuvent aboutir à une hématopoïèse normale et efficace. Parallèlement, la diminution de l'hématopoïèse résiduelle définit l'insuffisance médullaire et les cytopénies périphériques conséquentes.

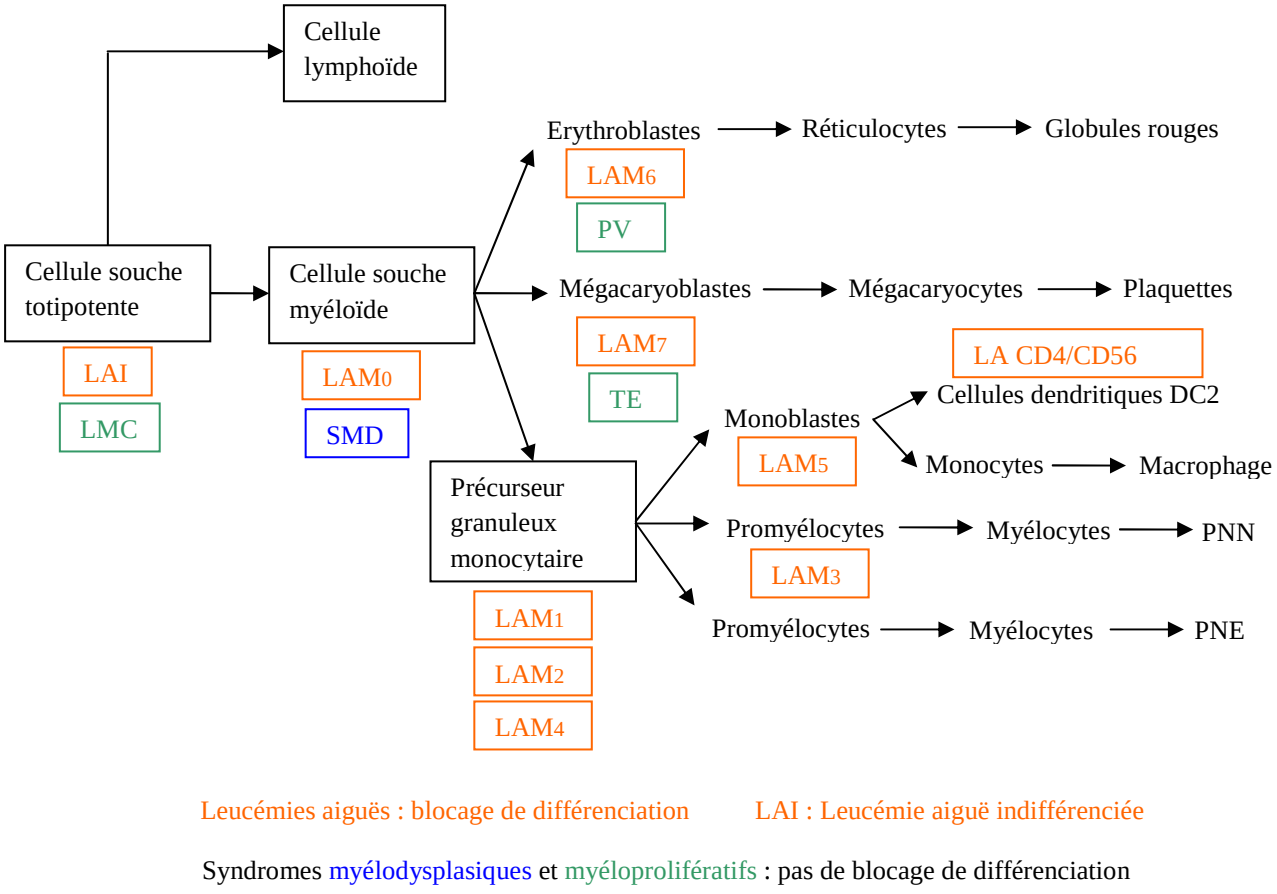


Figure 2 : Différenciation myéloïde normale et origine des différentes hémopathies myéloïdes.[2]

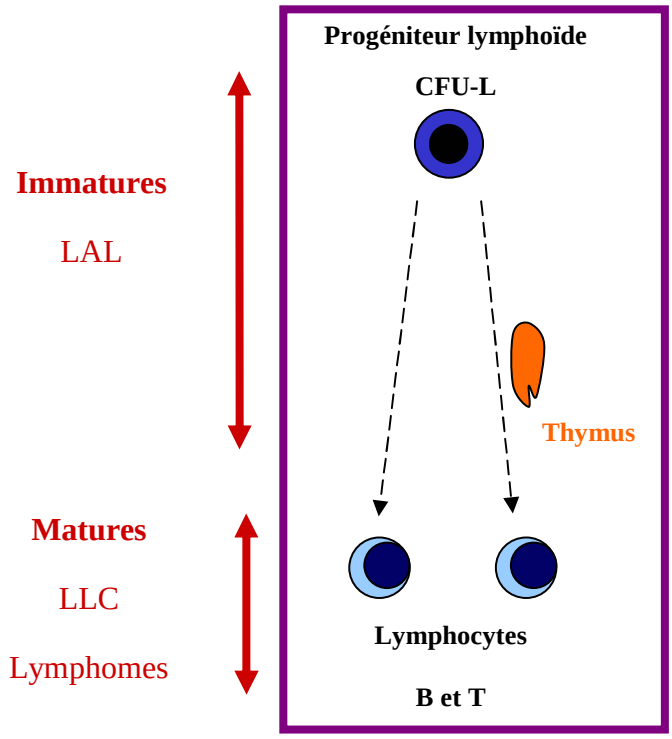


Figure 3 : Origine des différentes hémopathies lymphoïdes. D'après [1]

Actuellement, les processus de leucémogénèse mis en jeu restent incertains mais l'implication d'une cellule souche leucémique présentant une capacité d'autorenouvellement ou d'un progéniteur ayant acquis cette capacité par l'accumulation de mutations génétiques, restent des modèles de référence [3, 4].

Selon le *« two-hit model »* de Gilliland, les évènements oncogéniques clés qui vont conduire à la leucémie sont divisés en deux classes d'anomalies génétiques :

- évènements de type I conférant un avantage prolifératif et/ou une résistance à l'apoptose du clone malin. Les gènes mutés dans cette catégorie, sont des acteurs clés des voies de signalisation intracellulaire (récepteurs de tyrosine kinase *FLT3*, *RAS*, *c-KIT*). Ces anomalies ont conduit à la mise en évidence d'anomalies de la transduction du signal intracellulaire des cellules leucémiques.
- évènements de type II induisant un blocage de différenciation cellulaire impliquant principalement des facteurs de transcription, mutés ou le plus souvent impliqués dans des translocations chromosomiques récurrentes (*AML1-ETO*, *PML-RAR*α…) [5, 4].

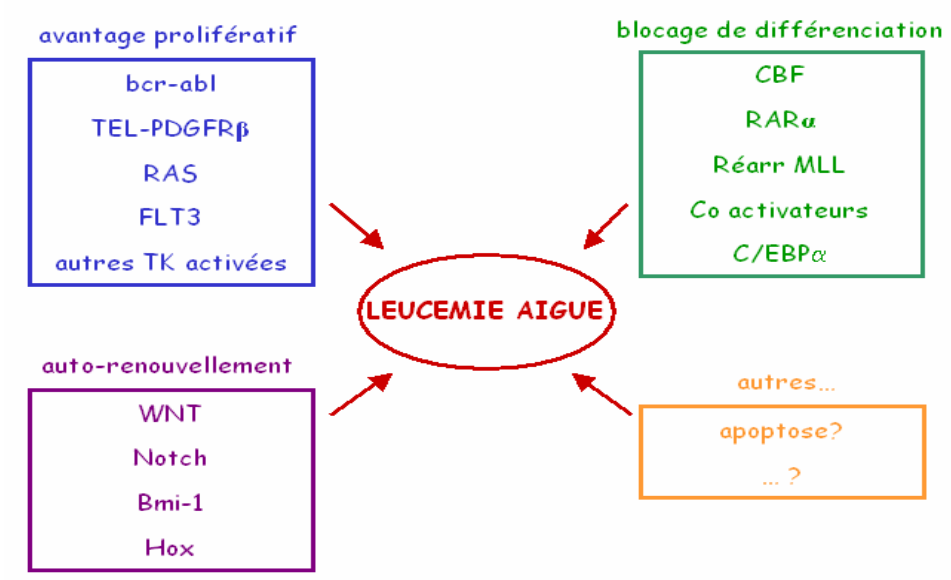


Figure 4 : Leucémogénèse : processus multi étapes. [1]

Ces mutations génétiques sont souvent insuffisantes à elles seules pour induire une leucémie aiguë. Dans la plupart des cas, de nombreux facteurs variés peuvent être mis en cause dans la survenue d'une leucémie aiguë.

2. LES LEUCEMIES AIGUES

2.1. CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUES

2.1.1. LES LEUCEMIES AIGUES MYELOÏDES (LAM)

La leucémie aiguë myéloïde est une expansion clonale de blastes myéloïdes. C'est une pathologie, tous âges confondus, plus fréquente que la leucémie aiguë lymphoïde (LAL).

2.1.1.1. CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE FRENCH AMERICAN BRITISH (FAB)

La classification des leucémies aiguës a été proposée en 1976 par le groupe FAB [6]. Elle est fondée sur l'aspect morphologique des blastes sur les frottis médullaires colorés au May Grünwald Giemsa, sur les résultats des colorations cytochimiques des myéloperoxydases et des estérases sur frottis et sur les données immunophénotypiques. Dans le cas d'un

diagnostic de leucémie aiguë myéloïde, cette classification FAB est toujours utilisée par les cytologistes quand ils ne disposent d'aucun renseignement clinique ou cytogénétique.

Les réactions cytochimiques utilisées dans le diagnostic des LA ont pour but d'aider à préciser la lignée d'appartenance des blastes en montrant la présence ou l'absence d'activité d'enzymes caractéristiques.

- Myéloperoxydase

La cytochimie de la myéloperoxydase caractérise les cellules myéloïdes granuleuses et à un moindre degré les cellules monocytaires. La présence d'une activité myéloperoxydasique dans les blastes est attestée par la dégradation de la benzidine en produit marron vert en présence de peroxyde d'hydrogène dans les cellules. Les lignées neutrophile et éosinophile montrent une positivité intense, focalisée, alors que les cellules de la lignée monocytaire expriment la myéloperoxydase sous forme de granulations cytoplasmiques fines et dispersées.

- Estérases

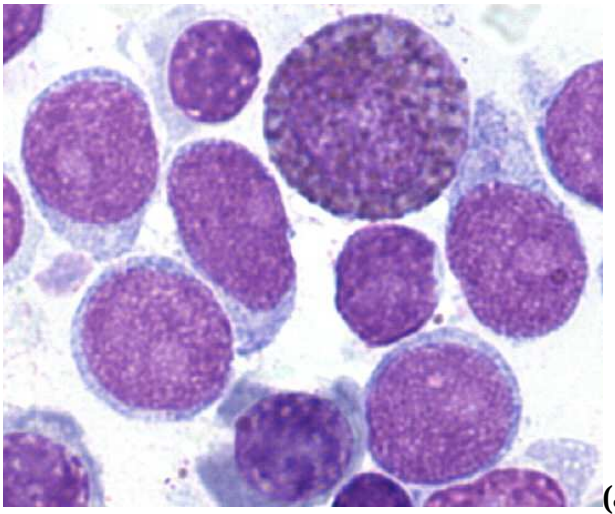
Il existe deux types d'estérases. Les estérases non spécifiques NASDA, capables d'hydrolyser le naphtol-ASD-acétate (NASDA), sont présentes dans les lignées granulocytaire et monocytaire. L'activité enzymatique est révélée sous la forme de grains bleus. L'activité estérase de la lignée monocytaire est inhibée par le fluorure de sodium, ce qui la différencie de celle de la lignée granuleuse pour laquelle il n'y a pas d'inhibition. Les estérases spécifiques, appelées butyrate-estérases, caractérisent, les cellules monocytaires différenciées. Les réactions des estérases sont utilisées pour individualiser les cellules granuleuses et monocytaires au sein d'une population blastique.

La définition de leucémie aiguë selon le groupe FAB repose sur un taux de blastes au myélogramme supérieur ou égal à 30 %. L'anémie réfractaire avec excès de blastes en transformation (AREB-T) représentait alors le stade évolutif intermédiaire entre une AREB, appartenant aux syndromes myélodysplasiques, et une LAM. La blastose de l'AREB-T se situait alors entre 20 et 30 %.

Selon la classification FAB, qui a évolué au fil du temps, on distingue 8 catégories de LAM en fonction de la différenciation cellulaire de la moelle osseuse vers une ou plusieurs lignées cellulaires et du degré de maturation des cellules.

- LAM-M0 ou myéloblastique indifférenciée

Les blastes médullaires représentent plus de 90 % des cellules nucléées. Il s'agit de myéloblastes sans granulation ni corps d'Auer ni positivité pour la peroxydase. Le taux de blastes positifs pour la myéloperoxydase (MPO) est inférieur à 3 %. L'immunophénotypage des cellules blastiques est nécessaire. Les blastes expriment au moins 2 antigènes myéloïdes et n'expriment aucun marqueur lymphoïde.


(a)

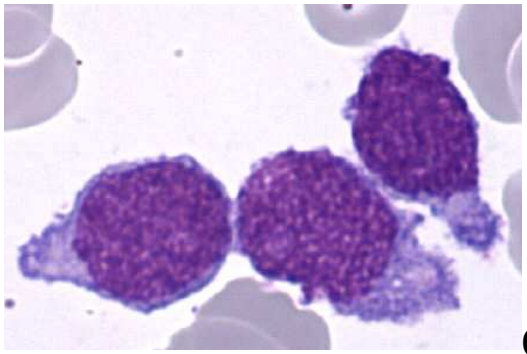
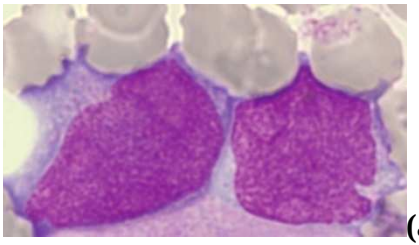
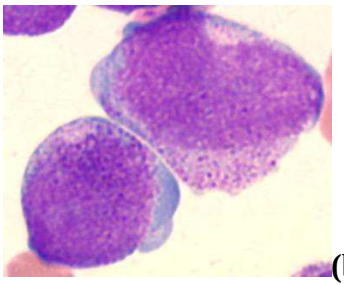

(b)

Figure 5 : Blastes de LAM-M0. (a) et **(b)** blastes sans signe de différenciation

- LAM-M1 ou myéloblastique sans maturation granuleuse

Plus de 90 % des cellules de la moelle sont des blastes. La maturation granuleuse (à partir du promyélocyte et au-delà) représente moins de 10 %. Le taux de blastes positifs pour la MPO est supérieur ou égal à 3 %. Les myéloblastes peuvent contenir quelques granulations et/ou un corps d'Auer. Un corps d'Auer est formé par la coalescence de lysosomes réalisant un fin bâtonnet de 2 à 3 µm azurophile.


(a)

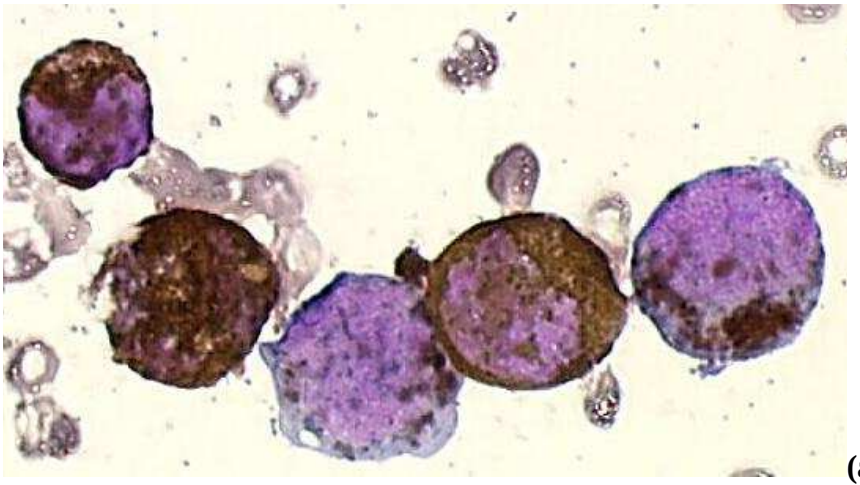

(b)

(c)

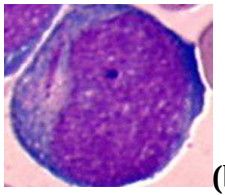
Figure 6 : LAM-M1. (a) blastes sans granulations avec nucléoles bien visibles, **(b)** blastes granuleux, **(c)** blaste avec bâtonnet d'Auer

- LAM-M2 ou myéloblastique avec maturation granuleuse

Elle est caractérisée par une blastose médullaire comprise entre 20 et 90 % des éléments nucléés, associée à une maturation granuleuse supérieure à 10 % montrant à des degrés divers des signes de dysgranulopoïèse. Le taux de blastes positifs pour la MPO est supérieur ou égal à 3 %. Les blastes peuvent contenir un corps d'Auer volumineux. Une monocytose peut être présente mais elle est modérée (inférieure à 20 %).



(a)



(b)

Figure 7 : LAM-M2. (a) blastes MPO+, **(b)** blaste avec corps d'Auer volumineux

- LAM-M3 ou promyélocytaire

Plus de 20 % des cellules nucléées de la moelle sont des promyélocytes morphologiquement anormaux. Ils présentent de nombreuses granulations volumineuses et atypiques, de teinte variant du rouge clair au rouge pourpre, cachant parfois les contours nucléaires. Par ailleurs, quelques blastes peuvent contenir plusieurs bâtonnets d'Auer. Certaines cellules sont appelées cellules en oursin par le regroupement de corps d'Auer en fagots. Les peroxydases sont intensément positives.

A la présentation clinique, une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est souvent associée, ce qui en fait la gravité et nécessite un traitement spécifique en urgence.

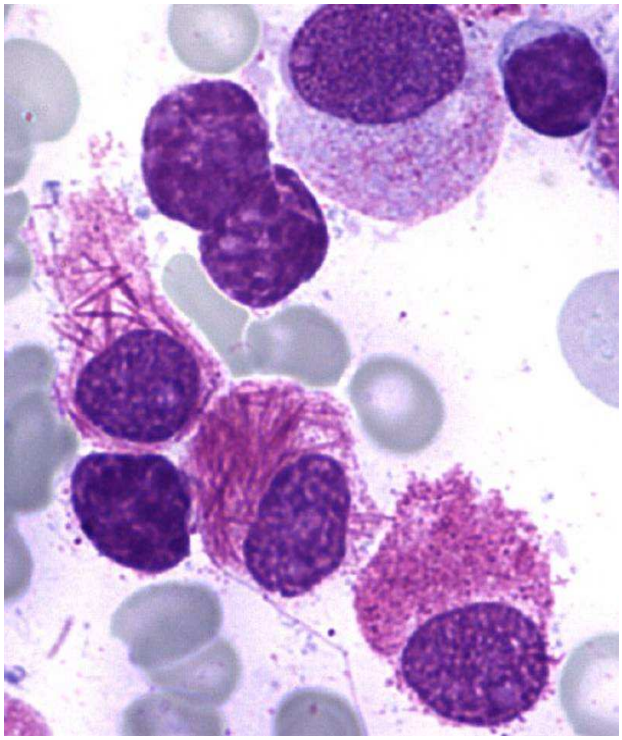


Figure 8 : LAM-M3. Blastes promyélocytaires : cellules avec fagots de corps d'Auer, nombreuses granulations volumineuses

A côté de la forme classique il existe une forme "variante" ou LAM-M3v, dont les blastes sont soit dépourvus de granulation, soit présentant quelques fins grains azurophiles. Les blastes peuvent prendre des aspects monocytoïdes voire bilobés, multilobés ou réniformes. Cette forme microgranulaire contient de très rares cellules avec fagots de corps d'Auer. Ce variant est souvent hyperleucocytaire.

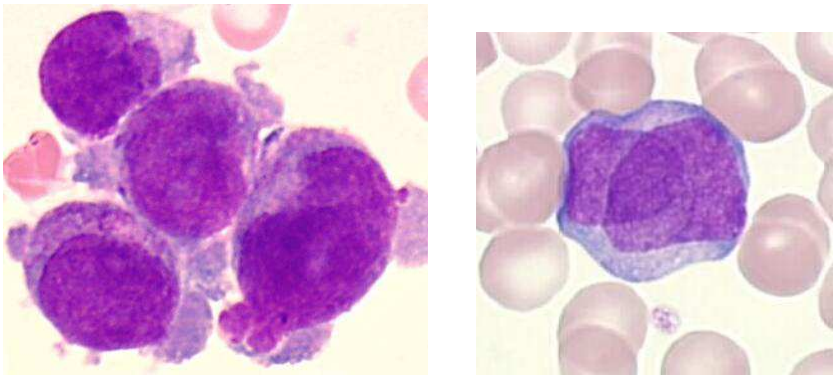


Figure 9 : LAM-M3v. Blastes dépourvus de granulations, à noyaux bilobés, réniformes.

- LAM-M4 ou myélo-monocytaire

Cette entité ressemble à la LAM-M2 avec un contingent monocytaire sanguin supérieur à 5 G/L ou un contingent monocytaire médullaire supérieur à 20 % (monocytes et précurseurs monocytaires). La cytochimie révèle une forte activité estérasique.

La variante M4 à éosinophiles (LAM4eo) présente dans la moelle (pas dans le sang), un excès d'éosinophiles anormaux : présence de grosses granulations violettes atypiques dispersées dans le cytoplasme au niveau des précurseurs, anomalies de segmentation et de condensation chromatinienne dans les granulocytes.

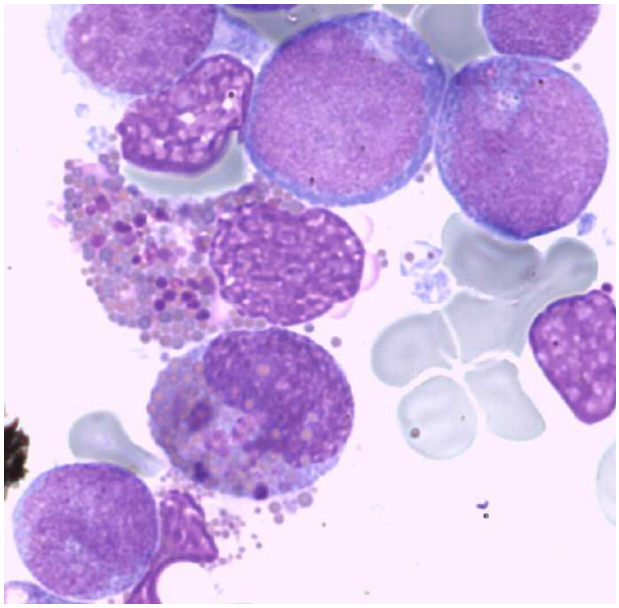


Figure 10 : LAM-M4 à éosinophiles. Granulocytes éosinophiles à grosses granulations violettes atypiques, blastes à différenciation monocytaire

- LAM-M5 : LA monoblastique

Plus de 80 % des cellules de la moelle sont des cellules monocytaires (monoblastes, promonocytes ou monocytes). Selon que les blastes sont des monoblastes (peu différenciés) ou plutôt des monocytes / promonocytes (aspect différencié) on peut distinguer les LAM5a et les LAM5b. La distinction de ces deux formes a peu d'intérêt pour le clinicien car le pronostic est identique. La MPO est faiblement positive en nombreux grains fins dispersés ou négative, et les NASDA estérases sont positives et inhibées par le fluorure de sodium (NaF).

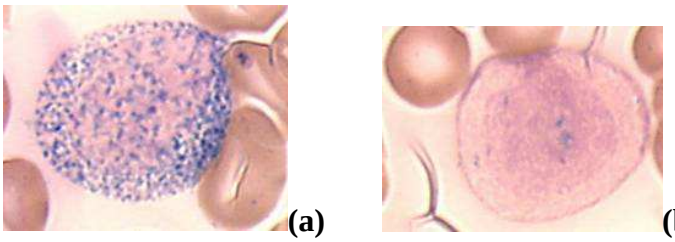


Figure 11 : LAM-M5. (a) réaction NASDA positive dans un précurseur monocytaire **(b)** réaction négativée par le NaF

- LAM-M6 ou à composante érythroblastique

C'est une prolifération associant une population érythroblastique majoritaire supérieure ou égale à 50 % et une composante granuleuse comportant une blastose supérieure ou égale à 20 %. Une proportion de 30 % d'érythroblastes suffit si les anomalies morphologiques sont très marquées.

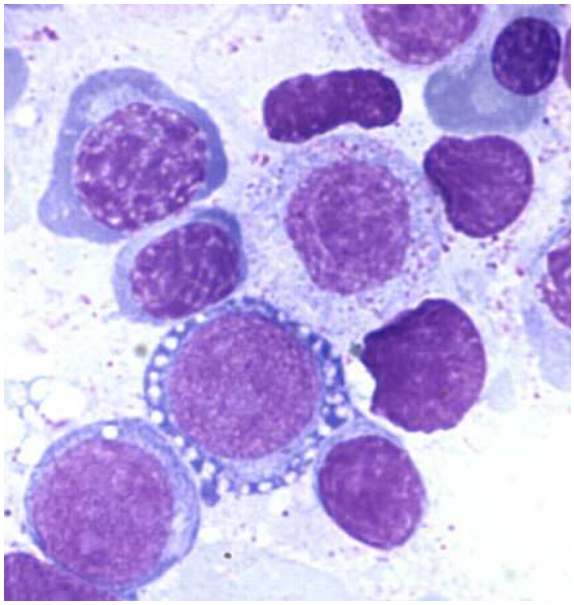
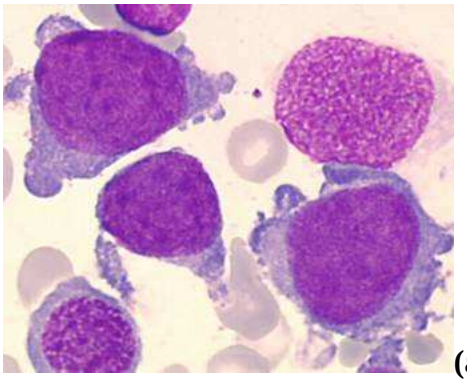


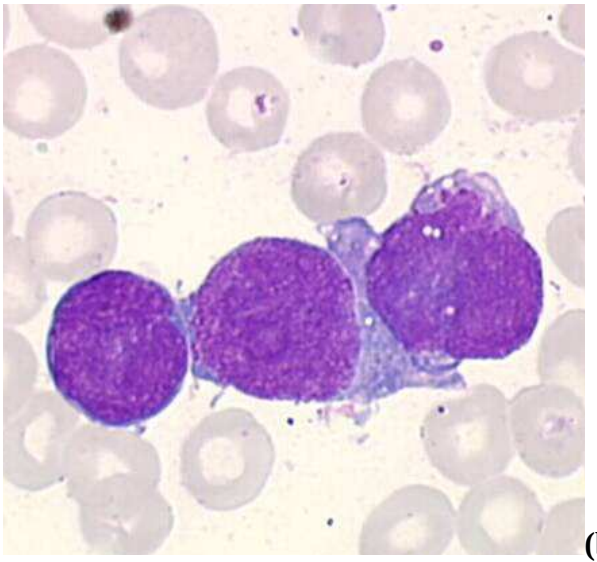
Figure 12 : LAM-M6. Composante érythroblastique > 50%, érythroblaste avec vacuole cytoplasmique, dysérythropoïèse

- LAM-M7 : LA mégacaryoblastique

Plus de 20 % des cellules de la moelle sont des blastes à différenciation mégacaryocytaire. Les mégacaryoblastes présentent un noyau ovale, nucléolé, à cytoplasme basophile avec souvent des expansions cytoplasmiques très évocatrices de la lignée. Cette entité est souvent associée à une myélofibrose ce qui rend utile la biopsie ostéomédullaire (BOM) et l'immunophénotypage pour conforter le diagnostic.



(a)



(b)

Figure 13 : LAM-M7. (a) mégacaryoblastes avec expansions cytoplasmiques, **(b)** blastes peu ou pas différenciés au sein d'une moelle très pauvre

2.1.1.2. CLASSIFICATION DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE (OMS) 2008

La récente classification des LA proposée par l'OMS [7-9] intègre des données génétiques et cliniques aux données morphologiques et immunophénotypiques déjà utilisées dans les précédentes classifications du groupe FAB et du groupe EGIL (European Group for the Immunological Characterization of Leukemias) [10, 6, 11]. Ainsi sont prises en considération la valeur pronostique de certaines anomalies génétiques, qui est désormais bien établie, et l'existence d'un traitement cytotoxique antérieur ou d'un antécédent de myélodysplasie qui conditionne le devenir de l'affection.

La classification OMS établit le seuil de la blastose à 20 %. En effet, de nombreuses études cliniques ont montré que le pronostic des patients dont la blastose se situait entre 20 et 30 % était similaire à celui des LAM avec un taux de blastes supérieur à 30 % [12]. Ainsi les

AREB-T disparaissent de la classification des syndromes myélodysplasiques pour faire partie de celle des leucémies aiguës.

La mise en évidence d'anomalies génétiques spécifiques de certains types de leucémies a abouti aux nouvelles propositions de l'OMS qui sont fondées sur :

- l'intégration des anomalies génétiques récurrentes
- la prise en considération de la dysmyélopoïèse ou des antécédents de syndrome myélodysplasique.
- la prise en considération des antécédents thérapeutiques (chimiothérapie ou radiothérapie). Cette notion de caractère secondaire d'une leucémie aiguë est totalement nouvelle. Ceci permet d'insister sur le caractère pronostique défavorable des LAM secondaires par rapport aux LAM *de novo*.

Quatre groupes principaux sont ainsi reconnus.

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
  - LAM avec t(8;21)(q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1. Cette entité est apparentée sur le plan morphologique à la LAM-M2. La présence de blaste avec un corps d'Auer piqué dans le noyau est pathognomonique de cette translocation.
  - LAM avec t(15;17)(q22;q12) ; PML-RARα. Cette translocation est caractéristique de la leucémie aiguë à promyélocytes (LAM-M3).
  - LAM avec éosinophiles médullaires anormaux et anomalies sur le chromosome 16 : inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13;q22) ; CBFβ-MYH11. L'inversion du 16 est ainsi une anomalie caractéristique de la LAM4 à éosinophiles.
  - LAM avec anomalies chromosomiques 11q23 (MLL)
- LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies
  - faisant suite à un SMD ou SMD/SMP
  - ou présentant des anomalies cytogénétiques identiques à celles des SMD
  - ou présentant une dysplasie sur > 50 % des cellules d'au moins 2 lignées

- LAM post-chimiothérapie quel que soit le traitement
- LAM sans spécificité particulière : LAM de la classification FAB

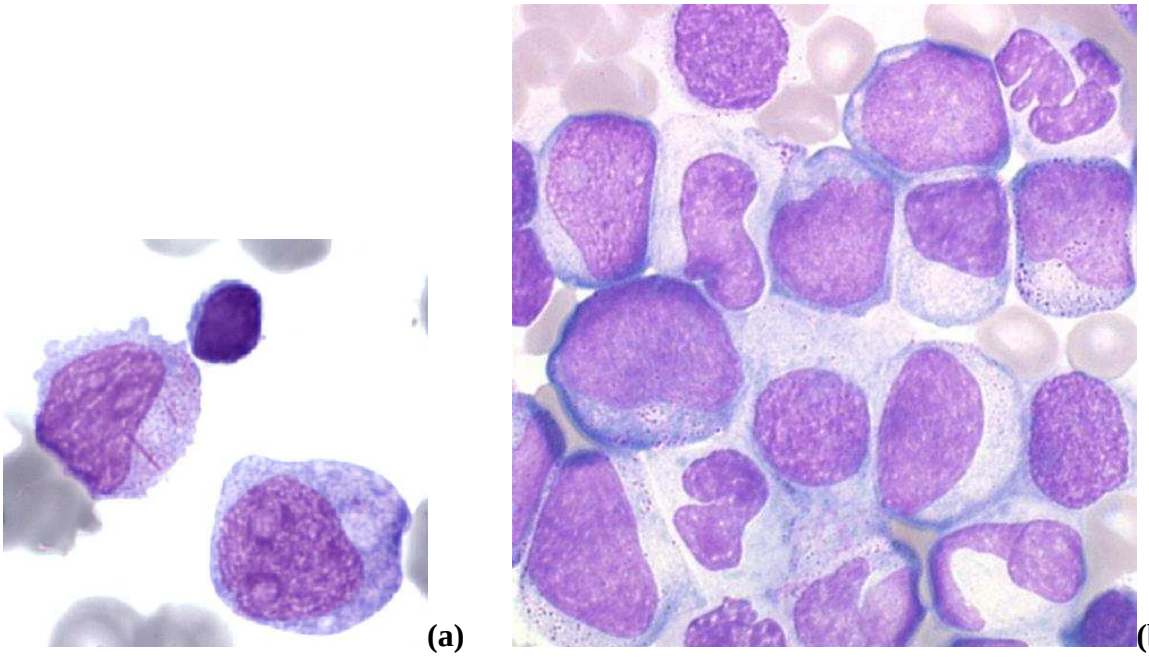


Figure 14 : LAM OMS. (a) LAM avec t(8;21) : bâtonnet d'Auer piqué dans le noyau, **(b)** LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies : dysgranulopoïèse franche avec dégranulation de la majeure partie des éléments

Au moment du diagnostic d'une leucémie aiguë myéloïde, le délai de l'analyse cytogénétique rend difficile l'application de cette classification OMS. La classification morphologique FAB est ainsi encore très utilisée aujourd'hui.

2.1.2. LES LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES (LAL)

Les LAL sont des proliférations malignes clonales aboutissant à l'accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes, de cellules immatures de la lignée lymphoïde, bloquées au stade lymphoblastique.

Le diagnostic de LAL a été longtemps fondé sur la simple morphologie des blastes et la négativité de la cytochimie de la myéloperoxydase. La classification FAB distinguait 3 groupes : L1, L2 et L3 ; la LAL-L3 étant la LAL à cellules de Burkitt. La classification L1/L2 reposait sur un système de score fondé sur quatre critères : le rapport nucléo cytoplasmique, le contour du noyau, la présence de nucléoles et la taille cellulaire [6].

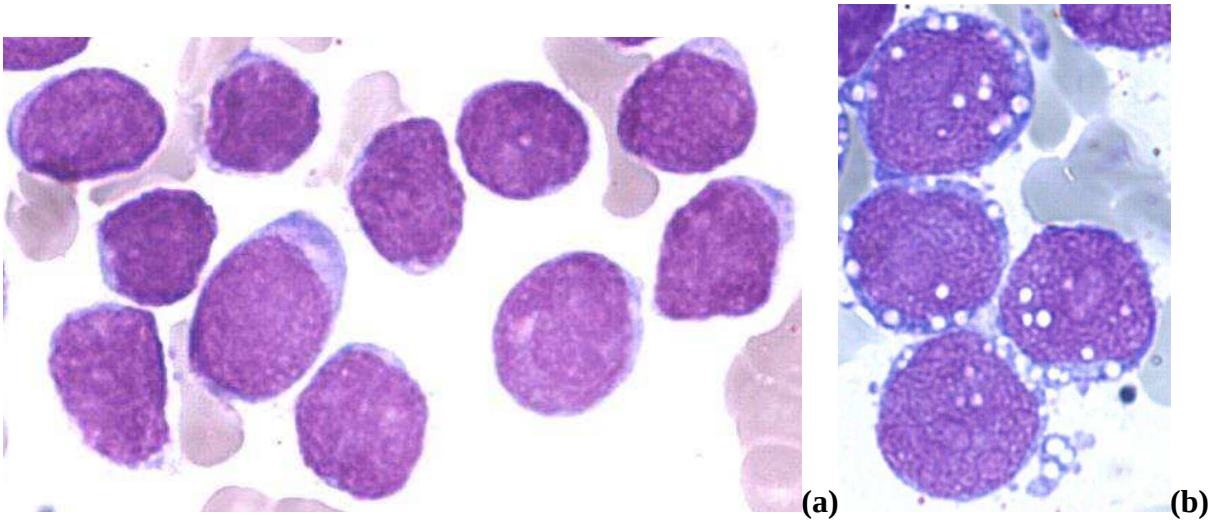


Figure 15 : LAL. (a) prolifération homogène de blastes lymphoblastiques, **(b)** cellules de Burkitt

La mise en évidence par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires membranaires et intracytoplasmiques a permis d'affirmer la nature lymphoïde des blastes, de distinguer les LAL à précurseurs B (LAL-B) et les LAL à précurseurs T (LAL-T) puis d'individualiser différents sous-groupes. Les phénotypes immunologiques des LAL sont définis à partir des stades physiologiques de la maturation des cellules lymphoïdes dans la moelle osseuse et le thymus (classification EGIL [10]).

EGIL	**Autres classifications**	**Marqueurs communs**	**Autres marqueurs**
B-I	pro B	CD19+, cCD79a+, CD22+ (s ou c) (au moins 2 des 3 marqueurs), DR+	TdT+ CD10- cIgM- sIg-(κ ou λ)
B-II	commune		TdT+ CD10+ cIgM- sIg-(κ ou λ)
B-III	pré B		TdT+ CD10+ cIgM+ sIg-(κ ou λ)
B-IV	B mature		TdT- CD10+/- cIgM+ sIg+(κ ou λ)

Tableau 1 : Classification imunophénotypique des leucémies aiguës lymphoïdes B selon l'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). [13]
TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transferase, **c** : intracytoplasmique ; **s** : surface

EGIL	Equivalent « physiologique »	Marqueurs communs	Autres marqueurs
T-I	Pro T	cCD3+, CD7+, TdT+, DR+	Aucun
T-II	Pré T		CD2+ CD5+/- sCD3- CD1a-
T-III	Cortical		CD2+ CD5+ CD4+ CD8+ CD1a+ sCD3-
T-IV	T mature		T-IVa : CD2+ CD5+ sCD3+ TCRα/β+ CD4+ ou CD8+ T-IVb : CD5+ sCD3+ TCRγ/δ+ CD2- CD4- CD8-

Tableau 2 : Classification immunophénotypiques des leucémies aiguës lymphoïdes T selon l'European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). [13]
TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transferase, **c** : intracytoplasmique ; **s** : surface, **TCR** : T-cell receptor

La classification OMS [9] actualise la classification FAB en tenant compte des éléments de la morphologie, de l'immunophénotype, des caractères cytogénétiques et du tableau clinique. La distinction L1/L2 de la classification FAB n'ayant pas de pertinence pronostique contrairement à la classification immunophénotypique discernant les LAL-B et T [14], la classification FAB n'est presque plus utilisée aujourd'hui [13]. Il ne restait plus que l'entité L3 qui est désormais appelée lymphome de Burkitt et reclassée parmi les tumeurs à cellules B matures. La notion d'envahissement primaire d'un site ganglionnaire ou extranodulaire est ajoutée par l'OMS en introduisant le terme de lymphome/leucémie lymphoblastique. Lorsqu'un patient présente une masse nodulaire et des lymphoblastes dans la moelle osseuse, la distinction entre une leucémie et un lymphome est arbitraire. Contrairement aux LAM, il n'y a pas de consensus sur un pourcentage limite de blastes requis pour établir un diagnostic de leucémie lymphoblastique. Néanmoins, dans la plupart des protocoles thérapeutiques, un seuil de 25 % de blastes médullaires est utilisé pour définir une leucémie lymphoblastique.

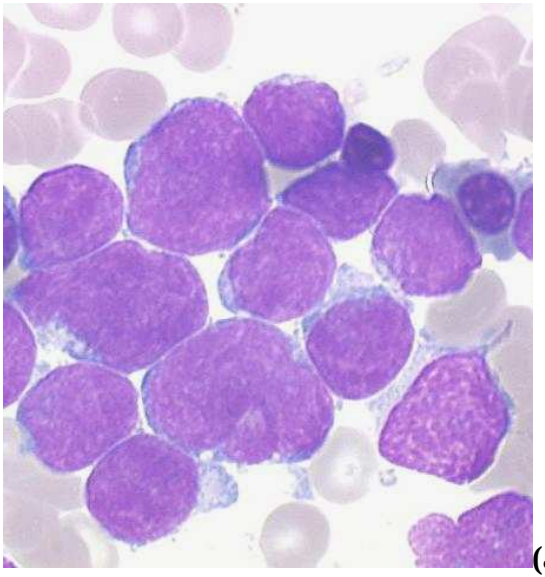
L'étude cytogénétique étant désormais indispensable au pronostic et décisionnelle sur la nature du traitement, l'OMS prend en compte les anomalies spécifiques à certaines entités.

- *Leucémie aiguës / lymphomes lymphoblastiques B*

  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B sans autre spécification

- Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes :
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec (t9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL1
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(12;21)(p13;q22) ; TEL-AML1 (ETV6-RUNX1)
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hyperdiploïdie
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec hypodiploïdie
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(5;14)(q31;q32) ; IL3-IGH
  - Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique B avec t(1;19)(q23;p13.3) ; TCF3 - PBX1

- *Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T*


(a)

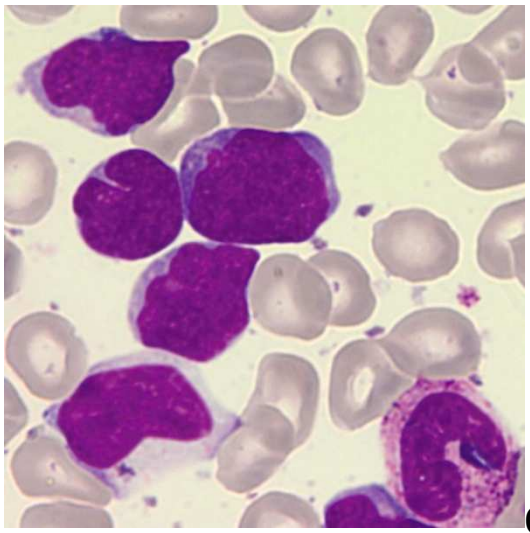

(b)

Figure 16 : LAL. (a) blastes médullaires de LAL-B, **(b)** blastes sanguins de LAL-T

L'immunophénotypage est une technique également utilisée dans le suivi des LA. L'évaluation de la maladie résiduelle (MRD) par cytométrie de flux (CMF) est une étape importante dans le suivi des LA. Cette technique permet de repérer la population pathologique présente en très faible quantité avec une sensibilité de 0,01 % (détection d'1 cellule anormale sur 10 000 cellules normales) [15]. Le principe fondamental sur lequel repose cette détection

est la recherche de phénotypes aberrants associés aux cellules leucémiques. Cette détection connaît parfois des limites liées à la possibilité de modification du phénotype des blastes au moment de la rechute ou à l'absence, dans certaines LA, de combinaison antigénique spécifique permettant de les différencier d'une sous-population cellulaire normale. L'apport de l'évaluation de la MRD est cependant particulièrement important pour les LAL où de nombreuses études rapportent que la positivité de la MRD est un facteur prédictif d'un plus haut risque de rechute, indépendamment des autres facteurs de risque et que ce risque est proportionnel au pourcentage de cellules leucémiques détectées [16]. Aujourd'hui, l'étude de la MRD a un rôle primordial sur la prise en charge d'une leucémie aiguë. Les résultats de l'évaluation de la MRD peuvent permettre d'adapter l'intensité et la durée du traitement et d'estimer le délai optimum pour une greffe de cellules souches [17]. En France, l'évaluation de la MRD par CMF dans les LA n'est encore pas effectuée en pratique courante, cependant la mise en place d'une standardisation de la technique et le nombre de résultats probants sur le plan clinique vont permettre de généraliser cet examen.

La biologie moléculaire utilisant la technique de PCR (Polymerase Chain Reaction) quantitative en temps réel est également une méthode très sensible pour évaluer la maladie résiduelle. En effet, elle garantie une sensibilité de 10^{-4} à 10^{-6}. Toutefois, le suivi moléculaire nécessite la présence d'un transcrit chimérique analysable, qui n'est retrouvé que chez 60 % des patients [18].

2.1.3. LES LEUCEMIES AIGUËS DE LIGNEE AMBIGUË

Dans environ 4 % des cas de LA, le phénotype des blastes ne permet pas de distinguer l'origine myéloïde ou lymphoïde des précurseurs. Ces LA sont classées en LA de lignée ambiguë. L'OMS distingue les LA indifférenciées des LA biphénotypiques.

- Les LA indifférenciées

La morphologie et les marqueurs phénotypiques ne permettent pas l'assignement à la lignée lymphoïde ou myéloïde. Les cellules blastiques sont généralement HLA-DR+ CD34+ CD38+, et parfois TdT+ et CD7+.

- Les LA biphénotypiques

Seul l'examen par cytométrie de flux est susceptible d'identifier la leucémie aiguë biphénotypique. Les blastes coexpriment des marqueurs myéloïdes et lymphoïdes B et/ou T. En 1995, l'EGIL présentait les critères de classification de LA avec expression de marqueurs

biphénotypiques. Le système de score de l'EGIL est fondé sur la présence d'un certain nombre d'antigènes ayant différents niveaux de pondération (tableau 3). L'assignation à une lignée nécessite un score strictement supérieur à 2.

Score	Marqueurs B	Marqueurs T	Marqueurs myéloïdes
2	CD79a cIgM cCD22	CD3 TCR	Anti-MPO (lysozyme)
1	CD19 CD20 CD10	CD2 CD5 CD8 CD10	CD13 CD33 CD65 CD117
0,5	TdT CD24	TdT CD1a CD7	CD14 CD15 CD64

Tableau 3 : Système de score de l'EGIL pour les leucémies aiguës biphénotypiques. [10]

Contrairement à l'EGIL, l'OMS 2008 ne distingue pas les LA biphénotypiques des LA biclonales. La leucémie aiguë biclonale est définie par la coexistence de deux populations exprimant chacune les marqueurs d'une lignée [19]. En 2008, l'OMS propose de nouveaux critères dans la classification des LA de lignée ambiguë, plus particulièrement dans le groupe des leucémies aiguës de phénotype mixte (MPAL) [20] (tableau 4). De plus, l'OMS 2008 exclut des MPAL les LA avec anomalies cytogénétiques récurrentes : les LA avec t(8;21), t(15;17) ou inv(16) sont classées dans les LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes malgré l'expression de marqueurs de lignées non myéloïdes [21, 22]. La classification OMS 2008 a créé des catégories distinctes pour deux anomalies cytogénétiques, les plus communes décrites dans les MPAL : la t(9 ;22) et la translocation remaniée 11q23 :

- LA de phénotype mixte avec t(9;22)(q34;q11.2) ; BCR-ABL
- LA de phénotype mixte avec t(v;11q23) ; MLL réarrangé

Ces entités sont corrélées à un mauvais pronostic. L'OMS 2008 classe les MPAL sans anomalie cytogénétique spécifique en :

- LA de phénotype mixte B et myéloïde, sans autre spécification
- LA de phénotype mixte T et myéloïde, sans autre spécification

Lignées	Marqueurs
Myéloïde	MPO ou différenciation monocytaire (au moins 2 des suivants) : NSE, CD11c, CD14, CD64, lysozyme)
Lignées T	cCD3 ou sCD3
Lignées B	CD19 fort et au moins 1 des suivants avec expression forte : CD79a, cCD22 ou CD10 OU CD19 faible et au moins 2 des suivants avec expression forte : CD79a, cCD22 ou CD10

Tableau 4 : Classification OMS 2008 : leucémies aiguës de lignée ambiguë. [20]

2.1.4. CONCLUSION

La classification OMS 2008 fondée sur une prise en charge multidisciplinaire permet de distinguer et définir toutes les entités de leucémies aiguës. La cytologie a son importance lors de la découverte de la leucémie aiguë, l'immunophénotypage permet de caractériser la lignée, puis l'analyse cytogénétique et la biologie moléculaire sont indispensables à la prise en charge et pour établir le pronostic. L'utilisation de cette classification est généralisée.

2.2. EPIDEMIOLOGIE DES LEUCEMIES AIGUES

Les leucémies aiguës représentent environ 1 % de l'ensemble des cancers incidents en France et un peu moins de 10 % de l'ensemble des hémopathies malignes [23].

Sur les vingt dernières années, l'incidence des LA en France augmente de façon modérée et régulière, avec un taux annuel moyen d'évolution de 0,9 % sur l'ensemble de la période, aussi bien chez l'homme que chez la femme [24]. En 2010, les taux d'incidence

estimés (standardisés sur la population mondiale) sont de 4,7 pour 100 000 habitants chez l'homme et de 3,7 pour 100 000 habitants chez la femme [25]. Le taux de mortalité par leucémie aiguë a tendance à progresser également entre 2000 et 2010 d'après le rapport de projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010 [25]. La hausse concerne essentiellement les décès survenus à plus de 65 ans et elle est du même ordre pour les hommes et les femmes.

Du fait de l'hétérogénéité de l'incidence et du pronostic des LA selon le type de leucémie et l'âge du patient, les données épidémiologiques des LA de l'adulte seront étudiées dans un premier temps. L'étude des LA de l'enfant suivra.

2.2.1. LEUCEMIES AIGUES CHEZ L'ADULTE

2.2.1.1. LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES DE L'ADULTE

Les leucémies aiguës d'origine myéloïde prédominent chez l'adulte : elles représentent 75-80 % des cas de LA contre 20 à 25 % d'origine lymphoïde. L'incidence des LAM augmente avec l'âge, surtout après 50 ans pour les deux sexes, avec cependant une prédominance masculine. Le rapport homme/femme varie de 1 à 1,5. Le taux d'incidence moyen standardisé sur la population mondiale est d'environ 2,2 cas pour 100 000 personnes / années [2]. L'âge médian au diagnostic est de 65 ans [26].

Les leucémies aiguës myéloïdes se répartissent de la façon suivante selon la classification FAB et la classification OMS :

M0	2-3 % des LAM
M1	20 %
M2	30 %
M3	10 %
M4	15-20 %
M5	10-15 %
M6	5 %
M7	2 %

Tableau 5 : Répartition des LAM selon la classification FAB [27]

LAM t(8;21)	5 % des LAM
LAM inv(16)	5 à 8 %
LAM (t15;17)	5 à 8 %
LAM t(6;9)	0,7 à 1,8 %
LAM inv(3)	1 à 2 %
LAM t(1;22)	< 1%

Tableau 6 : Répartition des LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes selon la classification OMS [27]

2.2.1.2. LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES DE L'ADULTE

La fréquence des LAL augmente avec l'âge avec un pic d'incidence à 50 ans. Le taux d'incidence standardisé est de 1,6 cas pour 100 000 personnes par an. Chez l'adulte, les LAL-T représentent environ 25 % de l'ensemble des LAL et les LAL-B 75 %, dont 25 % de LAL avec t(9;22), 10 % de LAL avec réarrangement de MLL en 11q23 et enfin 2 % de LAL avec t(12;21) [28].

2.2.2. LEUCEMIES AIGUËS CHEZ L'ENFANT

Les cancers de l'enfant sont rares puisqu'ils ne constituent que 1 % de l'ensemble des cancers. Les leucémies aiguës représentent la première cause de cancer pédiatrique en étant responsables d'environ 30 % de tous les cancers diagnostiqués en dessous de 15 ans [29]. La LAL est environ 5 fois plus fréquente que la LAM chez l'enfant [30, 26]. L'incidence globale des LA chez l'enfant varie significativement selon les pays.

Les pourcentages de survie en France sont proches de ceux obtenus dans les pays occidentaux. Des différences de survie selon le type de leucémie et l'âge au diagnostic sont observées. Le pronostic des leucémies aiguës chez les enfants de moins d'un an est bien moins favorable que pour les enfants plus âgés, quel que soit le type de leucémie.

2.2.2.1. LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES DE L'ENFANT

Les LAM représentent 4,6 % des cancers et 15 % des leucémies aiguës chez l'enfant de moins de 15 ans. On observe un pic dans la première année de vie. Le taux d'incidence standardisé sur l'âge est de 0,7 pour 100 000 personnes par an en France chez les enfants de moins de 15 ans [31, 2]. Il n'y a pas de prédominance en fonction du sexe [30] [26].

D'après les données du registre national des hémopathies malignes de l'enfant [32] [33], la survie à 5 ans des LAM est d'environ 60 %. Au sein des LAM, la survie à 5 ans des LA apparentées à la LAM3 (promyélocytaires) est relativement bonne (environ 80 %), alors que celle des LA apparentées aux M6 (érythrocytaires) et aux M7 (mégacaryocytaires) est de l'ordre de 40 %.

2.2.2.2. LEUCEMIES AIGUËS LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT

Les LAL représentent environ 80 % des cas de LA chez l'enfant, et 85 % d'entre elles sont des LAL-B. La distribution des LAL décrit un pic maximum vers l'âge de 2-3 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles. Parmi les LAL-B, le pic ne concerne que les LAL-B dites communes, dont les cellules présentent les marqueurs des étapes précoces de la différenciation B. Le *sex ratio* est de 1,2 garçons pour 1 fille à partir de 2 ans. Les LAL-T constituent 15 % des cas de LA. L'incidence standardisée des LAL est de 3,4 pour 100 000 personnes par an [2] [31].

D'après les données du registre national des hémopathies malignes de l'enfant [33, 32], la survie à 5 ans des LAL-B est de l'ordre de 80 % tous âges confondus, celle des LAL-T de 70 %.

2.2.3. LEUCEMIES AIGUËS DE LIGNEE AMBIGUË

Les données épidémiologiques concernant les leucémies aiguës de lignée ambiguë sont rares. Ces LA biphénotypiques sont estimées entre 3 à 4 % des LA. Elles sont observées aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant [28, 22].

3. FACTEURS DE RISQUE

L'étiologie des leucémies aiguës demeure inconnue. Cependant un certain nombre de facteurs de risque ont pu être clairement identifiés comme augmentant le risque de leucémie aiguë alors que d'autres facteurs ne sont que suspectés. De nombreux facteurs environnementaux sont maintenant bien établis dans l'étiologie des leucémies aiguës. L'effet leucémogène du benzène et de certains solvants organiques, des radiations ionisantes à forte dose, est particulièrement bien décrit dans les leucémies aiguës myéloïdes. De nombreuses études soulignent l'importance possible d'autres facteurs comme les radiations

électromagnétiques, les pesticides, le radon et le tabac. Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis (trisomie 21, traitements immunosuppresseurs) favorisent le risque de LAM mais aussi de LAL [2].

Facteurs constitutionnels	Facteurs acquis	Facteurs environnementaux
Déficits congénitaux Trisomie 21 Neurofibromatose **Instabilité chromosomique** Syndrome de Bloom Maladie de Fanconi Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner **Déficit immunitaire** Syndrome de Wiskott-Aldrich Ataxie télangiectasie **Antécédents familiaux** Présence d'un jumeau leucémique	**Syndromes myéloprolifératifs** **Syndromes myélodysplasiques** **Hémoglobinurie paroxystique nocturne** **Autres néoplasies** Myélome multiple Maladie de Hodgkin Lymphome malin non Hodgkinien Cancer du sein Cancer de l'ovaire **Virus** HTLV1	**Médicaments cytotoxiques** Alkylants Inhibiteurs de la topo-isomérase II **Radiothérapie** **Solvants organiques** Benzène **Agents physiques** Radiations ionisantes Radon Radiations non ionisantes : champs électro-magnétiques **Pesticides**

Tableau 7 : Principaux facteurs de risque des leucémies aiguës. D'après [26]

Alors que les leucémies aiguës *de novo* surviennent d'emblée, sans qu'on puisse mettre en évidence un facteur de risque précis, les LA secondaires surviennent soit après une exposition à des facteurs prédisposants tels que des agents toxiques ou thérapeutiques – dans ce cas la leucémie aiguë est induite – soit dans l'évolution d'une autre hémopathie maligne. La majorité des leucémies aiguës secondaires sont myéloïdes.

Trois grands groupes de facteurs de risque sont mis en cause dans l'étiologie des leucémies aiguës : les facteurs constitutionnels, les facteurs acquis et enfin les facteurs environnementaux.

3.1. FACTEURS CONSTITUTIONNELS

3.1.1. DEFICITS CONGENITAUX

La trisomie 21 constitue un facteur de risque majeur de leucémie chez l'enfant, en particulier de leucémie aiguë myéloblastique. Certains syndromes dus à des mutations ou des délétions génétiques identifiées, comme les syndromes d'instabilité chromosomique (anémie de Fanconi, ataxie télangiectasie, syndrome de Bloom), la neurofibromatose de Von Recklinghausen ou les déficits immunitaires congénitaux favorisent la survenue d'hémopathies malignes dès l'enfance. Certains traitements immunosuppresseurs pourraient également être en cause dans le développement de LAM mais aussi de LAL [34].

3.1.2. ANTECEDENTS FAMILIAUX

Le risque est augmenté d'un facteur 2 à 4 en cas de LA dans la fratrie. Il devient très élevé pour le jumeau vrai d'un enfant atteint de LA : 20 % si la LA est apparue avant l'âge de 6 ans et 100 % si elle est apparue avant 1 an. Le risque est majeur pendant l'année qui suit le diagnostic.

3.2. FACTEURS ACQUIS

3.2.1. ANTECEDENTS D'HEMOPATHIE MALIGNE

Les syndromes myélodysplasiques et myéloprolifératifs ont en commun la possibilité d'évolution vers une leucémie aiguë. L'acutisation traduit l'évolution même du clone malin initial et l'accumulation d'anomalies cytogénétiques.

D'autres maladies hématologiques se compliquent avec une fréquence significative de leucémies secondaires, comme la leucémie lymphoïde chronique, le myélome, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, les lymphomes non hodgkiniens. Cependant la part respective de la maladie et des traitements reçus (chimiothérapie, radiothérapie) reste à préciser dans le processus de leucémogénèse.

3.2.2. AGENTS INFECTIEUX

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des leucémies aiguës d'origine lymphoïde. Le virus HTLV-1 a été le premier oncogène identifié ; il est responsable des cas de leucémie/lymphome T de l'adulte [35]. Le virus d'Epstein-Barr a été identifié dans une grande proportion de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin, mais aucun virus spécifique n'a jamais été mis en cause dans les LAL de l'enfant.

Même si une association entre l'exposition à certains virus et le développement des LAM a été suggérée, aucun virus n'a été mis en évidence dans leur étiologie. Le parvovirus B19 pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse des LAM [36].

3.3. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX ET PROFESSIONNELS

3.3.1. CHIMIOTHERAPIE CYTOTOXIQUE ET RADIOTHERAPIE

L'introduction et la large utilisation de certains traitements dans la prise en charge des néoplasies et d'autres pathologies primaires ont conduit à une augmentation de la survie des patients. Cependant dans certaines situations, les thérapeutiques agressives génèrent autant de risques que de bénéfices. Actuellement 4 % des patients survivant à un premier cancer auront un second cancer dans les 20 ans qui suivent le diagnostic [37]. La plupart des leucémies aiguës induites sont myéloblastiques. On estime qu'environ 5 à 10 % des leucémies aiguës et 10 à 20 % des LAM sont induites par une chimiothérapie ou radiothérapie préalable [38-41]. Les LAM post-chimiothérapie sont plus fréquemment observées après traitement pour une tumeur solide (86 % des cas). Cette complication iatrogène étant fréquente, elle a été isolée dans la classification OMS 2008 [41].

Le risque leucémogène est surtout le fait des agents alkylants tels que le cyclophosphamide, des inhibiteurs de topo-isomérase II comme les épipodophylotoxines, et des anthracyclines. Les agents cytotoxiques impliqués par l'OMS en 2008 sont listés dans le tableau 8. D'autres traitements comme l'hydroxyurée, la L-asparaginase, et les facteurs de croissance hématopoïétiques sont suspectés d'induire des anomalies médullaires mais leur rôle n'est pas démontré [41]. Le risque leucémogène dépend de la dose et du schéma

d'administration. L'exposition aux alkylants et aux inhibiteurs de la topo-isomérase II est retrouvée dans 50 à 75 % des cas, avec pour 45 % des cas, une radiothérapie associée [38, 39]. Le risque de LAM après exposition aux épipodophylotoxines est de 2 à 12 % [42]. La combinaison de la chimiothérapie à la radiothérapie augmente le risque de leucémie induite. Les LA post-thérapeutiques se déclenchent entre 5 et 8 ans après l'exposition à des chimiothérapies ou à des radiations ionisantes. Le risque de LA est quasi nul 10 ans après l'exposition au traitement. Une LAM secondaire à l'exposition aux alkylants est précédée d'un syndrome myélodysplasique contrairement à une leucémie induite par des inhibiteurs de topo-isomérase II qui se présente d'emblée en LA.

Des anomalies cytogénétiques sont trouvées dans 90 % des cas de LAM post-chimiothérapie. Le type d'anomalie chromosomique est relié à la famille de produits incriminée et secondairement à la localisation du premier cancer [39]. Les LA induites par inhibiteurs de topo-isomérase II s'accompagnent très fréquemment de translocation du gène MLL impliquant le locus 11q23. In vitro, l'étoposide provoque des cassures en 11q23 s'il est ajouté à des cultures de progéniteurs CD34+ [43]. Environ 5 à 10 % des LAM à réarrangement MLL sont induits par une thérapeutique. Les translocations portant sur la région 11q23 représenteraient 32 % des translocations équilibrées des LAM induites [44]. Les leucémies secondaires aux traitements alkylants et/ou radiothérapie s'accompagnent souvent d'anomalies non équilibrées des chromosomes 5 ou 7 (délétions ou pertes) dans un caryotype complexe. Quelques LAL sont thérapies induites, elles sont associées la plupart du temps à une translocation t(4;11)(q21;q23). Le pronostic des LAM post-thérapeutiques est péjoratif. La survie à 5 ans de ces patients est de moins de 10 %. Les cas associés à une anomalie des chromosomes 5 ou 7 ou à un caryotype complexe sont particulièrement sévères, avec une médiane de survie de moins de 1 an [9, 41]. Des facteurs de prédisposition génétiques ont été également identifiés. Certains polymorphismes concernant les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou la détoxification sont significativement associés au risque de LAM post-chimiothérapie [45, 46].

Agents alkylants Melphalan, cyclophosphamide, moutarde azotée, chlorambucil, busulfan, carboplatine, cisplatine, dacarbazine, procarbazine, carmustine, mitomycine C, thiotepa, lomustine, etc.
Radiothérapie
Inhibiteurs de la topo-isomérase II Etoposide, teniposide, doxorubicine, daunorubicine, mitoxantrone, actinomycine, amsacrine
Autres : - antimétabolites : thiopurine, mycophénolate, fludarabine - antimitotiques (combiné à d'autres agents): vincristine, vinblastine, vindesine, paclitaxel, docetaxel

Tableau 8 : Agents cytotoxiques impliqués dans les LA thérapie-induites [41]

3.3.2. RADIATIONS IONISANTES

Les arguments en faveur du rôle leucémogène des radiations ionisantes sont nombreux et convaincants. L'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile [47]. La leucémie a été le premier cancer à être associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki [48]. De nombreuses autres études ont par la suite confirmé une augmentation du risque de leucémie aiguë, en particulier de LAM, avec l'exposition aux rayonnements ionisants, à l'exclusion des LAL de type T de l'adulte.

Le risque dépend de la dose de radiation, de la durée et de la fréquence d'exposition ainsi que de l'âge de l'individu au moment de l'exposition. L'excès de risque par unité de dose est plus élevé pour une exposition durant l'enfance. De plus, ce risque diminue avec le délai depuis l'exposition [49, 50]. De nombreuses interrogations persistent pour ce qui est des risques associés aux très faibles expositions. Les études globales réalisées autour des sites nucléaires en France n'ont pas montré d'excès de leucémie à proximité des sites nucléaires chez l'enfant [51]. Une étude sanitaire menée par l'Observatoire Régional de la Santé (ORS) Rhône Alpes, publiée en 2010, n'a pas mis en évidence de sur-incidence des leucémies aiguës sur la zone d'étude du Tricastin par rapport à une situation de référence régionale (départements limitrophes à la plateforme du Tricastin) et nationale [52]. Certaines sources de données utilisées pour l'estimation de l'incidence des cancers étant récentes (ALD, hospitalisations notamment), les effectifs restaient relativement modestes sur le territoire

d'étude, ce qui peut expliquer que l'étude n'a ainsi pu mettre en évidence des différences d'incidence de faible ampleur.

Une augmentation du risque de LA chez l'enfant ayant reçu une exposition *in utero* à forte dose a été mise en évidence [53, 54]. Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions *in utero* plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès de risque [55].

Le radon, gaz radioactif d'origine naturelle, est suspecté d'augmenter la fréquence de survenue de leucémies aiguës mais le lien formel n'a pas encore pu être établi. Le radon provient surtout des sous-sols granitiques et volcaniques ainsi que de certains matériaux de construction d'où son accumulation dans les espaces clos (cave, vide sanitaire,…) notamment dans les logements mal ventilés. Le seul effet actuellement reconnu de l'inhalation de radon est l'induction de cancer du poumon [56, 57]. Néanmoins, des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose de radon peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse. Une revue des études épidémiologiques effectuées sur le sujet a été publiée en 2001 par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) [58]. Une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie, est régulièrement retrouvée dans les études écologiques. Une étude effectuée par le registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) observe une association modérée mais significative entre l'exposition au radon et l'incidence des LAM chez les enfants [59]. Cette étude porte sur 4015 cas de LA recensées chez les enfants de moins de 15 ans répartis sur le territoire français. L'équipe française rapporte une augmentation du taux standardisé indirect de 24 % pour les LAM lorsque la concentration en radon augmente de 100 Bq/m^3. En somme, les nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une association relativement faible existe entre l'exposition au radon et la leucémie aiguë de l'enfant. Mais un plus grand nombre d'études cas-témoins d'effectif important sont nécessaires pour arriver à une conclusion dans la population générale [60].

Le contexte géologique du département de l'Ardèche révèle des taux de radon dans les habitations supérieurs à ceux de la moyenne nationale. Le granit couvre plus de la moitié du territoire. Le centre de l'Ardèche est constitué également d'un terrain d'origine volcanique (basalte). L'IRSN a effectué de nombreuses mesures, sur le territoire national, de la concentration de radon au sein des habitations. Les derniers résultats publiés correspondent aux campagnes de mesures effectuées entre 1982 et 2000 [61]. Elles ont permis de dresser une

carte de France reflétant les moyennes des mesures effectuées par département (figure 17). Cette carte montre la singularité de l'Ardèche par rapport à la Drôme. La valeur moyenne d'activité volumique du radon en Ardèche est de 134 Bq/m^3 pour une valeur moyenne en Drôme de 36 Bq/m^3 et nationale de 90 Bq/m^3.

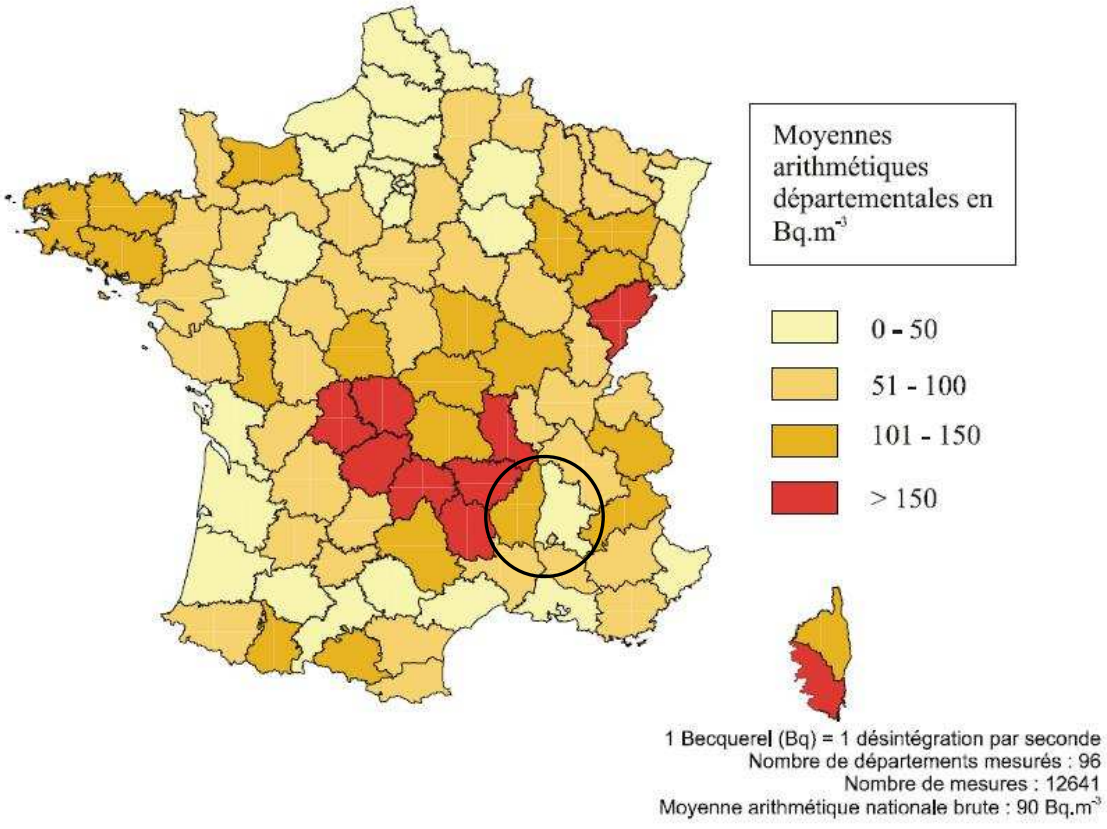


Figure 17 : Carte nationale des activités volumiques du radon dans les habitations. [61]

3.3.3. RADIATIONS NON IONISANTES : CHAMPS ELECTRIQUES ET MAGNETIQUES

Les champs électriques et magnétiques d'extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) ont été classés comme possiblement cancérogènes (2B) par le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) de l'OMS en 2002, essentiellement sur la base d'un risque accru de leucémie chez l'enfant. Une association statistique entre exposition aux CEM-EBF et leucémies infantiles a été observée par différentes études épidémiologiques. D'après l'estimation d'Ahlbom *et al.* en 2000, le risque de leucémie doublerait chez les enfants exposés à des champs de 0,4 µTesla ou plus [62]. Greenland *et al.* estiment un risque relatif à 1,7 à partir de 0,3µT [63]. L'étude publiée en 2005 par Gerald Draper met en évidence un

risque accru de 1,7 fois de développer une leucémie chez les enfants résidant à moins de 200 mètres de lignes à haute tension [64]. Les études montrent une bonne cohérence entre elles. Toutefois, à ce jour, les études qui ont été conduites pour déterminer un mécanisme biologique de cet effet n'ont pas été concluantes. Aucune des études ne met en évidence de relation dose risque.

Chez les adultes, les éléments disponibles n'indiquent pas d'effet des CEM-EBF sur le risque de leucémie [65, 66].

3.3.4. SOLVANTS (BENZENE ET AUTRES SOLVANTS ORGANIQUES)

La responsabilité du benzène dans le développement de leucémie aiguë, et particulièrement de leucémie aiguë myéloïde, a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques [67-69]. Le benzène a été très largement utilisé comme élément de base de nombreuses synthèses chimiques, comme diluant des peintures et des colles, ou encore comme dégraissant. Les secteurs de l'industrie chimique, de la chaussure, du caoutchouc et de l'imprimerie ont donné lieu à de très fortes expositions. A présent, l'utilisation du benzène et d'autres hydrocarbures aromatiques obéit à une réglementation stricte dans le code du travail. La consommation de tabac et l'inhalation de sa fumée ainsi que les expositions à l'essence et aux gaz d'échappement constituent les principales sources d'exposition au benzène de la population générale. Le benzène est clairement lié au risque de leucémie aiguë myéloïde, mais probablement aussi au risque de leucémie aiguë lymphoïde [70]. Récemment, une étude professionnelle a montré qu'une exposition cumulative à des taux inférieurs à 60 parties par million-année de benzène (correspond à une exposition à 1 ppm=3,25 mg/m^3 d'air prélevé pendant 60 ans) est associée à une augmentation de la fréquence des leucémies aiguës [71].

Le rôle des solvants organiques autres que le benzène (xylène, toluène, trichloréthylène) dans les leucémies aiguës a été largement étudié, mais la littérature reste discordante [72-74].

3.3.5. PESTICIDES

De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires. L'exposition aux pesticides et biocides (pesticides utilisés dans les habitations) se fait essentiellement par contamination

alimentaire (chaîne alimentaire et eau) et par les voies respiratoires et cutanées. Un lien entre leucémie et utilisation professionnelle de pesticides en milieu agricole a été mis en évidence [75]. Deux études réalisées par l'INSERM entre 1995 et 1999 puis 2003 et 2005 montrent que l'exposition à certains biocides en cours de grossesse et aux insecticides durant la petite enfance peut doubler le risque de leucémie aiguë. Selon les résultats de la première étude, les enfants ayant reçu à plusieurs reprises un shampooing anti-poux à base d'organophosphorés ou d'organochlorés ou de pyréthrinoïdes auraient presque deux fois plus de risque de développer une leucémie aiguë [76-78].

Un grand nombre d'autres facteurs de risque sont suspectés d'augmenter la fréquence de survenue de leucémies aiguës sans qu'un lien formel ne puisse être établi.

PARTIE 2

PATIENTS ET METHODES

1. POPULATION DE L'ETUDE

1.1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES

Notre étude a porté sur les leucémies aiguës diagnostiquées au CH de Valence entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010. Les données démographiques concernant les départements de la Drôme et de l'Ardèche proviennent du recensement de la population réalisée par l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) en janvier 2007. Le précédent recensement ayant eu lieu en 1999, la population en 2005 et 2006 a été estimée par interpolation linéaire des données de recensements Insee des années 1999 et 2007. Les années 2008 à 2010 ont été estimées par projection linéaire de la tendance des années antérieures.

1.1.1. LA DROME

La Drôme a une superficie de 6 530 km² sur laquelle résident 473 422 habitants en 2007 dont 49 % d'hommes et 51 % de femmes. La densité de population est quasiment deux fois moins importante que celle de Rhône-Alpes (72,5 hab/km² contre 138,8 hab/km²) et inférieure du tiers à celle de la France qui est de 100,5 pour la même année. La population drômoise continue à croître grâce à un solde naturel favorable (+0,4 % par an depuis 1999). La population du département est un peu plus âgée (âge moyen de 39,7 ans) qu'en Rhône-Alpes (âge moyen : 38,4 ans) et qu'en France (39 ans). Les personnes de 65 ans et plus représentent 17,8 % de la population drômoise (versus 16,3 % de la population nationale) et les moins de 15 ans 18,8 % (versus 18,6 % de la population nationale) [79].

1.1.2. L'ARDECHE

L'Ardèche a une superficie de 5 529 km² sur laquelle résident 309 454 habitants en 2007 dont 49 % d'hommes et 51 % de femmes. La densité de population est très inférieure à celle de Rhône-Alpes (56 hab/km² contre 138,8 hab/km²). La population ardéchoise croît de 1,0 % par an en moyenne depuis 1999. La population du département est plus âgée qu'en Rhône-Alpes et qu'en France. Les personnes de 65 ans et plus représentent 20,2 % de la population (versus 16,3 % de la population nationale) et les moins de 15 ans 17,7 % (versus 18,6 % de la population nationale) [80].

	Drôme	Ardèche	Rhône-Alpes	France métropolitaine (entière)
Population	473 422	309 454	6 065 948	61 795 238 (63 392140)
Densité (hab/km²)	72,5	56	138,8	113 (100)
Taux de variation annuel moyen (%)	0,98	0,98	0,93	0,69 (0,71)
Sex-ratio	0,94	0,95	0,95	0,94 (0,95)
< 15 ans (%)	18,8	17,7	19,1%	18,3 (18,6)
≥ 65 ans (%)	17,8	20,2	NR	16,6 (16,3)

Tableau 9 : Récapitulatif des données démographiques en 2007 des 2 départements comparés à la région Rhône-Alpes et à la France (source Insee)

1.2. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA POPULATION : LES ZONES URBAINES ET LES ZONES RURALES

Selon l'Insee, les zones urbaines sont définies comme des communes comportant une partie agglomérée peuplée de plus de 2 000 habitants, ou constituant avec la partie agglomérée des communes voisines, une agglomération multi communale de plus de 2 000 habitants. La notion de population agglomérée repose sur la contiguïté de l'habitat : il ne doit pas exister de coupure de plus de 200 mètres entre deux immeubles, sans tenir compte des obstacles naturels ou des locaux industriels ou commerciaux. Les autres communes sont dites rurales.

Les deux départements de l'étude ont une proportion plus importante de population rurale que la population de la France métropolitaine selon les sources de l'Insee 2006 [81]. Dans la Drôme, 72 % de la population vit dans l'espace à dominante urbaine, contre 82 % pour la population nationale. En Ardèche, la part des personnes habitant l'espace à dominante rurale est encore plus importante : 33 % des habitants [82].

2. COLLECTION DES DONNEES

2.1. CRITERES D'INCLUSION

Cette étude a inclus tous les nouveaux cas de leucémies aiguës diagnostiqués au CH de Valence entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010, de personnes résidant en Drôme ou en Ardèche au moment du diagnostic. Cette étude est rétrospective jusqu'en mai 2010 puis prospective sur les 6 derniers mois de l'année 2010.

La classification utilisée a été la Classification Statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, 10e révision, publiée par l'OMS. La Classification Internationale des Maladies (CIM), désignation usuelle abrégée, permet le codage des maladies afin d'enregistrer les causes de morbidité et de mortalité. Les leucémies aiguës sont classées dans la section tumeurs malignes primitives ou présumées primitives des tissus lymphoïde, hématopoïétique et apparentées (C81-96) du chapitre II «tumeurs» de la table analytique. La classification CIM-10 des tumeurs est établie sur des critères morphologiques. Ont été retenues dans cette étude les diagnostics de leucémies aiguës suivants :

- leucémies aiguës lymphoblastiques (CIM-10 C91.0 et C91.2)
- leucémies aiguës myéloïdes (CIM-10 C92.0, C92.2, C92.4 et C92.5)
- leucémies aiguës monocytaires (CIM-10 C93.0 et C93.2)
- leucémies aiguës à mégacaryocytes (CIM-10 C94.2)
- leucémies aiguës à cellules non précisées (CIM-10 C95.0 et C95.2)

Le seuil de la blastose médullaire à 20 %, et non plus 30 %, est retenu conformément aux nouvelles recommandations de l'OMS.

Aucun critère d'âge n'est appliqué à cette étude. La cohorte est composée d'enfants et d'adultes.

Ont été exclues toutes les leucémies aiguës de patients résidant en dehors des deux départements de la Drôme et de l'Ardèche lors du diagnostic ainsi que les leucémies à plasmocytes.

2.2. SOURCES DE DONNEES

2.2.1. RECENSEMENT DES CAS DE LEUCEMIES AIGUËS

Les cas de leucémies aiguës ont été recensés d'une part à partir du système informatique du laboratoire de biologie médicale du CH de Valence et d'autre part en utilisant la base de données interne au laboratoire recensant les myélogrammes pour lesquels un diagnostic de leucémie aiguë a été porté.

2.2.2. RECUEIL DES DONNEES

Pour chaque patient identifié, une fiche standardisée nominative, établie le plus souvent à partir du dossier patient du CHV, rassemble les différentes informations le concernant. La fiche est rapportée en annexe.

Le recours à des sources d'informations biologiques, cliniques et administratives est nécessaire et indispensable afin de recenser tous les malades et toutes les informations. Il permet d'apporter des renseignements sur le diagnostic, les antécédents du malade et son devenir.

2.2.2.1. SOURCES D'INFORMATIONS BIOLOGIQUES

Les sources d'informations biologiques sont fournies par divers laboratoires de biologie médicale :

- Au moment du diagnostic, la numération formule sanguine, la lecture du myélogramme et l'immunophénotypage des cellules blastiques sont réalisés au laboratoire de biologie médicale du CH de Valence. Dans le cas de leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B ou T avec biopsies ganglionnaires, les appositions ganglionnaires sur lames sont réalisées au laboratoire d'anatomopathologie. Trois lames d'apposition accompagnées d'un échantillon de biopsie sont ensuite transmis au laboratoire de biologie médicale pour immunophénotypage lymphoïde.

- L'étude cytogénétique et la biologie moléculaire n'étant pas réalisées au moment de l'étude au CH de Valence, les analyses sont réalisées par le laboratoire de cytogénétique du centre hospitalier Lyon-Sud.

- Certaines numérations formule sanguine de suivi sont réalisées par d'autres laboratoires de biologie médicale publics ou privés de Rhône-Alpes.

- Des myélogrammes et immunophénotypages effectués dans le cadre du suivi de la maladie sont également réalisés dans les laboratoires des CHU (Lyon, Saint-Etienne, Grenoble) dans lesquels les patients sont pris en charge.

2.2.2.2. SOURCES DE RENSEIGNEMENTS CLINIQUES

Les renseignements cliniques ont été recueillis tout d'abord en consultant les dossiers médicaux des patients situés dans le service d'hématologie clinique ou archivés par le centre de gestion des dossiers médicaux (CGDM) du CH de Valence. Un certain nombre d'hôpitaux régionaux (Hospices Civils de Lyon, CHU de Grenoble, Institut de Cancérologie de la Loire de Saint-Priest-en-Jarez, CH de Montélimar, Crest, Romans-sur-Isère, Die, Tournon) et extra-régionaux (CHRU de Montpellier, CH d'Avignon) ont été interrogés afin de recueillir des comptes-rendus d'hospitalisation et de consultation. La troisième source de données provient des médecins généralistes de la Drôme et de l'Ardèche.

2.2.2.3. SOURCES ADMINISTRATIVES

Les dates de décès ont été fournies par les bureaux d'état civil des mairies de naissance des patients.

2.3. TYPE D'INFORMATION RECUEILLIE

La première partie des renseignements est administrative :

- nom, prénom, nom de jeune fille
- sexe
- date et commune de naissance
- commune de résidence, code postal
- profession lorsqu'elle était indiquée

La seconde partie est médicale :

- date de diagnostic

- résultats de la numération formule sanguine, du myélogramme, des données immunophénotypiques et cytogénétiques
- type de leucémie : les LAM ont été classées selon la classification FAB et OMS 2008, et la classification OMS 2008 a été utilisée pour les LAL
- la présence ou l'absence d'antécédents de cancers et/ou d'hémopathies a permis de classer les leucémies aiguës en fonction de leur mode de survenue : LA *de novo* ou LA secondaire
- l'évolution de la maladie
- date de décès ou date des derniers renseignements obtenus
- antécédents familiaux de cancers et/ou d'hémopathie
- consommation tabagique

Toutes ces données ont été recueillies sur une fiche standard puis codées et intégrées dans le logiciel Epi Info™ version 3.5.1 permettant une exploitation statistique aisée des informations. Epi Info™ est un logiciel d'épidémiologie et systèmes d'information en santé publique développée par les CDC d'Atlanta (Centers for Disease Control and Prevention).

Au cours des différentes phases du recueil d'information et de l'enregistrement, toutes les précautions ont été prises pour que le secret médical soit strictement préservé.

2.4. EXPOSITION A DES FACTEURS DE RISQUE

Les informations concernant les expositions potentielles à différents facteurs de risque professionnels et environnementaux connus ou suspects de LA ont été collectées dans cette étude. Elles concernaient les antécédents médicaux incluant les pathologies et les traitements par radio/chimiothérapie, les habitudes de vie telles que l'habitat et la profession pour les patients de plus de 15 ans.

Dans un premier temps, nous avons traité les leucémies aiguës ayant une notion de thérapeutique cytotoxique antérieure. Ces LA secondaires sont classées dans la catégorie LA induites par un traitement.

L'analyse des résultats des expositions environnementales et professionnelles a été réalisée conjointement. Les deux expositions potentielles environnementales retenues dans cette étude sont la proximité d'un site nucléaire et une forte concentration en radon dans l'habitation. Les expositions environnementales à ces deux risques ont été définies de la façon suivante :

- Patient exposé au radon s'il réside dans une commune où les mesures de l'activité volumique du radon dans les habitations sont > 200 Bq/m^3 (nombre de désintégration du radon par seconde dans un mètre cube d'air) de valeur moyenne annuelle mesurée dans les bâtiments. Le seuil de 400 Bq/m^3 est un seuil alerte, pour lequel il est souhaitable d'entreprendre des travaux pour réduire l'exposition au radon [83-86, 60]

- Patient exposé au risque de rayonnements ionisants s'il réside dans une commune comprise dans le périmètre d'application d'un plan particulier d'intervention (PPI) défini par les préfectures en association avec l'IRMa de Grenoble (Institut des Risques Majeurs) [87].

Les professions des patients ont été classées à partir de la classification internationale type de professions CITP88 [88]. Quatre grands groupes de professions ont été définis dans l'étude en fonction du risque d'exposition à des substances suspectes :

- «professionnels de l'industrie» correspond au grand groupe 8 de la CITP88 «Conducteurs d'installations et de machines et ouvriers de l'assemblage»

- «professionnels de l'artisanat» correspond au grand groupe 7 «Artisans et ouvriers des métiers de type artisanal»

- «agriculteurs» correspond au groupe 6 «Artisans et ouvriers qualifiées de l'agriculture et de la pêche»

- «professions autres» regroupant les groupes 0, 1, 2, 3, 4 et 5 «force armée», «membres de l'exécutif et des corps législatifs, cadres supérieurs de l'administration publique, dirigeants et cadre supérieur d'entreprise», «professions intellectuelles et scientifiques», «professions intermédiaires», «employés de type administratif» et «personnel des services et vendeurs de magasin et de marché».

La catégorie «sans activité professionnelle» correspond à des étudiants, des chômeurs n'ayant jamais travaillé ou des personnes de moins de 60 ans sans activité professionnelle. Pour les patients à la retraite, le métier principal de leur vie professionnelle a été retenu. Les enfants de moins de 15 ans ont été exclus pour l'analyse de ce paramètre «profession» afin de comparer nos données à celles de l'Insee.

Les évaluations des expositions professionnelles et environnementales ont été réalisées en utilisant une classification «exposé/non exposé». L'absence de données sur la durée et l'intensité de l'exposition n'a pas permis de distinguer des gradients d'exposition. Lorsqu'un patient était exposé à la fois par sa profession et l'environnement, le facteur de risque professionnel a été considéré comme prioritaire.

3. EXPLOITATION STATISTIQUE DES DONNEES

3.1. CALCUL DES TAUX D'INCIDENCE

Notre étude étant limitée aux nouveaux cas de LA diagnostiqués au CH de Valence, le pourcentage de fuite vers les autres établissements de santé régionaux a du être mesuré pour calculer les taux d'incidence et les comparer aux données nationales. Pour cela, nous avons travaillé avec l'unité du SIM (Service d'Information Médicale) du CH de Valence. Nous avons essayé d'obtenir le nombre de patients résidant en Drôme et en Ardèche hospitalisés pour un diagnostic principal de leucémie aiguë en dehors du CHV. Les motifs d'hospitalisation ne sont recensés au niveau du Groupe Homogène de Malades (GHM) que pour les activités de Médecine-Chirurgie-Obstétrique (MCO). Ce GHM n'est pas applicable aux Urgences et aux consultations externes. Or, de nombreuses LA, essentiellement de patients jeunes, sont passées seulement aux Urgences du CHV puis ont été prises en charge dans un service de MCO de CHU régional. L'absence de prise en compte des diagnostics de LA réalisés aux Urgences a trop d'impact sur l'évaluation du taux de fuite. Nous n'avons donc pu effectuer ces analyses.

3.2. DESCRIPTION DE LA POPULATION

La description des caractéristiques de la population a été réalisée par les commandes statistiques du logiciel informatique Epi Info™ version 3.5.1 (CDC d'Atlanta). Pour chaque

variable, la fréquence et la distribution ont été déterminées. Cette étude définit le profil des patients atteints de leucémie aiguë tels que le sexe, l'âge, les antécédents personnels et familiaux de cancer, mais également les caractéristiques cytologiques et caryotypiques, la cause de survenue de la maladie, l'évolution.

3.3. DETERMINATION DU SEX-RATIO

Le *sex-ratio* permet d'apprécier la répartition entre les hommes et les femmes. Il est défini comme le rapport du nombre de cas masculins sur le nombre de cas féminins.

3.4. COMPARAISON DES EFFECTIFS ET DES MOYENNES

L'analyse comparative des effectifs a été réalisée par le test du Chi2 et celle des médianes par le test non paramétrique de Mann-Whitney/Wilcoxon [89]. La comparaison statistique des résultats a été faite en utilisant le logiciel informatique Epi Info™.

3.5. ANALYSE DE SURVIE OBSERVEE

L'objectif de cette analyse est d'étudier la distribution de la survenue de l'évènement «décès», d'identifier les facteurs qui l'influencent et de décrire leurs effets. Le taux de survie ainsi que la médiane de survie ont été estimés. Pour chaque patient, la date de diagnostic, la date de dernier renseignement et le statut vital à cette date doivent être connus. A partir de ces données, la période de suivi est définie comme étant la différence entre la date de dernier renseignement et celle du diagnostic de la leucémie aiguë. Au terme de cette période, le statut vivant ou décédé de l'individu est précisé. Le temps qui s'est écoulé entre le point de départ et la fin du suivi représente la durée de survie. Ainsi, les taux de survie à 1 an et 2 ans ont été calculés ainsi que la médiane de survie. Les LA diagnostiquées en 2010 n'ont pas été prises en compte dans les calculs de survie à 1 an et 2 ans. Les patients ayant eu leur diagnostic de LA en 2009 ont été écartés pour le calcul de la survie à 2 ans.

Les analyses univariées de survie ont été réalisées avec le logiciel Stata®, version 10.0 (StataCorp). L'estimation de la fonction de survie est réalisée par la méthode de Kaplan-Meier [90]. Après chaque évènement, le nombre de sujets vivants, le nombre de sujets décédés et le nombre de sujets vivants dont nous n'avons plus de renseignements, sont documentés. Le nombre de sujets vivant à un moment donné est la différence entre le nombre d'individus vivants au début et ceux décédés ou perdus de vue depuis. Dans notre étude, les

probabilités de survie sont déterminées après chaque décès. Les estimations de survie, obtenues après cette méthode, sont présentées sous forme de courbes de Kaplan-Meier. La courbe de survie, joignant les points correspondants aux taux de survie, commence à 1 (instant où tous les patients sont encore en vie) pour tendre vers 0 (lorsque tous les malades sont décédés).

La comparaison de deux taux de survie à un temps donné se fait comme une comparaison de deux pourcentages par le test de l'écart réduit. La comparaison globale de deux courbes de survie se fait plus souvent par l'intermédiaire du test du log-rank [90]. C'est un test qui suit une loi du Chi2 en comparant pour chaque groupe d'individu le nombre observé et le nombre attendu de décès.

4. REPRESENTATION CARTOGRAPHIQUE

Une géolocalisation des cas de l'étude a été réalisée sur des cartes départementales de l'Ardèche et de la Drôme. Des fonds de carte localisant les installations nucléaires, les lignes à haute tension et les taux en radon ont été utilisés. Les cas de leucémie aiguë de la cohorte ont été positionnés sur ces fonds de carte afin d'évaluer la présence ou non d'agrégats de leucémie aiguë autour des sites à exposition environnementale potentielle.

PARTIE 3

RESULTATS

1. RESULTATS GLOBAUX

Cette étude a recensé un total de 156 cas de leucémies aiguës diagnostiqués au Centre Hospitalier de Valence entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2010.

1.1. ANNEE DE DIAGNOSTIC

Les nombres de nouveaux cas de leucémies aiguës diagnostiqués au CHV annuellement entre 2005 et 2010 figurent dans le tableau 10.

	Nombre de cas	**Proportion**
2005	25	16 %
2006	21	13,5 %
2007	18	11,5 %
2008	30	19,2 %
2009	33	21,2 %
2010	29	18,6 %

Tableau 10 : Nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës et répartition des cas de leucémies aiguës suivant l'année du diagnostic

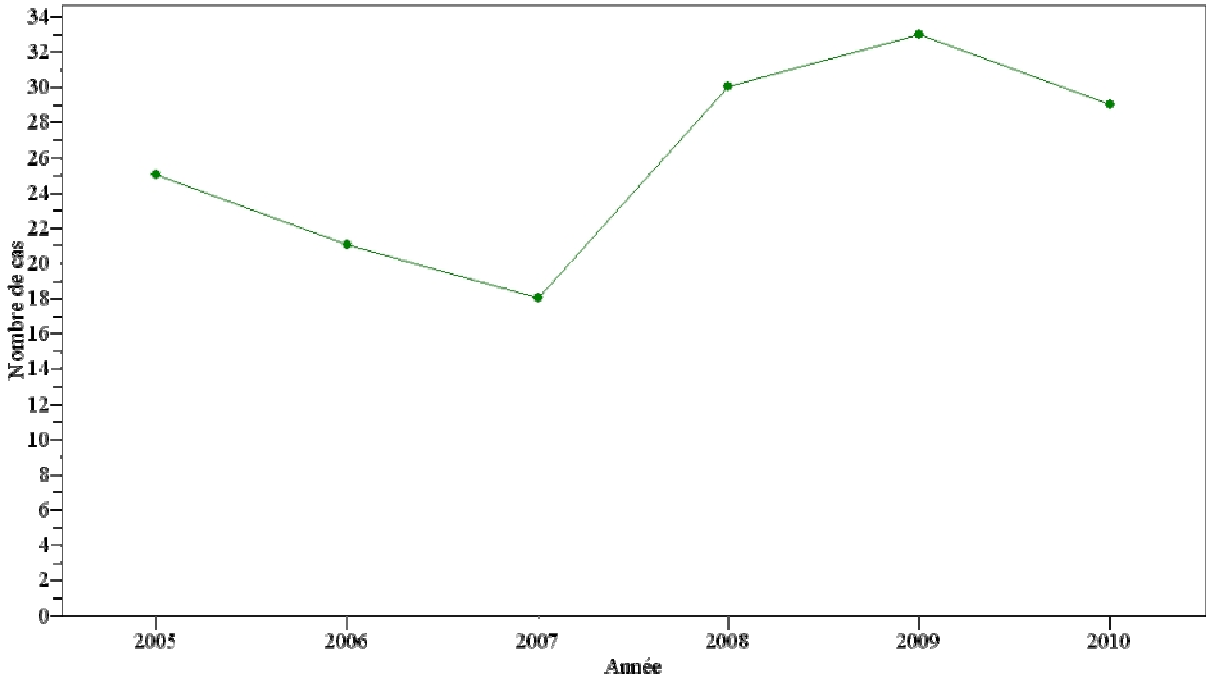


Figure 18 : Répartition du nombre de cas de leucémies aiguës suivant l'année de diagnostic

Bien que le nombre de nouveaux cas de leucémies aiguës par année soit soumis à des variations aléatoires, nous voyons que le nombre de cas annuels a tendance à augmenter sur les trois dernières années. Cette évolution n'est cependant pas significative sur le plan statistique.

1.2. DEPARTEMENT DE RESIDENCE

Le bassin hospitalier valentinois draine les populations drômoise et ardéchoise. 70 % des patients (n=109) résident dans la Drôme.

Les 156 cas se répartissent comme suit selon l'année de diagnostic.

	2005	**2006**	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**
Drôme	21	16	14	17	22	19
Ardèche	4	5	4	13	11	10

Tableau 11 : Répartition des LA dans chaque département selon l'année de diagnostic

Le nombre de cas de patients ardéchois a plus que doublé à partir de 2008.

1.3. AGE DE SURVENUE DES LEUCEMIES AIGUES

L'âge médian de survenue des LA, quel que soit le sexe, est de 72 ans [55-80]. Le plus jeune patient a 2 ans et le plus âgé a 89 ans.

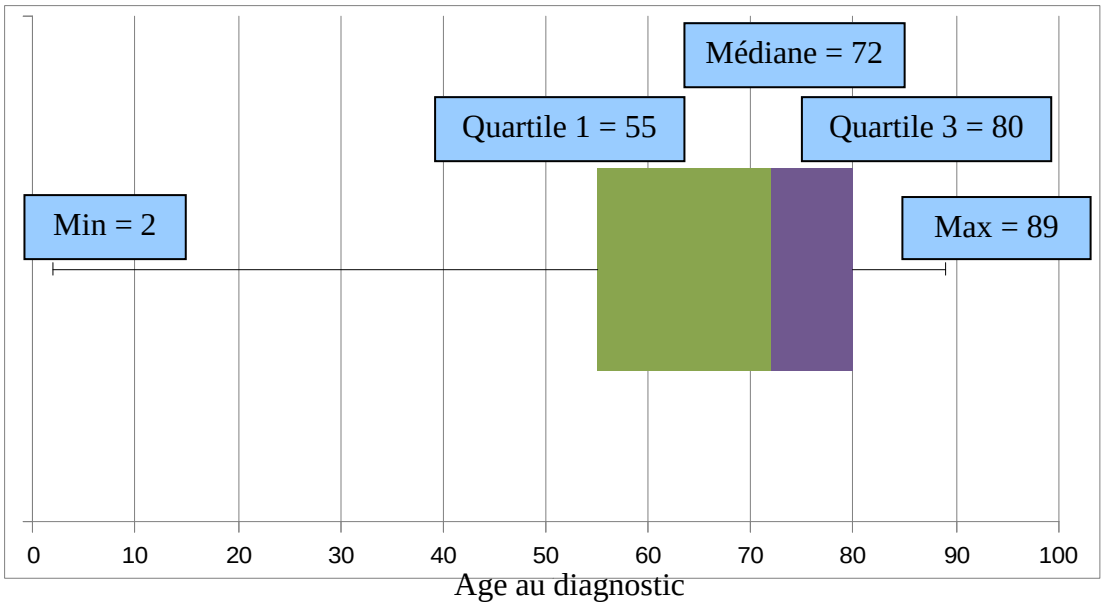


Figure 19 : Distribution de l'âge au diagnostic des leucémies aiguës

La répartition des nouveaux cas de LA selon l'âge de survenue est présentée par la figure 20.

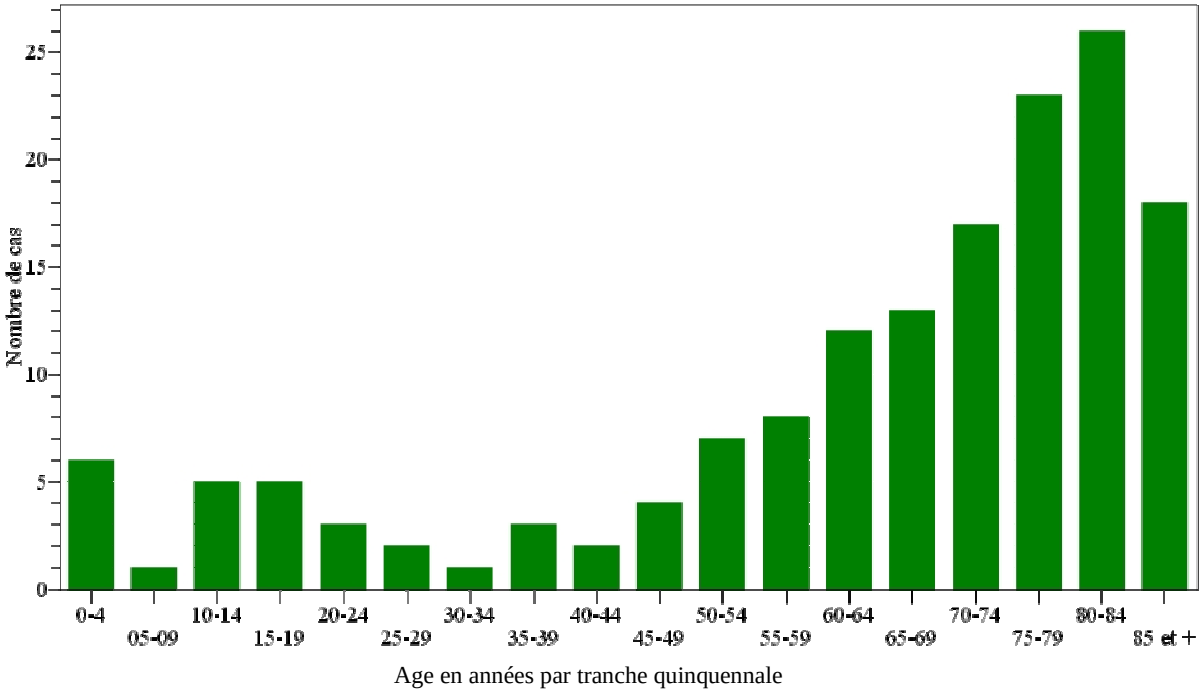


Figure 20 : Répartition des cas de leucémies aiguës selon l'âge

Cet histogramme montre un aspect bimodal avec la première valeur maximale pour les moins de 5 ans. A partir de 50 ans l'augmentation du nombre de cas est exponentielle et le deuxième pic se situe dans la classe d'âge 80-84 ans.

1.4. SEXE

Les hommes représentent 56 % des cas de leucémies aiguës, le *sex ratio* général est de 1,26 (87 hommes pour 69 femmes).

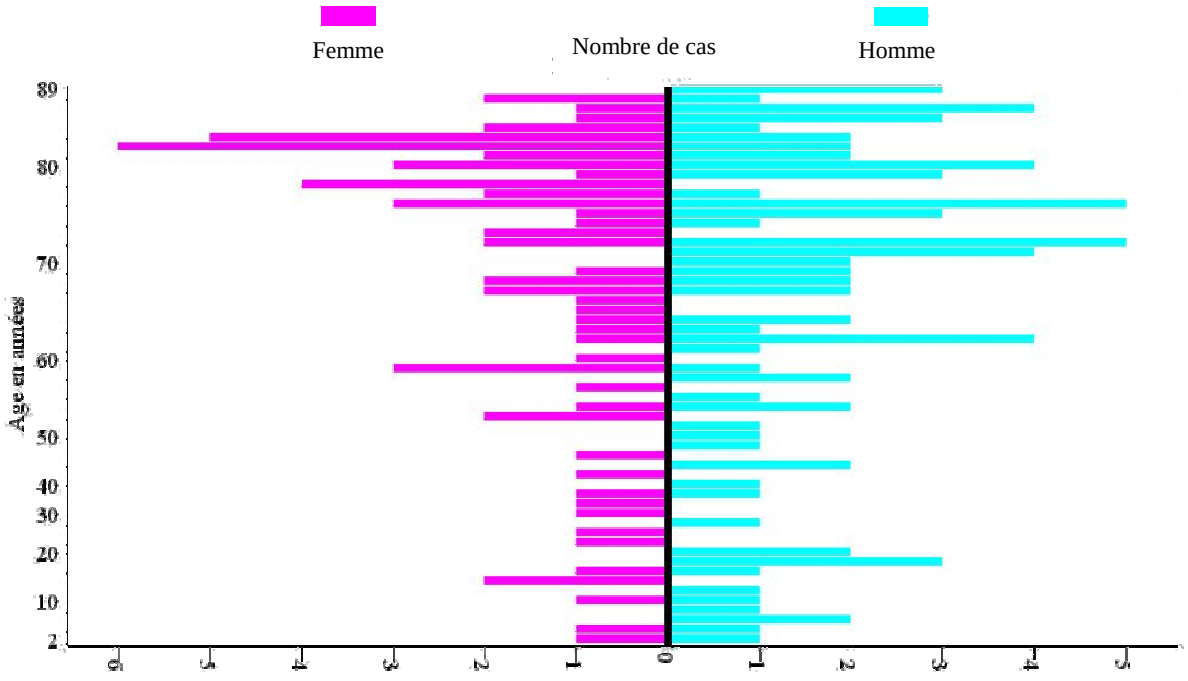


Figure 21 : Pyramide des âges selon le sexe

La figure 21 fait ressortir une inversion du *sex ratio* chez les 80-84 ans.

1.5. COMPARAISON AVEC LES DONNEES D'INCIDENCE NATIONALE

Le nombre de cas de leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiqués au CH de Valence a été comparé au nombre de cas de LA attendus en supposant que les taux d'incidence par âge en Drôme et en Ardèche sont ceux de la France entière. Les données E sont calculées en utilisant les données d'incidence nationale des registres du réseau Francim [91, 25, 92] ainsi que les données de recensement de l'Insee [93].

	2010			2009			2005	
Classe d'âge	**O**	**E**		**O**	**E**		**O**	**E**
[0;14]	3	6		1	6		1	5
[15;49]	4	8		8	8		0	8
[50;64]	5	8		4	7		5	7
[65;74]	3	8		6	8		7	7
[75;84]	9	9		11	9		10	8
[85;++]	5	4		3	4		2	3
Total	29	43		33	42		25	38

Tableau 12 : Comparaison du nombre de cas de LA en Drôme, Ardèche avec les taux français
O : nombre de cas de leucémies aiguës observés au CHV, **E** : nombre de cas de leucémies aiguës attendus en Drôme-Ardèche

Nous observons des effectifs relativement proches pour les LA survenant chez les plus de 65 ans. Pour les tranches d'âge plus jeunes, les taux observés sont nettement plus faibles que les taux attendus.

2. REPARTITION SELON LE TYPE DE LEUCEMIES AIGUES

Les cas de leucémies aiguës se répartissent comme suit selon la lignée d'origine des blastes.

LAM	LAL	LA avec ambiguïté de lignée
129	23	4

Tableau 13 : Nombre de cas de leucémies aiguës selon la lignée d'origine des blastes
LAM : leucémie aigue myéloïde, **LAL** : leucémie aiguë lymphoïde, **LA** : leucémie aiguë

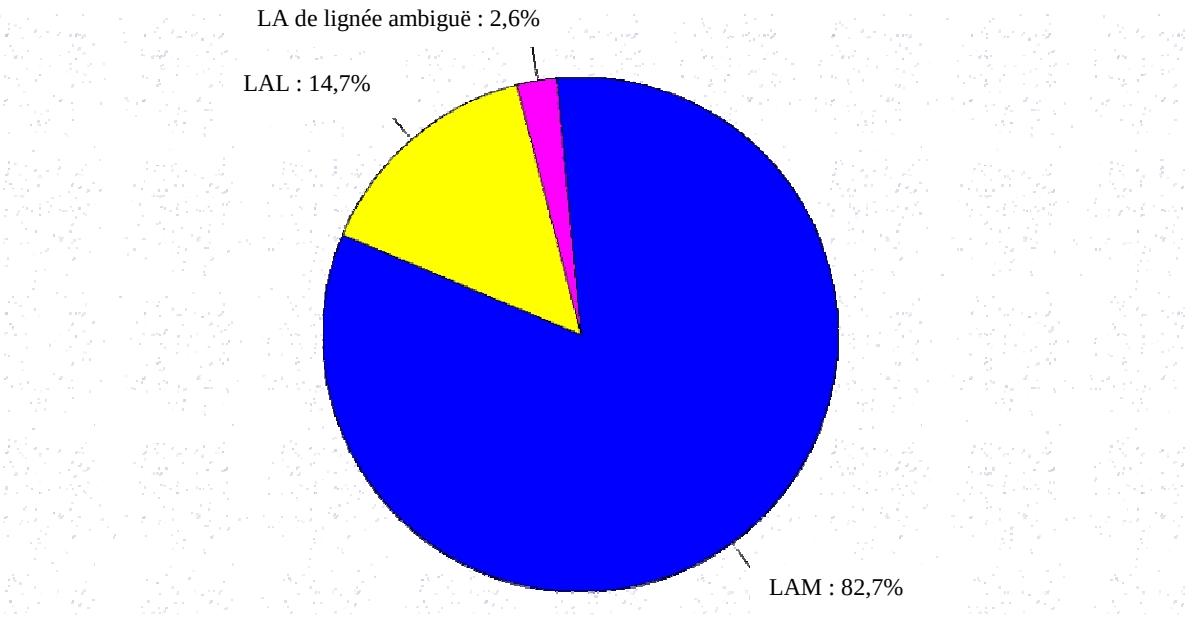


Figure 22 : Répartition des cas de leucémies aiguës selon la lignée d'origine des blastes

L'augmentation suspectée de nouveaux cas de LA sur les 3 dernières années est relative à une recrudescence plus importante des LA de la lignée myéloïde.

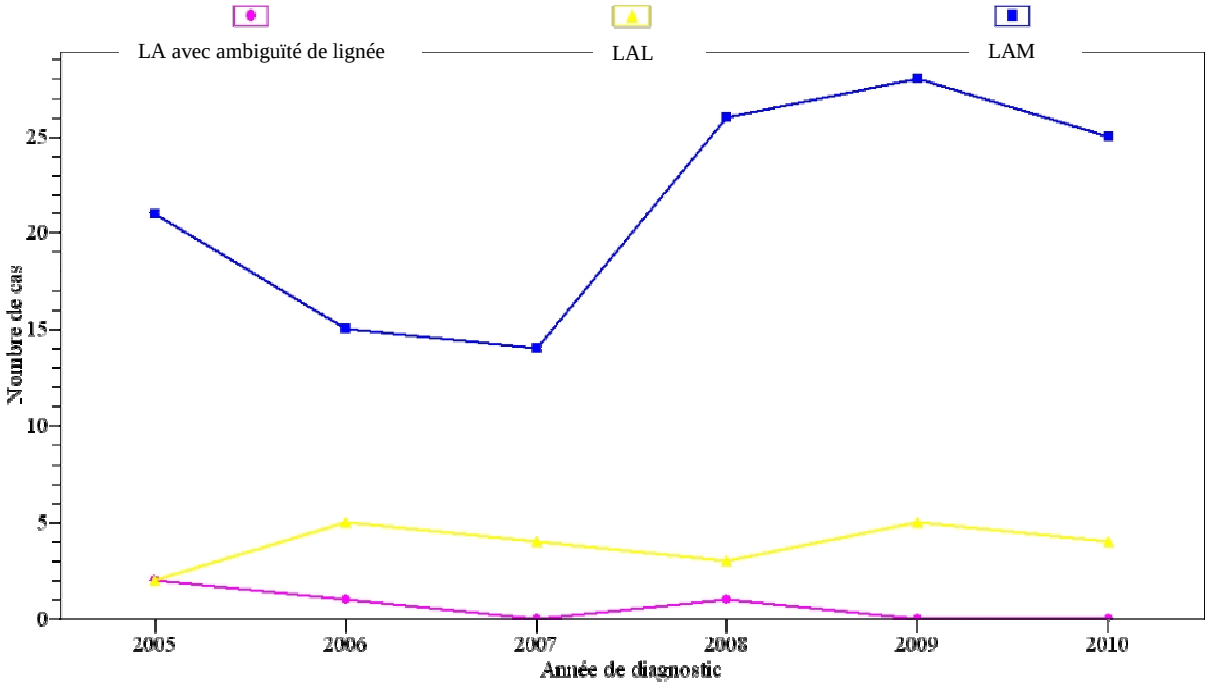


Figure 23 : Répartition des cas de leucémies aiguës par année de diagnostic selon la lignée d'origine des blastes

L'âge médian de survenue des LAM, des LAL et des LA de lignée ambiguë figure dans le tableau 14.

	Age médian	25e percentile	75e percentile
LAM	75	62	81
LAL	16	4	27
LA de lignée ambiguë	78	70	83

Tableau 14 : Age médian des leucémies aiguës selon le type cytologique et immunophénotypique

L'âge médian au diagnostic est plus élevé pour les LAM que pour les LAL (p<0,001). Le *sex ratio* en faveur du sexe masculin est plus marqué pour les LAL (1,88) que pour les LAM (1,22).

2.1. LES LEUCEMIES AIGUES MYELOIDES

129 cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM) ont été recensés au CH de Valence entre 2005 et 2010. Les LAM représentent respectivement 91 % et 97 % des LA chez les plus de 15 ans et chez les patients âgés de plus de 72 ans.

Les 129 cas de LAM se répartissent comme suit en fonction de la classification cytologique FAB.

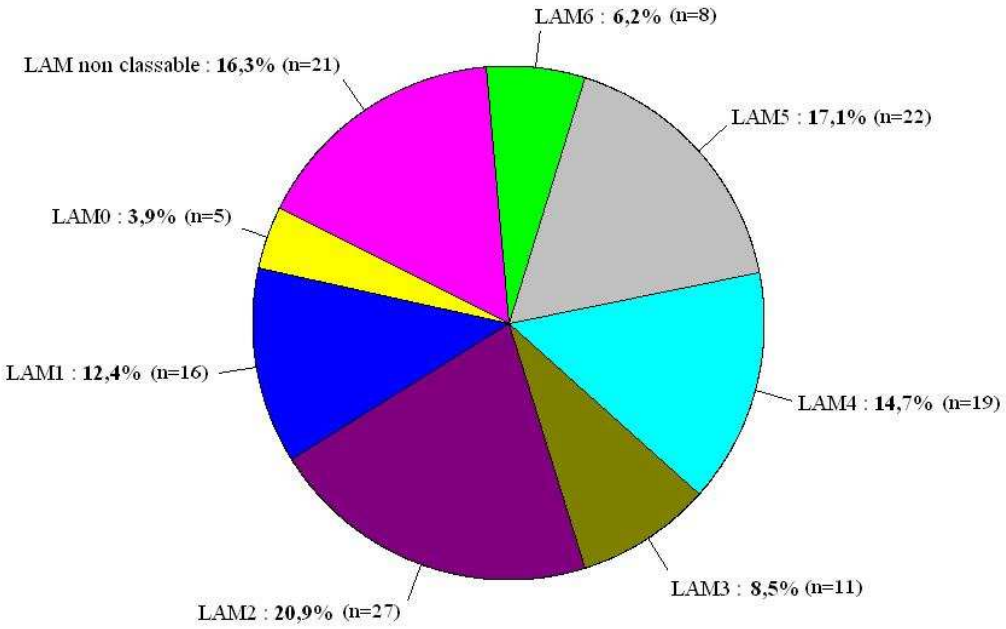


Figure 24 : Répartition des leucémies aiguës myéloïdes selon la classification FAB

Les M2 représentent la majorité des cas de LAM. Aucune LAM7 n'est recensée. La catégorie de LAM non classable correspond à plusieurs cas de figures :

- leucémie aiguë myéloïde secondaire ayant des signes de dysmyélopoïèse importants ne permettant pas de la classer cytologiquement
- cas où le myélogramme n'a pas été réalisé car le patient était trop âgé

Lors de ces deux dernières situations, le diagnostic de LAM a néanmoins été établi avec le taux de blastes dans le sang et les données immunophénotypiques.

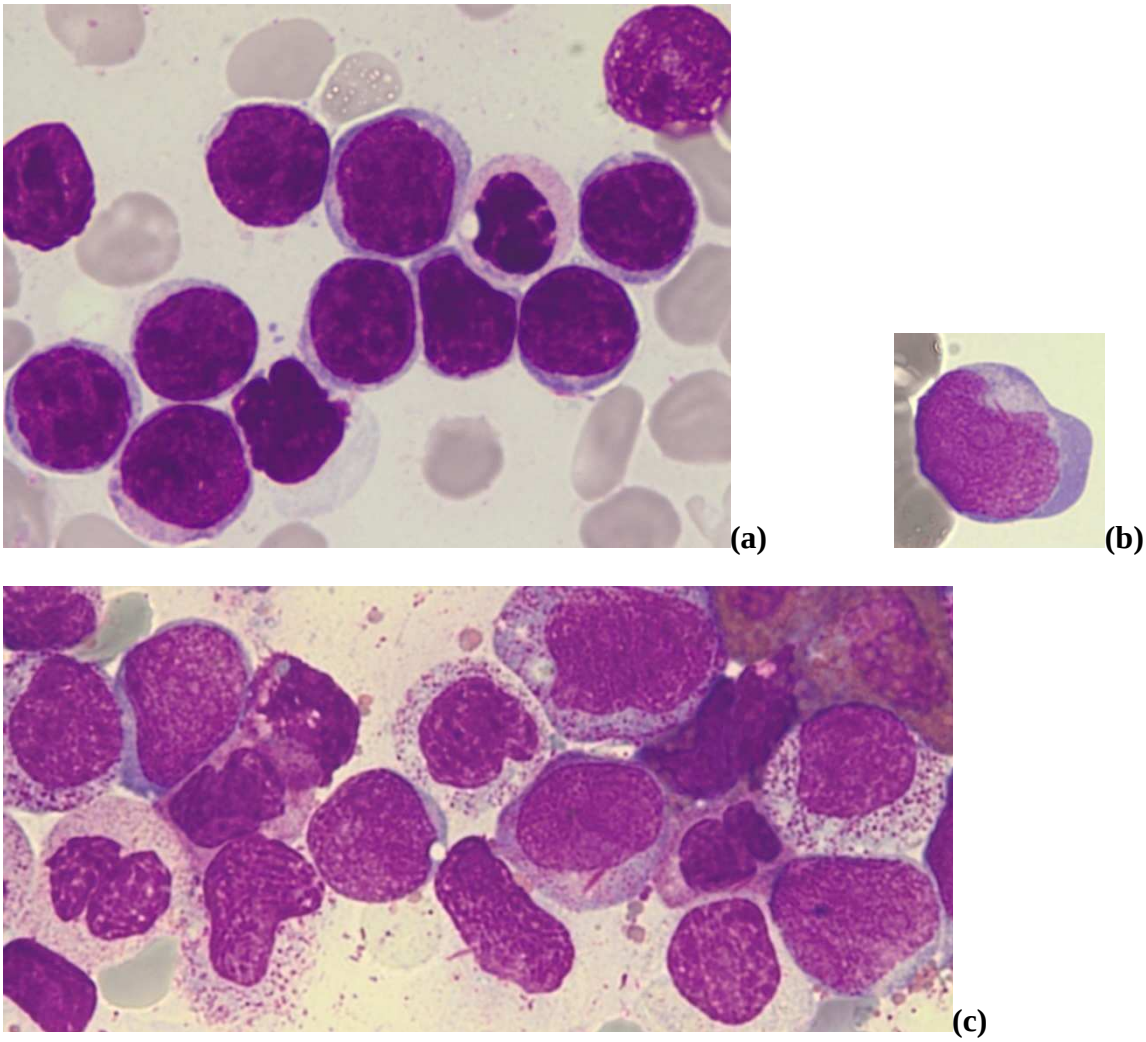


Figure 25 : Exemples de blastes de LAM. (a) M0 chez un homme de 82 ans : blastes dans le sang, **(b)** et **(c)** M2 à t(8;21) chez une femme de 46 ans : blaste à corps d'Auer piqué dans le noyau dans le sang, blastes parmi des éléments granuleux dans la moelle

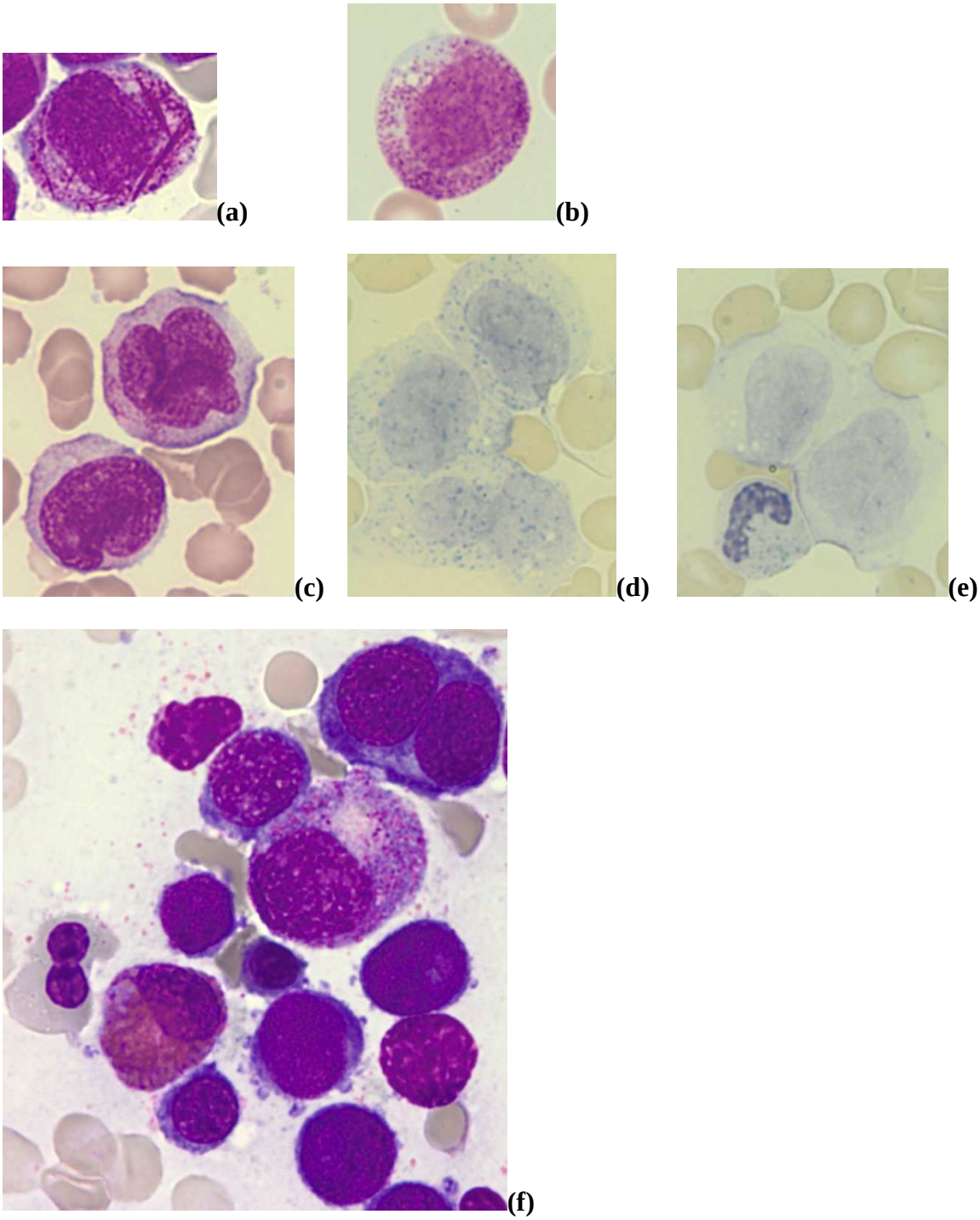


Figure 26 : Exemples de blastes de LAM. (a) M3 chez un homme de 20 ans : un blaste dans la moelle, **(b)** M4eo chez une femme de 22 ans : un blaste dans le sang, **(c)**, **(d)** et **(e)** M5 chez un homme de 74 ans : blastes dans le sang, **(f)** M6 chez un homme de 79 ans : blastes, dysérythropoïèse dans la moelle

2.2. LES LEUCEMIES AIGUES LYMPHOÏDES

23 cas de leucémies aiguës lymphoïdes (LAL) ont été recensés au CH de Valence entre 2005 et 2010. La LAL est beaucoup plus fréquente chez les enfants. Elle concerne 92 %

des enfants de moins de 15 ans. Parmi les 23 cas de LAL, 74 % (n=17) sont de type B et 26 % (n=6) de type T. Les LAL-B surviennent beaucoup plus souvent chez les enfants en bas âge que les LAL-T. La médiane d'âge au diagnostic des LAL-B est de 13 ans [4-54] alors qu'elle est de 17,5 ans [14-19] pour les LAL-T. Une seule LAL-T sur 6 est diagnostiquée chez un enfant de moins de 14 ans.

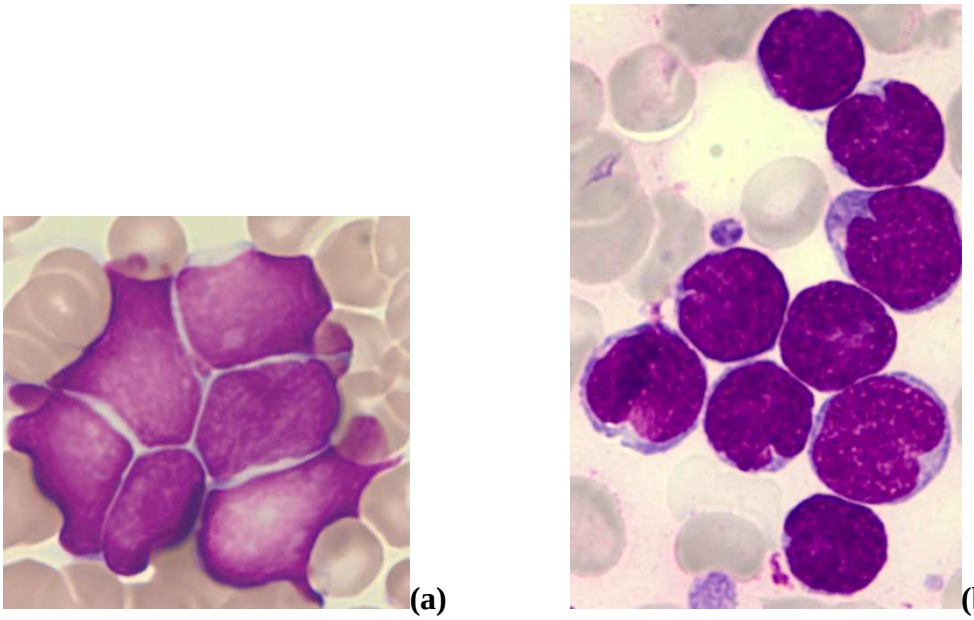


Figure 27 : Exemples de blastes de LAL (a) LAL-B chez un enfant de 4 ans : blastes dans le sang, **(b)** LAL-T chez un homme de 19 ans : blastes dans la moelle

2.3. LES LEUCEMIES AIGUËS DE LIGNEE AMBIGUË

4 cas de LA de lignée ambiguë ont été recensés au CH de Valence entre 2005 et 2010. Les 4 patients sont des femmes. Ces LA de lignée ambiguë ont un phénotype mixte lymphoïde B et myéloïde. Les résultats de l'immunophénotypage des 4 patients atteints de LA biphénotypique figurent dans le tableau 15.

Cas n°	Marqueurs lymphoïdes B	Marqueurs myéloïdes
18	cCD22+, CD19+	CD13+, CD15+
95	CD20+, cCD79a+	MPO+, CD13+
112	CD10+, cCD79a+	CD11c+, CD13+, CD33+, CD16+
142	CD19+	CD13+, CD117+, CD15+

Tableau 15 : Résultats d'immunophénotypage obtenus pour les marqueurs lymphoïdes B et myéloïdes des LA de lignée ambiguë

Ces LA sont classées en LA biphénotypiques selon le calcul du score EGIL, mais ne requièrent pas les critères phénotypiques des LA de phénotype mixte selon l'OMS 2008.

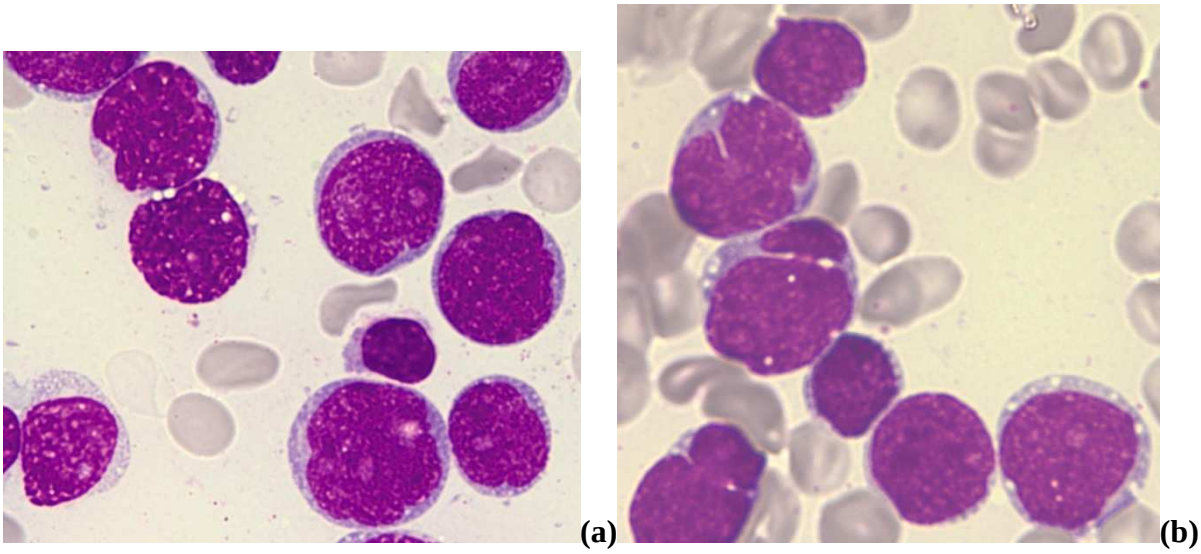


Figure 28 : Exemples de blastes de LA de lignée ambiguë. (a) et **(b)** Patiente de 83 ans **:** blastes de lignée biphénotypique dans la moelle

3. MYELOGRAMME AU DIAGNOSTIC

L'infiltration blastique médiane au niveau médullaire est de 79 %, la moyenne est de 67 %, le minimum est de 15 % et le maximum de 100 %. Pour 4 cas, le taux de blastes médullaires au diagnostic était inférieur au seuil de 20 %, le diagnostic de LA a donc été porté devant la blastémie supérieure à 20 %.

4. ETUDE DU CARYOTYPE MEDULLAIRE

4.1. CYTOGENETIQUE CONVENTIONNELLE

Certaines anomalies caryotypiques spécifiques constituent des marqueurs dont la valeur est à la fois diagnostique et pronostique. Les anomalies chromosomiques sont divisées en deux groupes selon qu'elles touchent le nombre ou la structure des chromosomes. Les anomalies de nombre correspondent à un nombre de chromosome différent de 46. Dans cette catégorie sont regroupées les hypodiploïdies dont les monosomies et les hyperdiploïdies dont les trisomies. Les anomalies de structure se traduisent par des réarrangements structuraux des

chromosomes parmi lesquels se trouvent des translocations, des délétions, des inversions et des duplications.

Sur les 156 cas de LA, 53 % (n=82) des caryotypes réalisés au diagnostic ont été obtenus. Le caryotype est anormal dans 55 % (n=45) des cas, normal pour 38 % (n=31) et il n'y a pas de pousse pour 7 % (n=6). Pour 74 cas, l'étude cytogénétique n'a pas été réalisée ou n'a pas été obtenue. Chez les patients âgés de plus de 72 ans, le caryotype médullaire n'a pas été effectué dans 74 % des cas.

Parmi les caryotypes anormaux de LAM, 9 sont complexes. Un caryotype complexe est défini le plus souvent par la présence de trois anomalies clonales ou plus. Ces 14 caryotypes complexes comportent pour la plupart à la fois des anomalies de nombre et de structure. Ils sont répartis dans les catégories suivantes en fonction de leurs anomalies prépondérantes.

4.1.1. ANOMALIES DE NOMBRE

44 % (n=20) des caryotypes anormaux présentent des anomalies de nombre. 85 % (n=17) de ces anomalies sont des hyperdiploïdies. 7 caryotypes hyperdiploïdes sont associés à des anomalies de structures.

La trisomie 8 est la plus commune des anomalies de nombre dans la LAM. Nous l'avons retrouvée dans 4 cas de LAM et dans 2 cas de LAL. La trisomie 21, la plus fréquente des trisomies dans les LAL est recensée dans 6 cas de LA dont 4 LAL. 6 caryotypes présentent une hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes (51-65 chromosomes). Parmi ces 6 LA, 5 sont des LAL-B. Une near-tétraploïdie à 84 chromosomes est diagnostiquée dans une LAL-B d'un patient de 72 ans. 4 délétions 5q, dont 3 au sein d'un caryotype complexe, facteur de mauvais pronostic, sont mentionnées dans des LAM. Une monosomie 7 ou une délétion 7q est observée dans 3 cas de LAM, dont 2 secondaires.

4.1.2. ANOMALIES DE STRUCTURE

Des anomalies de structure sont retrouvées dans 56 % des caryotypes médullaires anormaux (n=25) dont 1 cas est associé à une monosomie et une trisomie.

La translocation (8;21) décrite comme la translocation la plus commune des LAM en association avec le sous-type spécifique M2, n'est retrouvée que dans 2 cas de LAM, une

LAM2 et une LAM1. La translocation t(15;17), considérée comme très spécifique de la LAM3, est retrouvée dans 100 % des cas (6 cas) de LAM3 pour lesquels le caryotype a été obtenu. Parmi ces 6 t(15;17), une translocation variante est identifiée pour une LA induite par un traitement par radiothérapie. Un remaniement du chromosome 16, pathognomonique de la LAM4 à éosinophile, est retrouvé dans 2 cas parmi les 19 cas de LAM4. La t(9;22), anomalie habituellement observée dans la LMC, est mentionnée dans 4 caryotypes médullaires anormaux dont 3 cas de LAM et dans 1 cas de LAL. Une translocation impliquant la bande 11q23 est constatée dans un seul cas.

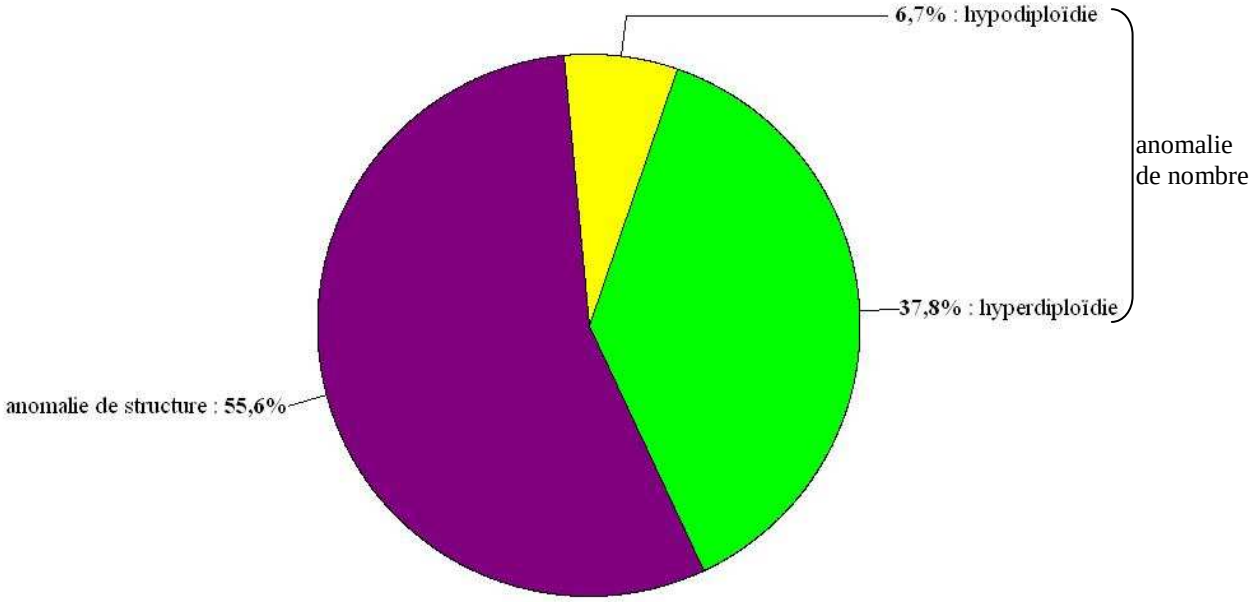


Figure 29 : Répartition des caryotypes anormaux

4.2. CYTOGENETIQUE MOLECULAIRE

Des résultats de biologie moléculaire ont été recensés pour 54 cas (35 % des LA étudiées). Près de la moitié (26 cas) présentent au moins un réarrangement moléculaire. 11 patients comportent plusieurs anomalies moléculaires.

Type de réarrangement		Nombre de cas	Caryotype associé si spécifique	Type de leucémie
Gène de fusion	*PML-RARα*	4	t(15 ;17)	LAM3
	BRC-ABL	3	t(9 ;22)	LAM dont 1 secondaire à LMC
	AML1-ETO	2	t(8 ;21)	1 LAM1, 1 LAM2
	MLL	4	1 t(9;11)(p22;q23) 3 caryotypes normaux	
Mutation	*CEBPA*	2	normal	
	WT1	11		
	FLT3- ITD	5		
	FLT3-TKD	1		
	c-MYC	1	trisomie 8	LAL-T
	EVI-1	2	inv3	

Tableau 16 : Répartition des anomalies moléculaires

Les mutations les plus fréquentes sont la mutation du gène *WT1* présente dans 11 LA dont 10 myéloïdes, les mutations impliquant le gène *FLT3*, les gènes de fusion *PML-RARα* associé à la t(15;17) dans la leucémie aiguë promyélocytaire, et *BCR-ABL* produit de la t(9;22). 2 cas de transcrits *AML1-ETO* sont associés à la t(8;21). Les 4 réarrangements *MLL* observés sont associés pour l'un au remaniement 11q23 comme décrit dans la classification OMS, et pour les autres à un caryotype normal. Les 2 LA à mutations *CEBPA* ont un caryotype normal.

Malgré les différences des anomalies caryotypiques et moléculaires, l'étude ne montre pas de différence significative selon l'âge, le type de LA et le mode de survenue.

A l'aide des résultats des études cytogénétiques, nous avons pu regrouper les LA selon la classification OMS 2008. Nous n'avons pu appliquer la classification OMS pour 53 patients en l'absence de caryotype et d'analyse de biologie moléculaire.

Entités de classification OMS 2008	Nombre de cas
LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1-RUNX1T1	2
LAM avec t(15;17) (q22;q12) ; PML-RARA	5
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16 ;16)(p13.1q22) ; CBFB-MYH11	2
LAM avec t(9;11)(p22;q23) ; MLLT3-MLL	0
LAM avec inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; RPN1-EVI1	1
LAM avec mutation CEBPA	2
LAM avec mutation NPM1	0
LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies	31
LAM post chimiothérapie	22
LAM sans spécification particulière	18
Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B avec anomalies cytogénétiques récurrentes	11
Leucémie aiguë/lymphome lymphoblastique B sans autre spécification	3
Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique T	6

Tableau 17 : Répartition des LA selon la classification OMS 2008

L'entité «LAM post chimiothérapie» comprend les LAM thérapie-induites par les agents cytotoxiques cités dans le tableau 8.

5. REPARTITION SELON LE MODE DE SURVENUE

Parmi les 156 leucémies aiguës recensées, 56 % (87 cas) sont *de novo*, 22 % (35 cas) secondaires à une autre hémopathie et 14 % (22 cas) induites par la prise en charge thérapeutique d'une autre pathologie tumorale. Nous n'avons pas pu établir le mode de survenue pour 12 LA. Parmi ces 12 cas, 4 dossiers ne mentionnaient pas d'information sur les antécédents personnels du patient et 8 autres ayant un antécédent de tumeur solide ne mentionnaient pas le type de prise en charge thérapeutique. On ne retrouve pas de différence significative selon le sexe. Un seul cas de LA secondaire est retrouvé chez les patients de moins de 50 ans. La médiane d'âge de survenue des LA secondaires est de 75 ans [68-81]. L'âge médian de survenue de LA est plus élevé pour les LA secondaires que pour les LA *de novo* ($p<0,001$). Parmi les LA secondaires, une seule LA est lymphoïde, elle est secondaire à une LMMC et un cancer du colon.

5.1. ANTECEDENTS PERSONNELS DE CANCER

65 patients présentaient des antécédents personnels de tumeur solide et/ou d'hémopathie. 32 patients avaient un antécédent d'hémopathie, 24 un antécédent de tumeur solide et 9 patients ont présenté une hémopathie et un cancer solide avant la survenue de LA. Pour présenter la nature des tumeurs, nous avons décidé de répartir le groupe «hémopathie+cancer solide» parmi les groupes «hémopathie» et «tumeur solide» respectivement.

Parmi les hémopathies malignes, nous avons retrouvé 23 syndromes myélodysplasiques (SMD) (55 %), 9 syndromes myéloprolifératifs (SMP) (21 %), 2 SMD/SMP (5 %), 4 lymphomes non hodgkiniens (10 %), 3 myélomes (7 %) et 1 mastocytose. Ces syndromes myélodysplasiques sont pour 39 % des anémies réfractaires avec excès de blastes (AREB), 22 % des leucémies myélo-monocytaires chroniques (LMMC), 13 % des anémies réfractaires avec sidéroblastes en couronne (ARSI), 9 % des cytopénies réfractaires, 9 % des AR (anémie réfractaire simple), et 2 cas sont des SMD non précisés. Leur répartition est détaillée dans le tableau 18. Les 9 syndromes myéloprolifératifs, quant à eux, se répartissent en 5 thrombocytémies essentielles (TE), 2 leucémies myéloïdes chroniques (LMC), 1 splénomégalie myéloïde et 1 SMP non précisé. La répartition des antécédents de SMD ou SMP est pratiquement la même pour les hommes et pour les femmes. Le délai médian de survenue des LA secondaires après un syndrome myélodysplasique est de 2 ans (calculé sur 23 cas), après un syndrome myéloprolifératif il est de 1 an et 7 mois (calculé sur 9 cas).

La nature des tumeurs solides figure dans le tableau 18. Les origines les plus fréquentes de ces néoplasies sont mammaires (24 %), prostatiques (21 %) et colorectales (11 %).

Types de cancers		Nombre de cas	
Syndromes myélodysplasiques	AREB	9	23
	ARSI	3	
	Cytopénie réfractaire	2	
	AR simple	2	
	SMD non précisé	2	
	LMMC	5	
SMD/SMP		2	
Syndromes myéloprolifératifs	TE	5	9
	LMC	2	
	SMC	1	
	SMP np	1	
Autres hémopathies	Lymphome	4	
	Myélome	3	
	Mastocytose	1	
Cancers solides	Sein	9	
	Prostate	8	
	Colon-rectum	4	
	SNC	2	
	Utérus	2	
	Vessie	2	
	Autres	11	
ATCD de cancer non précisé		4	

Tableau 18 : Répartition des leucémies aiguës secondaires selon les antécédents en nombre de cas

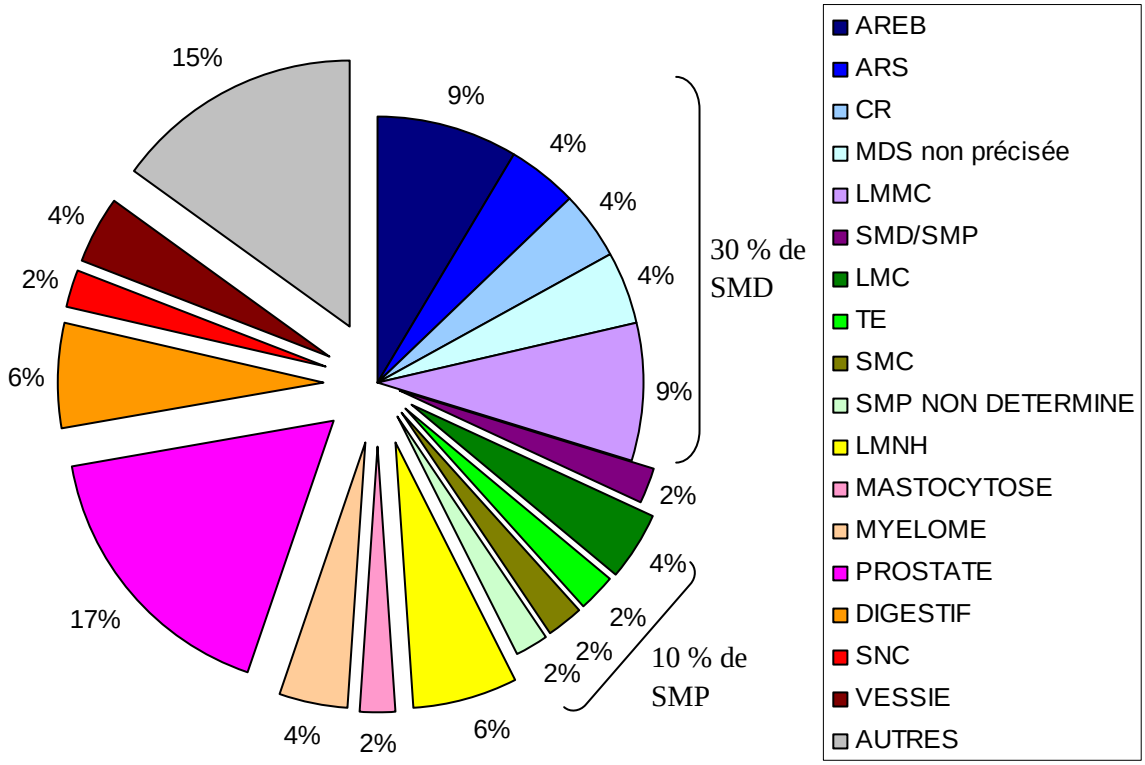


Figure 30 : Diagramme de la répartition des antécédents personnels de cancers chez les hommes

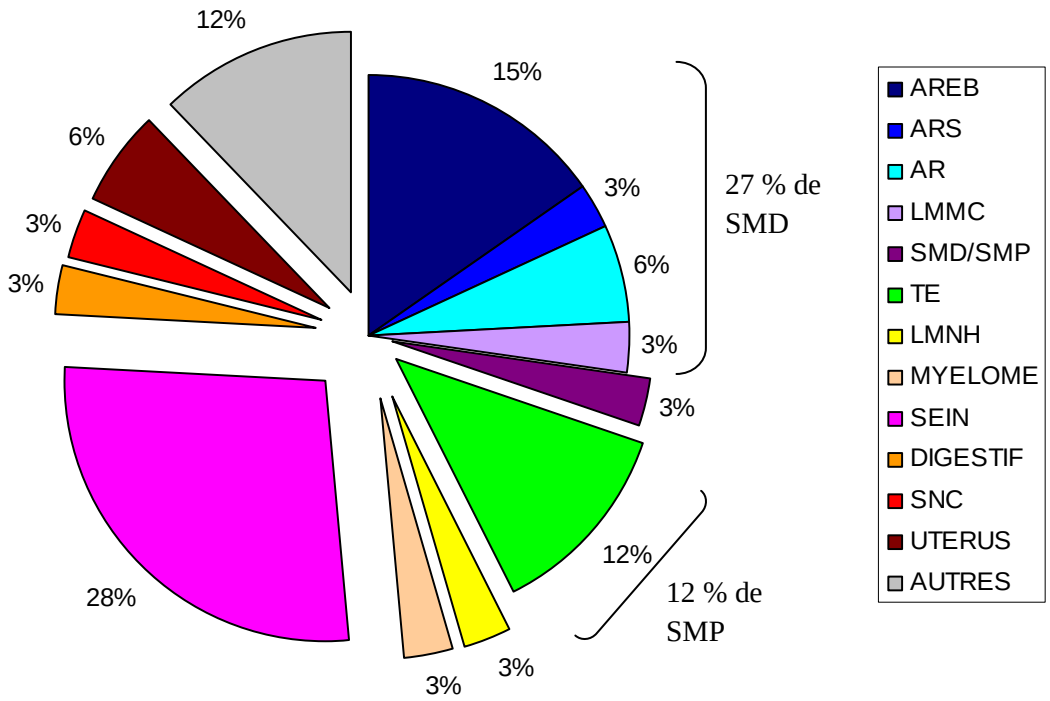


Figure 31 : Diagramme de la répartition des antécédents personnels de cancers chez les femmes

5.2. LEUCEMIES AIGUËS INDUITES PAR UN TRAITEMENT

Sur les 65 patients présentant des antécédents personnels de cancer, nous avons obtenu des renseignements sur le type de prise en charge thérapeutique pour 46 cas. Dans 22 cas, l'utilisation d'une radiothérapie et/ou d'une chimiothérapie cytotoxique a été mentionnée et mise en cause dans la survenue de la leucémie aiguë. Ces LA sont survenues majoritairement après traitement par radiothérapie.

Types de traitements anticancéreux	Nombre de cas
Radiothérapie	15
Agent alkylant	6
Antimitotiques (vincristine et adryamicine)	1
Autres traitements anticancéreux	24

Tableau 19 : Types de traitements anticancéreux chez les patients ayant eu un antécédent de cancer traité

Les agents alkylants mentionnés sont le chloraminophène et le cyclophosphamide utilisés dans le cadre de 3 lymphomes malins non hodgkiniens et 1 cancer du sein, et l'oxaliplatine pour le traitement de 2 cancers digestifs. La patiente traitée par protocole FNC (5-fluoro-uracile, novantrone, cyclophosphamide) dans la prise en charge d'un cancer du sein, a également eu des séances de radiothérapie. Ces LA post-thérapeutiques sont toutes myéloïdes. Elles représentent ainsi 17 % des LAM. Ces 22 LAM thérapie-induites sont survenues environ 6 ans (médiane = 6,1 ans [3-14]) après la prise en charge des néoplasies primaires. Les 24 autres patients ayant eu un cancer primaire ont été traités soit par chirurgie soit par un agent chimique non impliqué dans les LA thérapie-induites, définies par l'OMS [41].

Les LAM sont plus fréquemment induites par un traitement que les LAL (37,0 % versus 4,5 %, p=0,003).

6. EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES

6.1. REPARTITION GEOGRAPHIQUE DE LA POPULATION

Dans notre étude, la population est répartie en deux zones géographiques d'habitation qui sont d'une part les zones urbaines regroupant l'agglomération valentinoise et les autres villes de Drôme et d'Ardèche, et d'autre part les zones rurales.

	Zone Urbaine		**Zone Rurale**	
	Nombre	%	Nombre	%
Drôme	81	75 %	28	25 %
Ardèche	29	62 %	18	38 %
Total	110	71 %	46	29 %

Tableau 20 : Répartition par subdivisions géographiques des cas de leucémies aiguës diagnostiquées au CHV de 2005 à 2010

6.2. EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES

Parmi les 144 cas adultes (> 15 ans), l'activité professionnelle est renseignée pour 83 patients (58 % des cas). La catégorie «professions autres» est la plus fréquente des groupes de professions rapportés. La distribution de ces 83 professions regroupées par catégorie est exposée dans la figure 32.

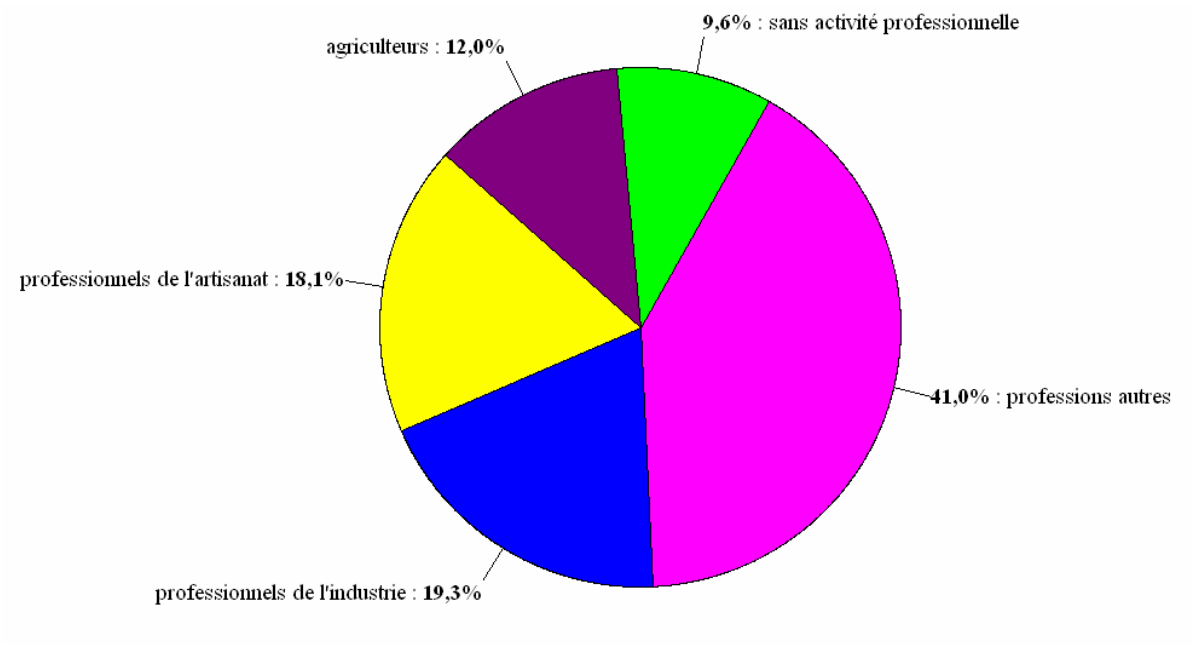


Figure 32 : Répartition des activités professionnelles de 83 cas de LA de l'adulte

Les 8 patients «sans activité professionnelle» correspondent à 3 étudiants, 5 mères au foyer dont 4 qui n'ont jamais exercé de profession et une femme qui a travaillé dans l'industrie du textile pendant 9 ans sur la totalité de sa vie professionnelle. Les agriculteurs et les professionnels de l'artisanat étaient pour la plupart des hommes. 8 agriculteurs sur 10 sont des hommes et le ratio homme/femme de la catégorie «professionnels de l'artisanat» est de 6,5.

A partir des professions et de la commune de résidence des patients, nous avons extrapolé l'exposition potentielle à des facteurs de risque. Nous avons estimé que les agriculteurs sont potentiellement exposés à des pesticides et que les professionnels de l'artisanat et de l'industrie sont potentiellement exposés à des solvants ou d'autres substances chimiques, ou encore à la radioactivité. Nous avons recueilli le risque d'expositions professionnelles et/ou environnementales pour 104 patients. 54 patients ont été exposés à des substances chimiques ou à des radiations ionisantes. Les radiations ionisantes émises par le radon présent dans les habitations ou par la proximité d'un site industriel nucléaire représentent l'exposition la plus fréquente.

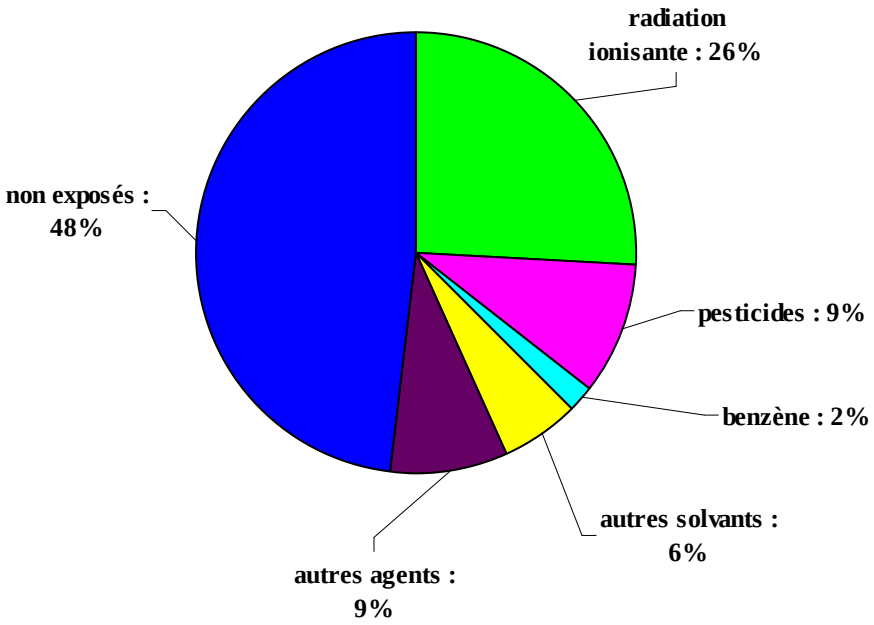


Figure 33 : Répartition des expositions professionnelles et environnementales de 104 patients

La distribution des LA par catégorie d'exposition professionnelle et environnementale selon le sexe et le type de LA est détaillée dans le tableau 21.

	Leucémie aiguë			**Sexe**	
	Total LA n= 104	**LAM n= 83 (%)**	**LAL n = 20 (%)**	**Homme n = 65 (%)**	**Femmes n = 39 (%)**
Radiations ionisantes	27	21 (77,8)	6 (22,2)	19 (70,4)	8 (29,6)
Pesticides	10	9 (100)	0 (0)	8 (80)	2 (20)
Benzène	2	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0 (0)
Autres solvants	6	5 (83,3)	1 (16,7)	5 (83,3)	1 (16,7)
Autres agents	9	9 (100)	0 (0)	7 (77,8)	2 (22,2)
Non exposés	50	37 (74)	13 (26)	24 (48)	26 (52)

Tableau 21 : Expositions professionnelles et environnementales de 104 cas de LA

Un sujet exposé aux pesticides a déclaré une LA de lignée ambiguë. Les sujets exposés à d'autres solvants que le benzène sont 4 menuisiers en contact avec des colles et de l'acétone, 1 mécanicien de véhicules agricoles exposé à des hydrocarbures aromatiques et 1 technicienne de surface. Les professionnels exposés à d'autres agents à potentiel cancérigène sont 4 ouvriers du textile pouvant être en contact avec le formaldéhyde,

2 bijoutiers exposés à du trichloroéthylène et différents acides, 1 conducteur de poids lourd exposé à des gaz, 1 agent en contact avec de l'amiante dans le cadre de la fabrication de plaquettes de frein, et 1 professionnel de la métallurgie. Parmi les 27 patients exposés aux radiations ionisantes, deux patients étaient exposés à la radioactivité du fait de leur activité professionnelle.

Les hommes sont significativement plus exposés à des facteurs de risque professionnels et environnementaux que les femmes (p = 0,003, test du Chi2 non corrigé).

Une cartographie des cas pour chaque département a été établie avec la localisation des expositions environnementales. Les fonds de cartes proviennent de la préfecture de la Drôme et de la direction départementale de l'équipement et de l'agriculture d'Ardèche. Le zonage du risque nucléaire est réalisé par IRMa 2010 (source : Préfectures 2010) [87]. Les données d'activité volumique du radon proviennent de la campagne nationale de mesure de la radioactivité naturelle réalisée par l'IRSN [61].

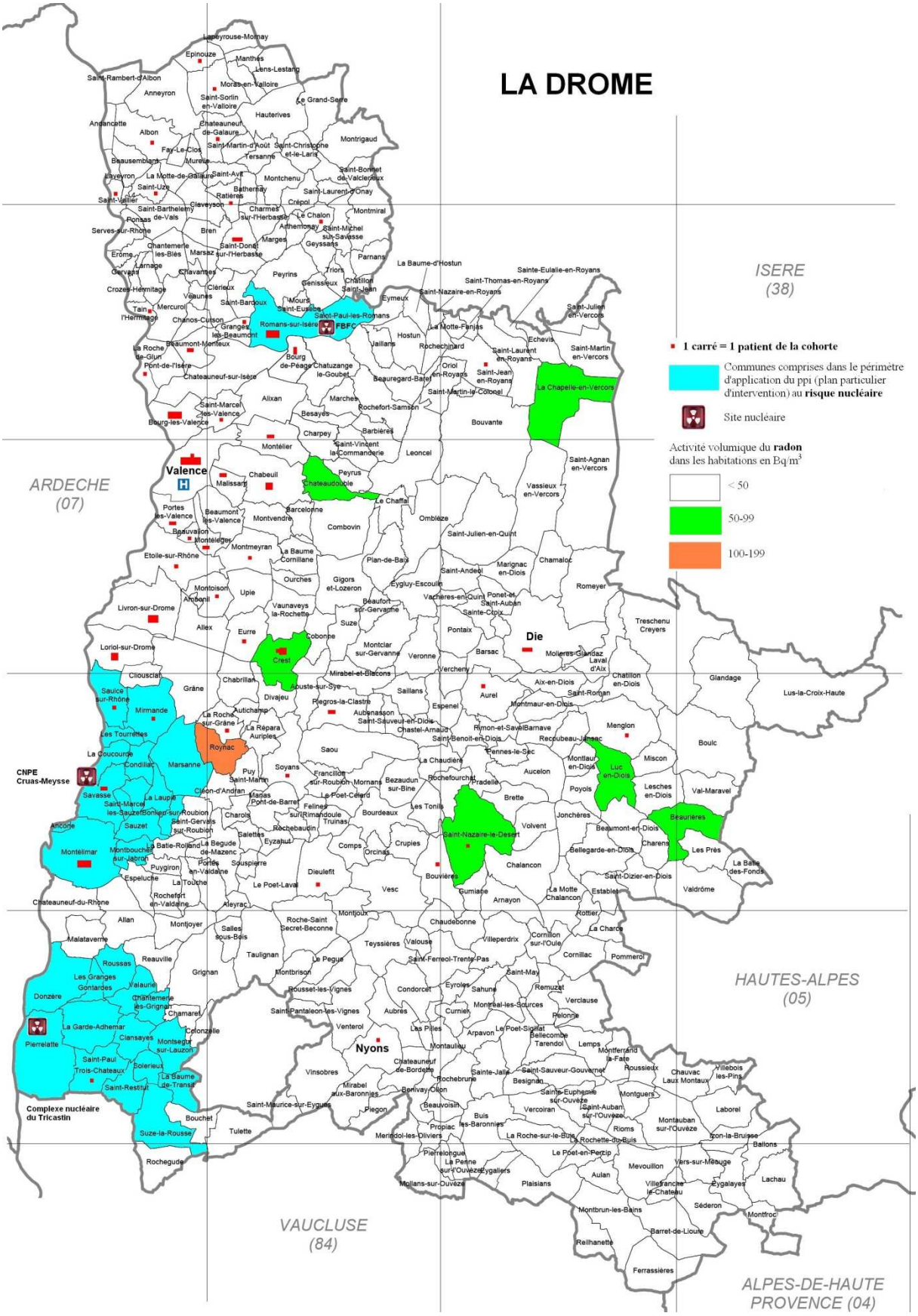


Figure 34 : Cartographie des cas de LA en Drôme et expositions environnementales

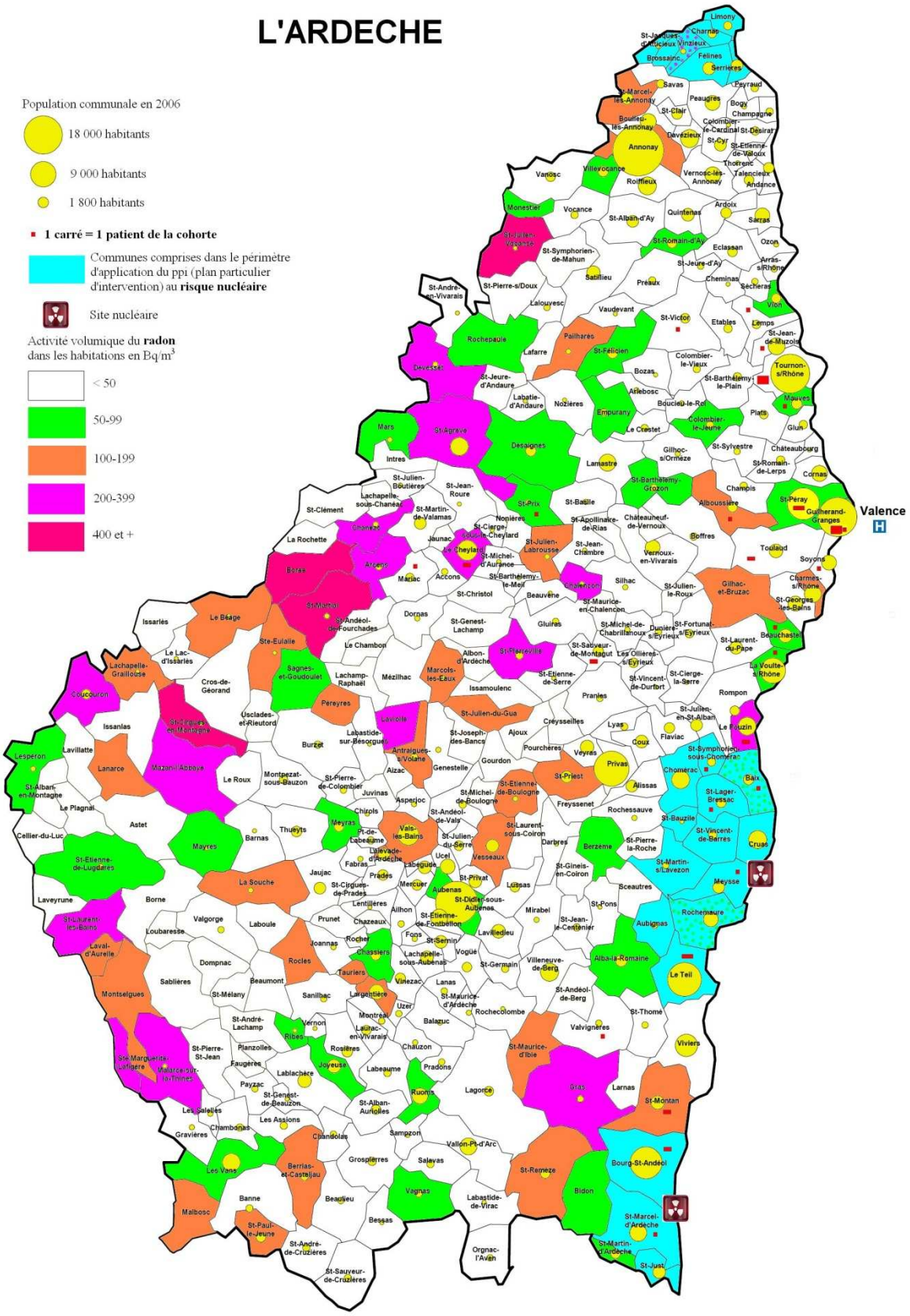


Figure 35 : Cartographie des cas de LA en Ardèche et expositions environnementales

Ces cartes ne montrent pas d'agrégat de leucémies aiguës sur les zones exposées aux radiations ionisantes.

Nous avons essayé de comparer les taux de nouveaux cas de LA dans les communes exposées aux radiations ionisantes (radon > 200 Bq/m^3 ou risque nucléaire) et le reste du territoire.

	Exposés aux radiations ionisantes	Non exposés
Nouveaux cas de LA entre 2005 et 2010	35 (0,031 %)	121 (0,018 %)
Personnes n'ayant pas déclaré de LA entre 2005 et 2010	107 941 (99,969 %)	699 089 (99,982 %)

Tableau 22 : Comparaison des effectifs exposés / non exposés aux radiations ionisantes

Le taux de nouvelles LA dans la population exposée au risque de radiations est de 0,0306 % (30,6 pour 100 000 habitants) contre 0,0176 % (17,6 pour 100 000 habitants) dans la population non exposée à ce risque. En émettant l'hypothèse que le taux de fuite est identique dans les deux groupes de populations, les personnes exposées aux radiations ionisantes naturelles ou habitant à proximité d'un site nucléaire ont 1,6 fois plus de risque (IC 95 % [1,10-2,35]) de déclarer une leucémie aiguë que les habitants non exposés (p=0,022, test de Fisher exact). Les deux types d'exposition au risque de rayonnements ionisants sont indépendants l'un de l'autre. Le nombre de nouveaux cas de LA est plus élevé à la fois dans les communes exposées à de forte concentration de radon, et dans les communes où est implanté un site nucléaire.

7. EVOLUTION CLINIQUE

Quatre catégories d'évolution ont été définies : rémission complète, rechute, en cours traitement et décès. La rémission complète est définie par un taux de blastes médullaires inférieur à 5 %. La rechute est définie par la réapparition de blastes dans la moelle à un taux supérieur ou égal à 5 % [94, 95]. La catégorie «en cours de traitement» s'applique aux patients en phase de traitement d'induction ou de consolidation. Pour 4 patients, nous ne disposons que des données au moment du diagnostic, aucun renseignement de suivi n'a pu

être obtenu. Ces patients perdus de vue ont été exclus de l'analyse de survie. Le tableau ci-dessous décrit la répartition de l'évolution clinique des 156 cas.

	Nombre de cas	Fréquence
En cours de traitement	20	12,8 %
Rémission complète	36	23,1 %
Rechute	7	4,5 %
Décès	89	57,1 %
Perdus de vue	4	2,5 %

Tableau 23 : Evolution des 156 patients de l'étude

2/3 des patients de moins de 15 ans sont en rémission complète contre 20 % chez les patients âgés de 15 ans et plus. Si l'on sépare la population en deux groupes d'âge (supérieur et inférieur à la médiane qui est de 72 ans), les patients âgés de moins de 72 ans ont des taux de rémission complète et de survie significativement meilleurs ($p<0,0001$). Le taux de décès chez les patients de 72 ans et plus atteint 79 %.

8. ANALYSE DE LA SURVIE

L'étude étant prospective sur l'année 2010, la survie à 1 an n'a pas pu être étudiée pour les LA diagnostiquées en 2010. L'étude de survie à 1 an a donc été réalisée sur 125 cas diagnostiqués entre 2005 et 2009. Le taux de survie observé pour ces cas est de 40,8 % à 1 an. L'étude de survie à 2 ans porte sur 110 cas de leucémies aiguës recensés entre 2005 et 2008. Le taux de survie à 2 ans est de 21,8 %.

La survie médiane globale est de 238 jours [142-416] soit 8 mois. La courbe suivante représente la survie globale en jours.

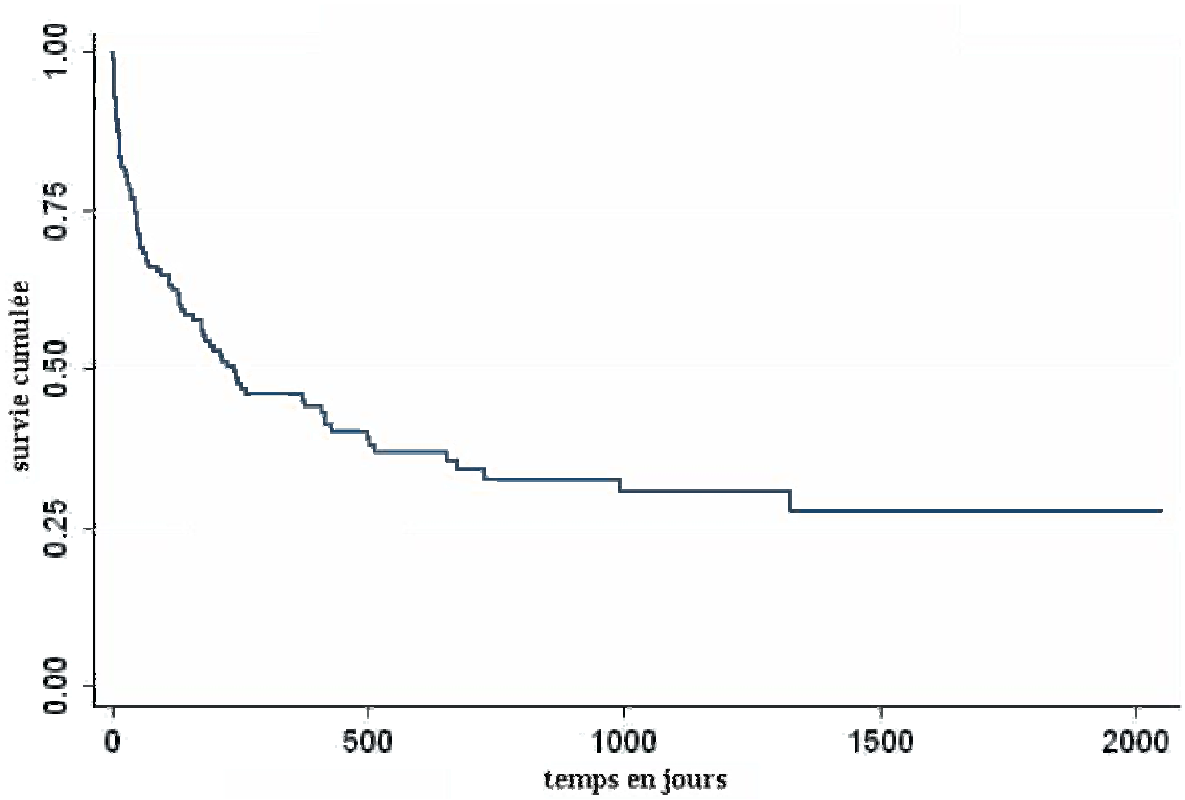


Figure 36 : Courbe de survie globale de la cohorte

La survie est significativement associée à l'âge du patient au moment du diagnostic. Pour chaque année d'augmentation de vie, le risque de décès est de 1,06 [1,04-1,08] fois plus que l'âge précédent (p<0,001). Les patients de moins de 60 ans ont un taux de survie à 1 an de 71 % contre 16 % pour les 60 ans et plus (p<0,001 test de Fisher exact). Les leucémies aiguës *de novo* sont de meilleur pronostic que les LA secondaires (p<0,001). La survie à 1 an des LA *de novo* est de 57,1 % contre 21,7 % pour les LA secondaires. La durée médiane de survie est plus longue chez les femmes : elle est de 503 jours pour 174 jours chez les hommes. Cependant l'analyse univariée ne permet de mettre en évidence de différence significative en fonction du sexe (p=0,08).

La survie des patients atteints de LAL est significativement plus longue que celle des LAM (p=0,001), ce qui est corrélé à l'âge des patients au diagnostic. Le taux de survie observé à 1 an est de 74 % dans les LAL contre seulement 37 % dans les LAM. L'étude du type cytologique FAB ne montre pas de différence significative de survie en fonction du type de LAM.

PARTIE 4

DISCUSSION

1. LE RECUEIL DES DONNEES A-T-IL ETE EXHAUSTIF ?

En épidémiologie, la stabilité temporelle du recrutement du nombre de nouveaux cas de malades pour une maladie donnée est importante pour déterminer l'exhaustivité des enregistrements. Ainsi, une augmentation ou une diminution du nombre de cas enregistrés en fonction du temps doit conduire à rechercher un problème d'exhaustivité avant de conclure à une réelle augmentation ou diminution de la fréquence de la maladie. De même, la répartition spatiale du recrutement doit nous amener à nous poser la question de l'exhaustivité.

La courbe de la répartition du nombre de cas de LA suivant l'année de diagnostic (figure 18) montre une progression du nombre de leucémies aiguës collectées entre 2005 et 2010. Ainsi, les années 2006 et 2007 ont un nombre de cas inférieur à celui des autres années. L'exhaustivité du recensement peut être mis en cause sur les premières années. L'augmentation du nombre de cas recensés au cours du temps pourrait s'expliquer par une augmentation de demande d'avis de diagnostic de LA de la part de laboratoires de biologie médicale privés ou publics d'Ardèche. Si nous observons la répartition des LA selon le département de résidence, l'effectif des patients ardéchois a plus que doublé à partir de 2008. Le graphique «type de LA – période» (figure 23) permet de préciser que ce sont les LA de lignée myéloïde qui ont tendance à augmenter à partir de 2008. Une réelle augmentation d'incidence des LA est possible mais ne peut être affirmée sans évaluer le taux de fuite vers d'autres CH avec précision. Ce taux est similaire au cours du temps, il est important du fait de la présence de trois CHU dans un rayon d'une centaine de kilomètres du territoire étudié. Nous pouvons supposer que le taux de fuite de LA de patients ardéchois est supérieur à celui de patients drômois car les demandes de diagnostics de LA effectuées dans les CH Ardéchois sont orientées vers d'autres CH que Valence (tels Lyon, Avignon, …).

La comparaison du nombre de nouvelles LA recensées avec les effectifs attendus calculés à partir des taux français montre une grande variation dans les catégories de moins de 65 ans. L'étude ne recense que les LA diagnostiquées au CH de Valence alors que les effectifs attendus correspondent à toutes les nouvelles LA de Drôme et d'Ardèche. Le taux de fuite des diagnostics des LA vers les autres établissements de santé de la région est sans doute plus important dans la population jeune que chez les plus de 65 ans. Les médecins orientent plus fréquemment vers un CHU un patient jeune atteint d'une LA qu'un patient âgé. L'urgence d'une prise en charge thérapeutique et la nécessité d'un traitement intensif dans une unité

spécialisée en sont deux raisons. Pour les catégories de plus de 65 ans, les effectifs observés sont à peu près semblables aux effectifs attendus, voire supérieurs. Même si le taux de fuite est moindre que pour les patients jeunes, nous pouvons émettre l'hypothèse d'une augmentation de l'incidence des LA chez les personnes âgées.

2. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES DES LEUCEMIES AIGUËS DIAGNOSTIQUEES AU CHV

Notre étude a recensé 156 cas de leucémies aiguës diagnostiquées au CH de Valence sur 6 ans. Plus de deux tiers des patients résident dans le département de la Drôme. Les patients ont un âge médian au diagnostic de 72 ans. Le rapport hommes/femmes est de 1,26.

Sur l'ensemble des LA recensées dans notre série, près de 83 % sont de lignée myéloïde. Chez les plus de 15 ans, les LAM représentent 89 % des LA. Ces proportions sont légèrement supérieures à celles décrites en Europe et aux Etats-Unis où les LAM représentent 70 à 75 % des LA tous âge confondus, et 75 à 80 % des LA chez l'adulte [96, 26]. Le registre des hémopathies de Basse-Normandie a rapporté 72 % de LAM sur l'ensemble des LA enregistrées [23]. La proportion plus importante de LAM dans notre étude peut s'expliquer par un recrutement incomplet des patients jeunes plus souvent atteints de LAL. L'âge médian des patients atteints de LAM au CH de Valence (75 ans) est similaire aux données du registre de la Gironde (72 ans) [97]. Cependant, la plupart des autres études épidémiologiques observent une médiane d'âge des LAM moins élevée, établie autour de 65 ans [26]. Aux Etats-Unis, la médiane d'âge est de 67 ans [96]. En Basse-Normandie, l'équipe de X. Troussard rapporte un âge moyen des LAM de 63 ans [23]. Parmi le groupe de LAM recensées au CHV, les hommes sont un peu plus souvent atteints (rapport H/F = 1,22), comme décrit dans la littérature [26, 23]. La répartition des cas de LAM selon la classification FAB est comparable aux données publiées. Dans notre étude, les M2 représentent la majorité (21 %) des cas de LAM, suivies des M5 et M4. Nous observons une différence de répartition entre les LAM *de novo* et les LA secondaires. Les LAM *de novo* sont majoritairement de type cytologique M2 puis M4, alors que 29 % des LA secondaires sont apparentés à des M5 FAB. Les différentes séries publiées rapportent une proportion de M2 variant de 10 à 40 % des LAM [98, 27, 13]. Les précédentes publications mentionnent une plus faible proportion de M5 que celle observée dans notre étude. La leucémie aiguë promyélocytaire ou M3 est

présente dans 8 % des cas de LAM diagnostiqués au CHV, ce qui est comparable avec ce qui est observé habituellement [27, 99]. La LAM7 est très rare, elle représente environ 2 % des LAM [98, 27]. Nous n'avons recensé aucun cas de M7 au CHV entre 2005 et 2010.

Parmi les 23 cas de LAL diagnostiqués au CH de Valence, les LAL-B sont majoritaires (74 %). La proportion des LAL chez les enfants de moins de 15 ans est plus importante : 92 % des LA diagnostiquées, dont 82 % de lignée B. Ces taux sont comparables aux données nationales et internationales [100]. En effet, chez les enfants de moins de 15 ans, les LAL représentent environ 80 % des cas de leucémie aiguë, et plus de 80 % d'entre elles sont des LAL-B, selon le registre national des hémopathies de l'enfant [33]. Dans notre étude, l'âge moyen des patients atteints de LAL est de 23 ans, celui du registre de Basse-Normandie est de 25 ans [23]. Le sexe masculin prédomine largement dans les LAL diagnostiquées au CHV. Nous observons près de 2 fois plus d'hommes atteints de LAL, alors que le *sex ratio* est de 0,95 dans la population générale des départements de la Drôme et de l'Ardèche. Cette prépondérance masculine dans le groupe des LAL est comparable aux données du registre des hémopathies de Basse-Normandie [23].

Les leucémies aiguës biphénotypiques sont rares, elles représentent 2 à 5 % des LA [28, 22]. Notre étude recense 2,5 % de LA de lignée ambiguë. Les patients atteints de LA de lignée ambiguë sont âgés en moyenne de 76 ans (médiane = 78 ans). Le *sex ratio* des LA de lignée ambiguë n'a pas été calculé en raison du faible nombre de cas.

2.1. LES LEUCEMIES AIGUËS SECONDAIRES

Dans notre étude, une importante proportion de leucémies aiguës secondaires est observée, soit induites par une thérapeutique anticancéreuse soit faisant suite à une hémopathie. Les LA secondaires représentent 40 % de la totalité des LA. Les leucémies aiguës survenant dans les suites d'une néoplasie traitée préexistante sont apparues avec les progrès réalisés dans la prise en charge des cancers. Elles sont en effet les complications à long terme des traitements cytotoxiques utilisés dans la pharmacopée anticancéreuse [101, 39, 102]. Dans notre étude, les néoplasies primaires traitées sont par ordre de fréquence décroissante d'origine mammaire, lymphomateuse et digestive. Dans les études menées par le groupe italien des maladies hématologiques malignes de l'adulte (GIMEMA) [102] et

l'université de Chicago [103], ces origines sont, en effet, rapportées comme étant les plus incriminées et ceci dans des proportions similaires.

En France, les principaux cancers sont diagnostiqués au niveau de la prostate, du sein et du colon [25]. Ces cancers étant les plus diagnostiqués, ils sont également les plus souvent traités. Les néoplasies prostatiques, première cause de cancer chez les hommes en France [25], étaient fréquemment retrouvées comme antécédent dans la cohorte (n=8), cependant les thérapeutiques de ces néoplasies étaient peu renseignées donc nous n'avons pu les classer en LA induites. Le cancer du poumon est la 4ème cause de cancer en France [25]. Notre étude ne retrouve aucun cas d'antécédent de cancer pulmonaire chez les patients. Les LA survenant suite au traitement d'une néoplasie pulmonaire sont peu documentées dans la littérature [102, 103, 104]. En effet ces observations sont rares dans les résultats du groupe GIMEMA [102]. Cette faible implication dans les LA induites peut être due au fait que le type de néoplasie pulmonaire le plus fréquent, le cancer épidermoïde, se traite le plus souvent de façon chirurgicale [105, 106]. Le mauvais pronostic des cancers du poumon peut également expliquer cette observation [106].

Durant la période d'étude, toutes les LA induites par la prise en charge thérapeutique d'une pathologie tumorale antérieure sont de lignée myéloïdes. Elles correspondent à 17 % des LAM diagnostiquées, ce qui est comparable au taux de 10-20 % évoqué dans la littérature [107, 40, 41]. Selon l'équipe suédoise de Mauritzson, 14 % des LAM sont induites [107]. Les LAL induites sont rares, aucune d'ailleurs n'a été recensée dans notre étude.

Les LAM secondaires à une hémopathie surviennent essentiellement à la suite d'une AREB. Notre étude rapporte néanmoins un taux important (13 %) d'anémie réfractaire sidéroblastique parmi les antécédents de myélodysplasies alors que la littérature mentionne une évolution en LA presque nulle des ARSI [108]. Le nombre absolu de cas (n=3) répertorié dans notre cohorte est réduit ; il est donc difficile d'interpréter ce résultat.

La médiane d'âge de survenue des LA secondaires recensées au CHV est significativement plus élevée que celle des LA *de novo* ($p<0,001$), différence comparable aux données publiées [107, 102]. Les femmes sont aussi touchées que les hommes par les LA induites (ratio H/F = 1). Le *sex ratio* est ainsi plus faible que celui observé pour les LA *de novo* et les LA secondaires à une hémopathie. Ceci s'explique par l'incidence élevée des cancers du sein, néoplasie très fréquemment traitée par radiothérapie et de bonne survie globale [102, 104], et par l'espérance de vie plus élevée des femmes [109]. Les LA post-

thérapeutiques recensées au CHV se manifestent 6 ans (médiane) après exposition au traitement mutagène. Les différentes publications décrivent deux groupes principaux selon le délai de survenue. La plupart des LA post-thérapeutiques surviennent 5 à 10 ans après une exposition à des agents alkylants et/ou à des radiations ionisantes [101, 39, 107, 102, 40, 41]. Mauritzson distingue les LA post-radiothérapie, au délai de survenue le plus long (médiane de 207 mois), des LA induites par alkylants seuls ou combinés à la radiothérapie (médiane de 63 mois) [107]. Ce groupe de LA induites est souvent associé à une perte de matériel génétique des chromosomes 5 et 7. La seconde catégorie a une courte période de latence, entre 1 et 5 ans, survient après une prise en charge thérapeutique par inhibiteurs de la topo-isomérase II et s'accompagne d'anomalies chromosomiques portant sur les régions 11q23, 21q22 [107, 41]. Ces délais de survenue relativement longs peuvent faire penser que les LA induites surviennent essentiellement dans la suite de néoplasie de plutôt bon pronostic. Dans notre étude, le délai de survenue des LA induites par alkylant est de 2 ans [1,7-6,2] contre une médiane de 6,9 ans [4,9-14,4] suite à une exposition à la radiothérapie. Aucun traitement antérieur par inhibiteur de topo-isomérase II n'est retrouvé.

2.2. CYTOGENETIQUE

Les résultats de cytogénétique ont été collectés et contributifs pour seulement 76 patients. En effet, chez les sujets âgés, l'analyse cytogénétique n'a que peu d'intérêt s'il n'y a pas de prise en charge thérapeutique spécifique. Ainsi, l'analyse n'a souvent pas été demandée par le clinicien. L'absence de laboratoire de cytogénétique sur place actuellement, peut également influencer le manque de données caryotypiques. 40 % des LA de notre étude ont un caryotype normal au diagnostic. Parmi les patients atteints de LAM, 45 % ont un caryotype normal, taux identique aux publications scientifiques [110, 111]. Les LA post-thérapeutiques présentent une proportion d'anomalies cytogénétiques très élevée, de l'ordre de 85 % dans notre étude, taux proche de la littérature [101, 107, 103]. Près de 75 % des LAL présentent des anomalies chromosomiques clonales. Ceci est comparable avec les données publiées [112, 111].

Le caryotype complexe, reconnu comme facteur très péjoratif dans toutes les séries de l'adulte atteint de LAM [113, 111], repose cependant sur des définitions différentes selon les auteurs. Certains définissent un caryotype complexe comme la présence de 3 anomalies ou plus non apparentées, tandis que d'autres définissent la complexité à partir de 5 anomalies

[114, 115]. Le groupe européen de travail sur les myélodysplasies de l'enfant vient de démontrer le pronostic péjoratif du caryotype complexe défini par la présence de 3 anomalies ou plus dont au moins une anomalie de structure [116]. L'OMS définit, en 2008, la complexité d'un caryotype à partir de 3 anomalies [100]. Dans notre étude, cette définition est retenue. Nous observons une proportion de 12 % de caryotypes complexes. La majorité des études dénombre 10 à 15 % de caryotypes complexes parmi les LAM. La fréquence des caryotypes complexes augmente avec l'âge. Dans les LAM *de novo*, elle varie de moins de 10 % chez l'enfant à 15 % chez l'adulte et 30 % chez le sujet âgé. Chez l'enfant, l'impact pronostique de la complexité du caryotype reste à déterminer avec certitude. Dans les LAL, la définition de caryotype complexe est peu évoquée ; un caryotype présentant plusieurs anomalies n'entraîne pas forcément un mauvais pronostic [112].

Parmi les caryotypes obtenus au cours de l'étude, les trisomies 8 et 21 sont les hyperdiploïdies les plus retrouvées. La trisomie 8 est la plus fréquente des trisomies rencontrées dans les LAM d'après la littérature [112, 99]. Elle représente 10 à 15 % de toutes les anomalies observées dans les LAM [99]. Isolée elle est considérée comme facteur pronostic intermédiaire [99]. Dans les LAL, les trisomies 8 et 21 figurent parmi les plus fréquentes hyperdiploïdies, de répartition équivalente dans les LAL-B ou T et de pronostic intermédiaire [112]. Un nombre important d'hyperdiploïdies à plus de 50 chromosomes (51 à 65 chromosomes) est retrouvé au CHV. Elles représentent environ 25 % des LAL-B. 2 hyperdiploïdies à plus de 50 chromosomes sont observées chez des patients de plus de 60 ans. Ces 2 patients sont décédés moins de 5 mois après le diagnostic. Ce type de caryotype est exceptionnel après 50 ans [112]. Un patient atteint de LAL-B présente un caryotype extrêmement rare à 84 chromosomes. Agé de 72 ans, il présente des antécédents de LMMC et d'adénocarcinome rectal. Les traitements n'ont pas été renseignés. La near-tétraploïdie (81 à 103 chromosomes) rencontrée dans 1 % des LA, serait plus fréquente dans les LAL-T que B [117]. Bien que plusieurs études aient démontré un pronostic plutôt bon dans les LAL [118, 117], ce patient a eu une survie relativement courte, de moins de 6 mois. Les délétions partielles ou totales des chromosomes 5 ou 7 sont fréquemment retrouvées dans notre étude. Ces délétions sont rarement isolées et surviennent dans la moitié des cas dans un contexte de LA induite. L'évolution de ces LAM est plutôt péjorative, ce qui est conforme à ce que l'on pouvait attendre au vu des données de la littérature [111, 99].

Les translocations récurrentes dans les LAM sont habituellement rencontrées dans 35 à 40 % des LAM avec anomalies clonales [99] ; dans notre étude, elles sont observées dans

39 % des LAM avec caryotype anormal. La t(15 ;17) associée dans la quasi-totalité des LAM-M3 est de bon pronostic [119] ; les 6 patients présentant cette translocation sont en rémission complète.

Nous disposons de données de biologie moléculaire pour 54 patients seulement. L'analyse de cytogénétique moléculaire prend toute son importance dans le groupe des LA à caryotype normal. Elle permet l'identification de sous-groupes de pronostics différents. Nous observons une proportion relativement importante de surexpression de *WT1*. Ce gène est surexprimé dans 17 % des LA pour lesquelles la biologie moléculaire a été réalisée. *WT1* (Wilm's tumor gene 1), situé en 11p13, code pour une protéine de liaison à l'ADN dont le rôle dans la leucémogénèse est encore mal connu. Cependant, *WT1* est surexprimé dans plusieurs pathologies hématologiques comme les LA, les LMC en crise blastique et les SMD. *WT1* est surexprimé dans de nombreuses LAM à caryotype normal. L'équipe de Döhner a analysé une série de 617 adultes de moins de 60 ans atteints de LAM à caryotype normal, et 12,6 % présentent des mutations de *WT1* [120]. Cette mutation est significativement associée à un âge jeune et à la présence additionnelle de la mutation *FLT3-ITD*. Dans notre étude, les patients présentant la mutation *WT1* ont un âge médian de 57 ans [37,5-66,5], plus jeune que l'ensemble des LA recensées. Dans certains cas (5 cas sur 11), cette mutation est associée à la mutation *FLT3*. L'impact de la mutation *WT1* sur le taux de rémission complète et sur la survie est incertain. Selon de nombreuses études, les courbes de DFS (Disease free survival) et OS (Overall survival) sont toujours plus défavorables pour les patients mutés pour *WT1* (*WT1*m) [121-124], mais ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres études dans lesquelles seuls les patients *WT1*m/*FLT3-ITD* auraient des taux de survie moins importants [125, 120, 126]. A l'heure actuelle, cette anomalie sert surtout au suivi de la maladie résiduelle [127].

Parmi les données de biologie moléculaire obtenues dans notre étude, les mutations concernant le gène *FLT3* sont retrouvées chez 6 sujets. La littérature décrit deux types de mutations concernant ce gène [4, 111]. La plus fréquente est une duplication en tandem (*FLT3-ITD*), qui concerne environ 30 % des LAM à caryotype normal ; la seconde est une mutation activatrice du récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase (*FLT3-TKD*) qui concerne 5 à 10 % des patients atteints de LAM. Dans les LAM à caryotype normal, *FLT3-ITD* est un facteur de mauvais pronostic [111]. Concernant l'impact d'une mutation *FLT3-TKD*, les résultats sont controversés [4].

Paradoxalement, les patients du CH de Valence présentant une de ces deux mutations de pronostic plutôt péjoratif, *WT1* et *FLT3*, ont une survie plutôt longue. La médiane de survie globale est respectivement de 14 mois [9-24] et de 24 mois [10-30] chez les sujets surexprimant *WT1* et *FLT3*. L'âge relativement jeune de ces patients (médiane de 53 ans) pourrait expliquer un pronostic meilleur que celui décrit par la littérature.

Les autres anomalies moléculaires sont très peu fréquentes parmi les données de biologie moléculaire dont nous disposons dans notre étude.

Avec les critères de la classification OMS 2008, 108 leucémies aiguës peuvent être classées. 30 % des patients sont classés dans la catégorie «LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies», à cause du nombre de myélodysplasies antérieures et de la présence d'anomalies cytogénétiques caractéristiques. 18 patients avec un caryotype normal et sans antécédent de myélodysplasie ni d'exposition cytotoxique entrent dans la catégorie LAM sans spécification particulière. Pour comparer statistiquement les catégories OMS, il faudrait disposer de données de cytogénétique et de biologie moléculaire plus exhaustives. Nous ne disposons du caryotype que pour 76 patients et de la biologie moléculaire que pour 54 patients.

2.3. LA SURVIE

Plusieurs facteurs influencent le pronostic des leucémies aiguës. Les données de survie sont totalement différentes entre les LA lymphoïdes et myéloïdes, avec un pronostic plus sombre pour les LAM. La survie globale médiane des LAM est généralement inférieure à 1 an [128, 26, 129]. Le facteur pronostic le plus important est l'âge au moment du diagnostic. L'équipe italienne du GIMEMA rapporte un taux de survie à 1 an de 28 % chez des patients de plus de 60 ans atteints de LAM [129]. Deschler mentionne un taux de survie à 5 ans de 23 % chez les moins de 55 ans contre 11 % pour les patients âgés de plus de 55 ans [26]. Les autres facteurs pronostics intervenant dans la survie des LAM sont le sexe, l'origine de survenue, le type cytologique selon la classification FAB (LAM3 versus autres LAM) et les anomalies cytogénétiques. La survie médiane des LAM secondaires à un traitement est de 5 mois d'après les études de Schoch [130] et Mauritzson *et al* [107]. Le pronostic des leucémies aiguës lymphoïdes est bien meilleur. Le pourcentage de survie à 5 ans des LAL est

de 80 % environ chez les enfants [33, 131]. L'âge (> 60 ans) est également un facteur péjoratif pour les LAL, avec des taux de survie à trois ans de 10-20 % [132]. La valeur pronostique du phénotype immunologique est mentionnée par plusieurs auteurs. La médiane de survie sans maladie à 5 ans est de 80 % pour les LAL de lignée B contre 60 % pour les LAL-T [133]. La présence d'une hyperleucocytose au diagnostic est généralement associée à de plus faibles taux de rémission complète et de survie.

Dans notre série, la survie médiane globale est plus faible que celle mentionnée dans les publications scientifiques. Cette différence pourrait être expliquée par l'âge plus élevé de notre cohorte et le pourcentage important de LA secondaires. La survie médiane globale est de 8 mois et le taux de survie à 1 an est de 41 % seulement. Nos résultats retrouvent le rôle pronostic de l'âge (hazard ratio = 1,06 ; p<0,001). L'origine secondaire de la LA est un facteur de mauvais pronostic mis en évidence par l'analyse univariée (p<0,001). Le pronostic selon le sexe apparaît différent. Les femmes ont une survie médiane globale plus longue que les hommes. Cependant, cette différence n'est pas tout à fait significative (p=0,08).

3. FACTEURS DE RISQUE

Après avoir déterminé les différentes caractéristiques définissant ces LA, nous nous sommes intéressés aux facteurs d'expositions potentiels provenant de la profession et de l'environnement.

Parmi les professions recensées chez les plus de 15 ans, les agriculteurs représentent 12 %. Cette proportion est nettement plus importante que celle observée par l'Insee dans la population générale. L'enquête «emploi» de l'Insee rapporte environ 4-5 % de personnes travaillant dans le secteur agricole (ouvriers et exploitants) dans les populations drômoises et ardéchoises [134]. Les agriculteurs, potentiellement exposés aux pesticides, pourraient avoir plus de risque de développer une LA que le reste de la population. Cependant, les professions étaient peu renseignées dans les dossiers (58 % des cas), et les données obtenues ne sont que partielles. De nombreuses études ont été publiées sur le risque d'hémopathie, dont les LA, lié aux activités agricoles et à l'exposition à des produits phytosanitaires [135, 2, 136, 75] . Les résultats de ces études sont mitigés. Peu d'études ont établi un lien formel entre l'exposition aux pesticides et le risque d'hémopathie maligne. L'exercice du métier d'agriculteur semble plutôt associé à la survenue d'hémopathie maligne de type lymphoïde. La variété des

pesticides et l'hétérogénéité de leur manipulation au sein d'une même population d'agriculteurs entraînent des biais de classement majeurs et peuvent sous-estimer l'implication des pesticides. Miligi *et al*. ont démontré que les sujets exposés à de fortes concentrations de phenoxy-herbicide avaient 2 fois plus de risque de développer un lymphome non hodgkinien. [136]. L'association entre l'exposition aux pesticides et le risque de développer une leucémie aiguë est mieux démontrée chez l'enfant [78]. Les études, toutes fondées sur l'interrogatoire des mères, ne parviennent toutefois pas à incriminer un pesticide particulier ni à expliquer le mécanisme de toxicité.

A propos des autres professions recensées dans notre étude, le taux de professionnels de l'industrie est comparable aux données régionales de l'Insee [134]. La multiplicité des solvants et autres toxiques impliqués dans l'industrie rend difficile l'exploitation de nos résultats. Parmi les 83 patients pour lesquels la profession est renseignée, 2 patients ont été exposés au benzène, solvant dont la responsabilité dans les leucémies aiguës, essentiellement myéloïdes, a été clairement établie [67-69]. En effet, le Centre international de recherche sur le cancer (IARC) estime que les preuves de cancérogénicité du benzène sont suffisantes pour le considérer comme cancérogène certain (groupe 1) pour l'homme [137]. Les questions de recherche qui demeurent sont celles des risques aux faibles doses. Chez les enfants, les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent la principale source d'exposition aux hydrocarbures aromatiques, dont fait partie le benzène. L'enquête cas-témoins nationale ESCALE (Étude épidémiologique sur les cancers et les leucémies de l'enfant) vient de démontrer que résider à proximité d'un réseau routier à gros trafic augmente le risque de leucémie aiguë chez l'enfant (OR=2.2 [1.1-4.2]) [138]. Cette relation est significativement linéaire dans une zone de 500 mètres, et est retrouvée aussi bien pour les LA myéloïdes que lymphoblastiques. Nous n'avons pas pris en compte ce paramètre dans notre étude.

L'Insee répartit les professionnels de l'artisanat dans deux secteurs d'activité, «construction» et «tertiaire» [134]. La proportion d'artisans atteints de LA dans notre étude, est donc difficilement comparable aux données de l'Insee.

Concernant la distribution géographique des patients inclus dans notre étude, les données reflètent la répartition de la population de chaque département. Ceci implique que les taux de fuite de diagnostic vers d'autres établissements de santé soient comparables pour les milieux urbain et rural. La localisation des patients de la cohorte sur les cartes

départementales ne montre pas d'agrégats de leucémies aiguës sur les zones exposées aux radiations ionisantes. Nous observons principalement des pics dans les zones urbaines. Cette répartition des cas reflète plus la densité de population des zones urbaines/rurales qu'une réelle sur-incidence.

Cependant, nous avons montré que le taux de nouveaux cas de LA diagnostiqués au CHV était statistiquement plus élevé dans les communes exposées au radon ou au risque de radiations ionisantes par la présence d'un site nucléaire que dans les autres communes. En effet, le risque relatif de leucémie aiguë en cas d'exposition aux rayonnements ionisants est de 1,6 (IC 95 % [1,10-2,35]). Ce risque mis en évidence dans notre étude est corrélé à certaines publications scientifiques. L'exposition aux radiations ionisantes est souvent étudiée dans les études épidémiologiques [139]. La variété des sources d'exposition aux rayonnements ionisants rend difficile l'estimation du risque radio-induit de leucémie. Les travaux effectués sur les leucémies de l'enfant sont les plus concluants. Certaines études réalisées sur un site nucléaire précis retrouvent un excès de cas de leucémies infantiles [140, 141]. Néanmoins, l'ensemble des études multisites actuellement disponibles, y compris en France, ne montre pas d'augmentation de la fréquence des leucémies chez les enfants et les jeunes adultes à proximité des sites nucléaires [51]. Les études écologiques sur l'association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie aiguë sont essentiellement réalisées chez l'enfant [59, 139]. Des recherches complémentaires sont nécessaires, en particulier en tenant compte des différentes sources d'exposition aux rayonnements ionisants. Dans notre étude, il existe un possible biais si les LA diagnostiquées dans les autres établissements régionaux ne sont pas réparties dans les mêmes proportions entre les zones exposées et les non exposées. De plus, le risque de facteurs combinés, tel que la cytogénétique, n'est pas pris en compte. Compte tenu de ces éléments, il est difficile d'affirmer que les rayonnements ionisants en Drôme-Ardèche ont une influence sur la fréquence de survenue des leucémies aiguës. Cette constatation mériterait une étude approfondie. La connaissance exacte du taux de fuite ainsi que des renseignements complémentaires sur la durée et l'intensité de l'exposition pourraient préciser ou non la validité de ces données.

Une autre hypothèse étiologique a été envisagée dans le cadre de cette étude mais celle-ci n'a pu être étudiée pour diverses raisons : l'étude de l'influence des champs électromagnétiques (CEM-EBF) sur la fréquence des leucémies aiguës a été abandonnée face à l'absence d'une cartographie précise des lignes électriques à haute tension pour les

départements de la Drôme et de l'Ardèche. Le lien entre les expositions aux CEM-EBF et le risque de LA est souvent évoqué dans la littérature. Certaines études ont obtenu des résultats significatifs, essentiellement chez les enfants. Néanmoins, elles ont montré un risque modéré [30, 2]. Les études ne sont pas suffisamment probantes pour incriminer les CEM-EBF. Ainsi, devant la forte densité du réseau électrique du bassin valentinois, il serait intéressant d'évaluer ce facteur environnemental dans une étude approfondie.

THESE SOUTENUE PAR Mlle RAIDELET Lydvine

TITRE : «Epidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au Centre Hospitalier de Valence de 2005 à 2010».

CONCLUSION

L'absence de données épidémiologiques sur les leucémies aiguës en Rhône-Alpes, liée au manque de réseau de surveillance, et la présence de nombreux facteurs environnementaux potentiels dans les départements de la Drôme et de l'Ardèche, ont motivé la réalisation d'un état des lieux sur le bassin valentinois.

Notre étude a porté sur 156 cas de leucémies aiguës (LA) recensés au Centre Hospitalier de Valence (CHV) entre 2005 et 2010. Nous avons recueilli les données biologiques, cliniques et épidémiologiques afin de décrire les caractéristiques de ces hémopathies dans la population étudiée. La plupart de nos résultats biologiques et cliniques sont comparables aux données de la littérature. Une augmentation du nombre de cas de leucémies aiguës diagnostiquées au CHV est observée entre 2005 et 2010. Cette tendance à l'augmentation des nouveaux cas de LA est difficilement interprétable en l'absence de données sur le taux de fuite mais il serait intéressant de pouvoir la confirmer dans les prochaines années.

Le pronostic des LA recensées au CHV est sombre. La survie médiane globale est faible, de l'ordre de 8 mois, et le taux de survie à 1 an est de 41 % seulement. Certains facteurs de pronostics péjoratifs sont mis en évidence et correspondent aux données de la littérature, en particulier l'âge avancé et le caractère secondaire de l'hémopathie. Une exhaustivité des données cytogénétiques permettrait peut-être d'expliquer la courte survie globale de notre cohorte et de mieux évaluer le pronostic de ces leucémies aiguës.

Concernant l'analyse des facteurs de risques professionnels et environnementaux, des éléments intéressants ont été déterminés grâce à ce travail. L'importante proportion d'agriculteurs retrouvée dans notre étude fait suspecter un lien fort entre agriculture et risque de leucémie aiguë. Cette observation rejoint l'hypothèse évoquée par les publications scientifiques, d'un lien éventuel entre les LA et l'exposition aux pesticides. L'étude écologique pourrait mettre en évidence une relation statistiquement significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la fréquence de survenue des LA. Cet élément essentiel mériterait d'être confirmé par une étude plus précise.

En effet, au cours de notre étude, des difficultés ont été rencontrées lors du recueil des données. Les dossiers patients au CH de Valence étaient insuffisamment remplis, la dispersion des dossiers dans des CH différents a compliqué la récupération des données et la mesure du taux de fuite exact n'a pas pu être réalisée. L'analyse des résultats relatifs aux facteurs de risque est ainsi limitée. De plus, nous n'avons pu prendre en compte la conjonction des facteurs de risque qui est un élément important dans ce type d'étude mais très difficile à évaluer. L'exploitation de nouveaux cas permettrait d'atteindre un nombre suffisant pour réaliser une analyse multivariée en individualisant les leucémies aiguës avec anomalies chromosomiques des LA sans anomalie en fonction de l'exposition aux différents facteurs de risque. Ceci permettrait une évaluation approximative du risque cumulé cytogénétique – facteur de risque.

Ainsi, alors qu'un premier travail vient d'être réalisé, il paraît nécessaire de poursuivre cette étude pour confirmer ou infirmer un certain nombre de données. Il serait souhaitable de continuer l'enregistrement des cas de leucémies aiguës pour permettre la poursuite de l'étude environnementale et professionnelle et ainsi d'en augmenter la puissance. Les renseignements sur les facteurs professionnels et environnementaux devront être plus exhaustifs. Il est ainsi nécessaire d'instaurer une surveillance épidémiologique et géographique des leucémies aiguës. Les acteurs de cette veille épidémiologique seraient principalement les cliniciens des services d'oncologie, de pédiatrie et des urgences, ainsi que le laboratoire de biologie médicale du CH de Valence. A chaque diagnostic de leucémie aiguë, les cliniciens rempliraient systématiquement une fiche de données. Le laboratoire collecterait ces fiches et compléterait les résultats biologiques et les renseignements de suivi du patient. Ces données exhaustives pourraient être alors analysées à l'aide du SIM du CHV, puis exploitées en

collaboration avec le registre des cancers en Isère et l'InVS. Le CHV développe actuellement son activité de cancérologie avec la mise en place d'une plateforme comprenant une unité d'hématologie spécialisée et un laboratoire réalisant l'ensemble des analyses nécessaires au diagnostic des leucémies aiguës, avec notamment la réalisation des caryotypes sur moelle, sang et ganglion depuis 2010 par le laboratoire de cytogénétique du CHV. Le CHV a ainsi toute sa place dans le diagnostic et la surveillance épidémiologique des leucémies aiguës sur le territoire Drôme-Ardèche. Ce réseau de surveillance épidémiologique pourrait s'articuler avec celui de l'InVS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 22 mars 2011

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
U.F.R DE PHARMACIE
GRENOBLE 1

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Patrice FAURE

C.H.U. DE GRENOBLE
PÔLE DE BIOLOGIE
Département de Biochimie,
Toxicologie et Pharmacologie
Responsable Pr P. FAURE

BIBLIOGRAPHIE

1. Leucémogénèse. **Site internet:** http://esante.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20081120011424gacLeucEmogEnEse_2-10.ppt - Consulté le 11/08/2010.

2. Inserm. Cancer et environnement. *Collection Expertise collective*, 2008. 907 pages.

3. Dick J.E. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood*, 2008. **112**(13): 4793-807.

4. Llopis L. Molecular biology and prognostic value in acute myloid leukemia. *Hématologie*, 2009. **15**(6): 426-43.

5. Gilliland D.G. Molecular genetics of human leukemias: new insights into therapy. *Semin Hematol*, 2002. **39**(4 Suppl 3): 6-11.

6. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., *et al.*. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol*, 1976. **33**(4): 451-8.

7. Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., Flandrin G., Muller-Hermelink H.K., Vardiman J., *et al.*. The 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. *Ann Oncol*, 1999. **10**(12): 1419-32.

8. Jaffe E. S., Harris N.L., Stein H., Vardiman J.W. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. WHO health organization classification of tumours. Lyon, France : IARC Press, 2001.

9. Swerdlow S.H., CampoE., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth Ed. Lyon, France : IARC Press, 2008.

10. Bene M.C., Castoldi G., Knapp W., Ludwig W.D., Matutes E., Orfao A., *et al.* Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). *Leukemia*, 1995. **9**(10): 1783-6.

11. Bennett J.M., Catovsky D., Daniel M.T., Flandrin G., Galton D.A., Gralnick H.R., *et al.* Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*, 1985. **103**(4): 620-5.

12. Nosslinger T., Reisner R., Koller E., Gruner H., Tuchler H., Nowotny H., *et al.* Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. *Blood*, 2001. **98**(10): 2935-41.

13. Valensi F. Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'Organisation mondiale de la santé. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 2003. **13-018-G-05**: 7 pages.

14. Pullen J., Shuster J.J., Link M., Borowitz M., Amylon, M., Carroll A. J., *et al.* Significance of commonly used prognostic factors differs for children with T cell acute lymphocytic leukemia (ALL), as compared to those with B-precursor ALL. A Pediatric Oncology Group (POG) study. *Leukemia*, 1999. **13**(11): 1696-707.

15. Peters J.M., Ansari M.Q. Multiparameter flow cytometry in the diagnosis and management of acute leukemia. *Arch Pathol Lab Med*, 2011. **135**(1): 44-54.

16. Merle-Béral H., Le Garff-Tavernier M. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris)*, 2008. **13-000-L-10**.

17. Campana D. Minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol*, 2009. **46**(1): 100-6.

18. Kern W., Bacher U., Haferlach C., Schnittger S., Haferlach T. The role of multiparameter flow cytometry for disease monitoring in AML. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2010. **23**(3): 379-90.

19. Jouault H. Place de la cytométrie en flux pour le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës. *Revue Française des Laboratoires*, 2002. **344**: 25-30.

20. Borowitz M.J., Béné M.C., Harris N.L., Porwit A., Matutes E. Acute leukaemias of ambiguous lineage. In Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., *et al.*, editors. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Fourth Ed. Lyon, France : IARC Press, 2008.

21. Van den Ancker W., Terwijn M., Westers T.M., Merle P.A., van Beckhoven E., Drager A.M., *et al.* Acute leukemias of ambiguous lineage: diagnostic consequences of the WHO2008 classification. *Leukemia*, 2010. **24**(7): 1392-6.

22. Weinberg O.K., Arber D.A. Mixed-phenotype acute leukemia: historical overview and a new definition. *Leukemia*, 2010. **24**(11): 1844-51.

23. Troussard X., Duchenet V., Cornet E., Mouchel D., Malet M., Collignon A. Haematological malignancies: incidence in Basse-Normandie, France, for 1997-2004. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2009. **57**(3): 151-8.

24. Belot A., Grosclaude P., Bossard N., Jougla E., Benhamou E., Delafosse P., *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2008. **56**(3): 159-75.

25. Hospices civils de Lyon, Institut national de veille sanitaire, Institut national du cancer, Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2010. Rapport technique. Avril 2010.

26. Deschler B., Lubbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*, 2006. **107**(9): 2099-107.

27. Brionne M., Nowoczyn M. Leucémies Aiguës Myéloïdes - Nouvelle classification OMS. Laboratoire Hématologie - CHU Caen, Avril 2009.

28. Troussard X., Maarouf N. Biphenotypic leukaemia (BAL) : myth, reality, prospects. *Spectra biologie*, 2006. **152**: 34-38.

29. Linet M.S., Ries L.A., Smith M.A., Tarone R.E., Devesa S.S. Cancer surveillance series: recent trends in childhood cancer incidence and mortality in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 1999. **91**(12): 1051-8.

30. Belson M., Kingsley B., Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*, 2007. **115**(1): 138-45.

31. Berger C., Trombert-Paviot B., Mitton N., Frappaz D., Galambrun C., Plantaz D., *et al.* Childhood cancer incidence and survival rates in the Rhone-Alpes regional paediatric registry 1987-1999. *Arch Pediatr*, 2006. **13**(2): 121-9.

32. Lacour B., Guyot-Goubin A., Guissou S., Bellec S., Desandes E., Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, 2010. **19**(3): 173-81.

33. Clavel J., Goubin A., Auclerc M.F., Auvrignon A., Waterkeyn C., Patte C., *et al*. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev*, 2004. **13**(2): 97-103.

34. Kwong Y.L. Azathioprine: association with therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *J Rheumatol*, 2010. **37**(3): 485-90.

35. Clark J.W., Robert-Guroff M., Ikehara O., Henzan E., Blattner W.A. Human T-cell leukemia-lymphoma virus type 1 and adult T-cell leukemia-lymphoma in Okinawa. *Cancer Res*, 1985. **45**(6): 2849-52.

36. Kerr J.R., Barah F., Cunniffe V.S., Smith J., Vallely P.J., Will A.M., *et al.* Association of acute parvovirus B19 infection with new onset of acute lymphoblastic and myeloblastic leukaemia. *J Clin Pathol*, 2003. **56**(11): 873-5.

37. Bhatia S., Sklar C. Second cancers in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Cancer*, 2002. **2**(2): 124-32.

38. De Botton S. Leucémies aiguës myéloblastiques et syndromes myélodysplasiques induits. *Hématologie*, 2010. **16** (n° spécial 2): 16-20.

39. Leone G., Pagano L., Ben-Yehuda D., Voso M.T. Therapy-related leukemia and myelodysplasia: susceptibility and incidence. *Haematologica*, 2007. **92**(10): 1389-98.

40. Pagano L., Pulsoni A., Mele L., Leone G., Tosti M.E., Mele A., *et al.* Acute leukemia following a previous malignancy: do acute lymphoid leukemia and acute myeloid leukemia have common risk factors? *Hematol J*, 2000. **1**(5): 329-32.

41. Vardiman J.W., Arber D.A., Brunning R.D., Larson R.A., Matutes E., Baumann I., *et al*. Therapy-related myeloid neoplasms. In : Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., *et al*., editors. Fourth Ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008. 127-9.

42. Felix C.A. Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochim Biophys Acta*, 1998. **1400**(1-3): 233-55.

43. Libura J., Slater D.J., Felix C.A., Richardson C. Therapy-related acute myeloid leukemia-like MLL rearrangements are induced by etoposide in primary human CD34+ cells and remain stable after clonal expansion. *Blood*, 2005. **105**(5): 2124-31.

44. Bloomfield C.D., Archer K.J., Mrozek K., Lillington D.M., Kaneko Y., Head D.R., *et al*. 11q23 balanced chromosome aberrations in treatment-related myelodysplastic syndromes and acute leukemia: report from an international workshop. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. **33**(4): 362-78.

45. Allan J.M., Smith A.G., Wheatley K., Hills R.K., Travis L.B., Hill D.A., *et al*. Genetic variation in XPD predicts treatment outcome and risk of acute myeloid leukemia following chemotherapy. *Blood*, 2004. **104**(13): 3872-7.

46. Larson R.A., Wang Y., Banerjee M., Wiemels J., Hartford C., Le Beau M.M., *et al*. Prevalence of the inactivating 609C-->T polymorphism in the NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene in patients with primary and therapy-related myeloid leukemia. *Blood*, 1999. **94**(2): 803-7.

47. UNSCEAR 2000. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Health Phys*, 2000. **79**(3): 314.

48. Folley J.H., Borges W., Yamawaki T. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med*, 1952. **13**(3): 311-21.

49. Preston D.L., Pierce D.A., Shimizu Y., Cullings H.M., Fujita S., Funamoto S., *et al*. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res*, 2004. **162**(4): 377-89.

50. Preston D.L., Kusumi S., Tomonaga M., Izumi S., Ron E., Kuramoto A., *et al*. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*, 1994. **137**(2 Suppl): S68-97.

51. Laurier D., Jacob S., Bernier M.O., Leuraud K., Metz C., Samson E., *et al*. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry*, 2008. **132**(2): 182-90.

52. Guye O., Bernard M., Sonko A., Dreneau M., Fontanier I., Labeille B., en collaboration avec les ORS Languedoc-Roussillon et Provence-Alpes-Côte-d'Azur et la Fnors (Fédération nationale des Observatoires Régionaux) de la Santé, *Etude sanitaire sur les cancers autour du site nucléaire du Tricastin*. Juin 2010. 83 pages.

53. Doll R., Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol*, 1997. **70**: 130-9.

54. Wakeford R., Little M.P. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol*, 2003. **79**(5): 293-309.

55. Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys*, 2003. **85**(1): 47-59.

56. Ionizing radiation, part 2: some internally deposited radionuclides. Views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 14-21 June 2000. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2001. **78**(Pt 2): 1-559.

57. Impact sanitaire du radon domestique : de la connaissance à l'action. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2007. **n° 18-19 (thématique)**: 145-68.

58. Laurier D., Valenty M., Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys*, 2001. **81**(3): 272-88.

59. Evrard A.S., Hemon D., Billon S., Laurier D., Jougla E., Tirmarche M., *et al.* Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev*, 2005. **14**(2): 147-57.

60. Raaschou-Nielsen O. Indoor radon and childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry*, 2008. **132**(2): 175-81.

61. IRSN. Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon, bilan et représentation cartographique des mesures au 01 janvier 2000. Notes techniques, SEGR/LEADS-2000/14, 2000.

62. Ahlbom A., Day N., Feychting M., Roman E., Skinner J., Dockerty J., *et al.* A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer*, 2000. **83**(5): 692-8.

63. Greenland S., Sheppard A.R., Kaune W.T., Poole C., Kelsh M.A. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology*, 2000. **11**(6): 624-34.

64. Draper G., Vincent T., Kroll M.E., Swanson J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ*, 2005. **330**(7503): 1290.

65. Non-ionizing radiation, Part 1: static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 2002. **80**: 1-395.

66. Kheifets L., Bowman J.D., Checkoway H., Feychting M., Harrington J.M., Kavet R., *et al.* Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med*, 2009. **66**(2): 72-80.

67. Austin H., Delzell E., Cole P. Benzene and leukemia. A review of the literature and a risk assessment. *Am J Epidemiol*, 1988. **127**(3): 419-39.

68. Guenel P., Imbernon E., Chevalier A., Crinquand-Calastreng A., Goldberg M. Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: a case-

control study nested in a cohort of gas and electric utility workers. *Am J Ind Med*, 2002. **42**(2): 87-97.

69. Wong O. Risk of acute myeloid leukaemia and multiple myeloma in workers exposed to benzene. *Occup Environ Med*, 1995. **52**(6): 380-4.

70. Savitz D.A., Andrews K.W. Review of epidemiologic evidence on benzene and lymphatic and hematopoietic cancers. *Am J Ind Med*, 1997. **31**(3): 287-95.

71. Glass D.C., Gray C.N., Jolley D.J., Gibbons C., Sim M.R., Fritschi L., *et al.* Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology*, 2003. **14**(5): 569-77.

72. Final report on carcinogens background document for styrene. *Rep Carcinog Backgr Doc*, 2008(8-5978): i-398.

73. Kaufman D.W., Anderson T.E., Issaragrisil S. Risk factors for leukemia in Thailand. *Ann Hematol*, 2009. **88**(11): 1079-88.

74. Sathiakumar N., Delzell E., Hovinga M., Macaluso M., Julian J.A., Larson R., *et al.* Mortality from cancer and other causes of death among synthetic rubber workers. *Occup Environ Med*, 1998. **55**(4): 230-5.

75. Viel J.F., Richardson S.T. Adult leukemia and farm practices: an alternative approach for assessing geographical pesticide exposure. *Soc Sci Med*, 1991. **32**(9): 1067-73.

76. Menegaux F., Baruchel A., Bertrand Y., Lescoeur B., Leverger G., Nelken B., *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med*, 2006. **63**(2): 131-4.

77. Rudant J., Menegaux F., Leverger G., Baruchel A., Nelken B., Bertrand Y., *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect*, 2007. **115**(12): 1787-93.

78. Van Maele-Fabry G., Lantin A.C., Hoet P., Lison D. Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2011. **21**(6): 787-809.

79. Insee. Evolution et structure de la population - Chiffres clés - Drôme (26 - Département). 2010.

80. Insee. Evolution et structure de la population - Chiffres clés - Ardèche (07 - Département). 2010.

81. Laganier J. Vienne D. Recensement de la population de 2006. *INSEE 2009*. **1218**: 6 pages.

82. Insee. La Lettre Résultats. *INSEE 2009*. **107**: 4 pages.

83. Recommandation de la Commission, du 21 février 1990, relative à la protection de la population contre les dangers résultant de l'exposition au radon à l'intérieur des bâtiments. *Euratom*, 27/03/1990. **90/143/Euratom**: 26-8.

84. Circulaire conjointe DGS/VS5 et DGUHC n°99-46 du 27 janvier 1999 relative à l'organisation de la gestion du risque lié au radon. *Direction Générale de la Santé (DGS) et Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF)*, 1999.

85. Impact sanitaire du radon domestique : de la connaissance à l'action. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, 2007. **n° 18-19(thématique)**: 145-68.

86. Les rayonnements ionisants et le radon. *Observatoire Régional de la Santé Rhône-Alpes (ORS)*, 2007: 1-19.

87. **Site internet:** http://www.irma-grenoble.com/04risques_rhone_alpes/01affiche_departement_carte.php?id_DEP=76&id_CRA=11 - Consulté le 07/01/2011.

88. Classification Internationale Type de Professions CITP-88. **Site internet:** http://laborsta.ilo.org/applv8/data/isco88f.html - Consulté le 16 janvier 2011.

89. Valleron A.J., UE4 - évaluation des méthodes d'analyse appliquées aux sciences de la vie et de la santé. *Masson*, 2010. 232 pages.

90. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Amer. Statist. Assn.*, 1958. **53**: 457-481.

91. Bélot A., Velten M., Grosclaude P., Bossard N., Launoy G., Remontet L., *et al*. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra) : *Institut de veille sanitaire*, Décembre 2008: 138.

92. Hospices civils de Lyon, Institut national de veille sanitaire, Institut national du cancer, Francim, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2009. Rapport technique. Septembre 2009.

93. Estimations de population et statistiques de l'état civil. **Site internet:** http://www.insee.fr/fr/themes/theme.asp?theme=2 - Consulté le 23/01/2011.

94. Cheson B.D., Bennett J.M., Kopecky K.J., Buchner T., Willman C.L., Estey E.H., *et al*. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2003. **21**(24): 4642-9.

95. Dohner H., Estey E.H., Amadori S., Appelbaum F.R., Buchner T., Burnett A. K., *et al*. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 2010. **115**(3): 453-74.

96. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. **Site internet:** http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/ - Consulté le 27/02/2011.

97. Le registre des hémopathies malignes de la Gironde : recueil de 2002 à 2006. **Site internet:** http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/registres-cancers-aquitaine/HM/H_Resultats.aspx - Consulté le 12/01/2011.

98. Bacher U., Kern W., Schnittger S., Hiddemann W., Schoch C., Haferlach T. Further correlations of morphology according to FAB and WHO classification to cytogenetics in de novo acute myeloid leukemia: a study on 2,235 patients. *Ann Hematol*, 2005. **84**(12): 785-91.

99. Mugneret F., Callier P., Favre-Audry B. Chromosomal abnormalities in acute myeloid leukaemias. *Pathol Biol (Paris)*, 2003. **51**(6): 314-28.

100. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., *et al*., editors. Fourth Ed. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press, 2008.

101. Godley L.A., Larson R. A. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 2008. **35**(4): 418-29.

102. Pagano L., Pulsoni A., Tosti M.E., Avvisati G., Mele L., Mele M., *et al.* Clinical and biological features of acute myeloid leukaemia occurring as second malignancy: GIMEMA archive of adult acute leukaemia. *Br J Haematol*, 2001. **112**(1): 109-17.

103. Smith S.M., Le Beau M.M., Huo D., Karrison T., Sobecks R.M., Anastasi J., *et al.* Clinical-cytogenetic associations in 306 patients with therapy-related myelodysplasia and myeloid leukemia: the University of Chicago series. *Blood*, 2003. **102**(1): 43-52.

104. Preiss B.S., Bergman O.J., Friis L.S., Sorensen A.G., Frederiksen M., Gadeberg O.V., *et al.* Cytogenetic findings in adult secondary acute myeloid leukemia (AML): frequency of favorable and adverse chromosomal aberrations do not differ from adult de novo AML. *Cancer Genet Cytogenet*, 2010. **202**(2): 108-22.

105. Brown J.S., Eraut D., Trask C., Davison A.G. Age and the treatment of lung cancer. *Thorax*, 1996. **51**(6): 564-8.

106. Hoffman P.C., Mauer A.M., Vokes E.E. Lung cancer. *Lancet*, 2000. **355**(9202): 479-85.

107. Mauritzson N., Albin M., Rylander L., Billstrom R., Ahlgren T., Mikoczy Z., *et al.* Pooled analysis of clinical and cytogenetic features in treatment-related and de novo adult acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes based on a consecutive series of 761 patients analyzed 1976-1993 and on 5098 unselected cases reported in the literature 1974-2001. *Leukemia*, 2002. **16**(12): 2366-78.

108. Aul C., Giagounidis A., Germing U., Ganser A. Evaluating the prognosis of patients with myelodysplastic syndromes. *Ann Hematol*, 2002. **81**(9): 485-97.

109. Pla A., Beaumel C., division Enquêtes et études démographiques, Insee. Bilan démographique 2010. *INSEE 2011*, 2011. **1332**: 4 p.

110. Dastugue N., Payen C., Lafage-Pochitaloff M., Bernard P., Leroux D., Huguet-Rigal F., *et al*. Prognostic significance of karyotype in de novo adult acute myeloid leukemia. The BGMT group. *Leukemia*, 1995. **9**(9): 1491-8.

111. Mrozek K., Heerema N.A., Bloomfield C.D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Rev*, 2004. **18**(2): 115-36.

112. Lafage-Pochitaloff M., Charrin C. Cytogenetic abnormalities in acute lymphoblastic leukemia. *Pathol Biol (Paris)*, 2003. **51**(6): 329-36.

113. Luquet I., Lai J.L., Barin C., Baranger L., Bilhou-Nabera C., Lippert E., *et al.* Hyperdiploid karyotypes in acute myeloid leukemia define a novel entity: a study of 38 patients from the Groupe Francophone de Cytogenetique Hematologique (GFCH). *Leukemia*, 2008. **22**(1): 132-7.

114. Dastugue N. The interest of standard and molecular cytogenetics for diagnosis of acute leukemia. *Pathol Biol (Paris)*, 2003. **51**(6): 337-45.

115. Schoch C., Kern W., Kohlmann A., Hiddemann W., Schnittger S., Haferlach T. Acute myeloid leukemia with a complex aberrant karyotype is a distinct biological entity characterized by genomic imbalances and a specific gene expression profile. *Genes Chromosomes Cancer*, 2005. **43**(3): 227-38.

116. Gohring G., Michalova K., Beverloo H.B., Betts D., Harbott J., Haas O.A., *et al.* Complex karyotype newly defined: the strongest prognostic factor in advanced childhood myelodysplastic syndrome. *Blood*, 2010. **116**(19): 3766-9.

117. Pui C.H., Carroll A.J., Head D., Raimondi S.C., Shuster J.J., Crist W.M., *et al*. Near-triploid and near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Blood*, 1990. **76**(3): 590-6.

118. Lemez P., Attarbaschi A., Bene M.C., Bertrand Y., Castoldi G., Forestier E., *et al.* Childhood near-tetraploid acute lymphoblastic leukemia: an EGIL study on 36 cases. *Eur J Haematol*, 2010. **85**(4): 300-8.

119. Grimwade D., Biondi A., Mozziconacci M.J., Hagemeijer A., Berger R., Neat M., *et al.* Characterization of acute promyelocytic leukemia cases lacking the classic t(15;17): results of the European Working Party. . *Blood*, 2000. **96**(4): 1297-308.

120. Gaidzik V.I., Schlenk R.F., Moschny S., Becker A., Bullinger L., Corbacioglu A., *et al.* Prognostic impact of WT1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a study of the German-Austrian AML Study Group. *Blood*, 2009. **113**(19): 4505-11.

121. Hou H.A., Huang T.C., Lin L.I., Liu C.Y., Chen C.Y., Chou W.C., *et al.* WT1 mutation in 470 adult patients with acute myeloid leukemia: stability during disease evolution and implication of its incorporation into a survival scoring system. *Blood*, 2010. **115**(25): 5222-31.

122. Paschka P., Marcucci G., Ruppert A.S., Whitman S.P., Mrozek K., Maharry K., *et al*. Wilms' tumor 1 gene mutations independently predict poor outcome in adults with cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a cancer and leukemia group B study. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(28): 4595-602.

123. Renneville A., Boissel N., Zurawski V., Llopis L., Biggio V., Nibourel O., *et al.* Wilms tumor 1 gene mutations are associated with a higher risk of recurrence in young adults with acute myeloid leukemia: a study from the Acute Leukemia French Association. *Cancer*, 2009. **115**(16): 3719-27.

124. Virappane P., Gale R., Hills R., Kakkas I., Summers K., Stevens J., *et al.* Mutation of the Wilms' tumor 1 gene is a poor prognostic factor associated with chemotherapy resistance in normal karyotype acute myeloid leukemia: the United Kingdom Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(33): 5429-35.

125. Becker H., Marcucci G., Maharry K., Radmacher M.D., Mrozek K., Margeson D., *et al.* Mutations of the Wilms tumor 1 gene (WT1) in older patients with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*, 2010. **116**(5): 788-92.

126. Ho P.A., Zeng R., Alonzo T.A., Gerbing R.B., Miller K.L., Pollard J.A., *et al.* Prevalence and prognostic implications of WT1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, 2010. **116**(5): 702-10.

127. Cilloni D., Gottardi E., De Micheli D., Serra A., Volpe G., Messa F., *et al.* Quantitative assessment of WT1 expression by real time quantitative PCR may be a useful tool for monitoring minimal residual disease in acute leukemia patients. *Leukemia*, 2002. **16**(10): 2115-21.

128. Bennett J.M., Young M.L., Andersen J.W., Cassileth P.A., Tallman M.S., Paietta E., *et al*. Long-term survival in acute myeloid leukemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer*, 1997. **80**(11 Suppl): 2205-9.

129. Pulsoni A., Pagano L., Latagliata R., Casini M., Cerri R., Crugnola M., *et al.* Survival of elderly patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2004. **89**(3): 296-302.

130. Schoch C., Kern W., Schnittger S., Hiddemann W., Haferlach T. Karyotype is an independent prognostic parameter in therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML): an analysis of 93 patients with t-AML in comparison to 1091 patients with de novo AML. *Leukemia*, 2004. **18**(1): 120-5.

131. Halalsheh H., Abuirmeileh N., Rihani R., Bazzeh F., Zaru L., Madanat F. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia in Jordan. *Pediatr Blood Cancer*, 2011.

132. De Botton S., Fenaux P., Quesnel B. Prognosis factors for acute leukemias and lymphomas. *Réanimation*, 2002(11): 306-16.

133. Hussein H., Sidhom I., Naga S.A., Amin M., Ebied E., Khairy A., *et al*. Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. **26**(8): 507-14.

134. Enquête emploi : estimations régionales et départementales d'emploi. **Site internet:** insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=2&ref_id=EMPOP002 - Consulté le 10/01/2011.

135. Dich J., Zahm S.H., Hanberg, A., Adami H.O. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control*, 1997. **8**(3): 420-43.

136. Miligi L., Costantini A.S., Veraldi A., Benvenuti A., Vineis P. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*, 2006. **1076**: 366-77.

137. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. **Site internet:** http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol100-listagents.pdf - Consulté le 05/03/2011.

138. Amigou A., Sermage-Faure C., Orsi L., Leverger G., Baruchel A., Bertrand Y., *et al.* Road Traffic and Childhood Leukemia: The ESCALE Study (SFCE). *Environ Health Perspect*, 2010.

139. Muirhead C.R. Exposure assessment: implications for epidemiological studies of ionizing radiation. *Radiat Prot Dosimetry*, 2008. **132**(2): 134-8.

140. Black D. (Chairman of the Independent Advisory Group). Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. Londres HMSO, 1984.

141. Grosche B., Leucémies infantiles dans le voisinage des centrales nucléaires en Allemagne. Symposium sur les agrégats de leucémie. Actes du symposium, Commission de Contrôle de l'Energie Atomique Pub., 1992: Ottawa, Canada. 19-25.

- **CREDIT PHOTOS**

Les clichés de leucémies aiguës présentés dans la première partie proviennent de l'Hôpital Edouard Herriot (HEH) à Lyon et de l'Association de Biologie Praticienne. Les photos réalisées à HEH ont été données par Madame Treille-Ritouet.

Les résultats sont illustrés par des photos de leucémies aiguës incluses dans cette étude.

ANNEXES

Annexe : Recueil de données épidémiologiques des leucémies aiguës

Annexe : Recueil de données épidémiologiques des leucémies aiguës

IDENTIFICATION N° …….

- NOM : …… Prénom : ……..

- Nom de jeune fille : ……..

- Date de naissance : |__|__| |__|__| |__|__|__|__| - **Age** : …….

- **Sexe** : □ 1. Masculin □ 2. Féminin

- Commune de naissance : ……Code postal |__|__|__|__|__|

- Adresse régulière au moment du diagnostic : …….

…….……. Code postal |__|__|__|__|__|

- Téléphone : .....

ANTECEDENTS PERSONNELS

- **Pathologies malignes antérieures**

□ 1. oui □ a. tumeur solide : .....

□ b. patho hémato : ……..... date de diagnostic |__|__| |__|__|__|__|

□ 2. non □ 3. non précisé

- Autres antécédents (maladie chronique) □ 1. oui …….

…… □ 2. non □ 3. non précisé

- Affection génétique, *de novo* ou non □ 1. oui □ 2. non □ 3. non précisé

FACTEURS DE RISQUE

- **Antécédents familiaux** : □ 1. 1er degré Nb : …. □ a. tumeur solide □ b. patho hémato

□ 2. 2e degré Nb : …. □ a. tumeur solide □ b. patho hémato

□ 3. 3e degré Nb : …. □ a. tumeur solide □ b. patho hémato □ 4. non □ 5. non précisé

- **Profession** : …… □ 1. pas d'exposition

□ 2. expo aux solvants □ 3. expo à des radiations (radioactivité, UV, champ électromagnétique)

□ 4. expo à pesticides □ 5. expo à autres toxiques : ……. □ 6. non précisé

- **Lieu d'habitation majoritaire** : …….. Code postal |__|__|__|__|__|

- **Tabac** □ 1. actif Nb paquets années : ……. □ 2. passif

□ 3. non □ 4. non précisé

- **Exposition à des médicaments alkylants** ou autres: □ 1. oui lesquels ? ……

…… □ 2. non □ 3. non précisé

DIAGNOSTIC

- S'agit t'il d'une □ 1. LA primaire Classification FAB : …… OMS : ……

□ 2. LA secondaire

- Mode de découverte : □ 1. symptômes cliniques □ 2. fortuite □ 4. décès

□ 3. numération de contrôle □ 5. autre …… □ 6. non précisé

- Date du diagnostic de certitude |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

- Base de certitude diagnostique :

□ 1. moelle blastes : …… %

□ 2. sang GB : …… blastes : ….. %

□ 3. immunophénotypage ……

□ 4. cytogénétique …….

□ 5. biologie moléculaire ……

□ 6. autres : ……..

- Marqueurs de mauvais pronostic □ 1. oui lesquels ?
…….

…… □ 2. non □ 3. non précisé

SUIVI

□ 1. rémission complète

□ 2. rechute

□ 3. décès

□ 4. non précisé

MEDECINS

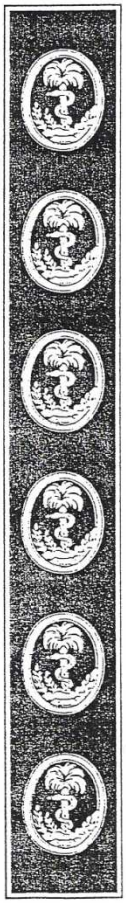
Traitant : ……..

Hématologue : ……

Lieu de prise en charge pour traitement d'induction : ……..

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires



Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.