

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Année 2014

n°

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Novembre 2014 par

FIEUX Thomas
Né le 26 Septembre 1988

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en médecine

**LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE DU SUJET AGE
QUI TRAITER ET POURQUOI ?
Etude rétrospective de 163 patients au Centre Antoine Lacassagne**

Jury de thèse :

Président : M. le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH

Assesseurs : M. le Docteur Lauris GASTAUD
Mme le Professeur Sophie RAYNAUD
M. le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON

Directeur de thèse : M. le Docteur Frédéric PEYRADE

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Année 2014

n°

THESE

Présentée et soutenue publiquement le 06 Novembre 2014 par

FIEUX Thomas
Né le 26 Septembre 1988

Pour l'obtention du diplôme d'état de Docteur en médecine

**LEUCEMIE AIGUE MYELOIDE DU SUJET AGE
QUI TRAITER ET POURQUOI ?
Etude rétrospective de 163 patients au Centre Antoine Lacassagne**

Jury de thèse :

Président : M. le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH

Assesseurs : M. le Docteur Lauris GASTAUD
Mme le Professeur Sophie RAYNAUD
M. le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON

Directeur de thèse : M. le Docteur Frédéric PEYRADE

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique
Conservateur de la bibliothèque	Mme DE LEMOS
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel
Professeurs Honoraires	
M. BALAS Daniel	M. LAZDUNSKI Michel
M. BLAIVE Bruno	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOQUET Patrice	M. LE BAS Pierre
M. BOURGEON André	M. LE FICHOUX Yves
M. BOUTTÉ Patrick	M. LOUBIERE Robert
M. BRUNETON Jean-Noël	M. MARIANI Roger
Mme BUSSIERE Françoise	M. MASSEYEFF René
M. CHATEL Marcel	M. MATTEI Mathieu
M. COUSSEMENT Alain	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. OLLIER Amédée
M. DEMARD François	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FREYCHET Pierre	M. TOUBOL Jacques
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard
M. GRELLIER Patrick	
M. HARTER Michel	
M. INGLES AKIS Jean-André	
M. LALANNE Claude-Michel	
M. LAMBERT Jean-Claude	

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophthalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUE Patrick	Anatomie – Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)

M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie Moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

*A Monsieur le Professeur Pierre-Simon ROHRLICH,
Pour avoir accepté de présider ce jury, bien que nous ne nous connaissions pas,
permettez moi de vous exprimer ma plus profonde gratitude.*

*A Monsieur le Professeur Jean-Baptiste SAUTRON,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, ainsi que pour votre soutien et votre
aide toujours disponible auprès des Internes de Médecine Générale.*

*A Madame le Professeur Sophie RAYNAUD,
Pour avoir accepté de faire partie de ce jury, et ce sans me connaître, ma très
sincère reconnaissance.*

*A Monsieur le Docteur Frédéric PEYRADE,
Pour avoir accepté de diriger ce travail avec moi, pour ton accompagnement
sans faille et ton aide précieuse. Je te suis extrêmement reconnaissant pour tout
ce que tu as fait pour moi et ce que tu as pu m'apprendre.
Un grand merci pour tout, sans oublier tes récits de voyages aux quatre coins du
monde !*

*A Monsieur le Docteur Lauris GASTAUD,
Pour ces mois passés dans ton service, pour tout ce que tu m'a appris, ta
disponibilité et le partage de ta passion hématologique. Tu m'as donné envie
d'approfondir mes connaissances dans ce domaine et sans toi tout ceci n'aurait
jamais vu le jour.*

*A Monsieur le Professeur Antoine THYSS,
Pour votre soutien, votre attention sur ce travail, et bien sûr pour les quelques
mois si agréables passés dans votre service. Avec mon plus profond respect.*

*Au Docteur Jérôme DOYEN,
Mille mercis pour ton aide dans ce travail, tout cela n'aurait pas été possible
sans toi, je t'en suis grandement reconnaissant.*

A mes Parents,

Sans qui rien de tout cela bien sûr n'aurait été possible, vous m'avez toujours soutenu de la meilleure façon qui soit et c'est grâce à vous si aujourd'hui ce rêve se réalise !

A ma petite sœur Joanna,

Bien entourée par tout tes amis et tes animaux, profite de la vie au maximum et je te souhaite de tout cœur d'arriver un jour à ce que tu souhaites.

A Toi que j'aime,

Qui aura été là dans les meilleurs et les moins bons moments, dans les instants de joie et de doutes. Merci pour ton soutien, ta présence sans faille à mes cotés et tous nos instants de bonheur.

A Clem,

Merci pour tout, quelle que soit la distance tu as toujours été à mes côtés et ce depuis des années. Je te souhaite de passer ta vie dans les nuages, d'enfin réaliser ton rêve, mais n'oublie pas qu'avant tout ça tu dois m'emmener faire un petit tour dans ton monde !!

Aux Solex,

Merci à vous de m'avoir accompagné ici dans ce Sud qui m'était inconnu, merci d'avoir toujours été là pour moi dans les bons et les moins bons moments et pour tous ceux à venir ! Merci pour votre si belle amitié.

A Lulue,

Toi qui es coincée là-haut dans nos montagnes, j'aimerais te voir un peu plus souvent... Je te souhaite le meilleur pour toi et ta petite famille.

A Aurel,

Pour les voyages de rêve qui ont été si agréables avec toi, et tous ces bons moments partagés dans nos montagnes ou au bout du monde !

A Rom et Cha,

Les deux voyageurs... Si vous saviez le nombre de fois où j'ai pensé à vous pendant que tout ceci prenait forme... Et combien j'aurais aimé être avec vous !!

A Adri et Caro,

Pour m'avoir supporté pendant que cette thèse prenait forme avec ses moments de doutes et d'angoisse. Pour les footings, les plongées et les apéros, tous ces bons moments passés et à venir.

*A Matt et Audrey,
Les deux autres acolytes du Casset, j'espère que l'on continuera à s'y retrouver encore un moment pour quelques randos et des parties de cartes à n'en plus finir !*

*Aux Debout,
Philippe, Sylvie, Antoine, Etienne, pour ces journées en montagnes, sur les pistes, les poireaux vinaigrette, les parties de coinche... Où que ce soit sachez que j'ai toujours une pensée pour vous tous...*

*A tous mes co-internes,
JB mon Bro', merci pour tous les moments que l'on a pu partager cet été là.
Emilie, pour nous avoir supporté pendant cet été et pour avoir osé me suivre au B4.
Cam, pour ce stage de cardio si agréable et les nombreux footings matinaux en bord de mer.
Marine et Franck, pour se stage de MGU qui aura été bien agréable à vos cotés.*

*Aux équipe des différents services ou j'ai pu passer,
Le B4 et votre été un peu fou.
La MGU et les Urgences de St Roch pour tous ces bons moments.
La cardio de Fréjus que je n'oublie pas et qui m'a formé au mieux.*

*Un merci tout particulier à toi Florent,
Pour m'avoir donné une vision de la médecine pas seulement cardiologique, et de la vie en générale que je n'oublierais pas et pour tous ces footings et trails dans l'Esterel. Avec toute mon amitié...*

*Aux Dr Philip et Dr Trouilhat,
Pour m'avoir donné envie de faire de la médecine générale, et tout particulièrement en montagne... Merci pour ces 6 mois !*

A tout ceux que je n'ai pas cités mais qui savent très bien qu'ils ont une place au fond de moi...

Sommaire

1)	Introduction	15
2)	Matériel et Méthodes	17
	1 <i>Caractéristiques de l'étude</i>	17
	2 <i>Recueil de données</i>	17
	A/ <i>Critères d'inclusion</i>	17
	B/ <i>Critère d'exclusion</i>	17
	3 <i>Critère de jugement</i>	17
	A/ <i>Principal</i>	17
	B/ <i>Secondaire</i>	17
	4 <i>Recueil de données</i>	18
	A/ <i>Patients</i>	18
	B/ <i>Traitements</i>	18
	C/ <i>Toxicités</i>	19
	5 <i>Plan statistique</i>	19
3)	Population	20
	1/ <i>Caractéristiques des patients</i>	20
	2/ <i>Traitements</i>	21
	A <i>Groupe Induction</i>	21
	B <i>Groupe Azacitidine</i>	21
	C <i>Groupe Palliatif</i>	22
	3/ <i>Toxicités</i>	22
	<i>Organigramme</i>	24
4)	Analyse des survies	25
	1/ <i>Survie Globale</i>	25
	2/ <i>Survie sans Récidive</i>	26
5)	Analyse Exploratoires	27
	1/ <i>Facteurs de risque de toxicités</i>	27
6)	Survie et rémission	28
	1/ <i>Facteurs prédictifs de rémission complète dans la population totale</i>	28
	- <i>Analyse univariée</i>	28
	- <i>Analyse multivariée</i>	30

<i>2/ Facteurs prédictifs de Survie Globale dans la population totale</i>	30
- Analyse univariée	30
- Analyse multivariée	30
<i>3/ Les facteurs prédictifs de rémission complète dans la population induite</i>	32
- Analyse univariée	32
- Analyse multivariée	33
<i>4/ Les facteurs prédictifs de Survie Globale dans la population induite</i>	33
- Analyse univariée	33
- Analyse multivariée	33
5/ Proposition d'un score pronostic	35
6/ Cas particulier des patients greffés	37
- Patients autogreffés	37
- Patients allogreffés	37
6) Discussion	38
A/ Analyse de survie	38
B/Principaux score pronostics de survie	39
C/ Analyse des principaux facteurs proposés	40
1/ Evaluation gériatrique	40
2/ Résultats biologiques	41
a/ Analyse cytogénétique et biomoléculaire	41
b/ Autres résultats biologiques	42
c/ Comorbidités et état général	43
<i>Tableau comparatif des facteurs pronostics dans la littérature</i>	44
D/ Pistes de réflexion pour une meilleure prise en charge	46
1/ Autogreffe et Allogreffe	46
2/ Quel traitement en post-induction ?	47
3/ Améliorer la coordination ville-Hôpital et la place du médecin généraliste	47
7) Conclusion	51
8) Résumé	53
9) Summary	54
10) Références	55
11) Annexes	62
12) Serment d'Hippocrate	80

Principales Abréviations

ATRA : Acide Tout Trans Rétinoïque
AZA : Azacitidine
B2M : Béta 2 microglobuline
BSC : Best Supportive Care
CAL : Centre Antoine Lacassagne
CIVD : Coagulation Intra-Vasculaire Disséminée
GB : Globules Blancs
Hb : Hémoglobine
HR : Hazard Risk
IMC : Indice de Masse Corporelle
LA : Leucémie Aigue
LAM : Leucémie Aigue Myéloïde
LAL : Leucémie Aigue Lymphoïde
MDS : Myélodysplasie
NFS : Numération Formule Sanguine
PS : Performance Status
RC : Rémission Complète
RCSH : Réinjection de Cellules Souches Hématopoïétiques
S/C : Sous-cutané
SG : Survie Globale
SSR : Survie Sans Rechute
UP : Unité Protégée

Introduction

La leucémie aigüe (LA) est une pathologie rare avec une incidence d'environ 4 cas pour 100.000 personnes par an en France. Cette incidence augmente avec l'âge avec un pic médian aux alentours de 65 ans au diagnostic. L'incidence de cette pathologie atteint 17,6 cas pour 100.000 personnes chez les plus de 65 ans. Ceci s'observe actuellement dans tous les pays occidentaux.

Les leucémies aiguës myéloïdes représentent 80% des leucémies aiguës du sujet âgé.

En dépit de la forte augmentation de l'incidence des LAM chez le sujet âgé, la plupart des études actuelles sont menées chez les sujets jeunes.

Les possibilités thérapeutiques sont codifiées chez les jeunes patients indemnes de toute comorbidité associée, ce qui n'est pas le cas chez le sujet plus âgé.

Par extrapolation des données obtenues chez les adultes jeunes, des chimiothérapies d'induction associant anthracycline et cytarabine sont réalisées, parfois avec des ajustements de dose selon des critères non objectifs. Enfin, il est généralement admis que les allogreffes de moëlle osseuse sont réservées aux plus jeunes et ne sont pas indiquées chez les plus de 65ans.

Mais qu'en est-il réellement en pratique ? La réponse aux chimiothérapies d'induction est-elle la même que chez la personne jeune ? Les allogreffes sont-elles possibles ? La réduction des doses de chimiothérapie est elle justifiée pour limiter la toxicité et ne diminue t-elle pas le pourcentage de rémissions complètes obtenues? Les facteurs pronostics identifiés chez les personnes jeunes sont-ils valables chez les personnes âgées ?

Des études menées récemment nous montrent l'efficacité des chimiothérapies d'induction chez les personnes âgées par exemple avec l'association de cytarabine et d'anthracycline avec des taux de réponse similaires à ceux obtenus chez les personnes jeunes (*Ramanathan et al., 66*).

Cependant de nombreuses études ont montré une toxicité plus élevée des chimiothérapies d'induction chez la plupart des personnes âgées, excepté chez des patients sélectionnés (PS inférieur à 1, absence d'insuffisance rénale, âge inférieur à 80 ans et caryotype non complexe), (*Kantarjian et al., 39*).

Ces facteurs pronostics ont été décrits dans l'étude de H. Kantarjian en 2006, regroupant a posteriori 998 patients dans une méta-analyse et permettant une distinction des patients en 3 groupes pronostics en fonction de la mortalité précoce (8 semaines), du score PS (3-4), de l'âge (>75ans), des antécédents hématologiques et des comorbidités. (*H. Kantarjian & Al, 38*).

Enfin de plus en plus d'études reportent l'intérêt des nouvelles thérapies comme l'Azacitidine dans le traitement des LAM du sujet âgé comme alternative aux traditionnelles chimiothérapies d'induction. Elle présenterait moins de toxicité, une amélioration de la survie globale et du taux de réponse complète.

Le point commun des études prospectives disponibles est le caractère hautement sélectionné des patients qui induit un doute implicite sur la reproductibilité des résultats dans la « vraie vie ».

C'est donc dans ce contexte que nous avons conduit une étude rétrospective, sur une cohorte de 163 patients de plus de 65 ans, traités au CAL pour une leucémie aiguë myéloïde de 2000 à 2014

L'objectif principal de cette étude est de juger de l'efficacité des thérapeutiques actuelles et de connaître le taux de rémission complète obtenu chez les personnes âgées prises en charge pour une leucémie aiguë myéloïde.

Les objectifs secondaires seront de savoir dans un premier temps si l'obtention de ces rémissions complètes est pérenne dans le temps avec une évaluation du taux de survie à deux ans et du taux de survie sans rechute (SSR).

Dans un second temps, nous regarderons si les chimiothérapies d'induction effectuées sont réellement plus efficaces en terme de survie que les nouvelles molécules disponibles (Azacitidine...).

Nous étudierons l'influence des comorbidités sur la survie globale et sur la réponse aux traitements.

Nous nous intéresserons également aux facteurs pronostics à l'admission de bonne réponse chez les personnes âgées ainsi qu'aux toxicités présentées lors des différents traitements.

Enfin un plus grand nombre de leucémies aiguës secondaires est observé chez la personne âgée, celles-ci sont, chez le sujet jeune, responsables d'un pronostic plus sévère, est-ce également le cas chez la personne âgée ?

Matériel et Méthodes

1/ Caractéristiques de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective, unicentrique (Centre Antoine Lacassagne, CAL), incluant tous les patients de plus de 65 ans suivis pour une Leucémie Aigue Myéloïde au cours des 15 dernières années au CAL.

2/ Critères d'inclusion et d'exclusion

A/ Critère d'inclusion : Tout patient ayant présenté au cours des 15 dernières années une Leucémie Aigue Myéloïde, âgé de plus de 65ans.

La définition de leucémie aigue que nous avons retenue est basée sur un myélogramme comportant un taux de blastes supérieur ou égal à 20%. Les sous types sont définis selon la classification FAB, basée sur la cytologie pour les LAM (cf. annexe 1).

B/Nous n'avons pas retenu de critère d'exclusion.

3/Le critère de jugement

A/ Critère de jugement principal : pourcentage de rémission complète (RC) obtenu. La RC est définie cytologiquement par un myélogramme ne comportant pas plus de 5% de blastes médullaires anormaux, associé à une indépendance transfusionnelle en Culots Globulaires, un taux de neutrophiles supérieur à 1000/mm³, un taux de plaquettes supérieur à 100.000/mm³, et l'absence de maladie extra-médullaire.

(Ces critères sont ceux retenus par *le National Cancer Institute* basé sur les travaux de Cheson, B. D. and Al, 13).

B/ Critères de jugement secondaires :

- Le calcul du taux de survie à un an puis deux ans,
- le pourcentage de toxicité et la gravité des toxicités présentées,
- l'étude des facteurs pronostics caryotypiques et de biologie moléculaire selon le score IPSS (cf. annexe 3) et leur validité chez les personnes âgées,
- l'influence des comorbidités sur le taux de survie,
- l'influence du caractère primaire ou secondaire de la LAM sur le taux de RC
- l'influence des paramètres clinico-biologiques initiaux sur le pourcentage de RC et le taux de survie à deux ans.

4/ Recueil des données :

A/ Patients : données clinico-biologiques au moment du diagnostic de LAM

Les caractéristiques du myélogramme, le caryotype et la biologie moléculaire permettant d'obtenir le score pronostic biologique classé selon l'IPSS en 3 groupes : favorable (1), intermédiaire (2) et défavorable (3). (cf. annexe 3)

Ont été compté comme :

- *Favorable* : t (8, 21), inv (16) ou t (16, 16)
- *Défavorable* : del (5q), monosomie 5, del (7q), monosomie 7, inv (3), t (3; 3), t (11q23), t (6; 9), ou un caryotype anormal complexe constitué d'au moins trois aberrations qui ne sont pas à faible risque
- *Intermédiaire* : caryotype normal, t (9-11) et toutes les autres anomalies qui n'ont pas été classées comme étant à risque faible ou élevé.

Chez les patients ayant un caryotype normal et chez qui l'analyse en biologie moléculaire de NPM1 et FLT3 a été effectuée, le risque favorable a été défini comme la présence d'une mutation dans NPM1 en l'absence de FLT3-ITD. Le risque moléculaire intermédiaire a été défini comme toutes les autres combinaisons.

Les données de la NFS initiale sont également relevées de même que le taux de LDH, la présence ou non d'une CIVD, et l'évaluation de la fonction rénale avec le taux de créatinine. Les antécédents du patient sont repris avec l'établissement du score de Charlson (annexe 2) qui a été analysé indépendamment de l'âge et de la LAM.

B/ Traitements: 3 groupes ont été individualisés

- Induction lourde : Ceux ayant bénéficié d'une induction classique par Anthracycline et cytarabine plus ou moins suivi de cure de consolidation. On regroupe ici les schémas Cytarabine/Daunorubicine 3+7, Cytarabine/Idarubicine et Cytarabine/Clofarabine.
- Azacitidine: Ceux ayant relevé d'un traitement par Azacitidine
- Soins de support : Ceux n'ayant reçu aucun traitement et dont la prise en charge s'est révélée uniquement palliative.

C/ Toxicités :

Nous avons établi pour chaque patient un recueil des toxicités présentées, classées selon les critères du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) (Annexe 4).

5/ Plan Statistique :

Le recueil des données a été fait via les logiciels CLINICOM et CHIMIO actuellement en service au centre Antoine Lacassagne puis exploité par un tableur EXCEL. L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS.

Les différences entre les variables ont été comparées par test du Chi². Les courbes de survie ont été obtenues par la méthode de Kaplan-Meier, et comparées par un test log rank.

L'analyse multivariée des facteurs pronostics a été faite selon un modèle de régression logistique. Une P-valeur inférieure à 0,05 a été retenue comme significative.

Ce recueil de données a été rendu anonyme et validé par la CNIL.

POPULATION

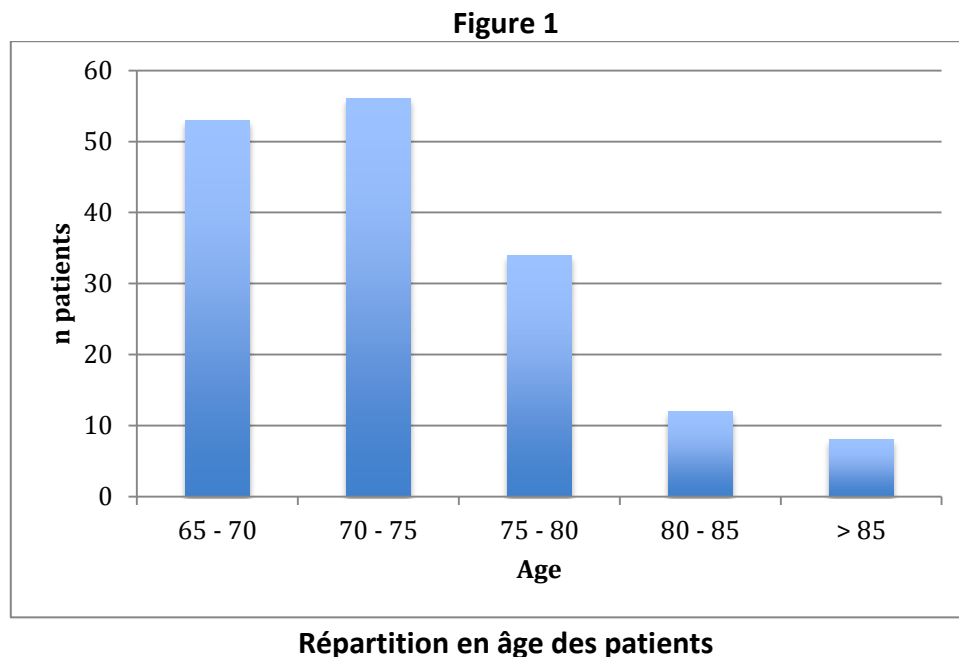
1/ Caractéristiques des patients :

163 patients ont été inclus entre les années 2000 et 2014 (94 hommes 69 femmes)

Le suivi médian était de 7 mois (0,1-108,5).

La répartition en âge des patients est détaillée dans la figure 1.

L'âge moyen à l'inclusion est de 73,3 ans.



Une majorité des Leucémie Aiguës Myéloïdes diagnostiquées (91) étaient *De Novo* (55,8%). Ceci confirme la proportion plus importante de LAM secondaires (44,2%) chez les personnes âgées que chez les sujets plus jeunes.

Les caractéristiques des patients sur le plan clinique à l'inclusion étaient un PS à 0 chez 33 (20,3%), et 1 et 77 patients (47,2%), (tableau 1).

Les données étaient manquantes pour 6 patients.

Vingt-neuf patients (17,8%) étaient en état de sepsis.

Sur le plan des comorbidités, le score de Charlson était à 0 ou 1 chez 83 patients (50,9%) et supérieur à 2 chez 77 patients (47,2%). Les données étaient manquantes pour 3 patients.

Sur le plan biologique, 19 patients (11,7%) avaient une CIVD à leur admission.

Les données biologiques moyennes sont consignées dans le tableau 1.

Enfin le score IPSS a été retrouvé favorable chez 21 patients (21,2%) et intermédiaire ou défavorable chez 78 patients (78,8%). Les données étaient manquantes chez 64 patients sur 163 (38,0%).

Tableau 1

	Patients (n=189)
Age	73,3 (65 - 94,6)
Hommes	94 (57,7%)
De Novo	91 (55,8%)
PS	
0	33 (20,3%)
1	77 (47,2%)
2	22 (13,5%)
3	20 (12,3%)
4	6 (3,7%)
CIVD	19 (11,7%)
Sepsis	29 (17,8%)
Créatinine (umol/L)	98,3 (52,1 - 371,5)
Protéines (g/L)	70,4 (45,4 - 91)
Hb (g/dL)	9,5 (4,1 - 14,1)
Plaquettes (G/L)	86,8 (4 - 1150)
Leucocytes (G/L)	33,6 (0,5 - 480)
Charlson (missing 3)	
0-1	83 (50,9%)
>2	77 (47,2%)
IPSS pronostic (missing 73)	
1	21 (21,2%)
2 -3	78 (78,8%)

Caractéristiques des patients à l'inclusion

2/ Traitements (cf. Orqaniqramme, les pourcentages sont ceux de la population totale):

On rappelle que trois groupes thérapeutiques ont été individualisés :

A/ Groupe « induction » :

Patients traités par Cytarabine/Daunorubicine 3+7, Cytarabine/Idarubicine et Cytarabine/Clofarabine pour les LAM.

Pour le cas particulier des LAM 3 traitées par ATRA (Acide Tout Trans Rétinoïque) et Trisenox, celles-ci ont également été comptées dans le groupe des chimiothérapies d'induction, compte tenu de leur caractère curatif et nécessitant une hospitalisation prolongée en secteur protégé.

B /Groupe Azacitidine

Patients traités par Azacitidine, sans avoir reçu d'induction.

C/ Groupe palliatif :

Les patients traités par hydrea ou etoposide ont été inclus dans ce troisième groupe

Sur les 163 patients inclus, 112 ont bénéficié d'une chimiothérapie d'induction (68,7%), 30 patients ont relevé d'une prise en charge palliative (18,4%) et 21 ont bénéficié d'un traitement par Azacitidine en première intention (12,3%).

Parmi les 112 patients induits, une Rémission Complète (RC) a été obtenue dès la première induction (RC1) chez 42 patients, soit 25,8% de la population complète, ou 37,5% de l'ensemble des patients induits.

Soixante-dix patients (42,9% de la population totale et 62,5% de la population induite) ont présenté un échec d'induction.

Après rattrapage (24 patients), un total de 56 patients en RC est obtenu, soit 50% des induits et 35,9% de la population totale.

39 patients ont rechuté, soit 69,6% des patients en RC.

Un total de 42 patients aura reçu au cours de sa prise en charge un traitement par AZA, soit 25,8% des patients.

9 patients (8% des induits et 5,5% de la population totale) ont bénéficié d'une greffe de cellules souches. Il s'agissait d'une Autogreffe pour 3 d'entre eux et d'une allogreffe pour les 6 autres.

Compte tenu de ce faible nombre de patients, seule une description de ces patients sera faite, aucune analyse statistique ne pouvant se révéler significative.

Les différents groupes, le devenir des patients et les effectifs sont représentés dans l'organigramme 1.

3/ Toxicités :

Les seules toxicités retrouvées le sont dans le groupe des patients ayant bénéficié d'une induction. Les traitements de type Azacitidine n'ayant pas montré d'effets indésirables jugés suffisamment importants par les cliniciens pour être retenus.

Parmi tous les patients ayant bénéficié d'une induction, la majorité des toxicités est d'origine infectieuse, liée à la neutropénie induite par le traitement d'induction.

103 patients sur 112 ont présenté une toxicité infectieuse de grade supérieur ou égal à 4, soit 92,0% des patients.

Parmi les autres toxicités présentées par les patients, 11 patients ont eu une toxicité cardiaque, soit 9,8% des patients induits.

3 patients ont présenté une atteinte rénale, 1 une toxicité pneumologique, et 1 une toxicité hépatique.

Au total, 104 patients sur les 112 induits ont présenté des effets secondaires liés au traitement d'induction (92,9% des patients induits).

Décès précoces

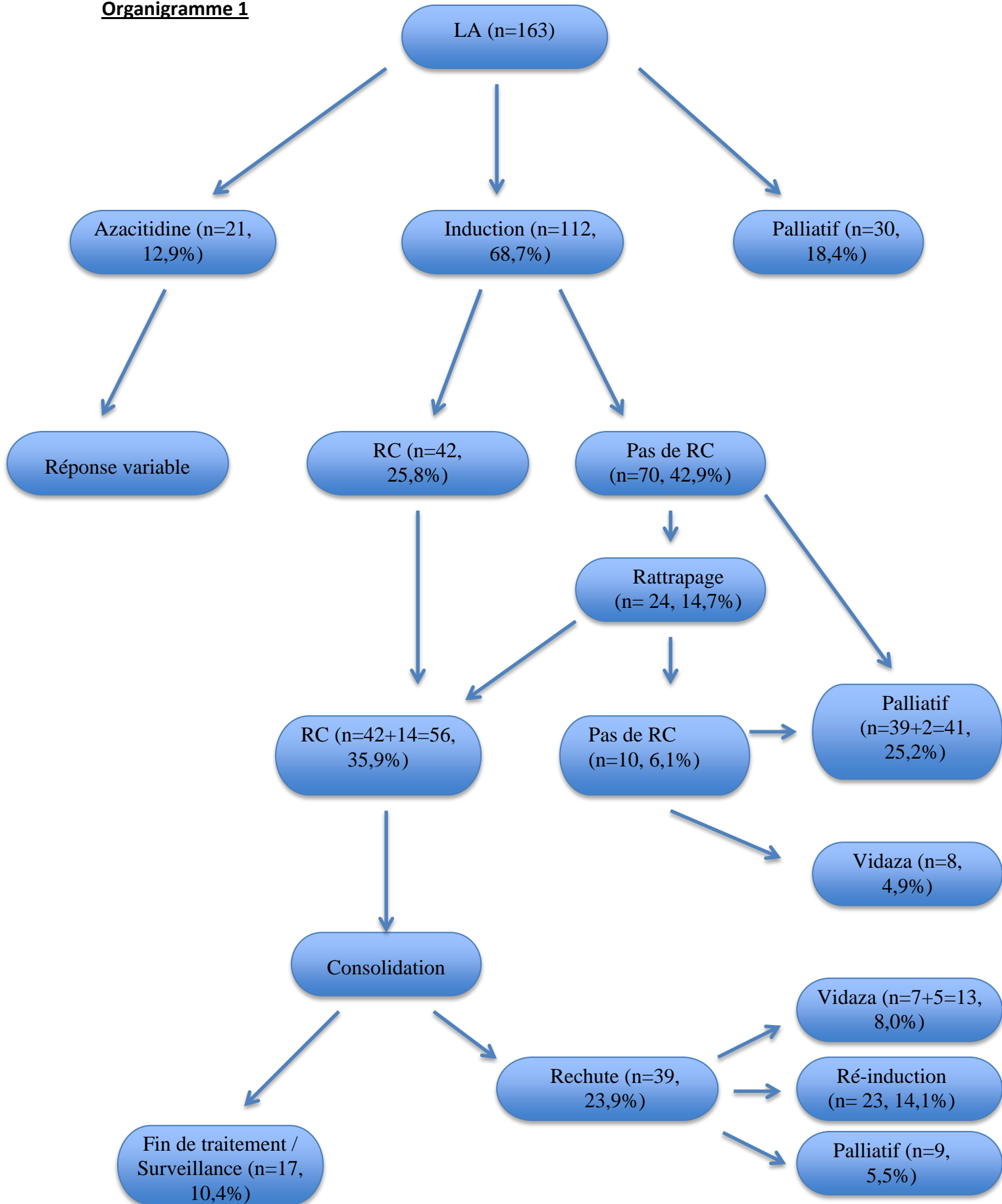
Nous nous sommes par la suite intéressés au taux de décès précoces selon les critères de Kantarjian. (Décès < 8 semaines)

Ce seuil de 8 semaines regroupe principalement les patients chez qui aucun traitement n'a pu être mis en place et les patients décédés au cours de leur induction.

Le taux de décès précoces est de 20,2% de dans la population totale (33/163 patients).

Chez les patients induits, ce taux est de 12,5%, ce qui correspond à 14 patients sur 112.

Enfin, chez les patients non-induits, cette proportion augmente à 37,3%, soit 19 patients sur 51 (patients palliatifs et patients du groupe Azacitidine).

Organigramme 1

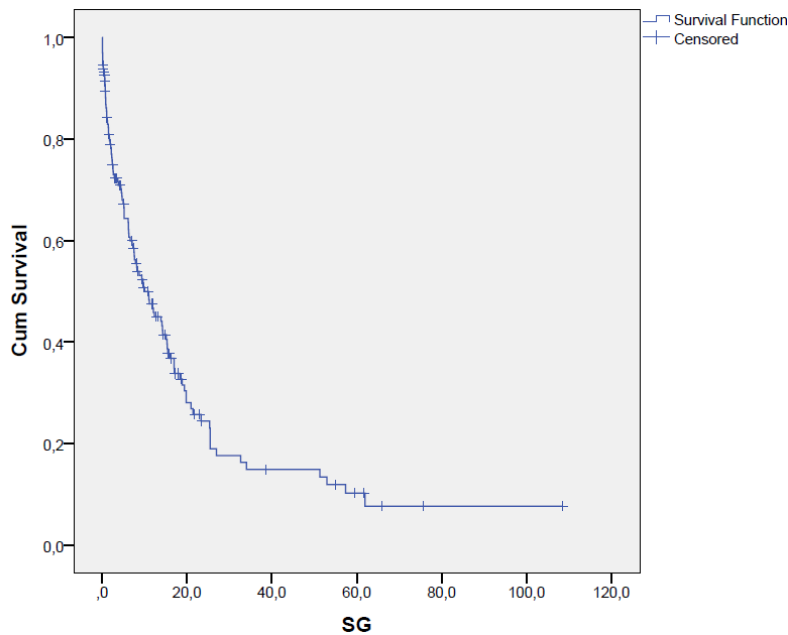
ANALYSE DES SURVIES

1/ Survie globale :

Pour l'ensemble de la population, le taux de survie à 6 mois est de 64,3%, à 12 mois de 46,7%, à 24 mois de 24,4% et enfin de 14,9% à 3 ans.

La survie médiane n'a pas été calculée car cette dernière est trop dépendante du suivi de chaque patient.

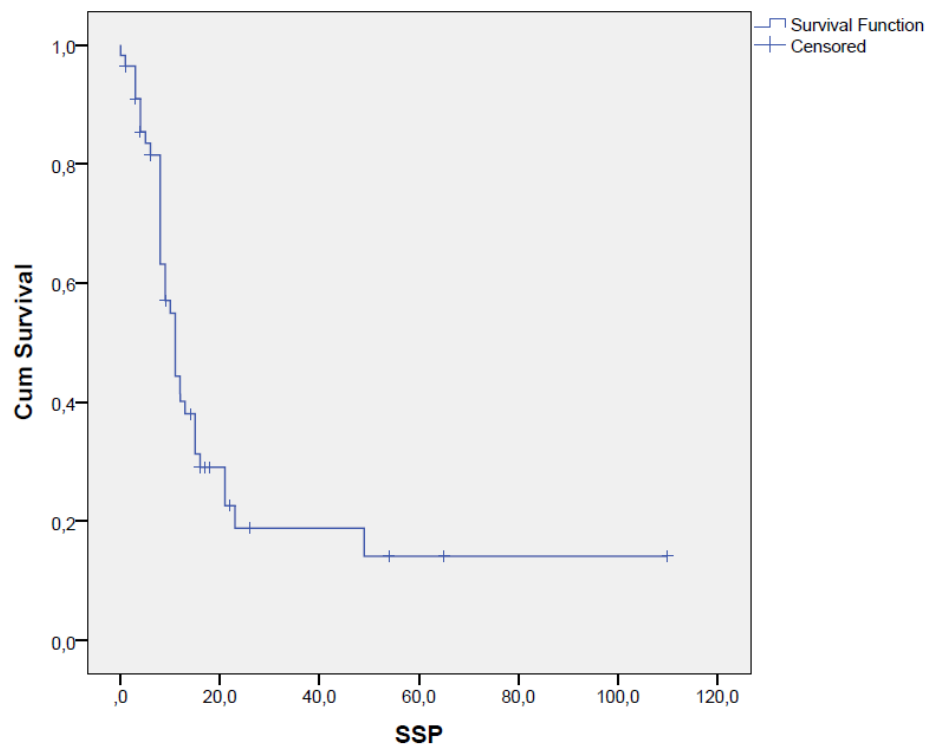
Certains patients ont été suivis un temps au CAL mais la fin de leur prise en charge a pu s'effectuer ailleurs. Dans quelques cas, les dates de décès ne sont pas connues et les données de survie médiane seraient biaisées.



A cinq ans, 6 patients sont en vie. (4 ont rechuté et 2 sont indemnes de maladie)

2/ Survie sans récurrence :

Le taux de SSR à 3, 6, 12 et 24 mois est respectivement de 91%, 81,5%, 44,4% et 18,9% (cf. courbe ci-dessous). On compte 39 rechutes sur les 56 rémissions



ANALYSES EXPLORATOIRES

1/ Facteurs de risque de toxicités :

Les toxicités recueillies à posteriori selon la classification du CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) se révèlent difficiles à interpréter pour plusieurs raisons.

Le recueil de données ayant lieu sur les observations passées, de nombreuses toxicités habituelles et non sévères ne sont pas mentionnées. Pour exemple les effets secondaires classiques des chimiothérapies d'induction comme les mucites, troubles du transit, nausées et vomissements qui sont réellement handicapants pour les patients mais qui ne sont que rarement jugés comme graves par le clinicien compte tenu de leur fréquence et de leur absence de mise en jeu d'un quelconque pronostic vital.

Seules les toxicités importantes sont donc notées, elles équivalent bien souvent à un grade supérieur à 3 dans la classification CTCAE.

Les analyses statistiques effectuées n'ont pas fait ressortir de facteurs prédictifs de toxicité dans la population induite. Quelque soit l'âge, le sexe, les paramètres biologiques ou cliniques, les patients présentent de façon aléatoire les toxicités retrouvées.

Le traitement d'induction entraîne une neutropénie de grade 4 dans la quasi totalité des cas. Cette neutropénie sévère est source de vulnérabilité à des infections qui peuvent être sévères.

Les toxicités infectieuses étant les seules dans la majorité des cas, l'analyse statistique ne retient que celles-ci. Compte tenu du fait qu'elles sont présentes chez la majorité des patients, aucun facteur pronostic ne peut être dégagé.

Mais cela est bien compréhensible étant donnée la très forte prévalence des toxicités infectieuses présentées par plus de 90% des patients induits.

En revanche peu de toxicités autres qu'infectieuses sont observées.

On ne note pas de lien entre antécédents cardiologiques et toxicité cardiaque, ceci étant probablement dû au fait que les patients insuffisants cardiaque ne sont pas induits.

Survie et rémission

Toutes les données ont été analysées en univarié puis mises dans un modèle pour analyse multivariée par régression de Cox.

Nous commencerons par l'analyse univariée puis continuerons avec l'analyse multivariée qui augmente la puissance des données sortantes.

Nous étudierons dans un premier temps les résultats dans la population générale puis dans le sous-groupe de la population induite.

1/ Facteurs prédictifs de rémission complète dans la population totale:

Les valeurs qualitatives suivantes étaient retrouvées comme facteurs prédictifs de rémission complète dans la population générale selon le test de U-Mann Whitney: le taux de protéines ($p=0.005$) et l'âge ($p<0.001$).

Toutes les autres variables qualitatives n'étaient pas retrouvées comme facteur prédictif de rémission ((taux d'hémoglobine ($p=0.4$), Plaquettes ($p=0.5$), GB ($p=0.5$), Blastos médullaires ($p=0.4$), LDH (0.1), créatinine ($p=0.8$), albumine ($p=0.3$), IMC ($p=0.7$)).

- Analyse Univariée :

Les facteurs prédictifs de rémission complète sont (cf. tableau 1):

- un âge inférieur à 75ans (45% vs 14,8%, $p<0,001$)
- la réalisation d'un traitement de type induction (50% vs 2,0%, $p<0,001$)
- PS favorable (0 ou 1 vs 2 à 4) (41,8% vs 18,8%, $p=0,005$)
- un score de Charlson bas, avec un taux de survie à 10ans prédit supérieur à 90% (47% vs 20,8%, $p<0,001$)
- un taux de protéines supérieur ou égal à 75g/L (68,8% vs 29,6%, $p=0,02$).

Avec un seuil à 70g/L, on compte 41% de rémission vs 25,4% (41% vs 25,4%, $p=0,052$) ce qui tendrait là-aussi à montrer l'influence bénéfique d'un taux de protéines élevé.

Il n'y a pas d'influence du caryotype sur le pourcentage de rémission.

Tableau 1

Variable	Rémission complète	Chi-2
Sexe		
Homme (n=94)	38,3% (n=36)	p=0,3
Femme (n=69)	30,4% (n=21)	
Age		
< 75ans (n=109)	45% (n=49)	p<0,001
> 75ans (n= 54)	14,8% (n=8)	
LA Secondaire		
Oui (n=77)	35,1% (n=27)	p=0,98
Non (n=86)	34,9% (n=30)	
Protides		
> 75g/L (n=48)	43,8% (n=21)	p=0,002
< 75g/L (n=93)	24,7% (n=23)	
> 70g/L (n=78)	41,0% (n=32)	p=0,052
< 70g/L (n=63)	25,4% (n=16)	
Caryotype		
Favorable (n=21)	42,9% (n=9)	p=0,49
Autres (n=78)	34,6% (n=27)	
PS		
0 ou 1 (n=110)	41,8% (n=46)	p=0,005
2 à 4 (n=48)	18,8% (n=9)	
Charlson		
> 90% (n=83)	47,0% (n=39)	p<0,001
< 90% (n=77)	20,8% (n=16)	
Induction		
Oui (n=112)	50,0% (n=56)	p<0,001
Non (n=51)	2,0% (n=1)	
Cytoreduction initiale		
Oui (n=23)	21,7% (n=5)	p=0,23
Non (n=80)	35,0% (n=28)	

- Analyse multivariée (cf. tableau 2):

Les facteurs pronostic de rémission complète dans la population totale sont :

- une induction classique ($p < 0,001$)
- un taux de protides supérieur à 75g/L ($p < 0,001$)
- le score de Charlson favorable, supérieur à 90% ($p = 0,017$)

Tableau 2

	Hazard Ratio (IC 95%)	p value
Age 75ans	0,826 (0,342 – 1,993)	0,671
Protéines 75g/L	0,218 (0,098 – 0,485)	<0,001
PS 0-1	0,809 (0,349 – 1,872)	0,620
induction	0,193 (0,074 – 0,504)	<0,001
Charlson 0-1	2,523 (1,180 – 5,396)	0,017

Autres caractéristiques significatives :

- Parmi les patients induits, 80,4% ont moins de 75 ans et 78,7% un PS à 0 ou 1 versus seulement 37,3% et 50% respectivement des non-induits ($p < 0,001$).

2/ Facteurs prédictifs de Survie Globale dans la population totale (cf. courbes en annexe 8) :

- Analyse Univariée (cf. tableau 3):

Les facteurs prédictifs significatifs de Survie Globale protecteurs dans la population totale sont :

- l'âge inférieur à 75 ans ($p = 0,01$)
- un taux de Leucocytes à l'admission inférieur à 50G/L ($p = 0,003$)
- un score PS à 0 ou 1 vs 2 à 4 ($p = 0,01$)
- un score de Charlson supérieur à 90% ($p = 0,01$)
- la réalisation d'une induction ($p < 0,001$)
- l'absence de sepsis à l'arrivée ($p = 0,007$)
- un caryotype favorable ($p = 0,02$).
- la mise en place d'un traitement type Azacitidine ($p = 0,005$), et ce quel que soit le moment où le traitement est mis en place (au diagnostic, lors de la rechute).

Bien entendu l'obtention d'une rémission ($p < 0,001$) est statistiquement très favorable mais incluse dans le modèle d'analyse multivariée elle ne permet pas l'obtention des autres facteurs pronostics qui sont bien plus significatifs pour la prise en charge.

- Analyse multivariée (cf. tableau 3):

Les facteurs protecteurs prédictifs significatifs de survie globale dans la population totale sont :

- l'âge inférieur à 75ans (29,2% vs 13,3%, $p = 0,01$)
- un caryotype de bon pronostic (53,2% vs 19,6%, $p = 0,006$)
- un PS à 0 ou 1 (29,9% vs 14,9%, $p = 0,01$)

- un score de Charlson favorable supérieur à 90% (32,6% vs 15,2%, p=0,03)

Un facteur de survie protecteur important à 1an est la mise en place d'un traitement de type Azacitidine et ce quel que soit le moment où le traitement est mis en place (67,8% vs 36,9%, p=0,004).

Tableau 3

Variable	Taux de SG à 2 ans	Log-Rank	Hazard Ratio 95%CI	Régression de Cox
Sexe				
Homme	24.5%	p = 0.6	NI	
Femme	24.9%			
Age				
≥ 75 ans	13.3%	p = 0.001	0.44 [0.24-0.83]	p = 0.01
< 75 ans	29.2%			
Hb				
≥ 8 gr/dL	27.8%	p = 0.2	NI	
< 8 gr/dL	19.6%			
MDRD				
≥ 60 mL/min	27.7%	p = 0.07	NI	
< 60 mL/min	18.2%			
Plaquettes				
≥ 20 000/mm ³	27.6%	p = 0.06	NI	
< 20 000/mm ³	16.9%			
Globules blancs				
≥ 50 000/mm ³	14.2%	p = 0.003	NS	p = 0.8
< 50 000/mm ³	28.5%			
Blastes médullaires				
≥ 50%	24.5%	p = 0.09	NI	
< 50%	30.7%			
CIVD				
Non	26.4%	p = 0.4	NI	
Oui	21.7%			
LDH				
≥ 1 000 UI / mL	26.5%	p = 0.3	NI	
< 1 000 UI / mL	24.2%			
Albuminémie				
≥ 40 gr/dL	33.8%	p = 0.1	NI	
< 40 gr/dL	22.4%			
Protidémie				
≥ 80 gr/dL	17.6%	p = 0.3	NI	
< 80 gr/dL	25.2%			
Caryotype				
intermédiaire - mauvais	19.6%	p = 0.02	0.3 [0.13-0.7]	p = 0.006
bon	53.2%			
Sepsis				
Oui	17.3%	p = 0.007	NS	p = 0.9
Non	27%			
PS				
2 à 4	14.9%	p = 0.002	0.38 [0.17-0.84]	p = 0.01
0-1	29.9%			
IMC				
< 25	30.7%	p = 0.8	NI	
≥ 25	25.2%			
Vidaza				
Oui	25.6% (67.8% 1 an)	p = 0.005	2.4 [1.33-4.59]	p = 0.004
Non	25.9% (36.9% 1 an)			
Score de Charlson				
Probabilité ≤ 90%	15.2%	p = 0.01	0.52 [0.29-0.94]	p = 0.03
Probabilité > 90%	32.6%			
Induction				
Oui	29,00%	p < 0.001	NS	p = 0.07
Non	12,50%			

NI = Non Inclus NS = Non Significatif

3/ Les facteurs prédictifs de rémission complète dans la population induite:

Parmi les variables qualitatives recueillies, seul le taux de protéines est significativement différent entre les patients ayant obtenu une RC et les autres ($p=0,01$) comme facteur prédictif de rémission complète dans la population induite selon le test de U-Mann Whitney. Toutes les autres variables qualitatives n'étaient pas retrouvées comme facteur prédictif de rémission selon cette analyse (l'âge ($p=0,212$), taux d'hémoglobine ($p=0,8$), Plaquettes ($p=0,28$), GB ($p=0,82$), Blastos médullaires ($p=0,4$), LDH ($0,49$), créatinine ($p=0,75$), albumine ($p=0,68$), IMC ($p=0,26$)).

- Analyse Univariée (cf. tableau 4):

Après analyse, il ressort que les facteurs influençant la rémission complète dans la population globale sont :

- le score de Charlson (65,0% vs 30,0%, $p<0,001$)
- le taux de protéines avec un seuil à 80g/L (84,6% vs 43,9%, $p=0,006$).

Tableau 4

Variable	Rémission complète	Chi-2
Sexe		
Homme (n=70)	51,4% (n=36)	p=0,7
Femme (n=42)	47,6% (n=20)	
Age		
< 75ans (n=90)	54,4% (n=49)	p=0,057
> 75ans (n= 22)	31,8% (n=7)	
LA Secondaire		
Oui (n=77)	35,1% (n=27)	p=0,98
Non (n=86)	34,9% (n=30)	
Protides		
> 80g/L (n=13)	84,6% (n=11)	p=0,006
< 80g/L (n=82)	43,9% (n=37)	
Caryotype		
> 70g/L (n=56)	41,0% (n=31)	p=0,169
< 70g/L (n=39)	25,4% (n=16)	
Caryotype		
Favorable (n=17)	52,9% (n=9)	p=0,69
Autres (n=57)	47,4% (n=27)	

PS		
0 ou 1 (n=85)	52,9% (n=45)	p=0,24
2 à 4 (n=23)	39,1% (n=9)	
Charlson		
> 90% (n=60)	65,0% (n=39)	p<0,001
< 90% (n=50)	30,0% (n=15)	
Sepsis initial		
Oui (n=16)	37,5% (n=6)	p=0,23
Non (n=93)	53,8% (n=50)	
Cytoreduction initiale		
Oui (n=10)	40,0% (n=4)	p=0,7
Non (n=60)	46,7% (n=28)	

- Analyse multivariée (cf. tableau 5) :

Les facteurs pronostic de rémission complète dans la population induite sont:

- le taux de protides supérieur à 80g/L (p=0,025)
- le score de Charlson favorable (p=0,005)

Tableau 5

	Hazard Ratio (IC 95%)	p value
Protéines 80g/L	0,366 (0,151 – 0,883)	0,025
Charlson 0-1	3,494 (1,447 – 8,436)	0,005

4/ Les facteurs prédictifs de Survie Globale dans la population induite (cf. courbes de survie en annexe 9) :

- Analyse Univariée (cf. tableau 6):

Les facteurs prédictifs de Survie Globale protecteurs dans la population totale sont :

- l'âge inférieur à 75 ans (p=0,02)
- un score de Charlson supérieur à 90% (p=0,01)
- l'obtention d'une rémission complète (p<0,001)
- un caryotype favorable (p=0,04).

- Analyse multivariée (cf. tableau 6):

Les facteurs protecteurs prédictifs de survie globale dans la population induite sont :

- un score de Charlson favorable supérieur à 90% (36,5% vs 19,6%, p=0,049).
- l'obtention d'une rémission complète (p=0,014)

Contrairement à l'ensemble de la population, l'âge ne fait pas de différence statistiquement significative tout comme le caryotype même si l'on note une tendance favorable pour la survie quant à avoir un caryotype favorable ($p=0,054$, [0,178-1,015]).

Tableau 6

Variable	Taux de SG à 2 ans	Log-Rank	Hazard Ratio	Régression de Cox
Sexe				
Homme	29.7%	p = 0.8	NI	
Femme	28.9%			
Age				
≥ 75 ans	20.4%	p = 0.02	NS	p = 0.3
< 75 ans	31.5%			
Hb				
≥ 8 gr/dL	30.4%	p = 0.6	NI	
< 8 gr/dL	33.5%			
MDRD				
≥ 60 mL/min	36.5%	p = 0.09	NI	
< 60 mL/min	18.7%			
Plaquettes				
≥ 20 000/mm ³	32.7%	p = 0.2	NI	
< 20 000/mm ³	21.8%			
Globules blancs				
≥ 50 000/mm ³	25.8%	p = 0.3	NI	
< 50 000/mm ³	31.9%			
Blastes médullaires				
≥ 50%	34.8%	p = 0.9	NI	
< 50%	29%			
CIVD				
Non	31.3%	p = 0.9	NI	
Oui	28.8%			
LDH				
≥ 1 000 UI / mL	38.6%	p = 0.7	NI	
< 1 000 UI / mL	27.4%			
Albuminémie				
≥ 40 gr/L	36.4%	p = 0.8	NI	
< 40 gr/L	42.3%			
Protidémie				
≥ 80 gr/L	22.2%	p = 0.5	NI	
< 80 gr/L	30.5%			
Caryotype				
Autres	26%	p = 0.04	NS	p = 0.054
bon	58.9%			
Sepsis				
Oui	29.4%	p = 0.6	NI	
Non	30.3%			
PS				
2 à 4	18.8%	p = 0.058	NI	
0-1	33.9%			
IMC				
< 25	44.9%	p = 0.1	NI	
≥ 25	20.8%			
Vidaza				
Oui	27.1%	p = 0.1	NI	
Non	33.1%			
Score de Charlson				
Probabilité ≤ 90%	19.5%	p = 0.01	0.54 [0.29-0.99]	p = 0.049
Probabilité > 90%	36.9%			
Rémission				
Oui	48,20%	p<0,001	3,2 [1,56-6,54]	p=0,014
Non	21,40%			

NI = Non Inclus NS = Non Significatif

Facteurs pronostics	Population totale	Population Induite
de SG	Age>75ans, Caryotype Favorable, PS <2, Charlson>90%, Vidaza	Charlson>90%
de RC	Protéines>75g/L	Protéines>80g/L Charlson>90%

Tableau 7 : résumé des résultats obtenus

5/ Proposition d'un score pronostic

Les éléments retenus sont :

- le caryotype
- l'âge de plus de 75 ans
- le PS
- le score de Charlson

(Les autres éléments significatifs l'induction et l'Azacitidine ne rentraient pas en compte, il s'agit des traitements mis en place et ce modèle cherche justement à aider quant au choix de traitement à instaurer).

Le taux de protéines n'a pas été retenu car seulement 16 patients présentaient un taux de protéines supérieur à 80g/L.

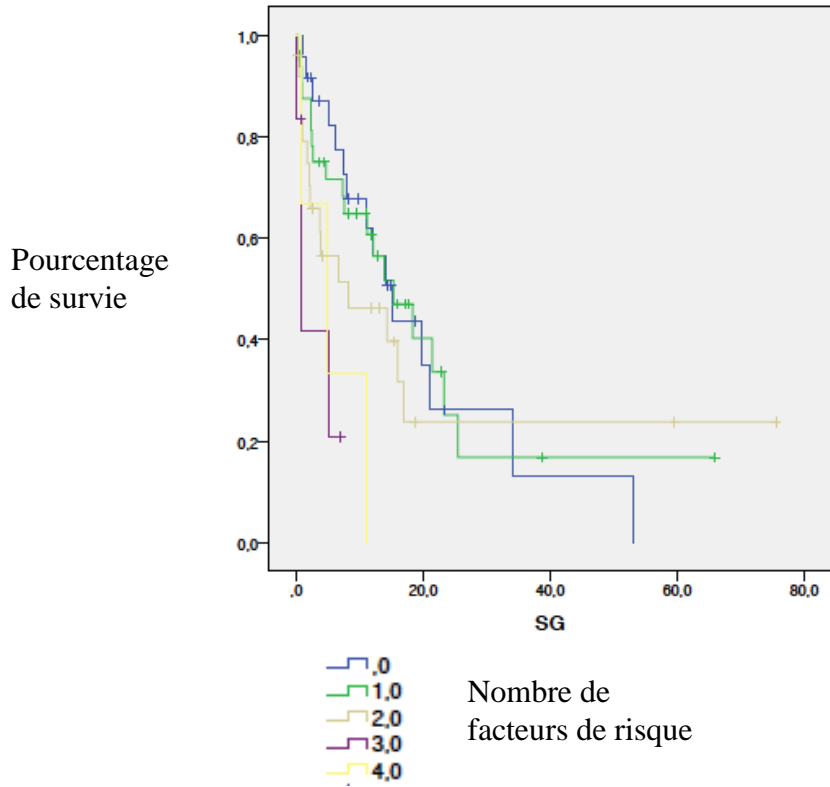
Au final, nous avons obtenu le résultat suivant : Un patient présentant plus de 2 facteurs négatifs présente un très fort risque de décès (p=0,001).

Le taux de décès brut en fonction du nombre de facteurs de risque péjoratifs est présenté dans le tableau et la courbe ci-dessous.

Tableau 8 : Pourcentage de survivants en fonction du nombre de facteurs de risque :

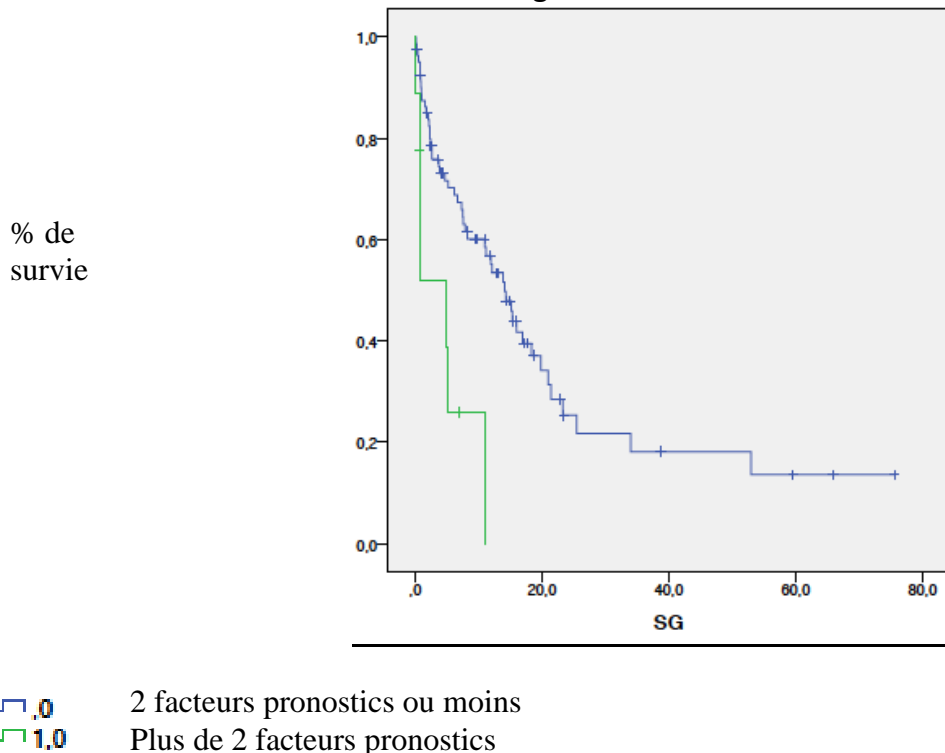
Nombre de facteurs de risque	N Patients	N Décès	N Survivants	Pourcentage
0	24	15	9	37,50%
1	32	19	13	40,60%
2	25	15	10	40,00%
3	6	4	2	33,30%
4	3	3	0	0%
Total	90	56	34	37,80%

Courbes de survie en fonction du nombre de facteurs de risque péjoratifs:



En regroupant les patients selon qu'ils aient plus ou moins de 2 facteurs pronostics péjoratifs, nous obtenons la courbe suivante :

Courbe de survie en fonction de la présence ou non de plus de 2 facteurs pronostics négatifs:



6/ Cas particulier des patients greffés

Neuf patients ont bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques. Trois intensifications avec RCSH (= Réinjection de Cellules Souches Hématopoïétiques) et 6 Allogreffes.

Patients autogreffés :

Leur âge était compris entre 66,3 et 69,6 ans. Tous étaient en bonne forme physique (PS et Charlson). Le caryotype n'était pas favorable (2 intermédiaires et 1 défavorable).

Tous ont bénéficié d'une induction type 3+7 Aracytine et Daunorubicine, ont été consolidés selon le même schéma, puis 2 ont bénéficié d'une intensification de clôture par Busulfan et Endoxan avec RCSH et un a bénéficié d'une TBI (Irradiation corporelle totale) avec Endoxan puis RCSH.

Un est toujours en rémission et en vie après 108,5 mois (9ans environ). Les deux autres sont décédés après 25,3 et 32,6 mois. Les deux patients ayant rechuté ont tous deux été ré-induits sans efficacité.

Patients allogreffés :

Leur âge moyen était compris entre 65,0 et 68,0 ans. 2 LAM secondaire, 4 LAM de novo. 5 présentaient un pronostic caryotypique intermédiaire, 1 un pronostic défavorable. Leur PS était à 0 pour 5 d'entre eux, à 1 pour le dernier.

Tous présentaient un score de Charlson à 0 ou 1 (survie estimée à 10 ans supérieure à 90%) sauf 1 avec un score à 6 (survie estimée inférieure à 20%).

Tous ont bénéficié d'une induction (5 ont reçu un schéma 3+7 avec Aracytine et Daunorubicine, 1 a reçu de l'Idarubicine).

Echec de première induction pour 5 des 6 patients qui ont tous été ré-induits avec succès puis allogreffés.

Sur les 6, 2 sont décédés d'un choc septique après 27,5 et 34 mois, les 4 autres sont toujours en vie.

Aucun n'a pour l'heure rechuté.

Même si aucune étude ne peut être réalisée et qu'aucune conclusion ne peut être tirée, il semble que pour les patients qui peuvent en bénéficier, plus sur le plan physique que génétique, la réalisation des allogreffes chez les patients âgés de plus de 65 ans soit possible et montre des résultats supérieurs aux chimiothérapies d'induction suivies de consolidations.

Discussion :

En 2014, La population française compte 18% de plus de 65ans, et 9% de plus de 75 ans.

La LAM est quatre fois plus fréquente après 70 ans (incidence de 18/100.000 vs 4/100.000<70 ans).

Cette pathologie sera donc de plus en plus fréquente à prendre en charge chez le sujet âgé.

La présentation clinique de la LAM est la même quel que soit l'âge du patient, ses deux principales caractéristiques après 70 ans sont :

- une diminution de la survie globale
- une augmentation du taux de LAM secondaires développées sur myélodysplasies.

Les caractéristiques biologiques de la leucémie changent progressivement avec l'âge, mais aucun sous-ensemble de patients lié à l'âge ne peut être nettement défini. Les caractéristiques cytogénétiques des LAM, représentent les principaux prédicteurs indépendants de l'âge et de la réponse au traitement. Un caryotype monosomal, qui est associée à un pronostic extrêmement défavorable, est plus souvent observé chez les patients âgés au moment du diagnostic.

La fréquence des mutations favorables, comme NPM1 ou les doubles mutations CEBPA, diminue avec l'âge chez les patients qui ont un caryotype normal, tandis que la fréquence des mutations prédictives d'un résultat défavorable, comme celles de IDH1 et IDH2, augmente.

Enfin, la résistance aux traitements secondaire à l'expression d'un phénotype multirésistant est également plus fréquente chez les patients âgés atteints de LAM que chez les patients plus jeunes. Très peu d'études randomisées existent sur la LAM du sujet âgé de plus de 70 ans et la prise en charge est mal codifiée.

Le but de ce travail est de déterminer les caractéristiques des patients pouvant a priori bénéficier d'un traitement à volonté curative. Il convient dans un premier temps d'isoler les patients à survie longue puis d'en définir les caractéristiques et enfin de définir les pistes de réflexion pour l'amélioration de leur prise en charge.

A / ANALYSE DE SURVIE

Les résultats de survie de notre étude sont comparables aux autres études publiées.

La survie globale à 12 et 24 mois est de 47% et 24 % respectivement, le taux de RC est de 50% chez les patients induits (69% des patients ont bénéficié d'une induction) et le taux de décès précoce est de 20% chez les patients de plus de 65 ans présentant une LAM.

Kantarjian et al. (38) retrouvaient sur un effectif plus nombreux (998 patients) et avec les mêmes critères d'inclusion un taux de RC de 45%, 29% de décès précoces chez les patients induits et une SG de 30% et 16% à 1 et 2 ans respectivement.

Ces valeurs sont également en accord avec *Kantarjian et al. (39)*. Après induction de 446 patients de plus de 70 ans le taux de RC est de 45%, le taux de décès précoces de 36%, la SG à

un an de 28%. Leurs résultats inférieurs s'expliquent en grande partie par le fait d'avoir augmenté l'âge d'inclusion.

Enfin une méta-analyse canadienne retrouvait après une analyse d'études allant de 1991 à 2012 chez des patients de plus de 60 ans des taux de RC allant de 40% à 64% ce qui correspond bien à notre étude.

Un élément intéressant est de constater qu'en 1998, il y a plus de 15 ans, *Hernandez-Boluda et al. (25)* avaient mené une étude quelque peu similaire chez les patients présentant une LAM de plus de 60 ans. Quarante trois patients avaient été inclus et il était retrouvé un taux de RC de 70%, un taux de survie à 18 mois chez les patients induits de 52%.

En terme de survie, les résultats des traitements de la LAM du sujet âgé n'ont pas progressé depuis 15 ans. Le traitement standard était, et reste, une association comprenant Cytarabine avec une anthracycline ou apparenté (Mitoxantrone).

Les nouveaux traitements hypométhylants comme l'Azacitidine, la Decitabine, ou encore les anticorps monoclonaux (Gemtuzumab...) n'ont pas permis d'améliorer la survie globale. Néanmoins l'ensemble des études publiées montre qu'un faible pourcentage de patients bénéficie du traitement avec des survies de plusieurs années.

Il apparaît donc indispensable de déterminer des facteurs pronostics simples permettant de les identifier.

B/ PRINCIPAUX SCORES PRONOSTICS DE SURVIE

Dans notre série, le taux de survie à un an est significativement inférieur chez les patients avec plus de deux facteurs péjoratifs parmi :

- Age > 75ans
- Caryotype défavorable ou intermédiaire
- Charlson < 90%
- PS > 1

Ce modèle a pour avantage de n'être composé que d'éléments disponibles quelques jours après le diagnostic initial. Et l'on se rend compte qu'une personne en bonne condition physique et avec un caryotype favorable mais âgée de plus de 75 ans pourrait bénéficier d'un traitement d'induction.

D'autres modèles ont été proposés:

- *Brandwein et al. (10)*, proposaient 3 modèles de conduite à tenir différents basés sur l'état clinique du patient à son arrivée et son statut pronostic génétique et biomoléculaire. On distinguait ainsi les patients pouvant relever d'une induction et possible candidats à une allogreffe ; ceux pouvant relever d'une induction mais pas d'une allogreffe et ceux inaptes à recevoir une induction (cf. tableaux en annexe 10). Mais cette étude ne donne pas d'indications claires et objectives quant à savoir comment juger les patients « medically fit » pour une induction ou non. Ce jugement reste celui du clinicien.

- *Pollyea et al. (65)* ont établi après une méta-analyse un algorithme décisionnel basé sur les caractéristiques cytogénétiques et biomoléculaires, ainsi que des données cliniques : Age, PS et biologiques : LDH, GB, et CD34. Cela leur permettait d'orienter les patients pour leur prise en charge initiale vers une induction lorsque les éléments s'avéraient favorables ou plutôt vers des traitements de faible intensité / Essai clinique / BSC dans le cas contraire (cf. Annexe 11). En pratique, l'utilisation de facteurs biomoléculaires rend ce modèle difficile à utiliser.

Nous retrouvons dans la plupart des études le fait qu'il existe une catégorie de patients âgés de moins de 75ans, avec un PS favorable, et peu de comorbidités qui a un réel intérêt à bénéficier d'une induction.

C/ ANALYSE DES PRINCIPAUX FACTEURS PROPOSES:

1/ Evaluation Gériatrique:

Les évaluations gériatriques n'étaient pas réalisées de façon systématique et ne sont donc pas disponibles chez nos patients.

L'évaluation gériatrique globale a été évaluée comme un outil pour la prise de décision dans les LAM. Une étude nord-américaine (n = 54), où l'âge moyen des patients était de 70,8 ans a montré une inadéquation entre le PS et l'état physiologique réel du patient. Parmi les 38 patients avec des scores de performance de 1 ou plus à l'arrivée, la variation sur l'échelle d'activité gériatrique allait 24% à 50%, quelle que soit l'analyse cytogénétique.

Wedding et al. (82) ont rapporté une série de 63 patients, d'un âge médian de 61,1 ans, atteints de LAM ou de syndrome myélodysplasique. En analyse multivariée, la diminution des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL), du PS et un profil cytogénétique défavorable étaient significatifs avec une diminution de la survie.

Leur conclusion était que l'état fonctionnel du patient est meilleur que l'âge comme facteur prédictif de survie chez les patients atteints de LAM, et qu'il fournit des informations supplémentaires par rapport aux critères évalués (cytogénétique, index de Karnofsky).

Röllig et al. (71) ont suggéré qu'une évaluation pronostique simple, fondée sur l'impression clinique générale au moment du diagnostic pourrait être un indicateur pronostique indépendant. Elle s'est avérée supérieure aux autres facteurs étudiés (âge, risque cytogénétique, LAM de novo vs LAM secondaire, et PS).

Klepin et al. (42) ont mené une étude bien plus complète que la notre, axée sur l'évaluation gériatrique initiale, retenant comme facteurs pronostic non seulement le PS et les comorbidités via le « Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index score » (annexe 5) (sensiblement similaire au score de Charlson, cf. annexe 2), mais également une évaluation cognitive (via le « 100-point Modified Mini-Mental State ») (annexe 6) et physique (via le « Short Physical Performance Battery ») (annexe 7).

Selon les conclusions de l'étude, l'évaluation gériatrique (fonction physique et cognitive) se révèle plus importante que l'âge chronologique comme facteur pronostic de survie globale.

Néanmoins, indépendamment des conclusions et recommandations présentées, aucun effet positif de l'évaluation gériatrique globale sur la survie n'a encore été démontré pour la prise en charge des LAM.

A l'heure actuelle, les évaluations gériatriques sont longues, coûteuses et non faites dans la plupart des cas.

2/ Résultats biologiques :

a/ Analyse cytogénétique et biomoléculaire:

La survie des deux groupes pronostics cytogénétiques de notre étude (favorable vs intermédiaire/défavorable) était statistiquement différente (53,2% vs 19,6%, $p=0,006$).

Ces constatations sont similaires à celles retrouvées dans la quasi-totalité des études menées sur le sujet.

- *Wetzler et al. (83)*, chez 138 patients âgés de plus de 80 ans, l'augmentation de la SG est significative à 1 an et 3 ans chez ceux présentant un caryotype favorable vs intermédiaire vs défavorable ($p=0,001$).

Sur le plan biomoléculaire, la survie est augmentée chez les patients présentant une mutation de NPM-1 ($p=0,002$), mais pas de différence de survie significative chez ceux présentant une duplication en tandem de FLT3 (FLT3-ITD).

- *Hirsch et al. (26)* dans leur étude menée sur 79 patients de plus de 75ans notent une diminution de la survie globale chez les patients présentant une FLT3-ITD ($p=0,049$) mais pas de différence significative en ce qui concerne la présence d'une mutation de NMP-1 ($p=0,12$).

- Déjà en 1997, l'équipe de *Leith et al. (45)* avait étudié l'influence du caryotype et de la présence de MDR1 (MultiDrug Resistance) sur le taux de RC chez 211 patients présentant une LAM, âgés de 56 à 88 ans (médiane à 68 ans). Il en ressortait que des caractéristiques cytogénétiques défavorables et la présence de MDR1+ étaient toutes deux associées et de façon indépendante à des taux plus bas de RC ($p= 0,031$ et $0,0041$ respectivement).

- Selon *Pollyea et al. (65)*, compte tenu du délai nécessaire afin d'obtenir les résultats des analyses cytogénétiques et biomoléculaires, il convient de ne pas attendre ces résultats pour commencer le traitement.

Ces données ne seront donc utiles que pour la prise en charge postérieure, comme le confirme la méta-analyse canadienne de *Brandwein et al. (10)*, pour savoir si le patient peut bénéficier d'une ré-induction en cas d'échec de la première, si une consolidation lourde doit être préférée à des thérapies moins lourdes (AZA, Clofarabine...).

Notre étude ne montre pas de différence pronostic selon qu'il s'agisse d'une LAM de novo ou secondaire. Inversement, pour *Behringer et al. (6)* après étude de 138 patients, il existe une différence significative en terme de SG en faveur des patients ayant une LAM de novo.

L'étude suédoise *Juliusson et al. (32)* montre quant à elle une différence en terme de RC (65% de novo vs 41% secondaires $p < 0,001$) mais pas en terme de décès précoces.

Cet élément reste controversé et ne ressort comme significatif que dans certaines études.

En résumé, chez le sujet âgé, il existe comme chez le sujet jeune un lien entre survie et anomalies cytogénétiques. L'influence du caractère secondaire de la LAM n'est pas actuellement démontrée.

b/ Autres résultats biologiques:

Les résultats biologiques simples ne sont pas présents dans notre indice, mais le sont dans d'autres études :

- *Behringer et al (6)*, le taux de LDH $< 400U/L$ apparaît comme facteur pronostic favorable (ainsi que l'âge inférieur à 65ans, avoir une induction et LAM de novo). Cette étude rétrospective monocentrique était établie sur 138 patients âgés de plus de 55ans et retenait tous les paramètres biologiques initiaux (Hb, GB, Plq, LDH, créatinine et caryotype) mais pas de comorbidité ou de notion de PS. Les différences avec notre étude dans les résultats pronostics biologiques peuvent s'expliquer par la différence de population qui est bien plus jeune dans leur échantillon ainsi que par l'absence des facteurs tels que le PS, les comorbidités qui étaient dans notre étude les principales données ressortant en analyse multivariée. En revanche il est plus surprenant que le caryotype ne soit pas retrouvé comme facteur pronostic de SG dans leur étude, ce dernier ressortant dans la plupart des études comme un des plus puissants.
- *Kantarjian et al. (39)* et *Kadia et al. (34)* mettent en évidence un taux de créatinine supérieur à 1,3mg/dL comme facteur de mauvais pronostic de décès précoce.

Concernant le taux de protéines comme facteur pronostic de RC, il existe peu d'études qui se soient intéressées à ce facteur en tant qu'élément pronostic dans la LAM des personnes âgées.

Ce facteur bien connu comme facteur de bon pronostic en tant que reflet de l'état nutritionnel du patient âgé, a été plusieurs fois étudié en oncologie ou hématologie. Il semble conditionner aussi bien la survie globale que la qualité de vie après traitement.

Que ce soit par la mesure du taux d'albumine ou de l'IMC (Indice de Masse Corporelle) comme dans les études de *Park et al. (62)*, et de *Baltazar Luna et al. (5)*, ou par la mesure des masses musculaires avant traitement comme dans l'étude de *Iversen et al. (29)*, toutes semblent démontrer l'importance de ce facteur.

Notre étude par probable manque de puissance n'a pas permis de faire ressortir de façon significative un taux de protéines supérieur à 70g/l comme facteur de bon pronostic de RC ($p=0,051$) mais ce résultat semble tendre dans ce sens.

Le taux de protéine supérieur à 80g/L à l'arrivée du patient étant difficile à obtenir car élevé pour la population générale et probablement biaisé par des problèmes de déshydratation.

c/ Comorbidités et Etat général

Nous retrouvons de manière bien plus significative les caractéristiques physiques du patient comme le PS et les comorbidités, ce qui est concordant avec d'autres travaux.

C'est notamment le cas des études *Kantarjian et al. (38)(39)* ; *Liersch et al. (46)* ; *Kadia et al. (34)*.

L'étude *Juliusson et al. (32)* incluant 3371 patients entre 1997 et 2005 confirme l'effet négatif du PS supérieur à 2 sur la SG et ce quel que soit l'âge des patients.

Dans toutes ces séries rétrospectives, l'état physique du patient à son arrivée avec un PS supérieur à 2 est un facteur de mauvais pronostic.

Nous avons pu montrer dans notre étude que les principaux facteurs pronostics favorables de rémission complète étaient le score de Charlson élevé, un taux de protéines élevé et la réalisation d'une induction classique.

Les facteurs de bon pronostic de survie globale pour la population totale retrouvés étaient l'obtention d'une rémission, le score de Charlson, le PS, le caryotype et l'âge inférieur à 75ans. (cf. tableau n°7)

Chez les patients âgés, l'influence des comorbidités, de l'âge et du PS est importante pour la survie globale et l'obtention d'une RC.

Le principal déterminant de la survie globale est le taux de protéines, autrement dit le facteur nutritionnel.

L'obtention d'une RC est conditionnée par les facteurs pronostics caryotypiques et de biologie moléculaire.

Contrairement aux sujets jeunes où le principal déterminant est le pronostic biologique caryotypique et moléculaire, chez les sujets âgés cet élément semble prendre une place bien moins importante au profit de la condition physique (PS, comorbidités) et du facteur nutritionnel.

Tableau 9 : Comparatif des facteurs pronostics mis en évidence dans la littérature

Citation	Age	Patients et méthode	CR	Facteurs de mauvais pronostic CR	Facteurs de mauvais pronostic SG
Katarina et al. (2006)	>65 ans	N=998, LAM et MDS traitées par induction, étude rétrospective	45%	Age > 75 ans, Antécédents hématologiques, traitement hors UP, Cytogénétique défavorable, Anémie<8g/dl, Creat > 1,3mg/dl, GB>25G/L, PS>2	Age>75ans, Antécédents hématologiques, traitement hors UP, Cytogénétique défavorable, LDH>600, Creat>1,3mg/dl, PS>2
Rollig et al. (2010)	>60 ans	N=909, LAM traitées par 2 cycles d'induction, étude rétrospective	50%	Age > 65 ans, Cytogénétique défavorable, GB>20G/L, CD34>10%, Blastos médullaire>10% a J15	Age > 65ans, cytogénétique défavorable, LDH>700, CD34<10%, GB>20G/L
Wheatley et al. (2009)	>60 ans	N=2483, LAM traitées (induction ou thérapie moins intensive)	Pas de donnée	Pas de données	Cytogénétique défavorable, LAM secondaire, Age > 65 ans, PS >1, Leucocytose
Gupta et al. (2005)	>60 ans	N=117, LAM traitées par induction, étude rétrospective	53%	PS>1, Cytogénétique défavorable, taux GB élevé, LDH élevés	GB>30G/L, Cytogénétique défavorable, Antécédents hématologiques
Johnson et al. (1993)	>60 ans	N=104, LAM traitées par induction, étude prospective	Pas de donnée	Pas de données	PS>3, Cytogénétique défavorable, Blastos médullaires élevés, Urée élevée, Augmentation taille foie
Tsimberidou et al. (2008)	>60 ans	N=591, LAM traitée par cytarabine, étude rétrospective	57%	Cytogénétique défavorable, élévation B2M, creat>1,3mg/dl, LDH>3mg/dl, LAM secondaire, PS>1	Cytogénétique défavorable, PS>1, élévation B2M, Augmentation Ac. Urique>N, LDH>1,5N
Wahlin et al. (2001)	>60 ans	N=211, AML traitées par induction ou thérapie moins intensive, étude rétrospective	43%	Antécédents hématologiques, Cytogénétique défavorable, absence d'induction	Age>70 ans, Cytogénétique défavorable, absence d'induction
Giles et al. (2007)	>60 ans	N=177, LAM traitées par induction, étude prospective d'évaluation du HCT-CI	Pas de donnée	Pas de données	HCT-CI prédictif de SG
Stasi et al. (1996)	>60 ans	N=159, LAM traitées par induction ou thérapie moins intensive, étude rétrospective	52,20%	Age>67 ans, absence d'induction, diminution expression CD14 (si induction)	Absence d'induction, Cytogénétique défavorable (si induction)

Latagliata et al. (2006)	>60 ans	N=244, LAM traitées thérapie non intensive, étude rétrospective	None	Pas de données	Age>75 ans, PS>2, plaquettes>50G/L, taux de blastes périphérique>5G/L.
Rowe et al. (2004)	>55 ans	N=348, LAM induite par AraC et DNR/IDA/MIT selon le bras, étude prospective	42%	Pas de données	Pas de données
Goldstone et al. (2001)	>55 ans	N=1314, LAM induite, étude prospective	55%	Cytogénétique défavorable, GB>100G/L, Age>70 ans, PS>1	Cytogénétique défavorable, GB>100G/L, Age>70 ans, LAM secondaire, PS>1
Anderson et al. (2002)	>55 ans	N=328, LAM traitées par induction MIT ou DNR, étude prospective	34% - 43% selon traitement	Age>65 ans, LAM secondaire	Cytogénétique défavorable, PS>1, Age> 65ans, GB>100G/L
Lowenberg et al. (2009)	>60 ans	N=813, LAM traitées par induction AraC et DNR 45 ou 90 mg/m ²	54%-64% selon dose DNR	PS>0, LAM secondaire, atteinte extra- médullaire, splénomégalie, GB>20G/L, Cytogénétique défavorable	Age>70ans, PS>0, LAM secondaire, GB>20G/L, Cytogénétique défavorable
Présente étude	>65 ans	N=163, LAM traitées (induites et thérapies non intensives) ou non	36% pop. totale, 50% des patients induits	Taux de protides<75g/L, Charlson<90%	Age>75 ans, Cytogénétique défavorable, PS>1, Charlson>90%, traitement par AZA

AZA= Azacitidine ; GB= Globules Blancs ; Creat= Créatinine ; UP=Unité Protégée ; AraC= Aracytine ; DNR= Daunorubicine ; IDA= Idarubicine ; MIT= Mitoxantrone

D/ PISTE DE REFLEXION POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE

1/ Autogreffe et Allogreffe:

Les indices pronostics permettent de définir des patients aptes à recevoir des traitements plus lourds. Mais qu'en est-il de l'autogreffe et de l'allogreffe chez le sujet âgé ?

Si elle a longtemps été considérée comme réservée aux patients jeunes, de plus en plus d'études montrent qu'elle reste possible avec de bons résultats chez les personnes âgées.

- *Thomas et al. (76)* ont réalisé une étude sur l'intérêt de l'autogreffe (RCSH) incluant 35 patients âgés de 61 à 70 ans ayant bénéficié d'une consolidation par RCSH après mini-ICE (Idarubicine, Etoposide et Cytarabine). Les résultats à 5 ans post autogreffe n'étaient pas en faveur d'un réel intérêt de la RCSH vs consolidation classique avec une SG médiane de 1,6 an et une durée de SSR médiane à 1,1 an. Les taux de SG et de SSR à 3 ans étaient respectivement de 39% et 28%. 22 patients avaient rechuté et 5 sont morts en RC. Ces résultats sont similaires à ceux obtenus dans cette tranche d'âge avec une consolidation classique.

- *Jackson et al. (30)* ont étudié dans une étude monocentrique rétrospective sur 345 patients de plus de 60 ans admis pour LAM le taux d'induction et d'allogreffe et leur efficacité respective.

Il était retrouvé 172 patients induits d'un âge médian de 66 ans (60 – 83) avec un taux de RC à 70,3% et 14,5% de décès précoces. A 3 ans, la SG et la SSR étaient respectivement de 24% et 20,2%. 17 patients ont été allogreffés (14% des induits en RC1) avec à 3 ans une SG et SSR de 77,5% et 63,5% respectivement.

Mais les patients ayant bénéficié d'une allogreffe étaient sélectionnés et présentaient peu de comorbidités, un PS favorable et leur moyenne d'âge était bien inférieure à celle de la totalité des patients induits.

- *McClune et al. (55)* dans leur étude multicentrique ont comparé les résultats des patients allogreffés dans 4 groupes stratifiés en fonction de l'âge.

1080 patients ont été inclus, 545 LAM et 535 MDS. 195 (36%) patients avaient plus de 60 ans et 63 (12%) plus de 65 ans.

Les taux de SG à 2 ans retrouvés pour les patients âgés de 40 à 54, 55 à 59, 60 à 64, et ≥ 65 ans étaient de 44% (95% CI, 37% to 52%), 50% (95% CI, 41% to 59%), 34% (95% CI, 25% to 43%), et 36% (95% CI, 24% to 49%), respectivement pour les patients avec une LAM ($p = 0,06$); et 42% (95% CI, 35% to 49%), 35% (95% CI, 27% to 43%), 45% (95% CI, 36% to 54%), et 38% (95% CI, 25% to 51%), respectivement pour les patients avec une MDS ($p = 0,37$).

Une analyse multivariée ne retrouvait aucun impact de l'âge sur la SSR, la SG, ou le taux de rechute.

Tout comme dans notre étude le PS initial et des caractéristiques cytogénétiques défavorables influent sur la SG à 2 ans.

En conclusion, l'âge seul n'est pas une contre indication à l'allogreffe.

2/ Quel traitement en post-induction ?

Plusieurs études se sont intéressées à cette étape du traitement.

Dombret et al. (16) en 2009 évoquaient cet élément, à savoir que des traitements moins intensifs comme AZA ou Clofarabine permettaient une SG similaire aux consolidations lourdes.

Ceci a été confirmé en 2014 chez 12 patients par *Yamamoto et al (82)* en ce qui concerne l'AZA.

Une étude française menée par *Gardin et al. (19)* a comparé 164 patients âgés de 65 ans et plus en RC après induction, randomisés en 2 groupes, l'un bénéficiant d'une consolidation lourde (basée sur le même schéma que l'induction), l'autre d'une consolidation légère, à domicile sur 6 mois (anthracyclines et cytarabine en S/C).

La SG à 2 ans après RC était significativement supérieure dans le groupe ambulatoire (56% vs 37%, $p=0,03$).

La SSR à 2 ans était également significativement supérieure dans le groupe ambulatoire (28% vs 17%, $p=0,04$).

Itzykson et al. (28) ont quant à eux étudié l'impact de la consolidation effectuée (un ou deux cycles de consolidation lourde ou 6 cycles de consolidation légère par anthracyclines J1 et cytarabine S/C sur 5 jours). Cent trois patients de 65 à 70 ans en RC après induction lourde étaient inclus.

Il ne ressortait aucune différence statistiquement significative entre les 3 groupes en terme de SG à 2 ans (55%, 41% et 58% respectivement, $p=0,34$).

Tous ces éléments tendent à montrer qu'il n'est en aucun cas nécessaire de répéter les cycles de consolidations lourdes comme chez les sujets jeunes. Ces consolidations lourdes ne doivent être administrées qu'aux patients ne présentant aucun risque (comorbidités, PS). Dans tous les autres cas un traitement par consolidation légère (Clofarabine, AZA...) doit être envisagé et permet d'obtenir des résultats similaires en survie.

Ces conclusions sont similaires à celles de la méta-analyse canadienne de *Brandwein et al. (10)*.

3/ Améliorer la coordination ville-hôpital et la place du Médecin Généraliste

En hématologie, la place du médecin généraliste peut parfois paraître difficile à cerner, et la coordination des soins entre la ville et l'hôpital compliquée à mettre en œuvre.

Les patients traités passent de moins en moins de temps hospitalisés et leur prise en charge à domicile se révèle alors primordiale.

Les soins à domicile et la coopération avec le médecin généraliste revêtent une place de plus en plus importante.

- d'un point de vue humain, nombre de patients privilégient les soins à domicile.

- D'un point de vue financier dans le cadre du contrôle des coûts.

Il s'agit d'une demande du dernier plan cancer qui sera compliquée à mettre en œuvre. En effet,

- Depuis des années la prise en charge des patients soignés en hématologie a été réalisée dans le cadre de l'hôpital et le médecin généraliste a souvent été relégué au second plan.
- Il existe un réel écart entre les pratiques des spécialistes et du médecin généraliste. La prise en charge thérapeutique revenant au premier mais la « vie pratique », à gérer dans les suites des hospitalisations, au second.

La co-gestion thérapeutique exige un parfait transfert de l'information, ce qui n'est actuellement pas le cas.

De nombreuses études montrent l'intérêt de l'intégration du médecin généraliste dans la prise en charge du patient atteint d'une pathologie cancéreuse, pour le patient et pour ses proches.

L'étude *Halkett and al. (23)*, a effectué une recherche qualitative auprès de patients atteints d'un cancer au stade avancé. Si les patients ne souhaitent pas forcément recevoir de leur médecin généraliste des conseils quant au traitement mis en place par le spécialiste, ils tiennent à maintenir un lien avec lui pour tout ce qui ne concerne pas la thérapie de leur cancer, et surtout pour le soutien de leurs proches.

Et le rôle des médecins généralistes s'amplifie lorsque l'on s'éloigne des villes et des centres de luttés contre le cancer. C'est ce que confirme l'étude australienne de *Mitchell and al. (57)* qui a analysé la perception par les médecins généralistes de leur rôle devant les patients atteints d'un cancer en interrogeant 12 d'entre eux, en ville et en milieu rural.

Une étude norvégienne menée sur 91 patients a même montré que lors de la phase de diagnostic et de prise en charge initiale, le médecin généraliste avait un rôle à jouer. Les patients souhaiteraient en effet que soit créée une équipe de soins composée d'un spécialiste, des membres de l'équipe de soins infirmiers, du médecin généraliste et du patient.

Les réseaux ville-Hôpital et la prise en charge des patients par le médecin généraliste ont un réel intérêt et augmentent la qualité de vie et le PS des patients. C'est ce qui est montré par l'étude de *Nielsen and al (60)*. Auprès de 248 patients, le suivi du médecin généraliste a un effet positif. Selon cette étude, ceci est d'autant plus vrai chez la personne jeune.

Pour autant on peut imaginer que chez les personnes âgées également, attachées à leur médecin traitant, ces remarques soient vraies.

Le rôle du médecin traitant est donc important dans le suivi des patients atteints de pathologies cancéreuses.

Mais la mise en œuvre en pratique reste encore compliquée.

Une étude menée par le CHU de Grenoble par *François and al. (17)* auprès de 327 médecins généralistes confirme les difficultés de communication avec une note de satisfaction moyenne de 55/100. 44% des médecins interrogés citent le manque d'accessibilité des spécialistes comme principal point faible de l'hôpital.

Au CAL, certains soins commencent à être délocalisés et réalisés en ville sous le couvert de l'hôpital. Les traitements par AZA se font et devraient se faire à domicile avec des infirmières et des médecins généralistes formés sur le sujet. Afin de répondre à un des principaux problèmes du médecin généraliste, l'accessibilité aux courriers, un partage de fichiers via un site web sécurisé est en train de se mettre en place entre le CAL et ses correspondants

Comme souhaité au sein du plan cancer 2014, ces réseaux ville-hôpital vont être développés afin de renforcer la collaboration entre les médecins spécialistes et les médecins généralistes. Un changement des pratiques sera nécessaire et compte tenu de la complexité des prises en charges actuelles (polyopathologies, intervenants multiples), une nouvelle coordination entre les équipes hospitalières et les équipes de ville sera à mettre en œuvre.

Au CAL, une consultation de médecine interne dédiée à la polypathologie complexe est opérationnelle.

On pourrait également proposer comme décrit dans l'étude norvégienne citée auparavant que le médecin généraliste soit reçu avec le patient et son confrère spécialiste afin de discuter ensemble de la meilleure thérapeutique possible.

Et par thérapeutique, il faut entendre le traitement, mais également tout ce qui va s'organiser autour, et notamment le retour à domicile, son aménagement, ainsi que le suivi et les effets attendus des médicaments administrés.

Tout ceci en étroite collaboration entre professionnels, couplé à un accès aux données du patient via un site web sécurisé permettrait une bien meilleure prise en charge du patient ainsi qu'une réduction des coûts de santé pour l'hôpital et donc la société elle-même.

Dans un monde où aujourd'hui les soins sont forcément soumis à tarification et compte tenu du déficit des comptes de la sécurité sociale, cet objectif de soins en collaboration étroite ville-hôpital, en permettant d'améliorer à la fois la prise en charge du patient et de baisser les dépenses de santé, paraît plus que nécessaire. Il est grand temps de finaliser les nombreux projets à l'étude.

Nous sommes actuellement sur la bonne voie et ces réseaux commencent progressivement à voir le jour. Comme dans de nombreux domaines et compte tenu de l'hyperspécialisation de la médecine, le généraliste se retrouve de plus en plus au centre de toute prise en charge et se doit de coordonner au mieux les relations entre les différents intervenants afin de faire un lien entre les hospitalisations à répétition des patients et leur retour à domicile.

Conclusion :

Cette étude basée sur 163 patients tous âgés de plus de 65 ans au diagnostic et présentant une LAM confirme la gravité du pronostic de cette pathologie.

En effet le taux de survie globale à un an est de 46,7% et de 24,4% à 2 ans.

Il s'agit d'une étude unicentrique, rapportant un groupe homogène de patient. Le caractère rétrospectif et le mode de recrutement des patients adressés au CAL sont les deux principales limites méthodologiques de l'étude.

Les facteurs de bon pronostic de survie globale dans la population générale sont l'âge inférieur à 75 ans ($p=0,01$), le caryotype favorable ($p=0,006$), un PS favorable ($p=0,01$ PS 0 ou 1 vs 2-4), un score de Charlson supérieur à 90% ($p=0,03$), l'utilisation d'un traitement par Azacitidine ($p=0,004$) et l'obtention d'une rémission complète ($p<0,001$).

Le taux de RC est de 35,9%.

Les facteurs pronostics de RC dans la population globale sont un taux de protides élevé ($p<0,001$ pour protides $>75\text{g/L}$), et l'importance des comorbidités avec le score de Charlson ($p=0,02$ pour Charlson à 1-2 vs >2) ce qui semble actuellement se confirmer pour de nombreuses pathologies hématologiques (lymphome de Hodgkin, Lymphome du manteau...).

Chez les patients ayant bénéficié d'une induction, le principal facteur de bon pronostic de SG est le score de Charlson supérieur à 90% ($p=0,049$).

L'âge < 75 ans ($p=0,02$), et le caryotype favorable ($p=0,04$) sont également des facteurs de bon pronostic.

Chez les patients induits, le taux de RC est de 50%.

Les facteurs pronostic de rémission complète dans la population induite sont le taux de protides supérieur à 80g/L ($p=0,025$) et le score de Charlson ($p=0,005$).

39 patients ont rechuté sur les 56 mis en RC. La SSR à 12 et 24 mois est de 44,4% et 18,9% respectivement.

Le taux de décès précoces à 8 semaines est de 20,2% dans la population totale. Il passe à 37,3% chez les patients non-induits et descend à 12,5% chez les patients induits.

Un modèle peut donc être extrait de ces données avec comme éléments l'âge > 75 ans, le score de Charlson inférieur à 90%, le PS > 1 et le caryotype défavorable ou intermédiaire.

En rassemblant ces données, on obtient un modèle pronostic permettant de sélectionner a priori les patients devant relever d'un traitement d'induction et ceux pour lesquels le pronostic est d'emblé trop sévère pour être éligibles à un traitement.

Les patients présentant plus de 2 facteurs ont un taux de survie beaucoup plus faible que les autres ($p=0,001$).

Comme chez les patients plus jeunes, le caryotype et les analyses de biologie moléculaire ont un intérêt pronostic mais les critères physiques et l'état nutritionnel jouent aussi un rôle important.

Chez les personnes âgées comme chez les plus jeunes, une chimiothérapie d'induction doit être réalisée tant que l'âge physiologique des patients le permet, et rechercher une rémission complète semble rester la conduite à tenir.

En revanche les consolidations lourdes ne sont pas toujours la règle.

En cas d'échec d'une chimiothérapie d'induction, l'utilisation des nouvelles thérapies comme l'Azacitidine apparaît comme une bonne solution permettant de prolonger la survie des patients avec une toxicité limitée.

Au final, la prise en charge de la LAM chez le sujet âgé peut donc se baser sur les points suivants :

- 1/ L'évaluation des facteurs de risques (physiques et biologiques)
- 2/ Adaptation de l'intensité du traitement (Induction, AZA...)
- 3/ Accompagnement du patient (coordination avec la famille et prise en charge au domicile en lien avec la médecine de ville)

Dans le futur, il faudra pouvoir disposer de données gériatriques simples afin de sélectionner au mieux les patients sur des critères physiques et biologiques rapidement accessibles.

Résumé

Introduction

La Leucémie Aigue Myéloïde (LAM) est une pathologie rare avec un pronostic très sévère. Son pic de fréquence se situe entre 65 et 70 ans. Pour autant, la plupart des études sont menées chez des sujets jeunes et la prise en charge des LAM du sujet âgé et de ses facteurs pronostics reste peu connue.

Matériel et Méthode

Nous avons effectué une étude rétrospective unicentrique, en intention de traiter, incluant tous les patients âgés de 65 ans et plus, admis pour prise en charge d'une LAM.

Nous avons recherché quels étaient les facteurs pronostics de survie globale et de rémission complète (RC) dans cette population et cherché à établir un modèle pronostic d'aide à la décision thérapeutique pour le clinicien.

Résultats

163 patients ont été inclus au cours des 15 dernières années. Le taux de survie globale à un an est de 46,7% et de 24,4% à 2ans. 112 patients ont été induits, sur les 56 patients mis en RC on compte 39 rechutes. La SSR à 12 et 24 mois est de 44,4% et 18,9% respectivement. Les facteurs pronostics de SG sont l'âge inférieur à 75 ans ($p=0,01$; HR 0,44 [0,24-0,83]), le caryotype favorable ($p=0,006$; HR 0,3 [0,13-0,7]), un PS favorable ($p=0,01$; HR 0,4 [0,2-0,8] pour PS 0 ou 1 vs 2-4), un score de Charlson supérieur à 90% ($p=0,03$; HR 0,5 [0,3-0,9]), l'utilisation d'un traitement par Azacitidine ($p=0,004$; HR 2,4 [1,3-4,6]) et l'obtention d'une rémission complète ($p<0,001$). Les facteurs pronostics de RC sont un taux de protides élevé ($p<0,001$; HR 0,22 [0,01-0,5] pour protides >75 g/L), et le score de Charlson ($p=0,02$ HR 2,52 [1,1-5,4] pour Charlson à 1-2 vs >2).

Un patient présentant plus de 2 de ces 4 facteurs (l'âge > 75 ans, le score de Charlson inférieur à 90%, le PS $>$ à 1 et le caryotype défavorable ou intermédiaire) présente une différence mortalité importante ($p=0,001$).

Conclusion

Les patients âgés ont donc intérêt à bénéficier d'une induction lorsque leur état physique le permet mais les nouvelles thérapies constituent une piste intéressante augmentant grandement la SG en limitant les toxicités.

Summary

Background

Acute Myeloid Leukemia is a rare disease with a poor prognosis. The highest frequency is situated between 65 and 75 years old. However, most studies are conducted on young subjects and the management of AML in the elderly and its prognostic factors remains unknown.

Methods

We did a retrospective, single center, intention-to-treat study. All patients older than 65 admitted for AML were included. We searched what were the prognostic factors for overall survival (OS) and complete remission (CR) in this population and tried to establish a prognostic model in order to help the clinician for therapeutic decision.

Findings

163 patients were included during the last 15 years. The OS was 46.7% and 24.4% at 1 and 2 years respectively. 112 patients were induced. 56 patients reached CR but then 39 ended up relapsing. Relapse Free Survival (RFS) at 12 and 24 months was 44.4% and 18.9% respectively. The prognostic factors of OS are: age less than 75 years ($p = 0.01$, HR 0.44 [0.24 to 0.83]), favourable karyotype ($p = 0.006$, HR 0.3 [0.13 to 0.7]), favourable PS ($p = 0.01$, HR 0.4 [0.2-0.8] for PS 0 or 1 vs 2-4), Charlson score better than 90% ($p = 0.03$; HR 0.5 [0.3-0.9]), using a Azacitidine treatment ($p = 0.004$, HR 2.4 [1.3 to 4.6]) and reached CR ($p < 0.001$). The prognostic factors of CR are high rate of proteins ($p < 0.001$, HR 0.22 [0.01-0.5] for proteins $> 75\text{g / L}$), and Charlson score ($p = 0.02$ HR 2.52 [1.1 to 5.4] for Charlson 1-2 vs > 2). Patients with more than two of these four factors (age > 75 years, Charlson score less than 90%, the PS > 1 and the intermediate or unfavourable karyotype) have a significantly higher risk of death ($p = 0.001$).

Interpretation

Induction remains the best treatment for elderly patients when physical condition allows it, but new therapies like hypomethylating agents are interesting ways to improve OS with limited toxicity.

Références:

1. "Adult Acute Myeloid Leukemia Treatment (PDQ®)." *National Cancer Institute*. Accessed September 3, 2014. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/adultAML/healthprofessional/page3>.
2. Aleem, Aamer, Farhan Anjum, Farjah Algahtani, Zafar Iqbal, Khalid Alsaleh, and Abdulkareem Almomen. "Clofarabine in the Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia." *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP* 14, no. 2 (2013): 1089–92.
3. Amadori, S., S. Suci, R. Willemze, F. Mandelli, D. Selleslag, R. Stauder, A. Ho, et al. "Sequential Administration of Gemtuzumab Ozogamicin and Conventional Chemotherapy as First Line Therapy in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Phase II Study (AML-15) of the EORTC and GIMEMA Leukemia Groups." *Haematologica* 89, no. 8 (January 1, 2004): 950–56.
4. Anderson, Jeanne E., Kenneth J. Kopecky, Cheryl L. Willman, David Head, Margaret R. O'Donnell, Frederick W. Luthardt, Thomas H. Norwood, et al. "Outcome after Induction Chemotherapy for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Is Not Improved with Mitoxantrone and Etoposide Compared to Cytarabine and Daunorubicin: A Southwest Oncology Group Study." *Blood* 100, no. 12 (December 1, 2002): 3869–76. doi:10.1182/blood-2001-12-0354.
5. Baltazar Luna, E., L. I. Omaña Guzmán, L. Ortiz Hernández, S. A. Namendis-Silva, and L. De Nicola Delfin. "[Nutritional status in patients first hospital admissions service hematology National Cancer Institute]." *Nutrición Hospitalaria* 28, no. 4 (August 2013): 1259–65. doi:10.3305/nh.2013.28.4.6484.
6. Behringer, B., J. A. Pitako, R. Kunzmann, C. Schmoor, D. Behringer, R. Mertelsmann, and M. Lübbert. "Prognosis of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Receiving Either Induction or Noncurative Treatment: A Single-Center Retrospective Study." *Annals of Hematology* 82, no. 7 (July 1, 2003): 381–89. doi:10.1007/s00277-003-0650-0.
7. Boulahssass, R., F. Auben, S. Gonfrier, J. M. Turpin, I. Bereder, V. Mari, V. Licausi, P. Brocker, E. Francois, and O. Guerin. "Geriatric Interventions in the Management of Older Patients with Cancer." *European Geriatric Medicine* 4 (September 2013): S92–S92. doi:10.1016/j.eurger.2013.07.300.
8. Boulahssass, R., E. Chamorey, I. Bereder, V. Mari, H. Jaoua, A. L. Couderc, E. Francois, et al. "Impact de l'évaluation gériatrique standardisée en oncologie: analyse rétrospective monocentrique chez 59 patients âgés atteints de cancer." *JOG, le journal d'oncogériatrie* 1, no. 1 (2010): 41–48.
9. Boulahssass, R., V. Mari, S. Gonfrier, F. Auben, A. Abakar-Mahamat, E. Ludovic, D. Borchiellini, P. Brocker, E. Francois, and O. Guerin. "Early Death in Older Patients with Cancer: Risk Factors of Worse Outcomes?" *Journal of Geriatric Oncology* 4 (October 2013): S85–S85. doi:10.1016/j.jgo.2013.09.142.
10. Brandwein, Joseph M, Michelle Geddes, Jeannine Kassis, Andrea K Kew, Brian Leber, Thomas Nevill, Mitchell Sabloff, et al. "Treatment of Older Patients with Acute Myeloid Leukemia (AML): A Canadian Consensus." *American Journal of Blood Research* 3, no. 2 (May 5, 2013): 141–64.
11. Candoni, Anna, Giovanni Martinelli, Eleonora Toffoletti, Alexia Chiarvesio, Mario Tiribelli, Michele Malagola, Pier Paolo Piccaluga, et al. "Gemtuzumab-Ozogamicin in Combination with Fludarabine, Cytarabine, Idarubicin (FLAI-GO) as Induction Therapy in CD33-Positive AML Patients Younger than 65 Years." *Leukemia Research* 32, no. 12 (December 1, 2008): 1800–1808. doi:10.1016/j.leukres.2008.05.011.
12. Cashen, Amanda F., Hollie Devine, and John DiPersio. "Second Complete Remission in an Elderly Patient with Acute Myeloid Leukemia Retreated with Decitabine." *American Journal of Hematology* 81, no. 7 (July 1, 2006): 543–45. doi:10.1002/ajh.20626.

13. Cheson, B. D., P. A. Cassileth, D. R. Head, C. A. Schiffer, J. M. Bennett, C. D. Bloomfield, R. Brunning, R. P. Gale, M. R. Grever, and M. J. Keating. 1990. "Report of the National Cancer Institute-Sponsored Workshop on Definitions of Diagnosis and Response in Acute Myeloid Leukemia." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 8 (5): 813–19.
14. Cortes, Jorge, Eric Feldman, Karen Yee, David Rizzieri, Anjali S. Advani, Anthony Charman, Richard Spruyt, Martin Toal, and Hagop Kantarjian. "Two Dosing Regimens of Tosedostat in Elderly Patients with Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukaemia (OPAL): A Randomised Open-Label Phase 2 Study." *The Lancet. Oncology* 14, no. 4 (April 2013): 354–62. doi:10.1016/S1470-2045(13)70037-8.
15. Couderc, A.-L., S. Ciuca, and N. Mounier. "Leucémie aiguë chez le sujet âgé. Interêt et discussion de la prise en charge." *JOG, le journal d'oncogériatrie* 2, no. 3–4 (2011): 121–23.
16. Dombret, Hervé, Emmanuel Raffoux, and Claude Gardin. "New Insights in the Management of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia." *Current Opinion in Oncology* 21, no. 6 (November 2009): 589–93. doi:10.1097/CCO.0b013e3283313e10.
17. François Patrice, Fourny Magali, Darras Benjamin, Giraud Marion. « Etude d'image : le CHU de Grenoble vu par les médecins généraliste » 04-2014. 44 pages.
18. Fratino, Lucia, Maurizio Rupolo, Mario Mazzuccato, Massimiliano Berretta, Arben Lleshi, Umberto Tirelli, and Mariagrazia Michieli. "Autologous Stem Cell Transplantation as a Care Option in Elderly Patients. A Review." *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 13, no. 9 (October 31, 2013): 1419–29. doi:10.2174/18715206113136660357.
19. Gardin, Claude, Pascal Turlure, Thierry Fagot, Xavier Thomas, Christine Terre, Nathalie Contentin, Emmanuel Raffoux, et al. "Postremission Treatment of Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission after Intensive Induction Chemotherapy: results of the Multicenter Randomized Acute Leukemia French Association (ALFA) 9803 Trial." *Blood* 109, no. 12 (June 15, 2007): 5129–35. doi:10.1182/blood-2007-02-069666.
20. Giles, Francis J., Gautam Borthakur, Farhad Ravandi, Stefan Faderl, Srdan Verstovsek, Deborah Thomas, William Wierda, et al. "The Haematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index Score Is Predictive of Early Death and Survival in Patients over 60 Years of Age Receiving Induction Therapy for Acute Myeloid Leukaemia." *British Journal of Haematology* 136, no. 4 (February 1, 2007): 624–27. doi:10.1111/j.1365-2141.2006.06476.x.
21. Goldstone, Anthony H., Alan K. Burnett, Keith Wheatley, Alastair G. Smith, R. Michael Hutchinson, and Richard E. Clark. "Attempts to Improve Treatment Outcomes in Acute Myeloid Leukemia (AML) in Older Patients: The Results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 Trial." *Blood* 98, no. 5 (September 1, 2001): 1302–11. doi:10.1182/blood.V98.5.1302.
22. Gupta, Vikas, Kathy Chun, Qi-Long Yi, Mark Minden, Andre Schuh, Richard Wells, and Joseph Brandwein. "Disease Biology rather than Age Is the Most Important Determinant of Survival of Patients \geq 60 Years with Acute Myeloid Leukemia Treated with Uniform Intensive Therapy." *Cancer* 103, no. 10 (May 15, 2005): 2082–90. doi:10.1002/ncr.21006.
23. Halkett, G. K. B., M. Jiwa, and E. A. Lobb. "Patients' Perspectives on the Role of Their General Practitioner after Receiving an Advanced Cancer Diagnosis." *European Journal of Cancer Care*, August 6, 2014. doi:10.1111/ecc.12224.
24. Hamaker, Marije E., M. Mitrovic, and R. Stauder. "The G8 Screening Tool Detects Relevant Geriatric Impairments and Predicts Survival in Elderly Patients with a Haematological Malignancy." *Annals of Hematology* 93, no. 6 (June 2014): 1031–40. doi:10.1007/s00277-013-2001-0.
25. Hernandez-Boluda, J. C., J. Sierra, J. Esteve, B. Nomdedeu, and E. Montserrat. "Treatment of Elderly Patients with AML: Results of an Individualized Approach." *Haematologica* 83, no. 1 (January 1, 1998): 34–39.

26. Hirsch, Pierre, Ghazi Qassa, Christophe Marzac, Ruoping Tang, Jean-Yves Perrot, Françoise Isnard, Mohamad Mohty, Jean Pierre Marie, and Ollivier Legrand. "Acute Myeloid Leukemia in Patients Older than 75: Prognostic Impact of FLT3-ITD and NPM1 Mutations." *Leukemia & Lymphoma*, April 11, 2014, 1–4. doi:10.3109/10428194.2014.913288.
27. Hu, Xiao-mei, Feng Liu, Chun-mei Zheng, Liu Li, Chi Liu, Shan-shan Zhang, Hai-yan Xiao, et al. "Effect and Prognostic Analysis of Treatment for Acute Myeloid Leukemia Using Chinese Drugs Combined with Chemotherapy." *Chinese Journal of Integrative Medicine* 15, no. 3 (June 2009): 193–97. doi:10.1007/s11655-009-0193-x.
28. Itzykson, Raphael, Claude Gardin, Cécile Pautas, Xavier Thomas, Pascal Turlure, Emmanuel Raffoux, Christine Terré, et al. "Impact of Post-Remission Therapy in Patients Aged 65–70 Years with de Novo Acute Myeloid Leukemia: A Comparison of Two Concomitant Randomized ALFA Trials with Overlapping Age Inclusion Criteria." *Haematologica* 96, no. 6 (June 1, 2011): 837–44. doi:10.3324/haematol.2010.036921.
29. Iversen, Per Ole, Ekaterina Ukrainchenko, Boris Afanasyev, Kristin Hulbekkmo, Amal Choukah, Nina Gulbrandsen, Finn Wisløff, and Jon-Magnus Tangen. "Impaired Nutritional Status during Intensive Chemotherapy in Russian and Norwegian Cohorts with Acute Myeloid Leukemia." *Leukemia & Lymphoma* 49, no. 10 (October 2008): 1916–24. doi:10.1080/10428190802339723.
30. Jackson, Kathryn, Glen Kennedy, Peter Mollee, Paula Marlton, and Kirk Morris. "Intensive Chemotherapy and Reduced-Intensity Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients." *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, March 27, 2014. doi:10.1111/ajco.12188.
31. Johnson, Peter R. E., and John A. Liu Yin. "Prognostic Factors in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukaemia." *Leukemia & Lymphoma* 16, no. 1–2 (January 1, 1994): 51–56. doi:10.3109/10428199409114139.
32. Juliusson, Gunnar. "Older Patients With Acute Myeloid Leukemia Benefit From Intensive Chemotherapy: An Update From the Swedish Acute Leukemia Registry." *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 11 (June 1, 2011): S54–S59. doi:10.1016/j.clml.2011.02.003.
33. Juliusson, Gunnar, Petar Antunovic, Asa Derolf, Sören Lehmann, Lars Möllgård, Dick Stockelberg, Ulf Tidefelt, Anders Wahlin, and Martin Höglund. "Age and Acute Myeloid Leukemia: Real World Data on Decision to Treat and Outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry." *Blood* 113, no. 18 (April 30, 2009): 4179–87. doi:10.1182/blood-2008-07-172007.
34. Kadia, Tapan, F Ravandi Kashani, Susan O'Brien, Jorge Cortes, Elias Jabbour, G Borthakur, Stefan Faderl, Sherry Pierce, M Brandt, and Hagop Kantarjian. "Evaluation of Efficacy and Mortality in Elderly Patients (pts) (70 Years [yrs] or Older) with Acute Myeloid Leukemia (AML) Treated with Intensive Chemotherapy (IC). -- Kadia et Al. 28 (15): 6529 -- ASCO Meeting Abstracts." Accessed June 26, 2014.
35. Kantarjian, Hagop, Stefan Faderl, Guillermo Garcia-Manero, Selina Luger, Parameswaran Venugopal, Lori Maness, Meir Wetzler, et al. "Oral Sapacitabine for the Treatment of Acute Myeloid Leukaemia in Elderly Patients: A Randomised Phase 2 Study." *The Lancet. Oncology* 13, no. 11 (November 2012): 1096–1104. doi:10.1016/S1470-2045(12)70436-9.
36. Kantarjian, Hagop, Guillermo Garcia-Manero, Susan O'Brien, Stefan Faderl, Farhad Ravandi, Robert Westwood, Simon R. Green, et al. "Phase I Clinical and Pharmacokinetic Study of Oral Sapacitabine in Patients with Acute Leukemia and Myelodysplastic Syndrome." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, no. 2 (January 10, 2010): 285–91. doi:10.1200/JCO.2009.25.0209.
37. Kantarjian, Hagop M., Xavier G. Thomas, Anna Dmoszynska, Agnieszka Wierzbowska, Grzegorz Mazur, Jiri Mayer, Jyh-Pyng Gau, et al. "Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Decitabine versus Patient Choice, with Physician Advice, of Either Supportive Care or Low-Dose Cytarabine for the Treatment of Older Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia."

Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology 30, no. 21 (July 20, 2012): 2670–77. doi:10.1200/JCO.2011.38.9429.

38. Kantarjian, Hagop, Susan O'Brien, Jorge Cortes, Francis Giles, Stefan Faderl, Elias Jabbour, Guillermo Garcia-Manero, et al. "Results of Intensive Chemotherapy in 998 Patients Age 65 Years or Older with Acute Myeloid Leukemia or High-Risk Myelodysplastic Syndrome." *Cancer* 106, no. 5 (March 1, 2006): 1090–98. doi:10.1002/cncr.21723.
39. Kantarjian, Hagop, Farhad Ravandi, Susan O'Brien, Jorge Cortes, Stefan Faderl, Guillermo Garcia-Manero, Elias Jabbour, et al. "Intensive Chemotherapy Does Not Benefit Most Older Patients (age 70 Years or Older) with Acute Myeloid Leukemia." *Blood* 116, no. 22 (November 25, 2010): 4422–29. doi:10.1182/blood-2010-03-276485.
40. Keating, Gillian M. "Azacitidine: A Review of Its Use in the Management of Myelodysplastic Syndromes/acute Myeloid Leukaemia." *Drugs* 72, no. 8 (May 28, 2012): 1111–36. doi:10.2165/11209430-000000000-00000.
41. Kharfan-Dabaja, Mohamed A., Julio C. Chavez, Daohai Yu, Weiwei Zhu, Eduardo I. Fernandez-Vertiz, Janelle Perkins, Jamie Shapiro, et al. "Severe Hypoalbuminemia at Day 90 Predicts Worse Nonrelapse Mortality and Overall Survival after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome." *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 17, no. 3 (March 2011): 384–93. doi:10.1016/j.bbmt.2010.07.011.
42. Klepin, Heidi D., Ann M. Geiger, Janet A. Tooze, Stephen B. Kritchevsky, Jeff D. Williamson, Timothy S. Pardee, Leslie R. Ellis, and Bayard L. Powell. "Geriatric Assessment Predicts Survival for Older Adults Receiving Induction Chemotherapy for Acute Myelogenous Leukemia." *Blood* 121, no. 21 (May 23, 2013): 4287–94. doi:10.1182/blood-2012-12-471680.
43. Krug, Utz, Christoph Röllig, Anja Koschmieder, Achim Heinecke, Maria Cristina Sauerland, Markus Schaich, Christian Thiede, et al. "Complete Remission and Early Death after Intensive Chemotherapy in Patients Aged 60 Years or Older with Acute Myeloid Leukaemia: A Web-Based Application for Prediction of Outcomes." *The Lancet* 376, no. 9757 (December 2010): 2000–2008. doi:10.1016/S0140-6736(10)62105-8.
44. Latagliata, R., V. Bongarzone, I. Carosino, A. Mengarelli, M. Breccia, P. A. Borza, M. D'Andrea, et al. "Acute Myelogenous Leukemia in Elderly Patients Not Eligible for Intensive Chemotherapy: The Dark Side of the Moon." *Annals of Oncology* 17, no. 2 (February 1, 2006): 281–85. doi:10.1093/annonc/mdj112.
45. Leith, Catherine P., Kenneth J. Kopecky, John Godwin, Thomas McConnell, Marilyn L. Slovak, I.-Ming Chen, David R. Head, Frederick R. Appelbaum, and Cheryl L. Willman. "Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Assessment of Multidrug Resistance (MDR1) and Cytogenetics Distinguishes Biologic Subgroups With Remarkably Distinct Responses to Standard Chemotherapy. A Southwest Oncology Group Study." *Blood* 89, no. 9 (May 1, 1997): 3323–29.
46. Liersch, Ruediger, Carsten Müller-Tidow, Wolfgang E. Berdel, and Utz Krug. "Prognostic Factors for Acute Myeloid Leukaemia in Adults – Biological Significance and Clinical Use." *British Journal of Haematology* 165, no. 1 (April 1, 2014): 17–38. doi:10.1111/bjh.12750.
47. Lim, Ming Y, and Katarzyna Jamieson. "Profile of Sapacitabine: Potential for the Treatment of Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia in Elderly Patients." *Clinical Interventions in Aging* 9 (May 6, 2014): 753–62. doi:10.2147/CIA.S39558.
48. Lindman, Astrid, Helle Brygger Rasmussen, and Niels Frost Andersen. "Food Caregivers Influence on Nutritional Intake among Admitted Haematological Cancer Patients - a Prospective Study." *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society* 17, no. 6 (December 2013): 827–34. doi:10.1016/j.ejon.2013.06.010.

49. Löwenberg, Bob, Gert J. Ossenkoppele, Wim van Putten, Harry C. Schouten, Carlos Graux, Augustin Ferrant, Pieter Sonneveld, et al. "High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia." *New England Journal of Medicine* 361, no. 13 (September 24, 2009): 1235–48. doi:10.1056/NEJMoa0901409.
50. Löwenberg, B. "Treatment of the Elderly Patient with Acute Myeloid Leukaemia." *Baillière's Clinical Haematology* 9, no. 1 (March 1996): 147–59.
51. Löwenberg, B., R. Zittoun, H. Kerkhofs, U. Jehn, J. Abels, L. Debusscher, C. Cauchie, M. Peetermans, G. Solbu, and S. Suci. "On the Value of Intensive Remission-Induction Chemotherapy in Elderly Patients of 65+ Years with Acute Myeloid Leukemia: A Randomized Phase III Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group." *Journal of Clinical Oncology* 7, no. 9 (September 1, 1989): 1268–74.
52. Lübbert, Michael, Björn H. Rüter, Rainer Claus, Claudia Schmoor, Mathias Schmid, Ulrich Germing, Andrea Kuendgen, et al. "A Multicenter Phase II Trial of Decitabine as First-Line Treatment for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Judged Unfit for Induction Chemotherapy." *Haematologica* 97, no. 3 (March 1, 2012): 393–401. doi:10.3324/haematol.2011.048231.
53. Lübbert, Michael, Stefan Suci, Liliana Baila, Björn Hans Rüter, Uwe Platzbecker, Aristoteles Giagounidis, Dominik Selleslag, et al. "Low-Dose Decitabine versus Best Supportive Care in Elderly Patients with Intermediate- or High-Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS) Ineligible for Intensive Chemotherapy: Final Results of the Randomized Phase III Study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 29, no. 15 (May 20, 2011): 1987–96. doi:10.1200/JCO.2010.30.9245.
54. Mari, V., A. Fogliarini, R. Boulahssass, C. Ciais, E. Francois, and O. Guerin. "What about the Elderly Cancer Patients' Living Wills?" *Journal of Geriatric Oncology* 4 (October 2013): S101–S102. doi:10.1016/j.jgo.2013.09.179.
55. McClune, Brian L., Daniel J. Weisdorf, Tanya L. Pedersen, Gisela Tunes da Silva, Martin S. Tallman, Jorge Sierra, John Dipersio, et al. "Effect of Age on Outcome of Reduced-Intensity Hematopoietic Cell Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission or with Myelodysplastic Syndrome." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, no. 11 (April 10, 2010): 1878–87. doi:10.1200/JCO.2009.25.4821.
56. Melchert, Magda. "Managing Acute Myeloid Leukemia in the Elderly." *Oncology (Williston Park, N.Y.)* 20, no. 13 (November 2006): 1674–1682; discussion 1683–1684, 1687.
57. Mitchell, Geoffrey K., Letitia H. Burrige, Shoni P. Colquist, and Alison Love. "General Practitioners' Perceptions of Their Role in Cancer Care and Factors Which Influence This Role." *Health & Social Care in the Community* 20, no. 6 (November 2012): 607–16. doi:10.1111/j.1365-2524.2012.01075.x.
58. Nand, Sucha, John Godwin, Scott Smith, Kevin Barton, Laura Michaelis, Serhan Alkan, Ranjitha Veerappan, Karen Rychlik, Eliza Germano, and Patrick Stiff. "Hydroxyurea, Azacitidine and Gemtuzumab Ozogamicin Therapy in Patients with Previously Untreated Non-M3 Acute Myeloid Leukemia and High-Risk Myelodysplastic Syndromes in the Elderly: Results from a Pilot Trial." *Leukemia & Lymphoma* 49, no. 11 (January 1, 2008): 2141–47. doi:10.1080/10428190802451254.
59. Nazha, Aziz, and Farhad Ravandi. "Acute Myeloid Leukemia in the Elderly: Do We Know Who Should Be Treated and How?" *Leukemia & Lymphoma* 55, no. 5 (July 26, 2013): 979–87. doi:10.3109/10428194.2013.828348.
60. Nielsen, J. D., T. Palshof, J. Mainz, A. B. Jensen, and F. Olesen. "Randomised Controlled Trial of a Shared Care Programme for Newly Referred Cancer Patients: Bridging the Gap between General Practice and Hospital." *Quality & Safety in Health Care* 12, no. 4 (August 2003): 263–72.
61. Oshima, Kumi, Wataru Takahashi, Yuki Asano-Mori, Koji Izutsu, Tsuyoshi Takahashi, Yukihiro Arai, Yasunori Nakagawa, et al. "Intensive Chemotherapy for Elderly Patients with Acute Myelogenous

- Leukemia: A Propensity Score Analysis by the Japan Hematology and Oncology Clinical Study Group (J-HOCS).” *Annals of Hematology* 91, no. 10 (October 1, 2012): 1533–39. doi:10.1007/s00277-012-1487-1.
62. Park, Silvia, Boram Han, Jae Won Cho, Sook-Young Woo, Seonwoo Kim, Seok Jin Kim, and Won Seog Kim. “Effect of Nutritional Status on Survival Outcome of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Rituximab-CHOP.” *Nutrition and Cancer* 66, no. 2 (2014): 225–33. doi:10.1080/01635581.2014.867065.
 63. Peñalva, A., A. San Martín, J. Rosselló, C. Pérez-Portabella, A. Palacios, A. Julià, and M. Planas. “[Oral nutritional supplementation in hematologic patients].” *Nutrición Hospitalaria* 24, no. 1 (February 2009): 10–16.
 64. Peyrade F, Gastaud L, Re D, et al. « Treatment decisions for elderly patients with haematological malignancies: a dilemma ». *Lancet Oncol* 2012;13:e344-e352.
 65. Pollyea, Daniel A., Holbrook E. Kohrt, and Bruno C. Medeiros. “Acute Myeloid Leukaemia in the Elderly: A Review.” *British Journal of Haematology* 152, no. 5 (March 1, 2011): 524–42. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08470.x.
 66. Ramanathan, Muthalagu, Jan Cerny, Glen Raffel, William Vincent Walsh, Bruce Woda, Patricia Miron, and Rajneesh Nath. “Induction Chemotherapy with High-Dose Cytarabine and Mitoxantrone in Elderly Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients.” *Journal of Clinical Oncology* 30, no. suppl; abstr 6569 (2012).
 67. Ravasco, Paula, Isabel Monteiro-Grillo, Pedro Marques Vidal, and Maria Ermelinda Camilo. “Dietary Counseling Improves Patient Outcomes: A Prospective, Randomized, Controlled Trial in Colorectal Cancer Patients Undergoing Radiotherapy.” *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, no. 7 (March 1, 2005): 1431–38. doi:10.1200/JCO.2005.02.054.
 68. Ritchie, Ellen K., and Gail J. Roboz. “Levels of Care: Defining Best Supportive Care in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia.” *Current Hematologic Malignancy Reports* 5, no. 2 (April 1, 2010): 95–100. doi:10.1007/s11899-010-0048-8.
 69. Robak, Tadeusz, and Agnieszka Wierzbowska. “Current and Emerging Therapies for Acute Myeloid Leukemia.” *Clinical Therapeutics, Oncology—Standard & Targeted Therapies*, 31, Part 2 (2009): 2349–70. doi:10.1016/j.clinthera.2009.11.017.
 70. Röllig, Christoph, Christian Thiede, Martin Gramatzki, Walter Aulitzky, Heinrich Bodenstein, Martin Bornhäuser, Uwe Platzbecker, et al. “A Novel Prognostic Model in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results of 909 Patients Entered into the Prospective AML96 Trial.” *Blood* 116, no. 6 (August 12, 2010): 971–78. doi:10.1182/blood-2010-01-267302.
 71. Röllig C, Bornhäuser M, Kramer M, et al. « Pre-treatment assessment in elderly AML patients: Accuracy of prognostic predictions by the treating hematologist in 343 patients from the AML 60PLUS trial ». 16th Congress of the European Hematology Association; London; June 9–12, 2011. Abstr 1018.
 72. Rowe, Jacob M., Donna Neuberg, William Friedenberg, John M. Bennett, Elisabeth Paietta, Adel Z. Makary, Jane L. Liesveld, et al. “A Phase 3 Study of Three Induction Regimens and of Priming with GM-CSF in Older Adults with Acute Myeloid Leukemia: A Trial by the Eastern Cooperative Oncology Group.” *Blood* 103, no. 2 (January 15, 2004): 479–85. doi:10.1182/blood-2003-05-1686.
 73. Sivgin, S., S. Baldane, T. Ozenmis, M. Keklik, L. Kaynar, F. Kurnaz, H. Sivgin, et al. “The Impact of Pretransplant Hypoalbuminemia on Survival in Patients with Leukemia Who Underwent Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (alloHSCT): A Nutritional Problem?” *Transplantation Proceedings* 45, no. 9 (November 2013): 3371–74. doi:10.1016/j.transproceed.2013.02.144.
 74. Stasi, R., A. Venditti, G. Del Poeta, G. Aronica, T. Dentamaro, M. Ceconi, E. Stipa, M. T. Scimò, M. Masi, and S. Amadori. “Intensive Treatment of Patients Age 60 Years and Older with de Novo Acute

- Myeloid Leukemia: Analysis of Prognostic Factors.” *Cancer* 77, no. 12 (June 15, 1996): 2476–88. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960615)77:12<2476::AID-CNCR10>3.0.CO;2-P.
75. Stone, Richard M., Deborah T. Berg, Stephen L. George, Richard K. Dodge, Paolo Alberto Paciucci, Philip Schulman, Edward J. Lee, Joseph O. Moore, Bayard L. Powell, and Charles A. Schiffer. “Granulocyte–Macrophage Colony-Stimulating Factor after Initial Chemotherapy for Elderly Patients with Primary Acute Myelogenous Leukemia.” *New England Journal of Medicine* 332, no. 25 (1995): 1671–77. doi:10.1056/NEJM199506223322503.
 76. Thomas, Xavier, Stefan Suci, Bernard Rio, Giuseppe Leone, Giorgio Broccia, George Fillet, Ulrich Jehn, et al. “Autologous Stem Cell Transplantation after Complete Remission and First Consolidation in Acute Myeloid Leukemia Patients Aged 61–70 Years: Results of the Prospective EORTC–GIMEMA AML–13 Study.” *Haematologica* 92, no. 3 (March 1, 2007): 389–96. doi:10.3324/haematol.10552.
 77. Tiley, Stephen, and David Claxton. “Clofarabine in the Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Adults.” *Therapeutic Advances in Hematology* 4, no. 1 (February 2013): 5–13. doi:10.1177/2040620712461666.
 78. Tsimberidou, Apostolia-Maria, Hagop M. Kantarjian, Sijin Wen, Susan O’Brien, Jorge Cortes, William G. Wierda, Charles Koller, et al. “The Prognostic Significance of Serum β 2 Microglobulin Levels in Acute Myeloid Leukemia and Prognostic Scores Predicting Survival: Analysis of 1,180 Patients.” *Clinical Cancer Research* 14, no. 3 (February 1, 2008): 721–30. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-2063.
 79. Turpin, J.-M., A.-L. Couderc, R. Boulahssass, V. Licausi, H. Vinti, N. Mounier, P. Brocker, and O. Guerin. “Les hémopathies malignes du sujet âgé: à propos de 17 cas pris en charge en unité de soins de suite et de réadaptation.” *JOG, le journal d’oncogériatrie* 4, no. 6 (2013): 265–71.
 80. Wahlin, Anders, Berit Markevärn, Irina Golovleva, and Marie Nilsson. “Prognostic Significance of Risk Group Stratification in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukaemia.” *British Journal of Haematology* 115, no. 1 (October 1, 2001): 25–33. doi:10.1046/j.1365-2141.2001.03043.x.
 81. Wedding, U., C. Bokemeyer, and J.G. Meran. “Elderly Patients with Acute Myeloid Leukaemia: Characteristics in Biology, Patients and Treatment. Recommendations of the Working Group Geriatric Oncology of the German Society for Haematology and Oncology (DGHO), the Austrian Society for Haematology and Oncology (ÖGHO) and the German Society for Geriatrics (DGG).” *Onkologie* 27, no. 1 (2004): 72–82. doi:10.1159/000075610.
 82. Wedding U, Rohrig B, Klippstein A, Fricke HJ, Sayer HG, Hoffken K. « Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia ». *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; **132**: 665–71.
 83. Wetzler, Meir, Krzysztof Mrózek, Jessica Kohlschmidt, Hervé Dombret, Hartmut Döhner, Sylvain Pilorge, Utz Krug, et al. “Intensive Induction Is Effective in Selected Octogenarian Acute Myeloid Leukemia Patients: Prognostic Significance of Karyotype and Selected Molecular Markers Used in the European LeukemiaNet Classification.” *Haematologica* 99, no. 2 (February 1, 2014): 308–13. doi:10.3324/haematol.2013.092072.
 84. Wheatley, Keith, Cassandra L. Brookes, Andrew J. Howman, Anthony H. Goldstone, Donald W. Milligan, Archibald G. Prentice, Anthony V. Moorman, Alan K. Burnett, and on behalf of the United Kingdom National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group and Acute Myeloid Leukaemia Subgroup. “Prognostic Factor Analysis of the Survival of Elderly Patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 Trials.” *British Journal of Haematology* 145, no. 5 (June 1, 2009): 598–605. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07663.x.
 85. Yamamoto, Ryusuke, Akihiro Yokoyama, Mie Yoneda, Kota Ohashi, Toru Hosoda, Toshiya Kagoo, Saigen Boku, Hironori Ueno, and Takahiro Yano. “Azacitidine as the Post-Remission Therapy for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia.” *Annals of Hematology*, May 27, 2014, 1–2. doi:10.1007/s00277-014-2119-8.

Annexes 1 et 2:

1 – Classification FAB des LAM :

Subclass	Description
M0	Acute non-differentiated leukemia – immature blast cells with minimal differentiation
M1	Acute myeloblastic leukemia without maturation – immature blast cells without signs of myeloid differentiation
M2	Acute myeloblastic leukemia with granulocytic maturation
M3	Promyelocytic or acute promyelocytic leukemia (APL)
M4	Acute myelomonocytic leukemia
M4eo	Myelomonocytic leukemia with bone marrow eosinophilia
M5	M5a – acute monocytic leukemia without maturation M5b – acute monocytic leukemia with partial maturation
M6	Acute erythromyelosis
M7	Acute megakaryoblastic leukemia

Source : <http://protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v75/full/75130349.html>

2 – Score de Charlson

Weight	Clinical condition
1	Myocardial infarct Congestive cardiac insufficiency Peripheral vascular disease Dementia Cerebrovascular disease Chronic pulmonary disease Conjunctive tissue disease Slight diabetes, without complications Ulcers Chronic diseases of the liver or cirrhosis
2	Hemiplegia Moderate or severe kidney disease Diabetes with complications Tumors Leukemia Lymphoma
3	Moderate or severe liver disease
6	Malignant tumor, metastasis Aids

Figure 1 - Charlson comorbidity index – weighting of the clinical conditions present among secondary diagnoses.

Source : http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0034-89102004000600005&script=sci_arttext&lng=en

Annexe 3

3 – Score IPSS classification pronostic des LAM

Table 1. The prognostic classifications of acute myeloid leukemia based on their cytogenetic and molecular abnormalities

Prognostic risks	Cytogenetic indicators	Molecular abnormalities
Favorable prognosis	inv(16) or t(16;16) t(8;21) t(15;17)	Normal cytogenetics: with isolated NPM1 or CEBPA mutation in the absence of FLT3-ITD mutation
Intermediate prognosis	Normal cytogenetic Exon 8 trisomy t(9;11) Others non identified	t(8;21), inv(16), t(16;16): with c-KIT mutation
Unfavorable prognosis	Complex karyotype (≥ 3 clonal chromosomal abnormalities) -5, 5q-, -7, 7q- 11q23 – without t(9;11) inv(3), t(3;3) t(6;9) t(9;22)	Normal cytogenetic: with FLT3-ITD mutation

Source: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf.

Annexe 4

4 - Classification CTCAE risque infectieux (dernière ligne) :

Infections and infestations					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Vaginal infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the vagina.					
Vulval infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the vulva.					
Wound infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an infectious process involving the wound.					
Infections and infestations - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

Source : http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Annexe 5

5 - Hematopoietic Stem Cell Transplantation Comorbidity Index:

Table 3. Hematopoietic Stem Cell Transplant Comorbidity Index

Comorbidity	Definition	Weight
Arrhythmia	Atrial fibrillation or flutter, sick sinus syndrome, or ventricular arrhythmias	1
Cardiovascular comorbidity	Coronary artery disease, congestive heart failure, myocardial infarction, or EF < 50%	1
Inflammatory bowel disease	Chronic disease or ulcerative colitis	1
Diabetes or steroid-induced hyperglycemia	Diabetes or steroid-induced hyperglycemia requiring insulin or an oral hypoglycemic drug	1
Cerebrovascular disease	Transient ischemic attacks or cerebrovascular accident	1
Psychiatric disturbance	Depression or anxiety requiring psychiatric consult or treatment	1
Hepatic, mild	Chronic hepatitis, bilirubin > ULN to 1.5 × ULN, or AST/ALT > ULN to 2.5 × ULN	1
Obesity	Body mass index > 35 kg/m ²	1
Infection	Documented infection or fever of unknown origin or pulmonary nodules of fungal pneumonia or prophylaxis against tuberculosis	1
Rheumatologic	SLE, RA, polymyositis, mixed connective tissue disease, polymyalgia rheumatic	2
Peptic ulcer	Presence of prior endoscopic or radiologic diagnosis	2
Renal, moderate/severe	Serum creatinine > 2 mg/dL, on dialysis, or prior renal transplantation	2
Pulmonary, moderate	DLco and/or FEV ₁ 66%-80% or dyspnea on slight activity	2
Prior malignancies	Treated at any time, excluding nonmelanoma skin cancer	3
Heart valve disease	Moderate to severe degree of valve stenosis, prosthetic mitral or aortic valve, or systematic mitral valve prolapse	3
Pulmonary, severe	DLco and/or FEV ₁ < 66% or dyspnea at rest or requiring oxygen	3
Hepatic, moderate/severe	Liver cirrhosis, bilirubin > 1.5 × ULN, or AST/ALT > 2.5 × ULN	3

Note. EF = ejection fraction; ULN = upper limit of normal; AST = aspartate transaminase; ALT = alanine transaminase; SLE = systemic lupus erythematosus; RA = rheumatoid arthritis; DLco = percentage of measured-to-predicted diffusion capacity of carbon monoxide; FEV₁ = percentage of measured-to-predicted forced expiratory volume in 1 second. Adapted from Sorror (2013).

Source : [http://www.advancedpractitioner.com/cme-supplements/volume-4,-supplement-1-\(novdec-2013\)/relapsed-or-relapsedrefractory-multiple-myeloma.aspx](http://www.advancedpractitioner.com/cme-supplements/volume-4,-supplement-1-(novdec-2013)/relapsed-or-relapsedrefractory-multiple-myeloma.aspx)

Annexe 6

6 – 100 points modified MMS

The Modified Mini-Mental State (3MS) Test – Version A Australian

Surname: _____ Education: _____ (yrs) gender: M / F
 Given name(s): _____ Test Date: _____ Examiner's name: _____
 MRN: _____ Start time: _____ Test duration: _____
 DOB: _____ Age: _____ 3MS score: _____/100

or attach patient identification label! 3MS < 79 → cognitive impairment
 3MS < 48 → severe impairment

Please circle

Question	Verbatim response or instruction	correct	Incorrect	3MS
1	Place and date of birth (<i>Obtain correct answer from a reliable source</i>)			/5
	City	(1)	(0)	
	Suburb/Town	(1)	(0)	
	Day	(1)	(0)	
	Month	(1)	(0)	
	Year	(1)	(0)	
2	Registration			/3
	<i>Present one word every 1.5 seconds. Only correct answers after first presentation score one point.</i>			
	I am going to say three words for you to remember. Repeat them after I have said all three.			
	(1) SHIRT	(1)	(0)	
	(2) BROWN	(1)	(0)	
	(3) HONESTY	(1)	(0)	
3	Mental Reversal			/7
a	Count from 1 to 5.	correct → check yes and then go to 3b	Yes	No
	_____	Incorrect → coach: "say: 1, 2, 3, 4, 5" (once) → then go to 3b	Yes	No
	Verbatim response			
b	Now count backwards from 5 to 1.	Accurate	(2)	
	_____	1 or 2 errors/misses	(1)	
	Verbatim response	More than 2 errors/misses		(0)
c	Spell "WORLD"	Correct → check yes, then go to 3d	Yes	No
	_____	Incorrect → say: "It's spelled W-O-R-L-D" then prompt "Say. W-O-R-L-D" → then go to 3d	Yes	No
	Verbatim response			
d	Now spell "WORLD" backwards	Correct response: DLROW →	(5)	(0)
	_____	Omission of 1 letter →	(4)	(0)
	Verbatim response	Omission/reversal of 2 letters →	(3)	(0)
		Omission/reversal of 3 letters →	(2)	(0)
		Reversal of 4 letters →	(1)	(0)

After testing transfer all circled numbers into the grey boxes

Please circle

Question		Verbatim response or instruction	correct	Incorrect	3MS
4	First Recall	<i>If patient unable to spontaneously recall words give category cue first then → offer multiple choices. If still incorrect, score 0.</i>			/9
	What three words did I ask you to remember earlier?				
	SHIRT	Spontaneously correct	(3)	(0)	
		After cue "something to wear"	(2)	(0)	
	Verbatim response	After cue "Shoe, shirt, sock"	(1)	(0)	
		Still incorrect		(0)	
	BROWN	Spontaneously correct	(3)	(0)	
		After cue "A colour"	(2)	(0)	
	Verbatim response	After cue "blue, black, brown"	(1)	(0)	
		Still incorrect		(0)	
	HONESTY	Spontaneously correct	(3)	(0)	
		After cue "a good personal quality"	(2)	(0)	
	Verbatim response	After cue "Honesty, charity, modesty"	(1)	(0)	
		Still incorrect		(0)	
5	Temporal Orientation				/15
	What is today's date?				
	Year	Accurate	(8)		
		Missed by 1 year	(4)		
	Verbatim response	Missed by 2-5 years	(2)		
		Missed by >5 years		(0)	
	Month	Accurate or within 5 days	(2)		
		Missed by 6 days to 1 month	(1)		
	Verbatim response	Missed by > 1 month		(0)	
	Date (of the month)	Accurate	(3)		
		Missed 1-2 days	(2)		
	Verbatim response	Missed 3-5 days	(1)		
		Missed > 5 days		(0)	
	Day (of the week): must be exact		(1)	(0)	
	Season (within 30 days)		(1)	(0)	
6	Spatial Orientation				/5
	What state are we in?		(2)	(0)	
	Which city are we in?		(1)	(0)	
	What suburb are we in?		(1)	(0)	
	Are we in a shop, a hospital (/medical clinic), or a home?	<i>Always present the correct choice in the middle, if correct answer is not among the choices use it to replace the middle choice</i>	(1)	(0)	
	Verbatim response				
7	Naming				/7
	What is this?				
	Pencil		(1)	(0)	
	Watch		(1)	(0)	
	What do you call this part of the face/body/hand?				
	Forehead		(1)	(0)	
	Chin		(1)	(0)	
	Shoulder		(1)	(0)	
	Elbow		(1)	(0)	
	Knuckle		(1)	(0)	

After testing transfer all circled numbers into the grey boxes

Please circle

Question	Verbatim response or instruction	Correct	Incorrect	3MS
8 Four-legged animals				/10
What animals have four legs? Tell me as many as you can.				
1		(1)	(0)	
2		(1)	(0)	
3		(1)	(0)	
4		(1)	(0)	
5		(1)	(0)	
6		(1)	(0)	
7		(1)	(0)	
8		(1)	(0)	
9		(1)	(0)	
10		(1)	(0)	
9 Similarities	<i>To introduce this item say "An apple and a banana are alike in that they are both fruit." Then go to the actual task. Only coach with the first sub-item if necessary.</i>			/6
In what way are and ... alike?				
Arm – Leg	Body parts; limbs; extremities	(2)		
Verbatim response	Other correct answer	(1)		
	Incorrect or tells difference, DK		(0)	
Laughing – Crying	Feelings, emotions	(2)		
Verbatim response	Other correct answer	(1)		
	Incorrect; tells difference; DK		(0)	
Eating – Sleeping	Essential for life	(2)		
Verbatim response	Other correct answer	(1)		
	Incorrect; tells difference; DK		(0)	
10 Repetition	Tell the subject: "Repeat exactly what I say..."			/5
"He would like to go home"	Correct	(2)		
	One or 2 missed or wrong words	(1)		
	> 2 missed or wrong words		(0)	
Now repeat "No ifs, ands, or buts"				
No ifs	Give no credit if "s" is missed;	(1)	(0)	
ands	Give no credit if "s" is missed;	(1)	(0)	
or buts	Give no credit if "s" is missed;	(1)	(0)	
11 Read and Obey		Correct	Incorrect	/3
"CLOSE YOUR EYES"				
	Obeys without prompting	(3)		
	Obeys after prompting	(2)		
	Reads only	(1)		
	Neither reads nor obeys		(0)	
12 Writing	<i>OK to dictate word by word if necessary; score 1 point for each word. For each word score (0), if there is a spelling error or incorrect mixed capitalisation. No penalty for printing all letters in upper case.</i>			/5
→ use attached sheet				
I would like to have a sample of your handwriting. Write "He would like to go home"				
(He/I) would		(1)	(0)	
like		(1)	(0)	
to		(1)	(0)	
go		(1)	(0)	
home		(1)	(0)	

Please circle

Question	Verbatim response or instruction	Correct	Incorrect	3MS
13	Copying 2 pentagons	Allow up to 1 minute for response. If patient wants to try again do not re-start timing. Score for the better product completed in 1 minute.		/10
	Can you copy this?	MMSE only: correct (1) or incorrect (2) →		
	Pentagon 1	5 approx equal sides	(4)	
		5 but un-equal (>2:1) sides	(3)	
		Other enclosed figure	(2)	
		2 or more lines	(1)	
		Less than 2 lines		(0)
	Pentagon 2	5 approx equal sides	(4)	
		5 but un-equal (>2:1) sides	(3)	
		Other enclosed figure	(2)	
		2 or more lines	(1)	
		Less than 2 lines		(0)
	Intersection	4-cornered enclosure	(2)	
		Not 4-cornered enclosure	(1)	
		No enclosure		(0)
14	Three-stage command	Use the patients non-dominant hand for this task		/3
	Take this paper with your L/R hand,	(1)	(0)	
	Fold it in half, and	(1)	(0)	
	Hand it back to me	(1)	(0)	
15	Second Recall	If patient unable to spontaneously recall words give category cue first then offer multiple choices. If still incorrect, score 0.		/9
	What three words did I ask you to remember earlier?			
	SHIRT	Spontaneously correct	(3)	(0)
		After cue "something to wear"	(2)	(0)
		After cue "Shoe, shirt, sock"	(1)	(0)
		Still incorrect		(0)
	BROWN	Spontaneously correct	(3)	(0)
		After cue "A colour"	(2)	(0)
		After cue "blue, black, brown "	(1)	(0)
		Still incorrect		(0)
	HONESTY	Spontaneously correct	(3)	(0)
		After cue "a good personal quality"	(2)	(0)
		After cue "honesty, charity, modesty"	(1)	(0)
		Still incorrect		(0)

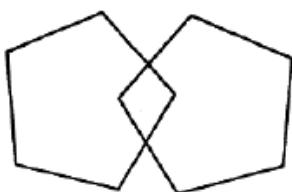
After testing transfer all circled numbers into the grey boxes

Cut-off scores:

3MS total score ranges from 0 – 100, with higher numbers indicating less impairment

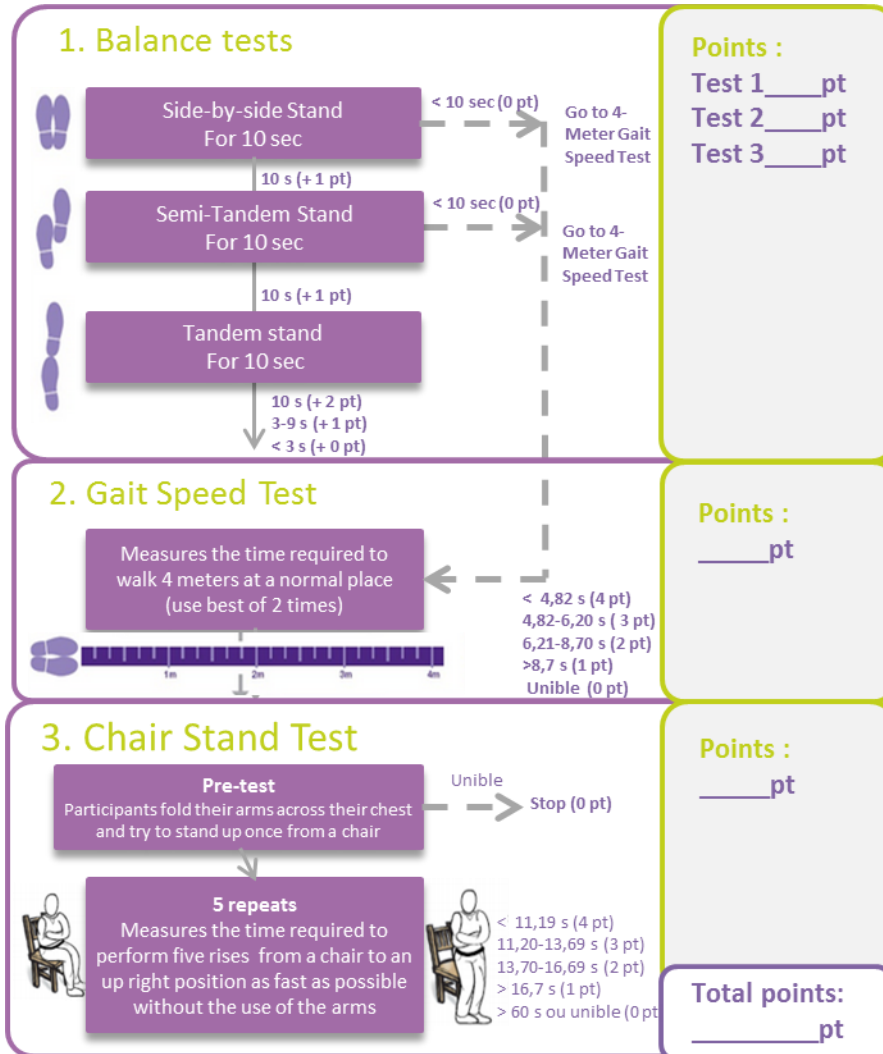
3MS total score < 79: cognitive impairment

3MS total score < 48: severe impairment

Source : http://www.dementia-assessment.com.au/cognitive/3MS_improved.pdf

Annexe 7

7 – Short Physical Performance Battery



Results:

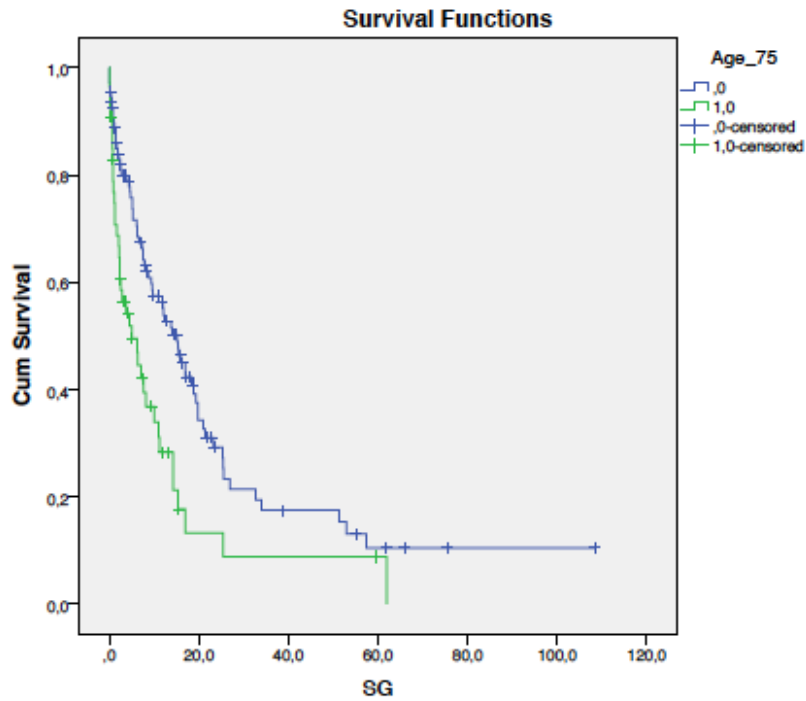
- SPPB 0-6 : Poor performance
- SPPB 7-9 : Intermediate performance
- SPPB 10-12 : High Performance

Source : <http://www.citrage.com/professional-space/sarcopenia/sarcopenia-diagnosis?lang=en>

Annexe 8

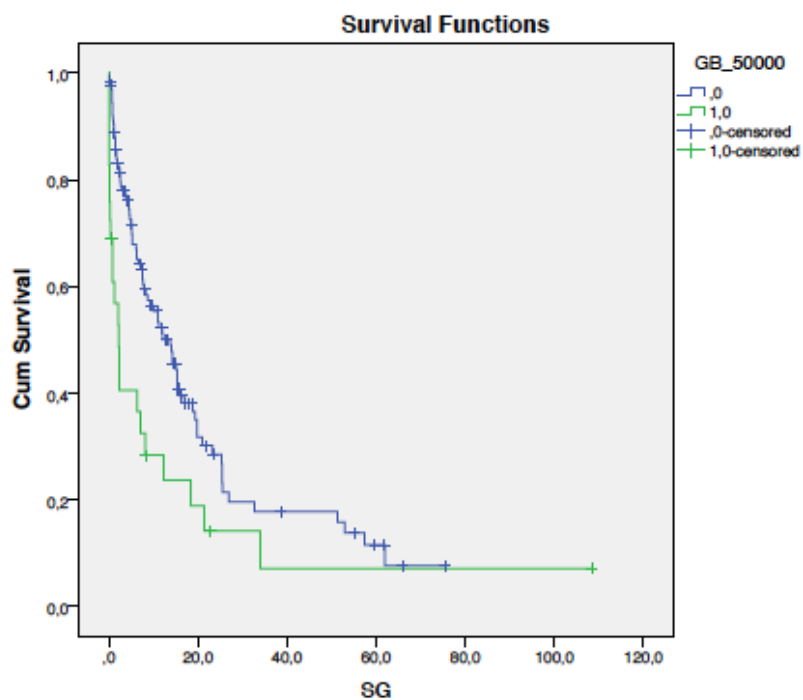
8 – Courbe de survie en fonction des différents paramètres testés pour la population totale

- Age > 75 ans



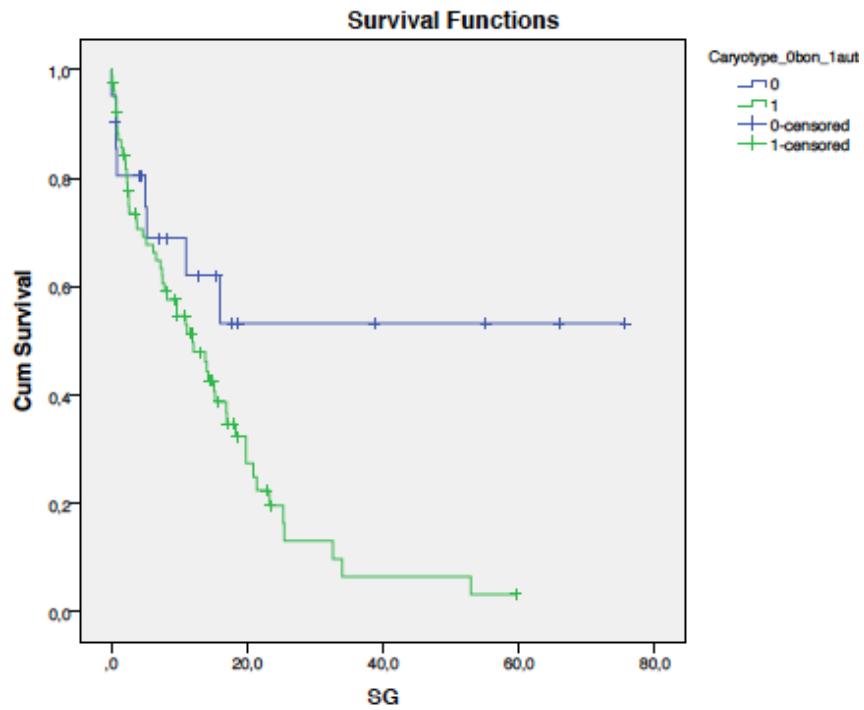
0 : Age < 75 ans
 1 : Age > 75 ans

- Taux de GB > 50G/L



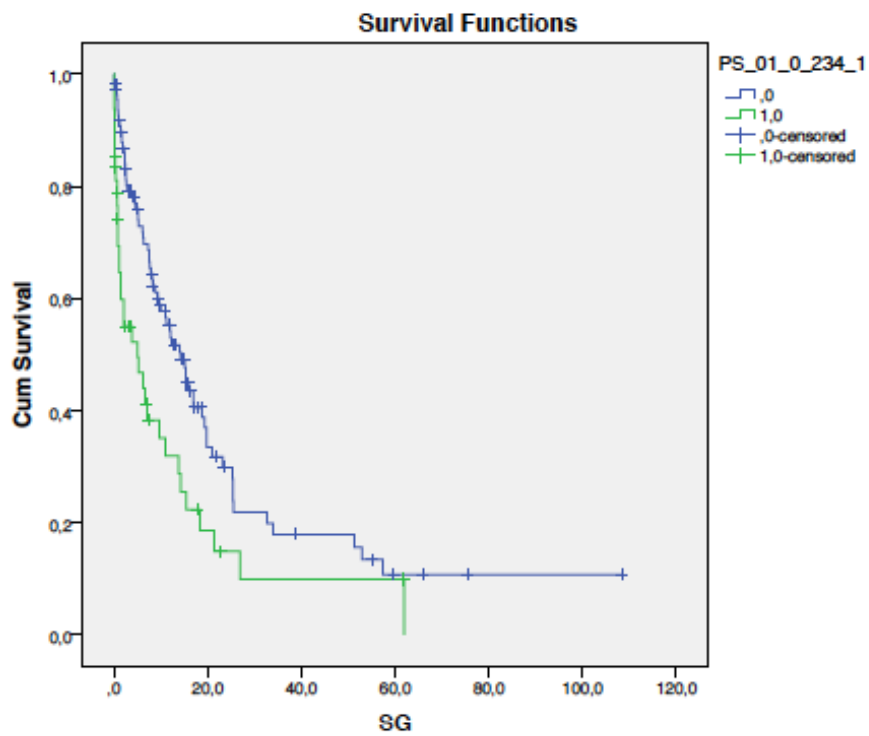
0 : GB < 50G/L
 1 : GB > 50 G/L

- Caryotype favorable ou autre



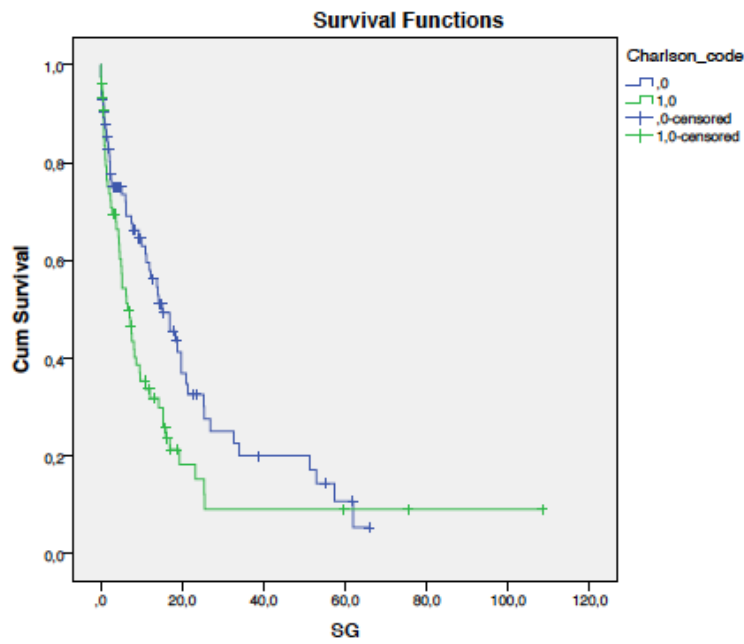
0 : Caryotype favorable
 1 : Caryotype défavorable

- PS favorable (0-1) ou non (2-4)



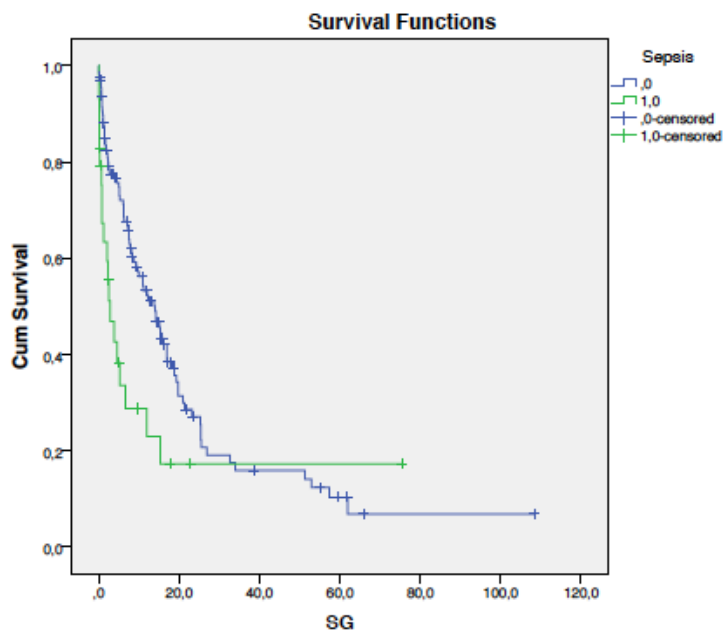
0 : PS 0-1
 1 : PS 2-4

- Score de Charlson



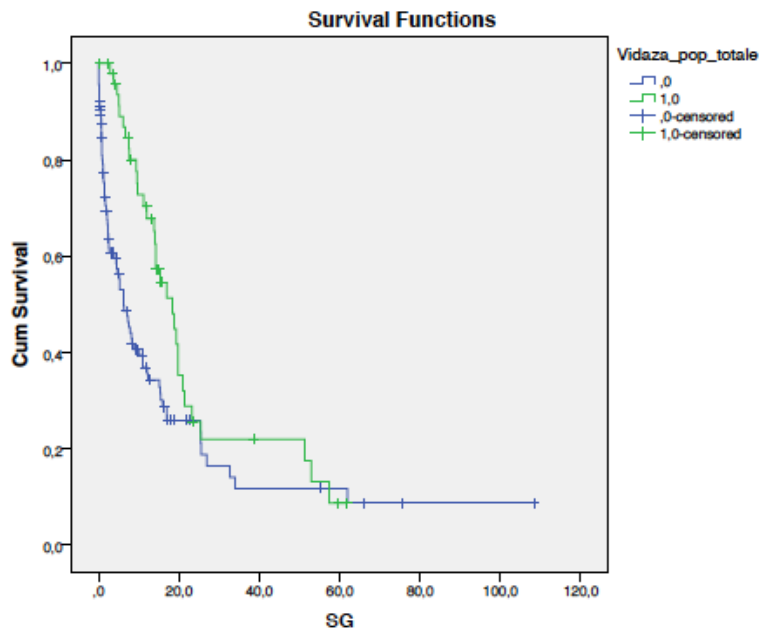
0 : Charlson > 90%
1 : Charlson < 90%

- Sepsis initial



0 : Pas de sepsis
1 : Sepsis

- Mise en place d'un traitement pas AZA

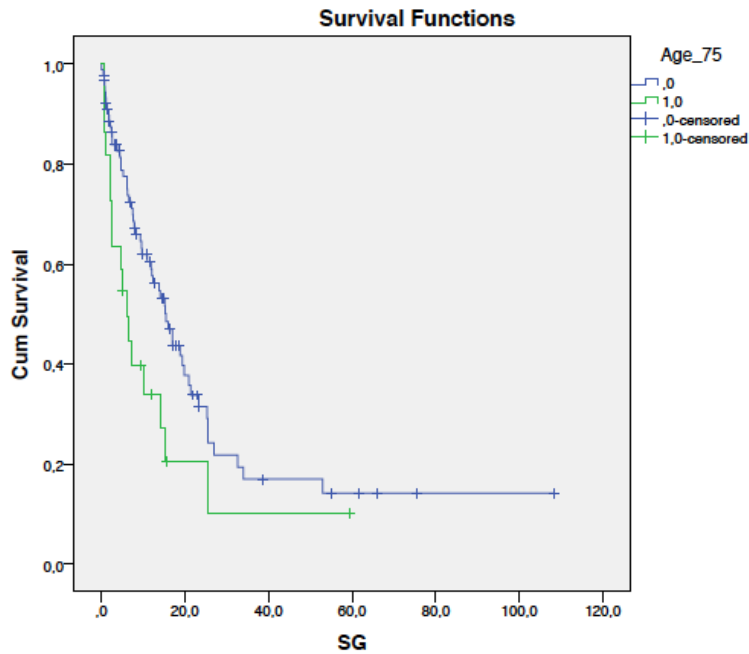


0 : Pas de traitement
par AZA
1 : Traitement par
AZA

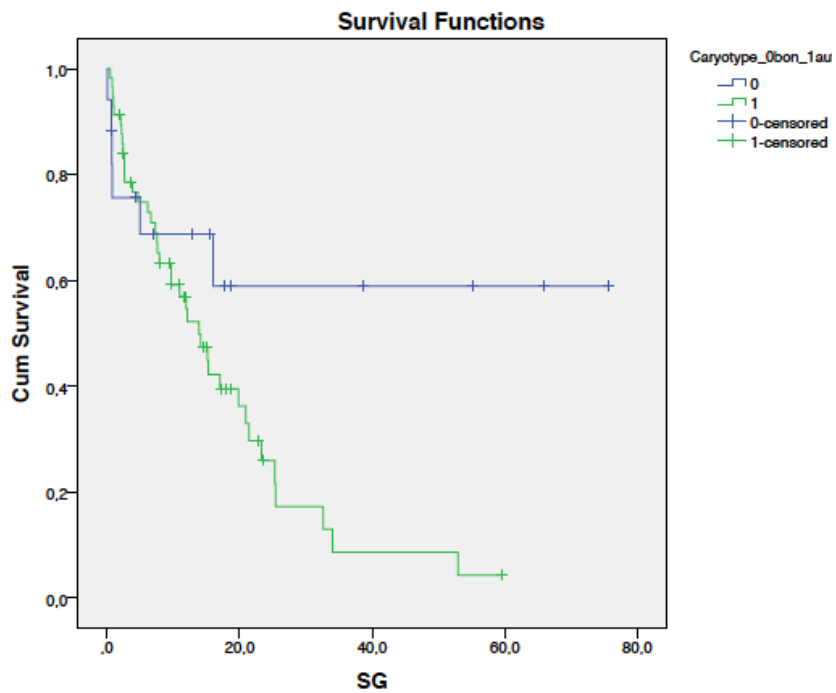
Annexe 9

9 – Courbe de survie en fonction des différents paramètres testés pour la population induite

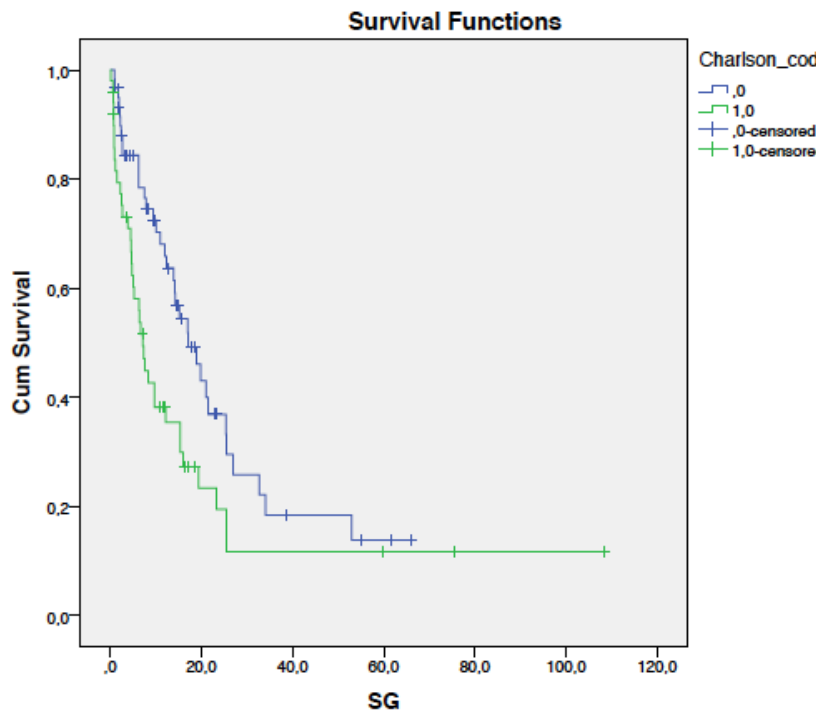
- Age > 75 ans



- Caryotype Favorable ou autre

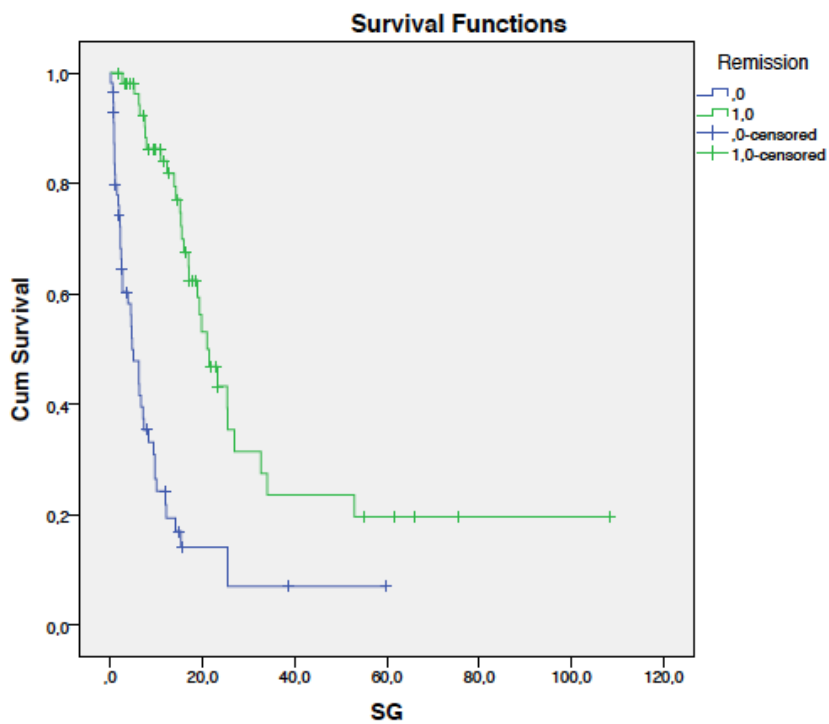


- Score de Charlson



0 : Charlson > 90%
 1 : Charlson < 90%

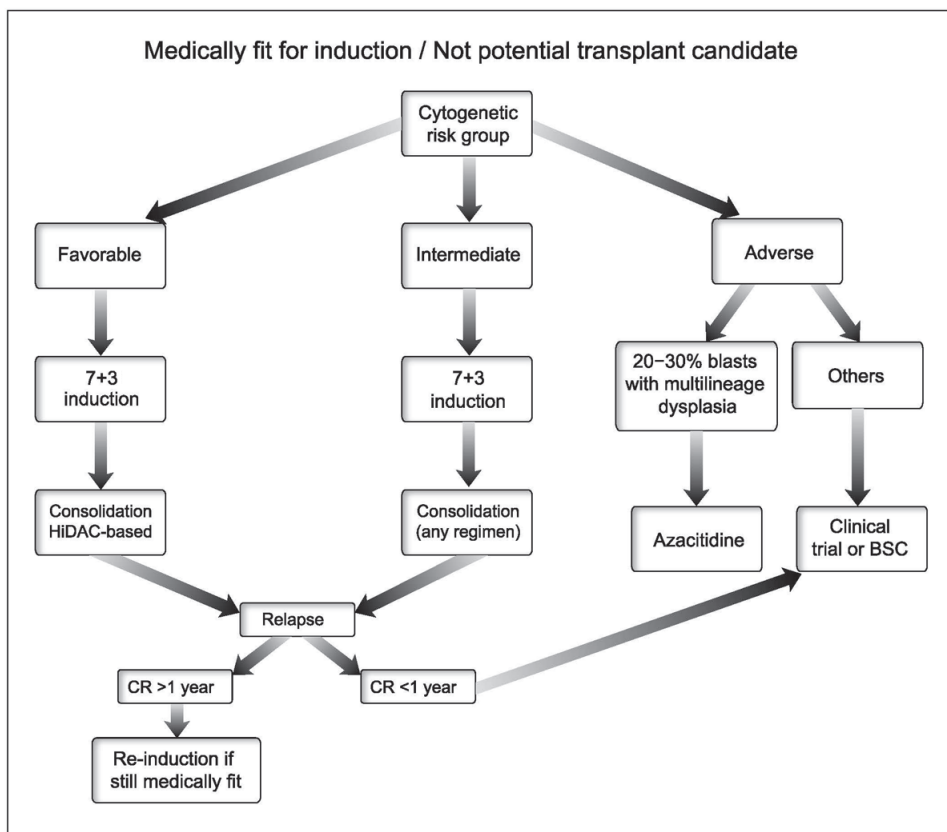
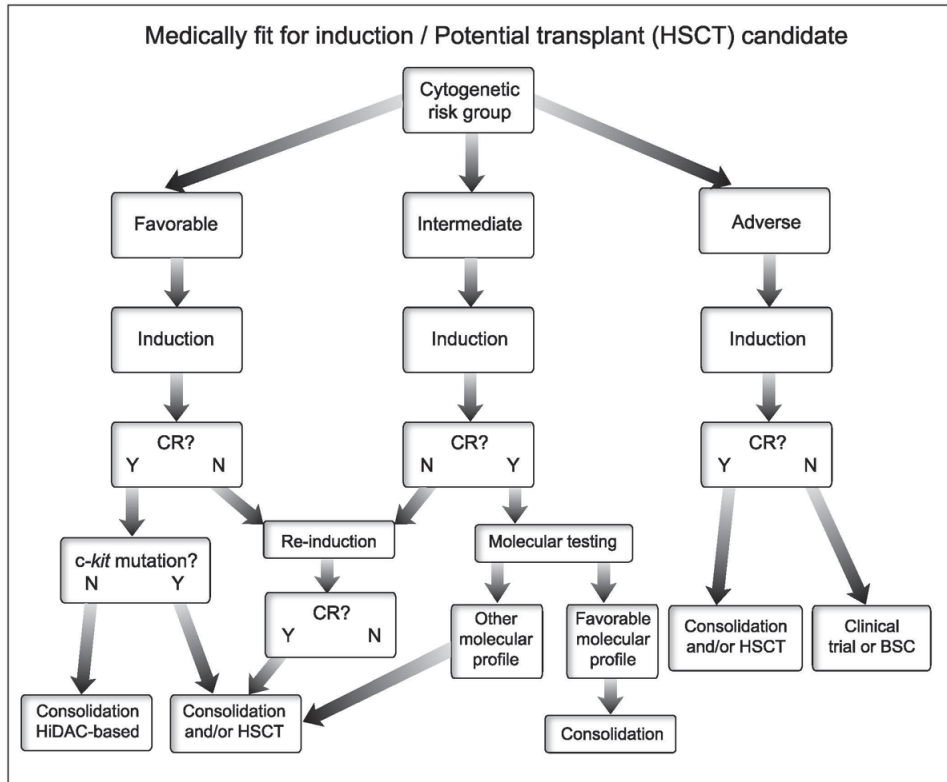
- Obtention d'une rémission

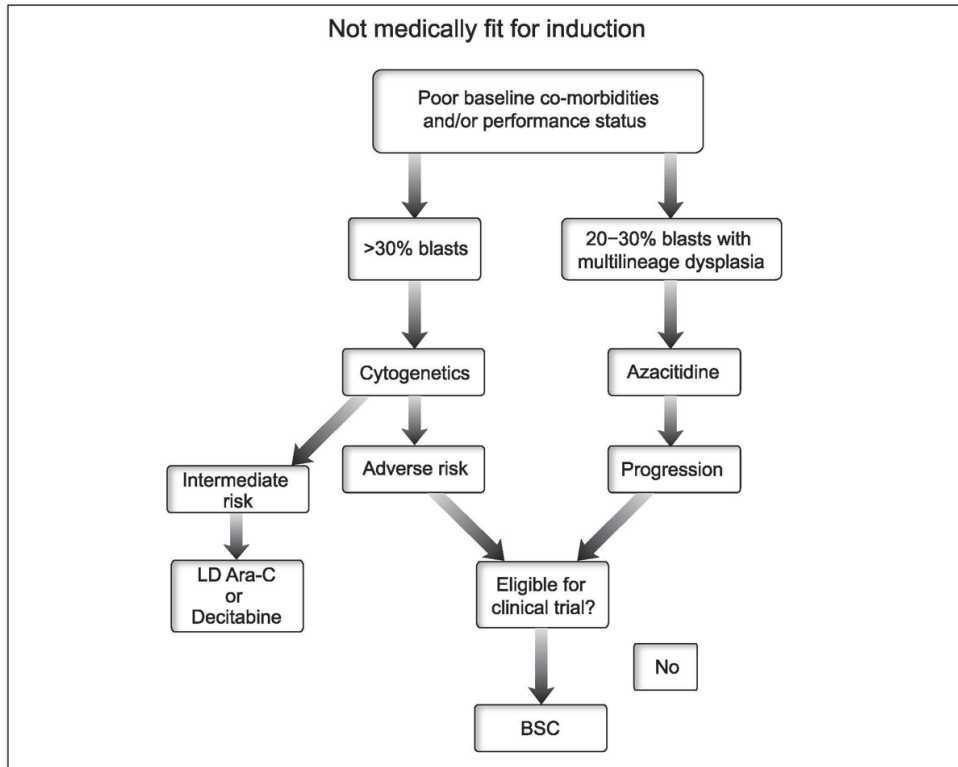


0 : Pas de RC
 1 : RC

Annexe 10

10 – Canadian Consensus, Organigramme de Conduite à Tenir



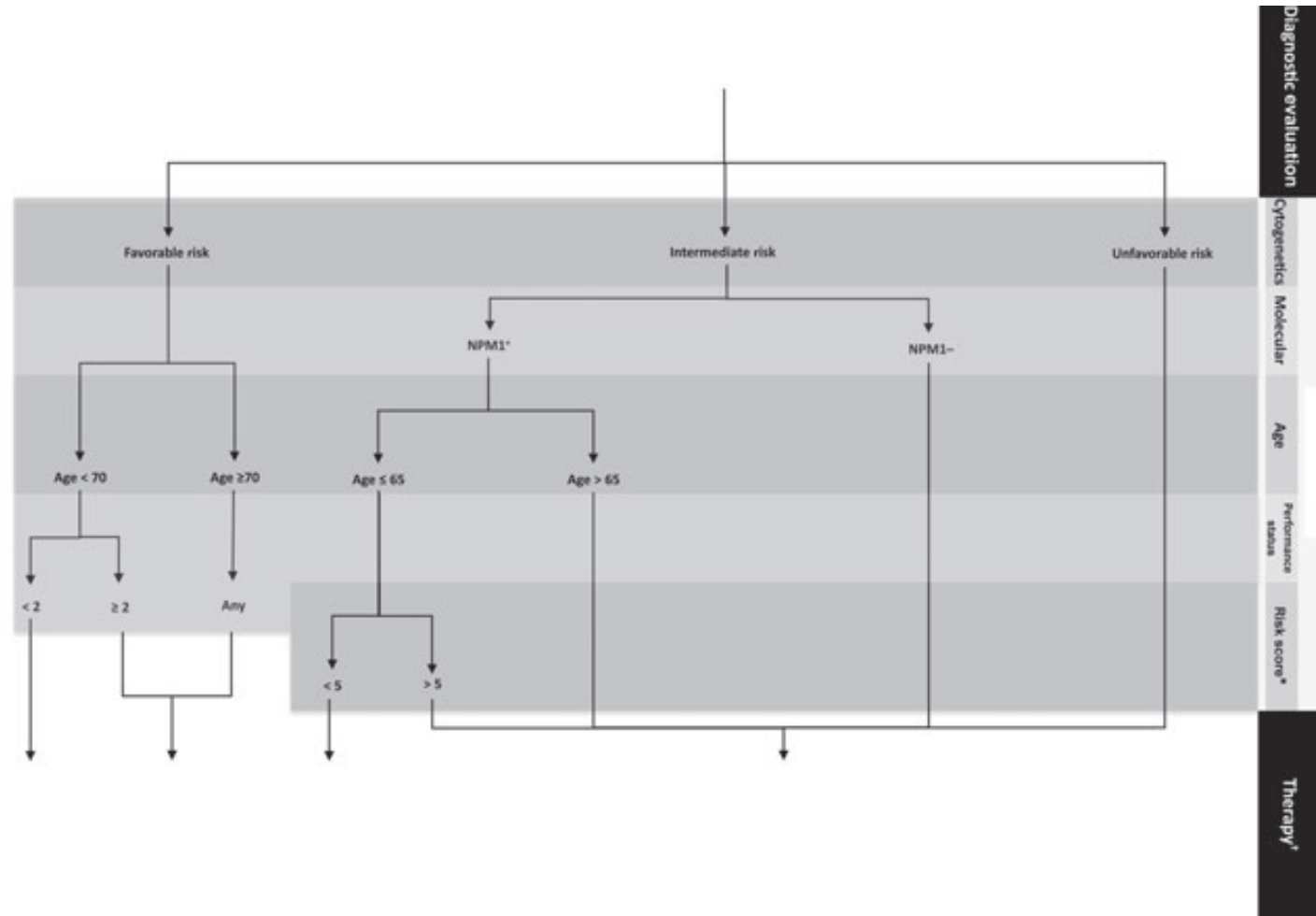


Annexe 11

11 – Organigramme décisionnel selon Pollyea and al., Acute myeloid leukaemia in the elderly: a review. British Journal of Haematology. 2011 Mar 1;152(5):524–42.

Patient characteristic	Score
BM CD34 > 10%	2 points
WBC > 20x10 ⁹ /l	2 points
LDH > 700 U/l	4 points

Treatment	Details
Induction	<ul style="list-style-type: none"> Seven days of cytarabine plus three days of anthracycline at standard doses Intention is to induce remission for long term disease-free survival
Low intensity regimens	<ul style="list-style-type: none"> Examples include low dose cytarabine, epigenetic-based therapies or clofarabine Intention is to offer patients who cannot or will not tolerate induction the possibility of remission with decreased toxicity
Supportive care	<ul style="list-style-type: none"> Examples include hydroxycarbamide, blood product transfusions and antibiotics when necessary Intention is not to impact the course of the disease or improve survival, but to maximize quality of life



SERMENT D'HYPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

