



**HAL**  
open science

# La précarité est associée à une moins bonne survie dans la leucémie aiguë myéloïde

Anne-Charlotte Le Floch

► **To cite this version:**

Anne-Charlotte Le Floch. La précarité est associée à une moins bonne survie dans la leucémie aiguë myéloïde. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02273744

**HAL Id: dumas-02273744**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02273744>**

Submitted on 29 Aug 2019

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

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



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**La précarité est associée à une moins bonne survie dans la leucémie aiguë  
myéloïde**

# **T H È S E A R T I C L E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 27 Mai 2019**

**Par Madame Anne-Charlotte LE FLOCH**

**Née le 22 juin 1988 à Nantes (44)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. d' HÉMATOLOGIE Option ONCO-HÉMATOLOGIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur OLIVE Daniel**

**Président**

**Monsieur le Professeur VEY Norbert**

**Directeur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) MANCINI Julien**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur EISINGER François**

**Assesseur**

**La précarité est associée à une moins bonne survie  
dans la leucémie aiguë myéloïde**

**T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant  
LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE**

**Le 27 mai 2019**

**Par Madame Anne-Charlotte LE FLOCH**

**Née le 22 juin 1988 à Nantes (44)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d'HÉMATOLOGIE Option ONCO-HÉMATOLOGIE

# AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

**Président** : Yvon BERLAND

## FACULTE DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

**Administrateur provisoire**: Georges LEONETTI

**Affaires Générales** : Patrick DESSI  
**Professions Paramédicales** : Philippe BERBIS

### Assesseurs :

- aux Etudes : Jean-Michel VITON
- à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

### Chargés de mission :

- 1<sup>er</sup> cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- 2<sup>ème</sup> cycle : Marie-Aleth RICHARD
- 3<sup>ème</sup> cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- DU-DIU : Véronique VITTON
- Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- Relations Internationales : Philippe PAROLA
- Etudiants : Arthur ESQUER

**Chef des services généraux** : Déborah ROCCHICCIOLI

### Chefs de service :

- Communication : Laetitia DELOUIS
- Examens : Caroline MOUTTET
- Intérieur : Joëlle FAVREGA
- Maintenance : Philippe KOCK
- Scolarité : Christine GAUTHIER

### DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND  
M. André ALI CHERIF  
M. Jean-François PELLISSIER

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM	AGOSTINI Serge	MM	FAVRE Roger
	ALDIGHERI René		FIECHI Marius
	ALESSANDRINI Pierre		FARNARIER Georges
	ALLIEZ Bernard		FIGARELLA Jacques
	AQUARON Robert		FONTES Michel
	ARGEME Maxime		FRANCOIS Georges
	ASSADOURIAN Robert		FUENTES Pierre
	AUFFRAY Jean-Pierre		GABRIEL Bernard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GALINIER Louis
	AZORIN Jean-Michel		GALLAIS Hervé
	BAILLE Yves		GAMERRE Marc
	BARDOT Jacques		GARCIN Michel
	BARDOT André		GARNIER Jean-Marc
	BERARD Pierre		GAUTHIER André
	BERGOIN Maurice		GERARD Raymond
	BERNARD Dominique		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERNARD Jean-Louis		GIUDICELLI Roger
	BERNARD Pierre-Marie		GIUDICELLI Sébastien
	BERTRAND Edmond		GOUDARD Alain
	BISSET Jean-Pierre		GOUIN François
	BLANC Bernard		GRILLO Jean-Marie
	BLANC Jean-Louis		GRISOLI François
	BOLLINI Gérard		GROULIER Pierre
	BONGRAND Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BONNEAU Henri		HASSOUN Jacques
	BONNOIT Jean		HEIM Marc
	BORY Michel		HOUEL Jean
	BOTTA Alain		HUGUET Jean-François
	BOURGEADE Augustin		JAQUET Philippe
	BOUVENOT Gilles		JAMMES Yves
	BOUYALA Jean-Marie		JOUVE Paulette
	BREMOND Georges		JUHAN Claude
	BRICOT René		JUIN Pierre
	BRUNET Christian		KAPHAN Gérard
	BUREAU Henri		KASBARIAN Michel
	CAMBOULIVES Jean		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CANNONI Maurice		LACHARD Jean
	CARTOUZOU Guy		LAFFARGUE Pierre
	CAU Pierre		LAUGIER René
	CHABOT Jean-Michel		LE TREUT Yves
	CHAMLIAN Albert		LEVY Samuel
	CHARREL Michel		LOUCHET Edmond
	CHAUVEL Patrick		LOUIS René
	CHOUX Maurice		LUCIANI Jean-Marie
	CIANFARANI François		MAGALON Guy
	CLEMENT Robert		MAGNAN Jacques
	COMBALBERT André		MALLAN- MANCINI Josette
	CONTE-DEVOLX Bernard		MALMEJAC Claude
	CORRIOL Jacques		MARANINCHI Dominique
	COULANGE Christian		MARTIN Claude
	DALMAS Henri		MATTEI Jean François
	DE MICO Philippe		MERCIER Claude
	DESSEIN Alain		METGE Paul
	DELARQUE Alain		MICHOTÉY Georges
	DEVIN Robert		MILLET Yves
	DEVRED Philippe		MIRANDA François
	DJIANE Pierre		MONFORT Gérard
	DONNET Vincent		MONGES André
	DUCASSOU Jacques		MONGIN Maurice
	DUFOUR Michel		MONTIES Jean-Raoul
	DUMON Henri		NAZARIAN Serge
	ENJALBERT Alain		NICOLI René

MM NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert  
ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SERMENT Gérard  
SERRATRICE Georges  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène  
VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

## PROFESSEURS HONORIS CAUSA

### 1967

MM. les Professeurs DADI (Italie)  
CID DOS SANTOS (Portugal)

### 1974

MM. les Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)  
T.A. LAMBO (Suisse)

### 1975

MM. les Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)  
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

### 1976

MM. les Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)  
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

### 1977

MM. les Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)  
C.GIBBS (U.S.A.)  
J. DACIE (Grande-Bretagne)

### 1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

### 1980

MM. les Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)  
R.D. ADAMS (U.S.A.)

### 1981

MM. les Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)  
M. SCHOU (Danemark)  
M. AMENT (U.S.A.)  
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)  
S. REFSUM (Norvège)

### 1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

### 1985

MM. les Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)  
KLINSMANN (R.D.A.)

### 1986

MM. les Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)  
T. MUNSAT (U.S.A.)  
LIANA BOLIS (Suisse)  
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

### 1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

### 1988

MM. les Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)  
W.K. ENGEL (U.S.A.)  
V. ASKANAS (U.S.A.)  
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)  
A. DAVIGNON (Canada)  
A. BETTARELLO (Brésil)

### 1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

**1990**

MM. les Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)  
J. PORTER (U.S.A.)

**1991**

MM. les Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)  
W. BURGDORFER (U.S.A.)

**1992**

MM. les Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)  
D. CARSON (U.S.A.)  
T. YAMAMURO (Japon)

**1994**

MM. les Professeurs G. KARPATI (Canada)  
W.J. KOLFF (U.S.A.)

**1995**

MM. les Professeurs D. WALKER (U.S.A.)  
M. MULLER (Suisse)  
V. BONOMINI (Italie)

**1997**

MM. les Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)  
D. STULBERG (U.S.A.)  
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)  
P.I. BRANEMARK (Suède)

**1998**

MM. les Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

**1999**

MM. les Professeurs J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)  
D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur Sir T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDA (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur S. KAUFMANN (Allemagne)



**PROFESSEURS EMERITE****2008**

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

**2009**

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

**2010**

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

**2011**

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

**2012**

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

**2013**

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

**2014**

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	COWEN Didier	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	<i>HOFFART Louis Disponibilité</i>
AZULAY Jean-Philippe	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'ERCOLE Claude	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Christophe	DELAPORTE Emmanuel	KARSENTY Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLI Michel	DENIS Danièle	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLIN Olivier	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BLONDEL Benjamin	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
<i>BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnom</i>	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOUBLI Léon	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUFI Mourad	FRANCESCHI Frédéric	<i>MATONTI Frédéric Disponibilité</i>
BOYER Laurent	FUENTES Stéphane	MEGE Jean-Louis
BREGEON Fabienne	GABERT Jean	MERROT Thierry
BRETELLE Florence	GABORIT Bénédicte	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MEYER/DUTOUR Anne
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MICCALEF/ROLL Joëlle
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MICHEL Fabrice
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	MICHEL Gérard
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICHEL Justin
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICHELET Pierre
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MILH Mathieu
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MOAL Valérie
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MONCLA Anne
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MOULIN Guy
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MOUTARDIER Vincent
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	NAUDIN Jean
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NICOLLAS Richard
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	OLIVE Daniel
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	OUAFIK L'Houcine

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	THOMAS
Pascal PANUEL Michel	ROCH Antoine	THUNY
Franck		
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	TRIGLIA Jean-
Michel <i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	TROPIANO
Patrick PELISSIER-ALICOT Anne-Laure		ROSSI Pascal
	TSIMARATOS Michel	
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	TURRINI Olivier
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VALERO René
PETIT Philippe	<i>SAMBUC Roland Surnombre</i>	VAROQUAUX Arthur Damien
PHAM Thao	SARLES Jacques	VELLY
Lionel PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SARLES/PHILIP Nicole	VEY
Norbert PIQUET Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VIDAL
Vincent		
PIRRO Nicolas	SCAVARDA Didier	VIENS Patrice
POINSO François	SCHLEINITZ Nicolas	VILLANI Patrick
RACCAH Denis	SEBAG Frédéric	VITON Jean-Michel
RANQUE Stéphane	SEITZ Jean-François	VITTON Véronique
RAOULT Didier	SIELEZNEFF Igor	VIEHWEGER Heide
Elke		
REGIS Jean	SIMON Nicolas	VIVIER Eric
REYNAUD/GAUBERT Martine	STEIN Andréas	XERRI
Luc REYNAUD Rachel	TAIEB David	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	THIRION Xavier	

---

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES**

ADALIAN Pascal  
 AGHABABIAN  
 Valérie BELIN  
 Pascal  
 CHABANNON  
 Christian  
 CHABRIERE Eric  
 FERON  
 François LE  
 COZ Pierre  
 LEVASSEUR  
 Anthony RANJEVA  
 Jean-Philippe  
 SOBOL Hagay

### **PROFESSEUR CERTIFIE**

BRANDENBURGER Chantal

### **PRAG**

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### **PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS**

ADNOT  
 Sébastien  
 FILIPPI Simon

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent ( <i>disponibilité</i> )	EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine
AHERFI Sarah	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>dispo oct 2018</i> )	FAURE Alice	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FOUILLOUX Virginie	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	FROMNOT Julien	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GASTALDI Marguerite	PESENTI Sébastien
BERBIS Julie	GELSI/BOYER Véronique	RESSEGUIER
Noémie BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO Bernard	REY Marc
BERTRAND Baptiste	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	ROBERT Philippe
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SARI-MINODIER
Irène		
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SECQ Véronique
BOULAMERY Audrey	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET
Emeline BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HRAIECH Sami	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	KASPI-PEZZOLI Elise	TOSELLO Barthélémy
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TROUSSE Delphine
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	TUCHTAN-TORRENTS
Lucile COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
CUNY Thomas	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	VION-DURY Jean
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI
Hélène DALES Jean-Philippe	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVILLIER Raynier	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	VERNA Emeline
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE

### GENERALE

CASANOVA Ludovic  
GENTILE Gaëtan

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER  
Jacques BONNET  
Pierre-André  
CALVET-MONTREDON Céline  
GUIDA Pierre  
JANCZEWSKI  
Aurélie

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

MATHIEU Marion  
REVIS Joana

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)  
  
GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*  
  
THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)  
  
DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH)  
  
AHERFI Sarah (MCU-PH)  
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité octobre 2018*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)  
  
CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)  
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE  
; MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)  
  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)  
  
BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
GUYE Maxime (PU-PH)  
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*  
TAIEB David (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)  
  
CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
VION-DURY Jean (MCU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
BONELLO Laurent (PU PH)  
BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
CUISSSET Thomas (PU-PH)  
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
HABIB Gilbert (PU-PH)  
PAGANELLI Franck (PU-PH)  
THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

*CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)  
MANCINI Julien (MCU-PH)

**CHIRURGIE GENERALE 5302**

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

GUERIN Carole (MCU PH)

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 CURVALE Georges (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

GUY'S Jean-Michel (PU-PH)  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)  
 GRISOLI Dominique (MCU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 BERNARD Jean-Paul (PU-PH)  
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)  
 SEITZ Jean-François (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) disponibilité  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**GENETIQUE 4704****DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 MONCLA Anne (PU-PH)  
 SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

**DUSTI**

COLSON Sébastien (MCF)

NGYUEN Karine (MCU-PH)  
 TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403****EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)  
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*  
 THIRION Xavier (PU-PH)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH)  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)  
 LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)  
 TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Française (MCF) 65ème section)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH)  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
*FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre*  
 GRANDEL/REY Brigitte (PU-PH)

HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)  
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)  
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)  
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)  
 JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)  
 RACCAH Denis (PU-PH)  
 VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*  
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)  
 SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)  
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**NEPHROLOGIE 5203**

*BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre*  
 BRUNET Philippe (PU-PH)  
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)  
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)  
 JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)  
 MOAL Valérie (PU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)  
 FUENTES Stéphane (PU-PH)  
 REGIS Jean (PU-PH)  
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)  
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)  
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)  
 AUDOIN Bertrand (PU-PH)  
 AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)  
 CECCALDI Mathieu (PU-PH)  
 EUSEBIO Alexandre (PU-PH)  
 FELICIAN Olivier (PU-PH)  
 PELLETIER Jean (PU-PH)



**OPHTALMOLOGIE 5502**

DENIS Danièle (PU-PH)  
 HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*  
 MATONTI Frédéric (PU-PH) *Disponibilité*

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)  
 POINSO François (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)  
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)  
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)  
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)  
 MICHEL Justin (PU-PH)  
 NICOLLAS Richard (PU-PH)  
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)  
 DEVEZE Arnaud (MCU-PH) *Disponibilité*  
 REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)  
 FAUGERE Gérard (PU-PH) *Surnombre*  
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)  
 SIMON Nicolas (PU-PH)  
 BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502**

RANQUE Stéphane (PU-PH)  
 CASSAGNE Carole (MCU-PH)  
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)  
 MARY Charles (MCU-PH)  
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHILOSOPHIE 17**

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)  
 MATHIEU Marion (MAST)

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)  
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)  
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)  
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)  
 MICHEL Gérard (PU-PH)  
 MILH Mathieu (PU-PH)  
 REYNAUD Rachel (PU-PH)  
 SARLES Jacques (PU-PH)  
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)  
 COZE Carole (MCU-PH)  
 FABRE Alexandre (MCU-PH)  
 OVAERT Caroline (MCU-PH)  
 TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)  
 BREGEON Fabienne (PU-PH)  
 GABORIT Bénédicte (PU-PH)  
 MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)  
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)  
 BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)  
 BONINI Francesca (MCU-PH)  
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)  
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (*disponibilité*)  
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)  
 REY Marc (MCU-PH)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)  
 LANCON Christophe (PU-PH)  
 NAUDIN Jean (PU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)  
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)  
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)  
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)  
 GIRARD Nadine (PU-PH)  
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)  
 JACQUIER Alexis (PU-PH)  
 MOULIN Guy (PU-PH)  
 PANUEL Michel (PU-PH)  
 PETIT Philippe (PU-PH)  
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)  
 VIDAL Vincent (PU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)  
 BARLESI Fabrice (PU-PH)  
 CHANEZ Pascal (PU-PH)  
 CHARPIN Denis (PU-PH) *Surnombre*  
 GREILLIER Laurent (PU-PH)  
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)  
 MASCAUX Céline (MCU-PH)  
 TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802**

GAINNIER Marc (PU-PH)  
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)  
 ROCH Antoine (PU-PH)

**THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

AMBROSI Pierre (PU-PH)  
 VILLANI Patrick (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**RHUMATOLOGIE 5001**

GUIS Sandrine (PU-PH)  
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)  
 PHAM Thao (PU-PH)  
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**UROLOGIE 5204**

BASTIDE Cyrille (PU-PH)  
 KARSENTY Gilles (PU-PH)  
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)  
 ROSSI Dominique (PU-PH)

## Mes remerciements

Au Professeur Daniel Olive d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir communiqué vos connaissances et votre passion pour l'immunologie. L'initiation à la recherche scientifique au travers de mon master 2 dans votre équipe fut une expérience formidable. Je vous remercie pour votre accompagnement et votre pédagogie.

Au Professeur Norbert Vey, d'avoir guidé mes premiers pas dans l'hématologie. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet, de votre investissement tout au long de ce projet d'article puis de thèse. Vos conseils et votre présence pendant mon cursus d'interne d'hématologie m'ont été d'une grande aide. Je vous remercie d'avoir partagé votre savoir-faire et vos connaissances dans les pathologies myéloïdes et dans la recherche.

Au Professeur Julien Mancini, de participer à ce jury et d'avoir contribué à l'élaboration de cet article. Je vous remercie pour vos conseils avisés.

Au Professeur Eisinger, de participer à ce jury. Cette thèse et cet article n'auraient pas vu le jour sans toutes vos idées. Je vous remercie de m'avoir guidé dans cette discipline transversale à l'hématologie.

Je remercie tous ceux qui ont également contribué à l'élaboration de cet article :

A Patrick Sfumato et à Jean-Marie Boher d'avoir supervisé toute la partie biostatistique. Je vous remercie pour votre disponibilité pour l'analyse et la discussion des données.

Au Docteur Evelyne D'Incan de partager ton expertise et ton expérience comme personne. Je te remercie pour ton accompagnement, apprendre à tes côtés l'hématologie c'est la chance d'avoir une « maman hématologue ». Ta bonne humeur et ton sens de l'humour n'ont d'égaux que ton empathie et ton sens du travail bien fait.

A Marion Stoler, pour ton efficacité et ta joie de vivre, surtout ne changes pas !

A Laurence Caymaris, je te remercie pour ton accompagnement pendant mes stages à l'IPC.

Au Dr Jérôme Rey, au Dr Aude Charbonnier avec qui j'ai aussi eu la chance et le plaisir de travailler dans le service d'hématologie 2-ETOH.

A tous les médecins hématologues, oncologues et internistes, qui m'ont transmis une partie de leur savoir, Au Pr Kaplanski d'avoir contribué au fait que je me tourne vers l'hématologie. Au Pr Planchon de m'avoir appris la médecine. Au Pr Méchinaud, au Pr Barrière et aux autres médecins nantais de m'avoir conforté dans l'idée d'exercer cette profession.

A tous les infirmiers et infirmières de l'IPC, de la Timone et de la Conception que j'ai pu croiser pendant mon internat. Je remercie tout particulièrement l'équipe de l'ex-hématologie 2 et de l'ex-U2T avec qui j'ai le plus appris et le personnel de nuit de l'IPC. Je remercie toutes les cadres et les secrétaires de l'IPC, c'est tellement agréable de travailler avec des gens compétents et plein d'entrain. Grâce à vous, le travail en équipe prend tout son sens.

A toutes les équipes des laboratoires dans lesquels j'ai travaillé avec une mention particulière pour le « labo DO », où j'ai rencontré des gens passionnants et passionnés, merci de m'avoir accompagné dans mon master 2 : Florence, BB, Aude, Clara, Anne-Sophie, Sylvaine, Cyril et tous les autres que j'oublie, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris à « la cave », c'est avec joie et hâte que je reviendrai travailler avec vous.

Je remercie Clémence Demerlé d'avoir été une co-master du tonnerre, pour ton enthousiasme et ton énergie. Je remercie tous les autres co-internes de master 2 avec qui j'ai la chance de travailler en binôme sur les γδ dans la LA : Lining, Antoine et Virginie.

A tous mes co-internes et pour beaucoup amis, pour tous ces moments où on a appris et où on s'est soutenu les uns des autres.

A ceux qui constituent la Duffaud's Team, c'était quand même un super stage parce que vous étiez là : Thomas, Romain, Maev', je te remercie pour toutes tes qualités et ta bonne humeur, Flo' et Soso' merci pour vos personnalités.

A mes co-internes et assistants d'hématologie :

A Ben' d'être toujours frais et dispo.'

A Aude, d'être une super co-interne et voisine de bureau pour toutes ces interrogations pré-thèse !

A Ferdi' pour tes qualités de manager en douceur et avec humour, merci pour ton investissement dans notre formation.

A Anne pour ton humour et ton peps'.

A Margaux (qui porte un si beau prénom), Claire, Marie, Cécile, Geoffroy, Antoine et à tous les plus anciens et les petits nouveaux.

A Ju' (et tonton Juju), mon meilleur ami, de me soutenir depuis le début, je ne sais pas ce que je ferais sans toi. T'avoir observé dans tes débuts d'internat d'hématologie m'a sans doute donné envie de te suivre...

A Marion, pour ton perfectionnisme au travail, et pour tous ces supers moments dans nos vies sans puis avec enfant ! A JH, merci pour ton franc parler et ton cœur immense.

A Audrey, parce que tu es une fille géniale, tu as permis de temporiser les années périph' d'Antoine, puis tu es devenue une amie et enfin « Tati-Audrey ».

A Aurélien, la traversée Nantes-Marseille nous a beaucoup rapproché !

A Ben' pour nos longues discussions dans notre stage d'hématologie de la Timone.

A MA et à tous les internes et chefs d'anapath de m'avoir fait supporter ce stage.

A Caro', perfectionniste et rigolote, on a toujours envie de faire de la recherche clinique avec toi !

A Laura, ton sourire est antalgique !

A Flo' et Emilie.

A mes amis nantais, du collège, du lycée ou de la fac'...

A Elodie, ma meilleure amie, celle à qui je peux tout dire, celle qui me connaît par cœur. Quinze ans ont passé depuis notre rencontre sur un 420 et j'ai l'impression que c'était hier. Je te remercie de m'avoir accompagné dans les pires et dans les meilleurs moments et d'être toujours là.

A Dora, parce c'était tellement chouette de bosser et de fêter notre externat avec toi. Ça n'est sans doute un hasard si nos conjoints respectifs sont des amis de longue date. A Cléa votre petite princesse, au petit bout qui se prépare à venir parmi nous et à tous ces moments qu'on a hâte de partager !

A Diane, de m'avoir suivie et soutenue depuis la 2<sup>nde</sup>, à Arthur de me connaître depuis la 6<sup>e</sup>, je sais que je n'étais pas toujours facile...Merci pour le couple génial que vous formez, avec vos petits Basile, Martin et Louis.

A Félicie (non pas « aussi »), pour ta sensibilité et ta présence pendant nos années d'ado'.

A Mathieu, sans qui je n'aurai pas connu Antoine.

A Solène et Tac, à Laurotisme, à Victor, à Jean-Eude, à Gaëlle pour ces superbes moments d'externat. A tous ceux qui m'ont côtoyée de près et de loin à la fac de Nantes, avec qui on a partagé la médecine et bien plus encore.

A ma famille...

D'abord à Antoine (plus souvent Toine), parce qu'il est le seul homme que j'ai aimé. Depuis que je t'ai rencontré, je me suis vue poussée des ailes. Thèse et antithèse se marient (enfin bientôt) à la perfection.

Depuis cette soirée de gala, tu n'as pas cessé de me rendre heureuse et de franchir avec brio tous les obstacles avec un optimisme à toute épreuve.

C'est aussi un peu grâce à toi si je suis là pour soutenir une thèse d'hématologie et à Marseille...

Et surtout, je te remercie pour nos petits anges qui sont ce qu'on a créé de plus beau dans ce monde.

A Margaux pour ta tendresse, ta joie de vivre, et surtout pour ton caractère de poussinette ! Tes bêtises, tes interrogations, tes « merci maman que j'aime à la folie », je voudrais qu'ils restent toute la vie.

A Agathe pour ta douceur, tes sourires rieurs et ravageurs, ta curiosité. Depuis que tu es née, la famille déborde d'amour.

A ma mère, je te remercie d'avoir été la maman en qui on peut toujours compter, je te remercie d'avoir tout fait pour que je devienne la personne que je suis peut-être maintenant. Tu m'as la première, montré combien c'était important de soigner les malades en t'accompagnant dans « tes tournées » quand j'étais haute comme 3 pommes. Je te remercie d'avoir traversé contre vents et marées des tempêtes qui resteront gravées et de continuer à être celle sur qui je pourrais toujours me reposer.

A mon père de m'avoir fait grandir, de m'avoir montré le sens du travail.

A ma grand-mère, qui a tenu la barre quand il le fallait, pour qui j'ai un grand respect et un grand amour.

A Claudius, mon oncle toujours « ready », à ma cousine Aurélie car on a passé des moments inoubliables dans notre enfance, à mon cousin Guillaume qui était obligé de nous suivre...

A Bébé, Mimi, Jean-Charles et Marie-Anne pour leur soutien lorsque j'en avais besoin.

A Pierre, car tu as été comme un grand-père.

A Tatie, pour ta subtile intelligence et ton indépendance.

A toute ma belle-famille, Alain, Marie, Chouch', Paulo, Elaise et tous les autres Lortholary ou pas, pour votre accueil si chaleureux et pour la place que vous occupez maintenant dans ma vie.

A tous ceux qui nous ont quitté et qui ont toujours cru en moi, à ma Nénène et mon tonton Bibi qui étaient comme mes grands-parents. A tous ceux que j'ai moins ou pas connu : Papa-chat et Maman-chatte, Titi, Papie, Servanne et Fanch.

Et en fait les seuls que je n'ai pas encore mentionné dans mes remerciements sont sans nul doute les plus importants : A tous les patients, merci de m'avoir donné la vocation...

# Sommaire

Liste des abréviations .....	3
Liste des tableaux et figures .....	6
Introduction.....	6
Article .....	7
Annexes .....	7
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>8</b>
<b>I. Leucémies aiguës myéloïdes : Généralités .....</b>	<b>8</b>
I.1 Diagnostic positif et de gravité .....	8
I.2 Complications précoces .....	17
I.3 Pathogénèse .....	17
I.4 Epidémiologie .....	21
<b>II. Prise en charge thérapeutique de la LAM .....</b>	<b>23</b>
II.1 Dispositif d'annonce .....	23
II.2 Traitement symptomatique .....	23
II.3 Traitement étiologique de première ligne .....	24
II.3.1 Traitement des LAM promyélocytaires.....	25
II.3.2 Traitement des LAM non promyélocytaires .....	26
II.3.3 Chimiothérapie intrathécale .....	27
II.3.4 Prise en charge non intensive .....	27
II.3.5 Allogreffe de CSH.....	28
II.3.6 Autres traitements.....	29
II.4 Critères de réponse.....	30
II.5 Traitement de seconde ligne : patients réfractaires et/ou en rechute.....	33
II.6 Essais cliniques .....	34
II.7 Information du patient, éducation thérapeutique et soins d'accompagnement...	35
II.8 Suivi du patient.....	36
<b>III. Pronostic de la LAM .....</b>	<b>37</b>
III.1 Facteurs pronostiques liés à la maladie.....	38
III.1.1 Facteurs génétiques.....	38
III.1.1.1 Risque cytogénétique .....	40



III.1.1.2 Statut mutationnel .....	41
III.1.2 Modifications épigénétiques.....	45
III.1.3 LAM secondaires .....	45
III.1.3.1 LAM secondaires à un antécédent hématologique.....	46
III.1.3.2 LAM secondaires à un traitement.....	46
III.1.4 Masse tumorale et atteinte neurologique.....	47
III.1.5 Cellules souches leucémiques .....	47
III.1.6 Microenvironnement leucémique .....	47
III.1.6 Autres biomarqueurs potentiels.....	49
<b>III.2 Facteurs pronostiques liés au traitement .....</b>	<b>50</b>
<b>III.3 Facteurs pronostiques liés au patient .....</b>	<b>51</b>
III.3.1 Age.....	51
III.3.2 Comorbidités .....	53
III.3.3 Facteurs socio-économiques.....	55
III.3.3.1 Facteurs socio-économiques et tumeurs solides .....	55
III.3.3.2 Facteurs socio-économiques et hémopathies malignes .....	56
III.3.3.2.a Facteurs socio-économiques dans les hémopathies malignes hors AML ...	56
III.3.3.2.b Facteurs socio-économiques dans les LAM .....	57
III.3.3.3 Précarité.....	62
<i>III.3.3.3.a Définition.....</i>	<i>62</i>
<i>III.3.3.3.b Score EPICES.....</i>	<i>64</i>
 <b>ARTICLE.....</b>	 <b>67</b>
.....	73
<b>Références .....</b>	<b>77</b>
 <b>ARTICLE ORIGINAL .....</b>	 <b>98</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>114</b>

## Liste des abréviations

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AML-CM : AML-composite model

ARCH : Age-related Clonal Hematopoiesis, hématopoïèse clonale liée à l'âge

ATRA : all-trans-retinoic acid, acide tout trans-rétinoïque

BAC : Baccalauréat

BEP : Brevet d'études professionnelles

BEPC : Brevet d'études du premier cycle

BTS : Brevet de technicien supérieur

CBF : Core binding factor

CAP : Certificat d'aptitude professionnelle

CES : Centres d'examens de santé

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CHIP : Clonal haemopoiesis of indeterminate potential, hématopoïèse clonale de signification indéterminée

CLCC : Centre de lutte contre le cancer

CMF : Cytométrie de flux

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

CSL : Cellules souches leucémiques

CSP : Catégorie socio-professionnelle

DEUG : Diplôme d'études universitaires générales

DUT : Diplôme universitaire de technologie

ELN : European Leukemia Network

ECIL : European Conference on Infections in Leukemia

ECG : Electrocardiogramme

EPICES : Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé

ETT : Echographie cardiaque trans-thoracique

EU-SILC : EU-Statistics on Income and Living Conditions, Statistiques de l'UE sur le revenu et les conditions de vie

GR : Globules rouges

GvHD : Graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte

GvL : Graft versus leukemia, réaction du greffon contre la leucémie  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HCT-CI : Hematopoietic cell transplant (HCT)-comorbidity index  
HCT-CR : Hematopoietic cell transplant-composite risk  
HLA : Human leucocyte antigen, antigène des leucocytes humains  
IPC : Institut Paoli-Calmettes  
IR : Insuffisance rénale  
LAL : Leucémie aiguë lymphoïde  
LAM : Leucémie aiguë myéloïde  
LAM-MRC : AML-myelodysplasia related changes, LAM avec anomalies associées aux syndromes myélodysplasiques  
LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules  
LHC : Lymphome hodgkinien classique  
LF : Lymphome folliculaire  
LL : Lymphome lymphoblastique  
LLC : Leucémie lymphoïde chronique  
LLP/MW : Lymphome lymphoplasmocytaire/maladie de Waldenström  
LM : Lymphome du manteau  
LMC : Leucémie myéloïde chronique  
LNHT : Lymphome non hodgkinien T  
LZM : Lymphome de la zone marginale  
MRD : Measurable Residual Disease, maladie résiduelle mesurable  
MDSC : Myeloid-derived suppressor cells, cellules myéloïdes suppressives  
NFS : Numération Formule Sanguine  
NGS : Next generation sequencing, séquençage de nouvelle génération  
NCCN : National Comprehensive Cancer Network  
NP : Néoplasies plasmocytaires  
NMP : Néoplasies myéloprolifératives  
NRM : Non-Relapse Mortality, mortalité non liée à la rechute  
PL : Ponction lombaire  
PMA : Procréation médicalement assistée  
PNN : Polynucléaires neutrophiles  
RC : Rémission complète

RC1 : Première rémission complète

RC2 : Seconde rémission complète

RCi : Rémission complète avec reconstitution hématologique incomplète

RCp : Rémission complète partielle

RCP : Réunion de concertation pluri-disciplinaire

RT-qPCR : Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction

SG : Survie globale

SMD : Syndrome myélodysplasique

SMP : Syndrome myéloprolifératif

SSR : Survie sans rechute

SSP : Survie sans progression

SSE : Survie sans évènement

SSL : Survie sans leucémie

TRM : Treatment-Related Mortality, mortalité liée au traitement

PS : Performance status, indice de performance OMS

tAML: Therapy-related acute myeloid leukemia, leucémie aiguë myéloïde secondaire à un traitement

tMDS : Therapy-related myelodysplastic syndrome, syndrome myélodysplasique secondaire à un traitement

VAF : Variant frequency allele, fréquence allélique du variant

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

# Liste des tableaux et figures

## Introduction

**Tableau 1** : Caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques des blastes prises en compte dans la classification FAB 1976 des LAM.

**Tableau 2** : Classification OMS 2016 des LAM.

**Tableau 3** : Bilan clinique et paraclinique au diagnostic d'une LAM, selon l'ELN 2017.

**Tableau 4** : Critères de réponse au traitement selon l'ELN 2017.

**Tableau 5** : Stratification du risque selon la classification ELN 2017.

**Figure 1** : Distribution des sous-types cytogénétiques et moléculaires chez les adultes jeunes atteints de LAM.

**Figure 2** : Complexité mutationnelle de la LAM.

**Figure 3** : Nombre de cas incidents d'hémopathies malignes chez l'homme et la femme : Estimation en 2012 en France.

**Figure 4** : Incidence des LAM entre 2012 et 2014.

**Figure 5** : Aires de chevauchements thérapeutiques possibles des nouveaux agents indiqués dans la LAM.

**Figure 6** : Projection des survies relatives à 5 ans des patients atteints de LAM en fonction de la période et de l'âge.

**Figure 7** : Survie globale en fonction des classifications ELN 2017 et 2010.

**Figure 8** : Survie globale chez des patients atteints de LAM âgés de plus de 60 ans.

**Figure 9** : Les 3 processus de l'immunoediting.

**Figure 10** : Estimation de la survie, stratifiée en fonction de l'index AML-composite model (AML-CM).

**Figure 11** : Survie brute chez les patients traités par induction pour une LAM et âgés de moins de 60 ans en fonction du niveau d'éducation, stratifiée sur l'année du diagnostic.

**Figure 12** : Score EPICES selon la catégorie socioprofessionnelle et le niveau d'étude.

## **Article**

**Tableau 1** : Caractéristiques initiales des patients et de la maladie, par sous-groupe de précarité.

**Tableau 2** : Analyses univariée et multivariée des facteurs influençant la survie.

**Figure 1** : Survie globale des patients en fonction des sous-groupes de précarité.

## **Annexes**

**Tableau supplémentaire 1** : Le score EPICES.

**Tableau supplémentaire 2** : Caractéristiques des patients dans le groupe à l'étude (répondants) et chez les non-répondants.

# INTRODUCTION

## I. Leucémies aiguës myéloïdes : Généralités

### I.1 Diagnostic positif et de gravité

Les leucémies aiguës constituent un ensemble de pathologies liées à la prolifération de blastes s'accumulant dans la moelle, le sang ou d'autres organes. Dans le cadre des leucémies aiguës myéloïdes, ces blastes sont des progéniteurs des cellules sanguines de la lignée myéloïde, qui sont bloqués à un stade de maturation et dont la capacité de différenciation normale est altérée. Sans traitement, les LAM sont toujours mortelles. Le plus souvent, le décès est directement lié à l'insuffisance médullaire induite par l'envahissement blastique, les cytopénies entraînant des complications infectieuses ou hémorragiques.

Sur le plan clinique, il n'existe pas de signe spécifique d'une LAM. La présentation peut être uniquement biologique avec découverte d'anomalies sur l'hémogramme, ou plus bruyante liée à des complications. Devant toute suspicion de LAM, il convient de transférer le patient dans un centre de référence spécialisé.

Les signes cliniques possibles comprennent principalement trois syndromes en lien avec l'infiltration médullaire : infectieux, anémique et hémorragique. Il existe parfois des douleurs osseuses. Un syndrome tumoral peut également être présent, il peut s'agir d'une atteinte splénique (15% des cas), hépatique, ganglionnaire ou méningée. Des lésions cutanéomuqueuses sont possibles telles que les lésions d'hématodermie (leucémides) ou une hypertrophie gingivale (plus particulièrement dans la LAM monocyttaire ou méyélo-monocyttaire). Enfin dans de très rares cas, la maladie est uniquement extramédullaire (sarcome myéloïde). Une altération de l'état général, d'origine multifactorielle est fréquente.

La présentation clinique aiguë de la maladie impose souvent une prise en charge médicale rapide. Le sepsis sévère, la CIVD et la leucostase représentent des urgences vitales qui nécessitent un transfert en centre spécialisé.

Le diagnostic positif d'une LAM est biologique et repose sur un examen cytologique et morphologique du sang et de la moelle ainsi que sur une analyse immunophénotypique des blastes. Si le nombre de blastes circulants dépasse les 1G/L, les analyses génétiques peuvent être effectuées sur blastes sanguins. Une blastose sanguine absente n'élimine pas un diagnostic de LAM.

En cas d'échec d'un myélogramme, une biopsie ostéo-médullaire peut être réalisée. Si une atteinte extramédullaire est suspectée, un TEP-TDM doit être pratiqué. Si une atteinte du SNC est évoquée, une imagerie cérébrale doit être faite pour éliminer un saignement intracrânien, une atteinte méningée ou un processus expansif, l'IRM constitue un examen de choix dans le cadre des atteintes méningées. En cas d'atteinte neurologique inexplicée et après correction des troubles de l'hémostase ou de la coagulation, une ponction lombaire (PL) doit être pratiquée. Cette PL pourra être réalisée en l'absence de signes neurologiques, dans les cas où l'atteinte neurologique est à risque : LAM à contingent monocyttaire ou mixte, LAM hyperleucocytaire, atteinte extramédullaire, LAM promyélocytaire de haut risque. Les autres signes biologiques d'une LAM retrouvés sur une NFS incluent une anémie (90% des cas) arégénérative normochrome normocytaire ou plus rarement macrocytaire. Il existe très fréquemment une thrombopénie (80% des cas) pouvant être associée à l'envahissement médullaire ou à une CIVD. Le nombre de globules blancs est variable, il peut exister une neutropénie sévère ou à l'inverse une polynucléose.

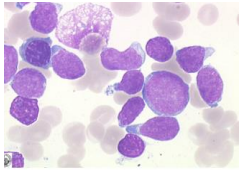
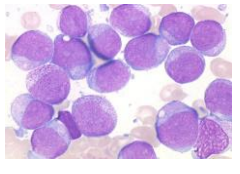
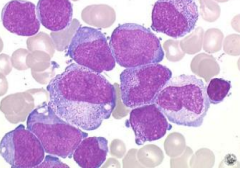
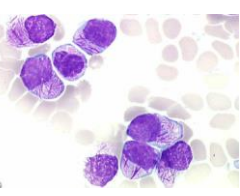
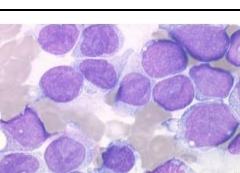
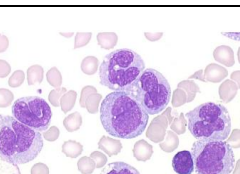
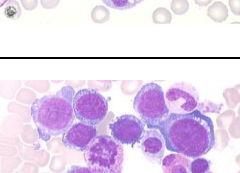
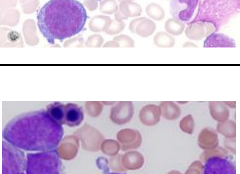
Un pourcentage de blastes supérieur à 20% dans le sang ou dans la moelle permet un diagnostic de LAM selon la classification OMS 2016 (1). L'analyse morphologique et cytochimique est une étape clé pour typer la LAM selon la classification franco-américano-britannique (2) (tableau 1). La classification FAB permet de différencier les blastes de LAM de ceux de LAL et de typer plus précisément les blastes myéloïdes en myéloblastes, monoblastes, proérythroblastos ou mégacaryoblastes. Cette classification date de 1976, et a été remplacée, par la classification OMS (1) (Tableau 2) dont la dernière version de 2016, intègre mieux



l'hétérogénéité des LAM en y associant la recherche d'anomalies cytogénétiques et moléculaires. En pratique clinique, les 2 classifications sont utilisées.

Il est à noter qu'un diagnostic de LAM peut être porté en cas de blastose inférieure à 20%, en présence de certaines altérations caryotypiques ou moléculaires récurrentes, pathognomonique de LAM. Il s'agit de la translocation t(15;17) impliquant le transcrit de fusion PML-RARA qui définit la LAM promyélocytaire, de la translocation t(8;21) produisant le transcrit de fusion RUNX1-RUNXT1, de l'inversion du 16 ou la translocation t(16;16) aboutissant au transcrit de fusion CBFβ-MYH11. Une analyse phénotypique des blastes par cytométrie de flux aide à confirmer le diagnostic et le sous-type de LAM.

**Tableau 1 : Caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques des blastes prises en compte dans la classification FAB 1976 des LAM. D'après Bennett et al.(2)**

Sous-type	Morphologie	Immunophénotype
M0 Leucémie aigue myéloblastique avec différenciation minimale	 Blastes de taille moyenne, noyau arrondi, chromatine fine, cytoplasme basophile non granuleux, nucléole proéminent Absence de différenciation myeloïde, Absence de granulation ou de corps d'Auer MPO - Immunophénotype indispensable	CD13+ CD33+ CD117 + CD11b/c -, CD14-, CD15-
M1 Leucémie aigue myéloblastique sans maturation	 Myéloblastes peu différenciés, de taille moyenne à rapport nucléocytoplasmique élevé, noyau arrondi avec chromatine immature, dispersée Un ou plusieurs nucléoles proéminents Absence de granulations ou de corps d'Auer MPO +	CD13+ CD33+ CD117 + CD11b/c -, CD14-, CD15- CD64-, CD65-,
M2 Leucémie aigue myéloblastique avec maturation	 Blastes de taille petite à moyenne avec ratio nucléocytoplasmique élevé Chromatine immature, dispersée, un ou plusieurs nucléoles, cytoplasme basophile Granulations azurophiles possibles Batonnet d'Auer fréquent MPO +	CD13 + CD33+ CD15+ CD11c+ CD65 +
M3 Leucémie promyélocytaire	 Noyau souvent réniforme, irrégulier ou bilobé Cytoplasme faiblement basophile en raison des granulations abondantes, intensément azurophiles. Forme classique : Granulations très riches et cohésives avec aspect de fagot sur de nombreuses cellules Forme variante hypogranulaire : De rares blastes contiennent de nombreuses granulations et/ou des fagots d'Auer	CD13 + CD33+ CD15- CD65-
M4 Leucémie aigue myélo-monocytaire	 Blastes de grande taille à rapport nucléocytoplasmique modéré et basophilie variable Noyau arrondi, réniforme ou irrégulier Nucléoles habituellement abondants Morphologie évocatrice de promonocyte	CD13 + CD33+ CD15+ CD65+ +/- marqueurs monocytaires
M5 Leucémie aigue monocytaire	 M5a: Morphologie monoblastique (>80% de monoblastes) Blastes de grande taille avec nucléole arrondi et périphérique, chromatine immature (1 à 3 nucléoles) et cytoplasme modérément à intensément basophile Possibles corps d'Auer et/ou des granulations M5b : Morphologie monocytaire Association de promonocytes et de monoblastes vacuolés	CD33+ CD117+ CD13+/- CD65+/- Au moins 2 marqueurs monocytaires (CD14, CD11b/c, CD64, CD68, CD4) CD15+ CD11c+ CD65 +
M6 Leucémie aigue érythrocytaire	 M6a : Composante érythroblastique prédominante, >50% de précurseurs érythroïdes et > 20% de myéloblastes M6b : Leucémie érythroïde pure définie par un contingent érythroïde >80% et < 3% de cellules myéloïdes	CD117+ CD15 + Glycophorine et hémoglobine A + (M6a), CD36 (M6b)
M7 Leucémie aigue mégacaryocytaire	 Blastes polymorphiques, très immatures > 50% des blastes sont de la lignée mégacaryocytaire Micromégacaryocytes (non comptés dans les blastes) : Petites cellules, un ou deux noyaux ronds, chromatine condensé, cytoplasme mature Mégacaryoblastes : Taille petite à moyenne, rapport nucléocytoplasmique élevé, noyau rond parfois légèrement irrégulier ou indented, , chromatine fine avec 1 à 3 nucléoles, cytoplasme basophile souvent sans granulation et pouvant montrer des bourgeons ou des pseudopodes.	> 1 glycoprotéine plaquettaire: CD41, CD61, CD42 CD13 +/- CD33 +/-

**Tableau 2 : Classification OMS 2016 des LAM. D'après Arber et al. (1)**

<b>LAM AVEC ANOMALIES CYTOGÉNÉTIQUES RÉCURRENTES</b>
<p>LAM avec t(8;21) (q22;q22) ; RUNX1 - RUNX1T1</p> <p>LA promyélocytaire avec PML - RARA</p> <p>LAM avec inv(16) (p13.1q22) ou t(16 ;16) (p13.1q22) ; CBFβ - MYH11</p> <p>LAM avec t(9;11) (p22;q23) ; MLLT3 - KMT2A (MLL)</p> <p>LAM avec t(6;9) (p23;q34) ; DEK - NUP214</p> <p>LAM avec inv(3) (q21q26.2) ou t(3;3) (q21;q26.2) ; GATA2, MECOM</p> <p>LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22) (p13;q13) ; RBM15 - MKL1</p> <p>LAM avec mutation NPM1</p> <p>LAM avec mutation bi allélique CEBPA</p> <p>Entités provisoires : LAM avec mutation RUNX1 et LAM avec BCR-ABL1</p>
<b>LAM AVEC ANOMALIES ASSOCIÉES AUX MYÉLODYSPLASIES</b>
<p>Soit faisant suite à un syndrome myélodysplasique ou un syndrome myéloprolifératif/dysplasique</p> <p>Soit avec anomalie(s) cytogénétique(s) de syndrome myélodysplasique : Anomalies équilibrées (-7/del(7q), del(5q)/t(5q, i(17q)/t(17p), -13/del(13q), del(11q), del(12p)/t(12p), idic(X)(q13)) ou déséquilibrées : t(11;16)(q23.3;p13.3), t(3;21)(q26.2;q22.1), t(1;3)(p36.3;q21.2), t(2;11)(p21;q23.3), t(5;12)(q32;p13.2), t(5;7)(q32;q11.2), t(5;17)(q32;p13.2), t(5;10)(q32;q21.2), t(3;5)(q25.3;q35.1)</p>
<b>NÉOPLASIES MYÉLOÏDES POST CHIMIOTHÉRAPIE</b>
<p>Correspondent soit à une tAML soit à un tMDS</p>
<b>LAM SANS AUTRE SPÉCIFICATION (NOS)</b>
<p>LA myéloblastique avec différenciation minimale</p> <p>LA myéloblastique sans maturation</p> <p>LA myéloblastique avec maturation</p> <p>LA myélomonocytaire</p> <p>LA monoblastique / monocytaire</p> <p>LA érythroïde pure [l'érythroleucémie (= ancienne LAM6) disparaît en 2016]</p> <p>LA mégacaryoblastique</p> <p>LA myéloblastique à composante basophile</p> <p>LA avec myélofibrose (panmyélose aiguë)</p>
<b>SARCOME GRANULOCYTAIRE</b>
<b>PROLIFÉRATIONS MYÉLOÏDES ASSOCIÉES À LA TRISOMIE 21 CONSTITUTIONNELLE</b>
<p>Réaction leucémoïde transitoire</p> <p>LAM associée à la trisomie 21 constitutionnelle</p>

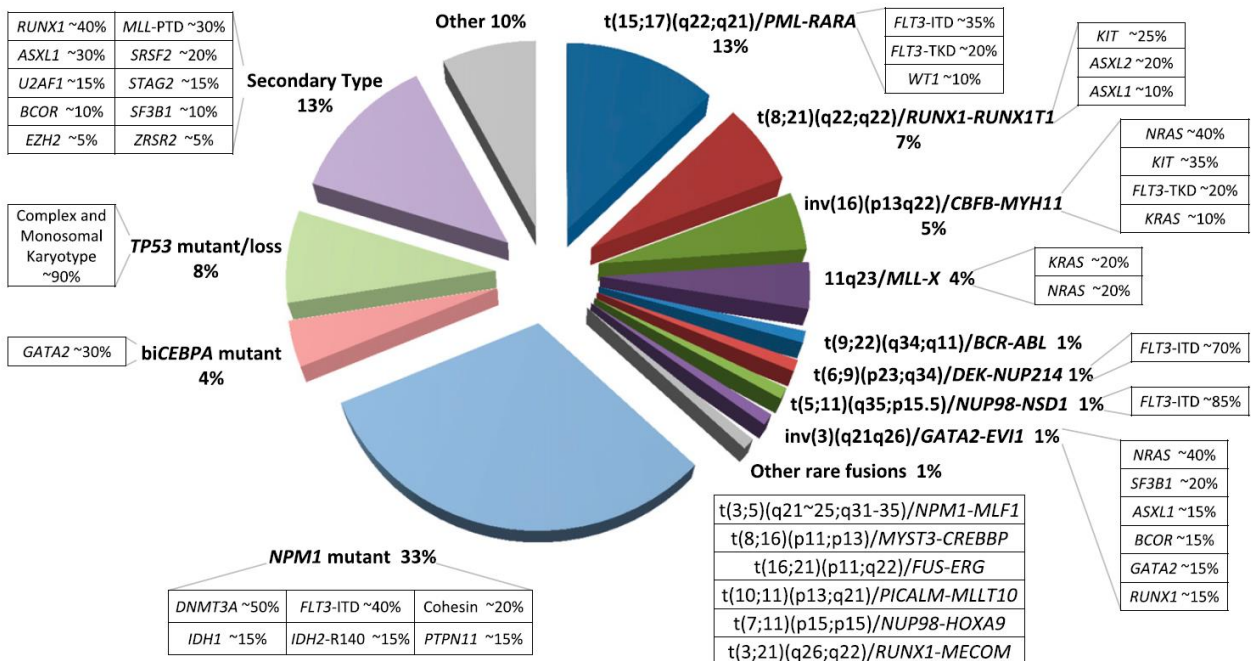
D'autres examens sont réalisés à visée pronostique et concernent notamment les informations cytogénétiques requises dans la stratification pronostique des patients selon les classifications ELN 2017 (3) et les critères MRC (4).

Ces recherches concernent les mutations FLT3-ITD et TKD, NPM1, CEBPA, et plus récemment TP53, RUNX1, ainsi qu'ASXL1. La recherche de mutations d'IDH1 et 2 et de KIT sont parfois indiquées car elles peuvent avoir des conséquences thérapeutiques, notamment dans le cadre de rechutes, selon les recommandations NCCN 2018 (5) et les guidelines de l'ASH (6).

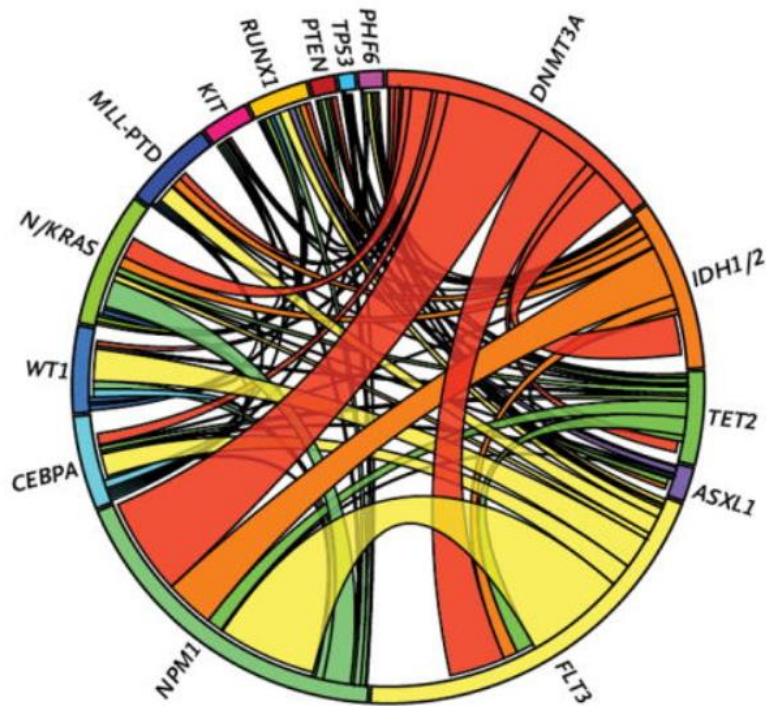
La recherche de réarrangement génique peut être faite dès le diagnostic en cas de morphologie évocatrice d'une certaine forme de LAM avec cytogénétique discordante, en cas de diagnostic moléculaire urgent ou en cas d'échec de caryotype. Elle concerne la recherche de transcrits PML-RARA, CBF $\beta$ -MYH11, RUNX1-RUNX1T1 et BCR-ABL1 par RT-qPCR.

La génomique des LAM ne cesse d'évoluer et, le spectre des altérations génétiques dans la LAM est maintenant accessible par NGS ou par panels multiplex. Ces outils permettent une meilleure stratification pronostique, ainsi que l'identification de cibles thérapeutiques potentielles, pouvant être intégrée à une stratégie de thérapie personnalisée.

L'hétérogénéité cytogénétique et moléculaire des LAM est illustrée par les figures 1 (7) et 2 (8).



**Figure 1** : Distribution des sous-types cytogénétiques et moléculaires chez les adultes jeunes atteints de LAM. D’après Grimwade et al. (7)



**Figure 2** : Complexité mutationnelle de la LAM.

Diagramme de Circos illustrant la fréquence relative et la co-occurrence de 18 mutations chez des patients nouvellement diagnostiqués d'une LAM. La longueur de l'arc représente la fréquence de mutations dans le premier gène, la largeur du ruban correspond au pourcentage de patients ayant aussi une mutation dans le second gène. Analyse menée sur 398 patients âgés de moins de 60 ans inclus dans l'essai ECOG E1900. D'après Patel et al.

L'ensemble des examens recommandés par l'ELN au diagnostic d'une LAM sont résumés dans le tableau 3.

**Tableau 3** : Bilan clinique et paraclinique au diagnostic d'une LAM, selon l' ELN 2017 (3).

<b>TESTS POUR ETABLIR LE DIAGNOSTIC</b>
NFS-Plaquettes, frottis sanguin Myélogramme Biopsie de moelle osseuse (si ponction blanche) Immunophénotypage
<b>ANALYSES GENETIQUES</b>
Cytogénétique (préférentiellement réalisée dans les 5 à 7 jours suivant le diagnostic), 20 métaphases au minimum sont requises pour définir un caryotype normal Recherche de mutations dont : NPM1, CEBPA, RUNX1, FLT3, TP53, ASXL1 Recherche de réarrangement génique : PML-RARA, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, et autres gènes de fusion (si disponible)
<b>AUTRES TESTS ET PROCEDURES POUR LE DIAGNOSTIC</b>
Démographie et historique médical Historique familial détaillé Historique hématologique personnel Performans status (échelle OMS) Analyse des comorbidités Biochimie, coagulation, tests urinaires Test sérique de grossesse Information sur les cryoconservations d'ovocytes et de sperme Évaluation de l'éligibilité pour une allogreffe de CSH (y compris le typage HLA, sérologie CMV) Tests VIH-1, hépatites A, B, C Radiographie thoracique, ECG 12 dérivations, ETT (ou ventriculographie isotopique sur indication) PL (imagerie cérébrale préalable si symptomatologie neurologique) Stockage biothèque
<b>EVALUATION DE LA REPONSE PAR RT-qPCR ou CMF</b>
RT-qPCR pour mutation NPM1, CFBF-MYH11, RUNX1-RUNX1T1, BCR-ABL1, autres gènes de fusion (si disponibles) CMF

## I.2 Complications précoces

La recherche de complications précoces est à réaliser dès le diagnostic, on peut retrouver des complications menaçant le pronostic vital à court terme :

- La CIVD, dont les causes sont multifactorielles (lésion endothéliale, agrégation et défaillance plaquettaire, consommation de plaquettes et de facteurs de la coagulation, fibrinolyse) et pouvant aboutir à des complications thrombotiques ou hémorragiques. Les LAM promyélocytaires sont fréquemment associés à une CIVD au diagnostic.
- Les troubles métaboliques incluant le SLT le plus souvent chimio-induit ou parfois spontané. Il associe de manière variable une hyperuricémie, une hyperphosphorémie, une hypocalcémie et une hyperkaliémie. Le risque est la survenue d'une IR. Le taux de LDH représente un excellent marqueur de degré de lyse tumorale, il a l'avantage de ne pas être influencé par la survenue d'une IR ou par la réalisation de dialyse.
- Une hyperleucocytose qui reflète la masse tumorale et dont les risques de complications augmentent de manière proportionnelle au nombre de globules blancs. Le syndrome de leucostase peut se compliquer de troubles neurologiques ou d'une détresse respiratoire (obstruction mécanique des capillaires par les blastes, activation cytokinique et augmentation de l'adhésion aux capillaires), d'un syndrome hémorragique avec thrombopénie, hypofibrinogénémie ou CIVD. Les formes hyperleucocytaires de LAM sont également plus à risque de SLT spontané ou chimio-induit.

## I.3 Pathogénèse

De récentes avancées dans la biologie cellulaire et dans la génomique ont permis depuis ces dernières années une meilleure compréhension de la manière dont une LAM se développe.

Quoique la physiopathologie de la LAM reste encore débattue, les cellules souches leucémiques ou CSL dériveraient de cellules souches hématopoïétiques ou de progéniteurs qui auraient acquis par événement mutationnel des capacités d'auto-renouvellement. De nouvelles altérations génétiques, portées par les progéniteurs des CSL expliqueraient l'hétérogénéité clonale des LAM. La pathogénèse de la LAM inclut en fait un modèle à niveaux multiples (« multi-step »), à causes et à voies multiples



(9). Le modèle du double-hit initialement développé par Gilliland et Griffin en 2002 (10), a donc été abandonné au profit de la théorie du « multi-step ». Selon ce modèle, le processus de leucémogénèse impliquerait la co-occurrence d'altérations génétiques de différents types ayant des effets fonctionnels différents (11,12). Ce processus dynamique comprend une évolution clonale à plusieurs étapes, où la perte ou le gain de mutations sont soumis à une pression sélective, se rapprochant de la sélection darwinienne, et aboutissant à l'émergence de clones et sous-clones (13,14).

La plupart des LAM se développent sur des individus en bonne santé mais dans certains cas il existe des facteurs de risque sous-jacents. Parmi eux, on retrouve des formes de LAM secondaires à des expositions environnementales, dont le benzène, les pesticides et les radiations ionisantes. Certaines LAM peuvent également se développer dans le cadre de prédispositions génétiques telles que la trisomie 21 (risque de développer une LAM dans l'enfance multiplié par 500, 14% des LAM de l'enfant(15)), ou dans d'autres pathologies plus rares (déficits immunitaires congénitaux, maladie de Fanconi, neurofibromatose de type 1). Les LAM associées à des mutations germinales font partie du spectre des syndromes héréditaires d'hémopathies myéloïdes, et impliquent souvent les gènes GATA2, RUNX1 ou DDX41. Une recherche de ces mutations dans la famille d'un cas index peut être alors indiquée (16,17).

A l'inverse des « LAM de novo », il existe des cas de LAM secondaires, à un traitement («therapy-related AML» ou « tAML») c'est-à-dire développées dans les suites de l'administration de chimiothérapie ou de radiothérapie ou encore secondaires à un antécédent hématologique, c'est-à-dire un syndrome myélodysplasique (SMD) ou un syndrome myéloprolifératif (SMP), ces dernières sont appelées LAM secondaires ou LAM secondaires à un antécédent hématologique.

Les tAML concernent 10% des nouveaux cas de LAM (18–20). Le taux d'incidence de tAML est en augmentation ces dernières années en raison du développement de traitements adjuvants en cancérologie et du fait d'une plus grande proportion de patients survivants (18). Cette recrudescence serait particulièrement élevée après traitement d'un LNH (21). Les 2 classes de chimiothérapies les plus concernées dans les tAML sont les inhibiteurs de la topoisomérase (doxorubicine, idarubicine, étoposide, mithoxantrone) et les agents alkylants (cyclophosphamide,

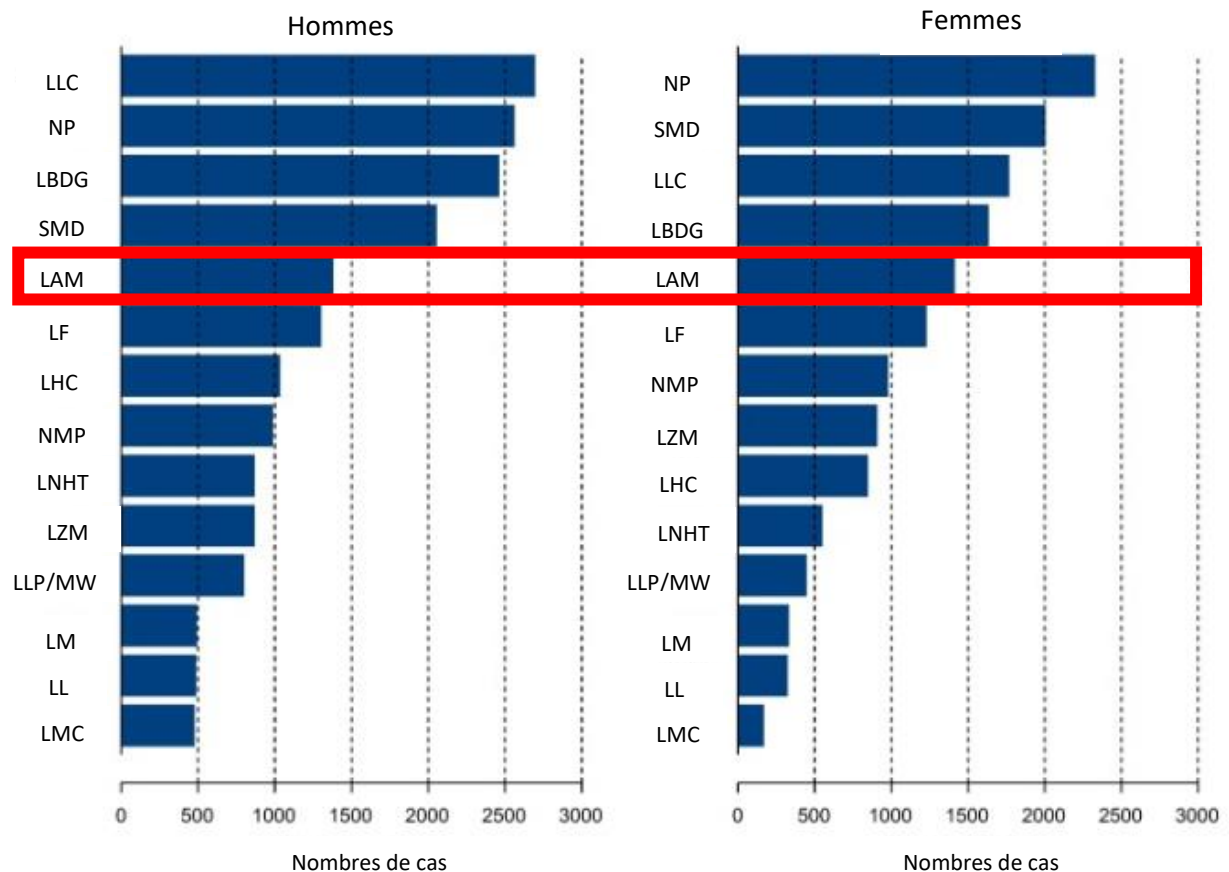
melphalan). Ces molécules sont utilisées dans une large proportion de patients atteints de tumeurs solides ou d'hémopathies. Le sous-type rencontré le plus fréquemment survient 5 à 7 ans après l'exposition à un agent alkylant ou à une radiothérapie, il existe fréquemment des anomalies des chromosomes 5 et 7, un caryotype complexe ou une mutation de TP53. L'exposition à des inhibiteurs de la topoisomérase est plus à risque de LAM dans les 1 à 3 ans qui suivent, il existe fréquemment des réarrangements équilibrés de MLL, RUNX1 ou PLM/RARa. L'effet des molécules ou des rayons peut entraîner des effets génotoxiques directs mais selon une hypothèse émergente, l'acquisition d'un clone myéloïde résistant au cours de la chimiothérapie favoriserait le développement d'une LAM des patients présentant une hématopoïèse clonale préexistante (22).

La CHIP a une incidence qui augmente avec l'âge et atteindrait environ 10% des patients de plus de 65 ans, elle peut se compliquer d'hémopathies malignes dont SMD et LAM avec une fréquence d'environ 1% par an (23). Les clones associés à la CHIP peuvent acquérir de nouvelles mutations leur conférant un avantage sélectif, dont celle de TP53 (24), entraînant une instabilité génomique et un avantage sur le plan de la survie (22). La pression de sélection qui est exercée sur les cellules hématopoïétiques du fait de l'âge ou d'un stress exogène, entraînerait une sélection de variants, qui sous l'effet d'un échappement immunitaire aboutirait au développement de la CHIP. Il existerait 2 origines à la CHIP : CHIP développées dans les suites de l'acquisition de mutations somatiques de gènes identifiés comme drivers dans la leucémie (c'est-à-dire conférant un avantage prolifératif ou de survie), CHIP survenant par une dérive neutre stochastique touchant une partie des CSH actives (25). Initialement la CHIP a été définie comme la présence d'une population de cellules sanguines clonales associées à la présence d'une mutation reconnue comme driver dans les hémopathies malignes avec une VAF  $\geq 2\%$ , en l'absence de cytopénies ou de pathologies définies par l'OMS (23). 19 mutations possibles ont été initialement décrites mais concernent principalement DNMT3, ASXL1 et TET2. De récentes études suggèrent qu'avec un seuil de VAF  $\geq 1\%$ , le risque de LAM augmente déjà (RR=5.4, IC95% 1.8-16.6) (26). Il existe d'autres types d'hématopoïèse clonale. L'ARCH (Age-related Clonal Hematopoiesis) n'a pas été décrite comme associée à la présence de mutations drivers de La LAM mais sa distinction avec la CHIP est peut-être artificielle car l'étendue du spectre des mutations drivers dans la LAM est peut-être sous-

estimée. Il est également possible de distinguer les hématoïèses clonales non CHIP, non ARCH, qui peuvent être retrouvées en post-chimiothérapie, après radiothérapie ou après allogreffe de CSH. La CHIP fait actuellement l'objet de nombreuses études. Une étude parue dans Nature en 2018 a montré qu'il était possible de distinguer une CHIP d'un état pré-leucémique même de nombreuses années avant la transformation leucémique (27).

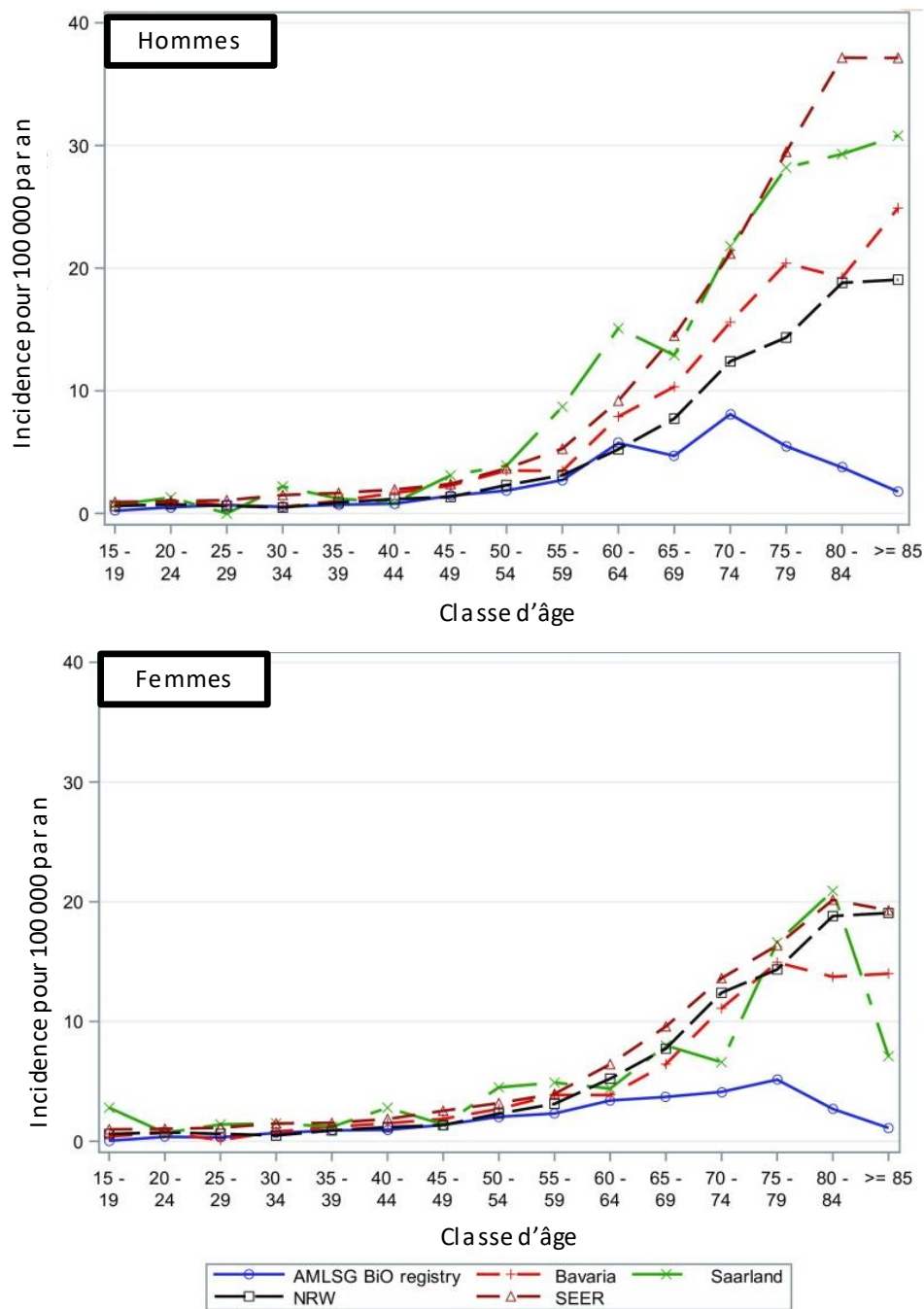
## I.4 Epidémiologie

La LAM représente la première cause d'hémopathie aiguë de l'adulte. En France, l'incidence de la LAM la classe en 5<sup>e</sup> position des hémopathies (Figure 3) (28).



**Figure 3** : Nombre de cas incidents d'hémopathies malignes chez l'homme et la femme : Estimations pour 2012 en France. D'après Le Guyader-Peyrou et al.(28)

En 2012, on estime à 2 791 le nombre de nouveaux cas de LAM en France (29), avec des taux d'incidence standardisée superposables aux valeurs européennes de 3,35 pour 100 000 chez la femme et de 3,9 pour 100 000 chez l'homme, contre des incidences standardisées mondiales de 2,3 chez la femme et de 2,6 chez l'homme (30). L'incidence des LAM augmente avec l'âge avec une médiane à 71 ans en France. La figure 4 reprend les incidences des LAM en fonction de différents registres internationaux (31).



**Figure 4** : Incidence des LAM entre 2012 et 2014. Données issues du registre allemand AML SG BIO ( $N = 3251$ ), comparées aux autres registres allemands (NRW : Rhénanie-du-Nord –Westpalie, Bavaria : Bavière, Saarland : La Sarre), et au registre américain SEER (2009-2013). D'après Nagel et al. (31)

## **II. Prise en charge thérapeutique de la LAM**

### **II.1 Dispositif d'annonce**

L'annonce du diagnostic doit être adaptée à la situation avec dans un premier temps l'annonce de l'urgence thérapeutique. Dans un second temps, après prise en compte des éléments pronostiques, un diagnostic et une proposition de traitement pourront être annoncés au patient, en tenant compte de l'avis de la RCP.

Selon les recommandations de l'HAS, ce dispositif doit comprendre 4 points fondamentaux (32):

- Informations médicales sur le diagnostic et le traitement ;
- Accompagnement paramédical qui permet notamment d'informer le patient sur ses droits et sur les associations de patients existantes ;
- Accompagnement social et accès à des soins complémentaires (psychologue, kinésithérapeute, assistante sociale) ;
- Coordination avec la médecine de ville qui conditionne notamment la demande d'exonération du ticket modérateur faite par le médecin traitant et le relais ambulatoire des soins.

### **II.2 Traitement symptomatique**

Que l'objectif de la prise en charge de la leucémie soit curatif ou non, des traitements de support sont systématiques et incluent le traitement des effets directs de la leucémie ainsi que les effets secondaires de la chimiothérapie.

Les complications et urgences thérapeutiques sont à prévenir ou à traiter dès le début de la prise en charge du patient, elles incluent :

- L'anémie corrigée par une transfusion de GR (sauf si leucostase), un syndrome hémorragique devant faire pratiquer une transfusion de plaquettes.
- Une infection qui nécessite l'introduction rapide d'une antibiothérapie adaptée et à large spectre, après réalisation de prélèvements microbiologiques systématiques et orientés. La prise en charge du risque infectieux inclut une hospitalisation en secteur

protégé dans des chambres isolées comportant un système de filtrage de l'air (flux laminaire), des précautions particulières sont à respecter afin de limiter le risque infectieux (hygiène des mains, port de masque, gants, surblouse, charlotte, nourriture stérile). Une prophylaxie fongique est réalisée selon les recommandations de l'ECIL (33).

- Une CIVD qui requiert une transfusion de plaquettes, voire de PFC. Les objectifs étant de maintenir un seuil plaquettaire  $> 50\text{G/L}$ , un fibrinogène  $> 1\text{g/L}$  et un TP  $> 40\%$ . Cette complication impose la réalisation d'une chimiothérapie en urgence par cytarabine et dexaméthasone en cas de LAM non M3.

- Un SLT peut nécessiter une prise en charge par dialyse. Sa prévention est systématique dès le début de la prise en charge du patient en réalisant une hyperhydratation assortie d'un traitement hypo-uricémiant (allopurinol, rasburicase).

- Une hyperleucocytose  $> 50\text{G/L}$  associée à une thrombopénie  $< 50\text{G/L}$  pour les LAM non M3 et une hyperleucocytose  $> 10\text{G/L}$  pour les LAM promyélocytaire nécessitent une chimiothérapie urgente dont le début doit être progressif avec cytarabine seule ( $200\text{mg/m}^2/\text{j}$ ) pendant les 3 premiers jours, elle peut être précédée par une phase de cytoréduction en utilisant pour les LAM non M3 de l'hydroxyurée (Hydréa) à fortes doses (maximum  $6\text{g/j}$ ) et de la dexaméthasone.

### **II.3 Traitement étiologique de première ligne**

De façon simplifiée, les individus jeunes bénéficient d'un traitement curatif comportant une polychimiothérapie s'étendant sur une durée approximative de 6 mois, comprenant une chimiothérapie d'induction nécessitant une hospitalisation de 4 à 6 semaines, du fait d'une aplasie secondaire. Le traitement d'induction est la plupart du temps suivi d'un traitement de consolidation (ou post-rémission) avec des hospitalisations de plus courtes durées. Le traitement de consolidation est guidé par le risque estimé de rechute qui dépend notamment des anomalies cytogénétiques et moléculaires, de l'échec ou non à l'obtention d'une RC1 au terme d'un premier cycle d'induction, et de facteurs liés au patient.

Une allogreffe de CSH est systématiquement discutée après obtention d'une RC1 sauf en cas de LAM de pronostic favorable et avec une MRD négative. Pour ce qui est des

patients âgés, le protocole de traitement sera si possible guidé par les résultats de l'analyse cytogénétique.

Les patients non candidats à un traitement intensif peuvent bénéficier d'une inclusion dans des essais cliniques. En cas de refus ou d'inéligibilité à la participation à un essai thérapeutique, une chimiothérapie non intensive ou des traitements de support seuls peuvent être proposés.

Actuellement les recommandations de traitement dépendent essentiellement de l'éligibilité à la réalisation d'une chimiothérapie intensive (3). Plusieurs facteurs sont à prendre en compte dans la décision thérapeutique, et quoique les protocoles ont des seuils fixés en fonction de l'âge chronologique des patients ; le traitement dépend en pratique de l'âge physiologique, qui prend en compte entre autres le PS, les comorbidités, les antécédents hématologiques ou de tAML et le risque cytogénétique et moléculaire.

### II.3.1 Traitement des LAM promyélocyaires

Il convient de distinguer le traitement des LAM promyélocyaires, représentant 5 à 8% des patients, qui ont un traitement et un pronostic bien distinct des autres sous-types de LAM. Les LAM promyélocyaires sont définies en fonction du risque de rechute : risque standard (faible ou intermédiaire) ou haut risque (34). Le traitement de cette forme particulière de LAM fait appel à de l'ATRA (Vesanoid) qui permet une réduction des complications hémorragiques s'il est introduit précocement. Les résultats du protocole APL 2006 ont démontré l'intérêt de l'utilisation systématique de l'arsenic dans le traitement de première ligne des LAM promyélocyaires (35). Ces résultats venaient confirmer ceux de Lo Cocco et al. (36) et ceux de l'étude anglaise AML 17 montrant qu'un traitement combinant ATRA et arsenic n'était pas différent d'un traitement combinant ATRA et idarubicine, dans tous les groupes de risque (37). Les résultats de l'étude APOLLO (NCT02688140) sont attendus afin de confirmer l'intérêt de l'utilisation de l'ATO combiné à l'ATRA et à l'idarubicine dans les groupes de haut risque.



### II.3.2 Traitement des LAM non promyélocytaires

Les LAM non promyélocytaires sont traitées en fonction du risque établi selon l'âge et la classification ELN. Néanmoins les informations cytogénétiques et moléculaires étant non disponibles au diagnostic (délai de 1 à 3 semaines), le traitement d'induction est choisi essentiellement en fonction de l'âge, des comorbidités, du PS et des antécédents hématologiques ou de traitements cytotoxiques.

Les objectifs sont d'obtenir une RC en réduisant au maximum la charge leucémique, de restaurer une hématopoïèse efficace, mais également de permettre une bonne tolérance de la phase de consolidation.

D'un point de vue thérapeutique, un âge élevé (supérieur à 60 ou 65 ans en fonction des études) fait appel à des protocoles d'induction et de consolidation différents.

Quoiqu'il existe des différences minimales, la chimiothérapie d'induction des LAM non promyélocytaires fait appel le plus souvent à de la cytosine arabinooside (= aracytine ou cytarabine) et à des anthracyclines. Ce protocole d'induction est le gold standard qui a peu évolué au cours de ces dernières décennies. Des études plus récentes ont néanmoins permis de démontrer qu'il existait un bénéfice à utiliser des doses élevées de daunorubicine à l'induction (38), ainsi que des doses élevées d'aracytine dans la phase de consolidation (39). Il est à noter qu'à l'inverse des patients âgés, aucune nouvelle drogue n'a été récemment enregistrée dans le traitement des LAM du sujet jeune.

En France, 2 protocoles de traitement d'induction sont largement utilisés : le protocole BIG-01 pour les patients jeunes et le protocole LAMSA07 pour les patients plus âgés. Le protocole BIG-01 est un essai impliquant la quasi-totalité des centres d'hématologie français depuis 2015 et actuellement en cours de recrutement pour les LAM non CBF. BIG-01 évalue les 3 phases principales du traitement des LAM : l'induction (augmentation des doses de daunorubicine), la consolidation (modulation de doses de cytarabine et introduction de la vosaroxine) et l'allogreffe de CSH (indication portée en fonction de la stratification cytogénétique et de la MRD).

Pour les patients jeunes (<65 ans), l'induction est réalisée selon un « schéma 3+7 » incluant daunorubicine 90mg/m<sup>2</sup>/j, de J1 to J3 (IV, 30min) + cytarabine

200mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 (IV 24 h) suivie de 3 consolidations à base d'aracytine à doses élevées (HDAC : 3 g/m<sup>2</sup>) ou intermédiaires (IDAC : 1.5 gr/m<sup>2</sup>).

Pour les patients âgés (> 65 ans), l'induction selon LAM-SA07 (40) comprend un « schéma 5+7 » avec idarubicine 8mg/ m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours+ cytarabine à dose faibles 100mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 (IV 24h), suivie de 2 à 3 consolidations (selon un schéma « 1+5 » avec idarubicine J1 et cytarabine à doses faibles de J1 à J5, ou par IDAC).

Pour les patients âgés et présentant une classification ELN défavorable, 2 stratégies peuvent se discuter : induction classique ou traitement par daunorubicine-aracytine liposomale (CPX 44 mg/m<sup>2</sup> J1, J3, J5), suivie d'une consolidation (CPX 29 mg/m<sup>2</sup> J1, J3).

### II.3.3 Chimiothérapie intrathécale

La réalisation d'une chimiothérapie intrathécale est indiquée en cas d'atteinte suspectée ou confirmée du SNC. Le schéma d'administration comprend 2 PL triples par semaine jusqu'à disparition des blastes ou des signes cliniques. 6 PL au total doivent être réalisées, suivies d'une irradiation cérébrale (24Gy), à la fin des consolidations ou avant la greffe. Une chimiothérapie intrathécale est également indiquée en prophylaxie en cas d'hyperleucocytose (> 100G/L, BIG-01), ou de LAM monoctaire. Il est à noter que la première PL IT doit être réalisée seulement après disparition de la blastose sanguine en raison du risque de dissémination méningée lors du geste.

### II.3.4 Prise en charge non intensive

Pour les patients non éligibles à une chimiothérapie intensive, une inclusion dans un essai clinique, un traitement par aracytine à faibles doses, par 5-azacytidine (Vidaza) ou par décitabine (Dacogen) peuvent être proposés. Une chimiothérapie à visée palliative de type purinéthol/méthotrexate ou hydroxycarbamide peut être à considérer en cas d'âge élevé et/ou de comorbidités importantes.

### II.3.5 Allogreffe de CSH

Les patients atteints de LAM considérés comme étant les plus à risque de rechute (c'est-à-dire avec un risque estimé > 35-40%), peuvent bénéficier d'une allogreffe de CSH en RC1 (3), il s'agit de la seule option thérapeutique curative envisageable pour les patients de risque défavorable ou réfractaires primaires (41). La réalisation d'une allogreffe en RC1 permet à la fois de diminuer le risque de rechute, d'augmenter la SG et la SSR, chez les sujets jeunes mais également âgés, et ce quels que soient le type et l'intensité du conditionnement reçu (42). L'action anti-leucémique de l'allogreffe est médiée à la fois par le conditionnement, lorsqu'il s'agit d'un conditionnement myélo-ablatif standard, et à la fois par l'effet du greffon contre la leucémie (GvL). La réalisation d'une allogreffe en RC1 s'est élargie ces dernières années avec le développement de conditionnements à intensité réduite ou non myélo-ablatifs chez le sujet âgé et par l'utilisation de différentes sources de greffons (donneurs apparentés géno-identiques ou haplo-identiques, volontaires non apparentés). D'après une étude des registres danois de 1031 patients entre 2000 et 2014, une allogreffe en RC1 était réalisée dans 19% des cas, mais passait de 11% à 27% entre les périodes 2000-2004 et 2010-2014 (42). Ces chiffres contrastent avec les résultats d'une étude monocentrique au Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, où entre 2008 et 2011, 60% des patients présentant un pronostic ELN intermédiaire ou défavorable bénéficiaient d'une greffe en RC1 (43), laissant suggérer des différences concernant la sélection ou les caractéristiques des patients en fonction des études.

En pratique, une allogreffe de CSH est réalisée s'il existe une maladie résiduelle (diminution < 3 log ou < 4 log si NPM1 muté), si une première chimiothérapie d'induction n'a pas permis l'obtention d'une RC, en cas de classification ELN défavorable ou intermédiaire et en cas de LAM secondaires. Mais la réalisation d'une allogreffe et le type de conditionnement dépend également de l'âge et des comorbidités (score HCT-CI de Sorror).

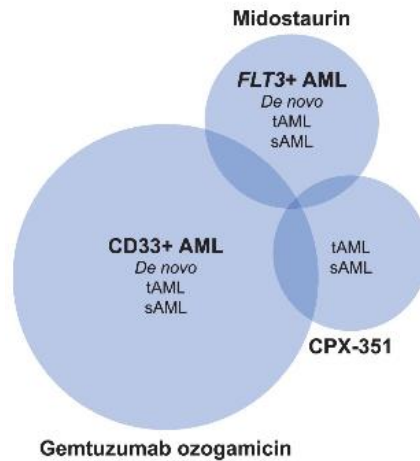
Après la greffe, un traitement préemptif peut s'envisager lorsque la MRD est de nouveau détectable après greffe ou lorsqu'il existe une perte du chimérisme avec MRD négative. Une stratégie de maintenance peut être indiquée dans les LAM à haut risque de rechute. Le traitement préemptif ou de maintenance comporte l'arrêt précoce de

l'immunosuppression (avant J100), l'utilisation de DLI (44), d'agents hypométhylants (45) ou d'inhibiteurs de FLT3 (46).

### II.3.6 Autres traitements

Le panel thérapeutique jusque-là très restreint dans la LAM, s'est développé depuis 2 ans avec l'AMM de 2 nouvelles drogues. La midostaurin, un inhibiteur de tyrosines kinases multicibles qui adjoint au traitement standard des LAM FLT3 muté, a montré un bénéfice de SG et de SSE (47). Depuis peu, quel que soit l'âge ou le statut CBF ou non, les LAM qui sont mutés pour FLT3 bénéficient d'un traitement supplémentaire par midostaurin pendant l'induction et les consolidations (48). De plus les patients de 60 à 75 ans présentant une LAM non CBF secondaires (AML-MRC ou tAML) et éligibles à une chimiothérapie d'induction peuvent, dans le cadre de l'AMM de juin 2018, être traités par CPX-351 (Vyxeos, (49)), qui correspond à une formulation liposomale associant la daunorubine à de la cytarabine. Cette nouvelle drogue permet une réduction substantielle de la mortalité précoce chez les patients âgés par rapport à une chimiothérapie «3+7» (50).

L'adjonction de ces nouvelles thérapies complexifie la décision thérapeutique. L'indication de la midostaurin ou du CPX-351 ne sont pas exclusives, ainsi une proportion non négligeable de patients peut être éligible pour les 2 traitements à la fois (Figure 5), (51) s'il présente une LAM FLT3 muté et secondaire à un antécédent hématologique. L'indication d'un traitement plutôt qu'un autre est pour le moment laissée à l'appréciation du clinicien puisqu'il n'existe pas d'étude ayant évalué ces 2 thérapies en combinaison.



**Figure 5** : Aires de chevauchements thérapeutiques possibles des nouveaux agents indiqués dans la LAM. D'après Talati et al. (50)

## II.4 Critères de réponse

Les critères de réponse au traitement des LAM sont codifiés par les critères IWG (52): Une rémission complète est définie par l'amélioration de l'hémogramme (absence de blastes circulants, PNN > 1 G/L, plaquettes > 100 G/L), par un frottis médullaire riche (comportant moins de 5 % de cellules blastiques et ne contenant pas de corps d'Auer , réalisé au J35 ou à la sortie d'aplasie dans le protocole BIG-01) et par la disparition de tous les autres signes de la maladie.

Les différents critères de réponse, décrits initialement par Cheson et al. en 2003 (53), ont été réactualisés par les recommandations ELN 2017 (3) qui intègrent aussi l'évaluation de la MRD (par CMF et RT-qPCR ou NGS) car elle permet d'identifier les patients les moins répondeurs après 1 ou 2 cycles d'induction (54). La MRD phénotypique ou moléculaire permet de détecter la présence de cellules leucémiques à une sensibilité de  $10^{-4}$  à  $10^{-6}$ , supérieure à la détection par les analyses cytologiques (5%) ou cytogénétiques (1%). Les marqueurs moléculaires actuellement utilisés sont les transcrits de fusion PML-RARA, CBFβ-MYH11, RUNX1-RUNX1T1 et la mutation NPM1, En l'absence de ces mutations, l'ELN recommande la réalisation d'une MRD par CMF en utilisant au minimum 8 couleurs avec une stratégie de gating comprenant : SSC, FSC, CD45, CD13, CD133, CD34, CD117, CD64, CD11b, CD4, CD56, CD15 avec possibilité d'intégrer un tube « monocyttaire » comprenant CD64,

CD11b, CD14, CD4, CD34, HLA-DR, CD33 et CD45, et des marqueurs supplémentaires comme CD138, CD133 et CD123 qui permettent d'identifier la population de CSH et progénitrices (55).

**Tableau 4** : Critères de réponse au traitement selon l'ELN 2017 (3).

Critères	Définition	Commentaires
<b>REPONSE</b>		
Rémission complète avec MRD négative (RC/MRD-)	Si étudié en pré thérapeutique, RC avec négativité pour un marqueur génétique par RT-qPCR, ou par CMF	Les sensibilités varient selon le marqueur testé et la méthode utilisés ; par conséquent, le test utilisé et la sensibilité du test doivent être consignés ; les analyses doivent être effectuées dans des laboratoires expérimentés (diagnostics centralisés)
Rémission complète (RC)	Blastes médullaires < 5% ; Absence de blastes circulants ; Absence de signe extramédullaire de la maladie ; PNN $\geq 1,0 \times G/L$ et plaquettes $\geq 100 G/L$	MRD+ ou inconnue
Rémission complète avec récupération hématologique incomplète (RCi)	Tous les critères de RC à l'exception d'une neutropénie résiduelle (< 1 G/ L) ou d'une thrombopénie (< 100 G/ L)	
Absence de signe morphologique de leucémie (MLFS "Morphologic leukemia Free state")	Blastes médullaires < 5% ; Absence de blastes avec corps d'Auer ; Absence de signe extramédullaire de la maladie ; Pas de récupération hématologique nécessaire	La moelle osseuse ne devrait pas simplement être «aplasique»; au moins 200 cellules doivent être comptées ou la cellularité doit être d'au moins 10%
Rémission partielle (RP)	Tous les critères hématologiques de la RC ; Blastes médullaires entre 5% et 25% ; Et diminution d'au moins 50% du pourcentage de blastes médullaires pré-traitement	Particulièrement important dans le contexte des essais cliniques de phase 1-2

Critères	Définition	Commentaires
<b>ECHEC DE TRAITEMENT</b>		
Maladie réfractaire primaire	Pas de RC ou RCi après 2 cures de traitement d'induction intensif ; A l'exclusion des patients décès en aplasie ou de cause indéterminée	Les schémas thérapeutiques contenant des doses plus élevées de cytarabine sont généralement considérés comme la meilleure option pour les patients ne répondant pas à un premier cycle de 7+3 ; la probabilité de répondre est plus faible après l'échec d'un premier traitement
Décès en aplasie	Décès survenant $\geq 7$ j après la fin du traitement initial, chez un patient cytopénique ; avec une moelle aplasique ou hypoplasique dans les 7 jours précédant le décès, sans preuve de leucémie persistante	
Décès de cause indéterminée	Décès survenant avant la fin du traitement, ou $< 7$ jours après la fin du traitement ; Ou décès survenant $\geq 7$ jours après la fin du traitement initial, sans blastes circulants, mais sans examen de la moelle osseuse disponible	
Maladie stable	Absence de RC/MRD-, RC, RCi, RP, ASML ; et critères de MP non remplis	Période de maladie stable $> 3$ mois
Maladie en progression (MP)	Preuve d'une augmentation du pourcentage de blastes médullaires et/ou une augmentation du nombre absolu de blastes circulants : - $>50\%$ d'augmentation de blastes médullaires par rapport au départ ; ou au minimum une augmentation de $15\%$ si baseline à $< 30\%$ , ou blastose médullaire $> 70\%$ pendant au moins 3 mois ET au moins l'absence d'amélioration du taux de PNN ( $>0,5G/L$ ) ou de plaquettes ( $> 50G/L$ ) - Ou $>50\%$ d'augmentation du nombre de blastes périphériques $> 25 G/L$ (en l'absence d'un syndrome de différenciation) - Nouvelle maladie extramédullaire	La catégorie s'applique principalement aux patients âgés bénéficiant de « thérapies ciblées » de faible intensité ou à un seul agent dans le cadre d'essais cliniques Certains protocoles peuvent nécessiter une augmentation du nombre de blastes lors de 2 prélèvements successifs de moelle osseuse, à au moins 4 semaines d'intervalle; la date de progression doit alors être définie par la première date d'observation Certains protocoles peuvent permettre l'addition transitoire d'hydroxyurée pour réduire le nombre de blastes La « maladie en progression » est généralement accompagnée d'un nouveau déclin des PNN et des plaquettes, augmentation des besoins transfusionnels et diminution du PS ou augmentation des symptômes

Critères	Définition	Commentaires
<b>RECHUTE</b>		
Rechute hématologique (après RC/MRD-, RC, RCi)	Blastes médullaires $\geq 5\%$ ; ou réapparition de blastes circulants ; ou développement d'une maladie extramédullaires	
Rechute moléculaire (après RC/MRD-)	Si étudié avant traitement, réapparition de la MRD évaluée par RT-qPCR ou par CMF	Le test appliqué, la sensibilité du test et les valeurs seuils utilisées doivent être consignées ; les analyses doivent être effectuées dans des laboratoires expérimentés (diagnostics centralisés)

Le suivi de la maladie résiduelle est donc maintenant réalisé en pratique courante dans la majorité des centres (56). Les techniques utilisées comprennent la CMF et la PCR en temps réel (ou le NGS). La CMF vise à comparer les patterns d'expressions antigéniques anormaux associés aux blastes de LAM entre le diagnostic et la rémission. La PCR et le NGS recherchent une cible précise, pouvant être la recherche d'une mutation spécifique (NPM1) ou d'un transcrite de fusion (PML-RARA) (54).

En cas d'absence de RC au terme d'un premier cycle d'induction, une seconde induction doit être réalisée. Plusieurs types de chimiothérapie peuvent être proposés en fonction de l'induction 1. Dans le protocole BIG-01, le schéma de rattrapage correspond à la première cure de consolidation prévue par la randomisation.

## **II.5 Traitement de seconde ligne : patients réfractaires et/ou en rechute**

Les différentes options comprennent brièvement l'adjonction du gemtuzumab ozagamicin à de l'aracytine en cas de LAM CBF (44,45), une chimiothérapie intensive par MEC dans les cas de rechute précoce (< 2 ans), une nouvelle induction 3+7 en cas de rechute tardive.



Dans les cas de LAM à pronostic ELN défavorable, un traitement par azacytidine peut être réalisé.

Pour les LAM FLT3 mutés, un traitement par sorafénib est systématiquement ajouté au traitement (chimiothérapie ou azacitidine).

Pour les LAM IDH1 ou IDH2 mutés, 2 nouveaux traitements sont disponibles en ATU depuis 09/2018 en France pour les LAM: l'enasidenib qui cible les LAM mutées pour IDH2 (59) et l'ivosidenib (60) dans les IDH1 mutées.

En cas d'obtention d'une RC, une allogreffe est discutée.

Dans le cadre d'un traitement de rattrapage, il vaut mieux éviter d'utiliser les mêmes traitements qui ont permis l'obtention de la RC1 car il existe un risque de résistance due à l'émergence de clones. Pour les patients âgés de moins de 60 ans, l'algorithme de Breems paru en 2005, établit un score qui peut guider la stratégie thérapeutique (61).

## **II.6 Essais cliniques**

Des avancées thérapeutiques sont attendues dans la LAM. Les sociétés savantes recommandent de proposer en priorité l'inclusion dans des essais cliniques, notamment dans le cadre des LAM en rechute (3,5).

Les modificateurs épigénétiques comme les inhibiteurs d'histone déacétylase, les inhibiteurs de molécules anti-apoptotiques (bcl-2 (62), mcl-1 : essai de phase 1 NCT02979366), le dasatinib ciblant la kinase c-KIT(41), les antagonistes de MDM2 ciblant p53 (essai de phase 1 NCT03041688) , constituent des exemples de thérapies testées actuellement en phase clinique précoce.

En dehors de l'allogreffe, d'autres types d'immunothérapies sont disponibles dans la LAM. Après avoir démontré l'intérêt de réinfuser des lymphocytes T cytotoxiques conventionnels du donneur (DLI)(63), dans les suites d'une allogreffe de CSH, de nombreuses études récentes ont également mis en évidence le rôle thérapeutique potentiel d'autres effecteurs immuns. Il s'agit notamment des lymphocytes NK dont le potentiel cytotoxique sur les blastes myéloïdes peut être réalisé par le biais de différentes approches (réinfusion de lymphocytes NK allogéniques après allogreffe de CSH (64), cellules NK exprimant un récepteur CAR,

anticorps). Plus récemment ont été découverts les lymphocytes T $\gamma\delta$  qui apparaissent comme des effecteurs immuns cytotoxiques d'intérêt dans la LAM (65).

L'utilisation d'inhibiteurs du check point immunitaire (66), ou la thérapie vaccinale (67) montrent également des résultats cliniques encourageants

L'avènement des CAR-T cells, approuvées en 2016 dans le cadre des LAL B, a conduit à évaluer cette stratégie dans le cadre des LAM en ciblant des Ag exprimés par les blastes (CD33 (68), CD123) ou pouvant être reconnus par des récepteurs activateurs de cellules immunitaires (NKG2D (69), B7H6 (70)).

## **II.7 Information du patient, éducation thérapeutique et soins d'accompagnement**

D'après les référentiels de l'HAS (32), un programme personnalisé de soins qui reprend les étapes de la prise en charge de la maladie, incluant un calendrier de soins doit être remis au patient ainsi qu'à son médecin traitant. Le patient doit être informé de la nécessité de consulter en urgence en cas d'apparition de signes cliniques liés à l'insuffisance médullaire. L'étape d'éducation thérapeutique doit permettre au patient de comprendre sa maladie, les traitements, leurs effets secondaires ainsi que les signes en lien avec une possible reprise évolutive. L'importance de l'adhésion aux soins ambulatoires, les précautions à adopter afin de limiter le risque infectieux et hémorragique et la nécessité d'un suivi clinique et biologique régulier doivent également être abordées. Tout patient doit bénéficier d'un soutien psychologique et social. Le traitement de la douleur, la prévention et le traitement des troubles nutritionnelles, la kinésithérapie et plus récemment les activités sportives font partie des mesures complémentaires à la prise en charge du patient leucémique.

## II.8 Suivi du patient

Le suivi repose sur un examen clinique ainsi qu'un suivi biologique, dont les fréquences peuvent varier en fonction du patient et du traitement. Ce suivi est réalisé au minimum jusqu'à 5 ans après obtention de la RC. Le suivi comprend une surveillance de la NFS (tous les 1 à 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 3 à 6 mois) et la réalisation d'un myélogramme uniquement en cas d'apparition d'anomalies (5).

L'évaluation de la maladie résiduelle fait encore l'objet de controverses : selon l'ELN, elle est à réaliser tous les 3 mois pendant 2 ans chez les patients présentant une LAM CBF ou une LAM promyélocytaire (54). L'évaluation de la MRD peut être réalisée par RT-qPCR ou par immunophénotypage.

Il convient également de rechercher des séquelles des traitements reçus : cardiaques (ETT tous les 3 à 5 ans), fibrose pulmonaire, troubles de la fertilité (spermogramme 1 à 2 ans après la fin de la chimiothérapie, bilan de ménopause précoce et proposition éventuelle à des protocoles de PMA), risque cardio-vasculaire.

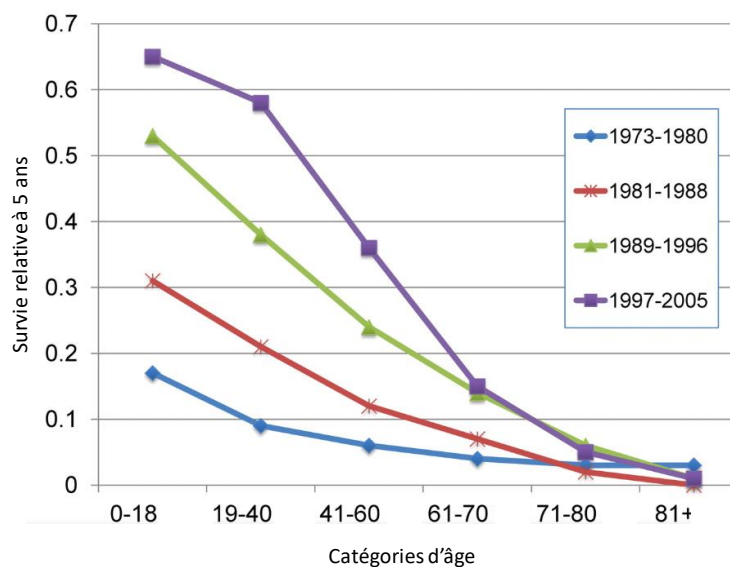
Le suivi du patient allogreffé doit intégrer la recherche de complications spécifiques pouvant être responsables de NRM : GvHD, défaillances d'organes, cancers secondaires, infections tardives. C'est seulement au bout de 15 à 20 ans, que l'espérance de vie des patients allogreffés rejoint celle de la population générale (71).

Le suivi au long terme du patient implique également l'évaluation de sa qualité de vie, de son état psychologique, des possibles répercussions financières et de sa réintégration professionnelle.

### III. Pronostic de la LAM

D'après les registres américains et suédois, la survie des LAM est en constante augmentation depuis les 4 dernières décennies. Les analyses du registre SEER mettent en évidence des taux relatifs de survie à 5 ans variant de 6.2% dans la période de 1975 à 1977 contre 23.6% sur la période de 2000 à 2007 (72).

L'amélioration de la survie est d'autant plus marquée pour les patients jeunes, comme l'indique l'analyse du registre suédois (figure 6) portant sur 9729 patients atteints de LAM entre 1973 et 2006 (73,74).



**Figure 6** : Projection des survies relatives à 5 ans des patients atteints de LAM en fonction de la période et de l'âge. D'après Juliusson et al. (73) la base de l'étude de Derolf et al. (74)

Plus récemment, la SG à 5 ans des patients atteints d'une LAM diagnostiquée a été évaluée à 28,3% entre 2009 et 2015 (75). En dépit des progrès thérapeutiques et d'une meilleure compréhension de la biologie de la LAM, le pronostic des patients reste très péjoratif.

La survie des patients atteints de LAM est liée à des facteurs pronostiques comprenant des facteurs liés à la TRM et liés à la résistance au traitement. Ces facteurs peuvent être reliés au patient ou à la maladie. Leur hétérogénéité aboutit à une stratification du risque spécifique pour chaque patient.

### **III.1 Facteurs pronostiques liés à la maladie**

#### **III.1.1 Facteurs génétiques**

Il existe certaines anomalies communes dans la LAM, comprenant les anomalies cytogénétiques comme la t(15;17), la t(8;21), l'inversion du 16 ou la délétion des chromosomes 5 et 7. Chez certains patients, des translocations chromosomiques sont associées au réarrangement de proto-oncogènes entraînant la production d'un transcrite de fusion, le plus souvent un facteur de transcription intervenant dans des processus de prolifération ou différenciation cellulaire, comme le récepteur à l'acide rétinoïque (RAR), le core binding factor (CBF), ou le gène MLL. Il existe d'autres mutations impliquant notamment les gènes NPM1, CEPBA, FLT3, cKIT, N-RAS, GATA1, MYC, TP53, WT1 et WNT.

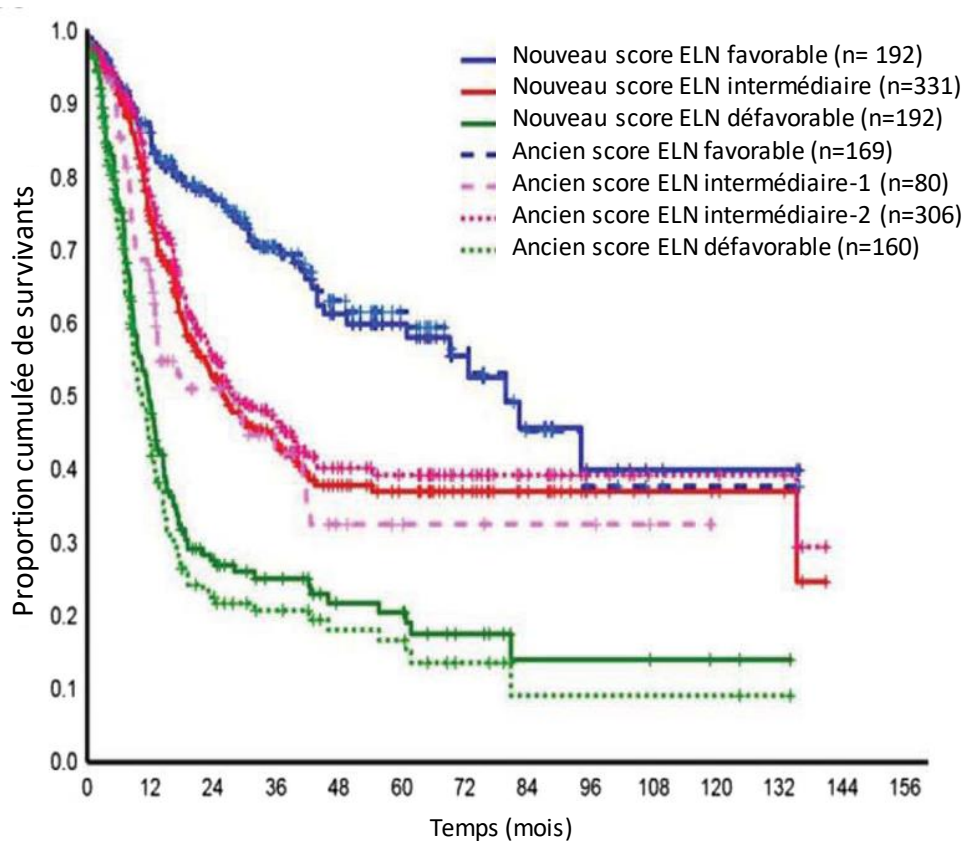
Les anomalies génétiques qui sont considérées comme des facteurs de résistance au traitement comprennent à la fois les altérations cytogénétiques et le statut mutationnel. Ces données sont prises en compte dans la classification ELN 2017 (3) permettant de définir précisément les classes pronostiques des patients (Tableau 5). En comparaison de sa version antérieure datant de 2010, la classification ELN 2017 fait appel à de nouveaux marqueurs pronostiques recherchés maintenant au diagnostic d'une nouvelle LAM, il s'agit des mutations ASXL1 (76), RUNX1 (77) et TP53 (78). Elle intègre également le caractère défavorable d'un caryotype monosomal et prend en compte le ratio FLT3-ITD muté.

**Tableau 5** : Stratification du risque selon la classification ELN 2017. D'après Döhner et al. (3)

Risque	Anomalies
Favorable	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); CBFβ-MYH11 Mutation NPM1 sans mutation FLT3-ITD (ou ratio FLT3-ITD < 0,5) mutation bi-allélique CEBPA
Intermédiaire	Mutation FLT3-ITD (ratio FLT3-ITD ≥ 0,5) avec mutation NPM1 Absence de mutation FLT3-ITD (ou ratio FLT3-ITD < 0,5) et absence de mutation NPM1 (et absence d'anomalie cytogénétique défavorable) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A Anomalies cytogénétiques non classées comme favorables ou défavorables
Défavorable	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); réarrangements KMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EV11) Monosomie 5 ou del(5q); monosomie 7; monosomie 17 ou anomalies du 17 abn(17p) Caryotype complexe, caryotype monosomal Mutation FLT3-ITD (ratio FLT3-ITD ≥ 0,5) sans mutation NPM1 Mutation RUNX1 ; mutation ASXL1 ; ou mutation TP53

Etant donné le faible recul, il existe peu d'études évaluant la version 2017 de la classification ELN, donc il est difficile de trouver les proportions exactes de patients dans chaque catégorie. Selon une étude japonaise, à l'exception du seuil utilisé pour la mutation de FLT3, la classification ELN 2017 par rapport à sa version antérieure de 2010, permettait de déterminer 3 groupes de rémission et de survie distincts chez 197 patients (79). Selon cette étude comportant 90% de patients de moins de 60 ans, la proportion de patients dans la catégorie ELN favorable était de 54.8%, contre 21.8% de patients dans la catégorie intermédiaire et 23.4% de patients dans la catégorie défavorable. La classification ELN 2017 a également permis une distinction pronostique dans une étude rétrospective de patients âgés de moins de 60 ans traités par induction, avec dans les catégories favorable, intermédiaire et défavorable 27%, 46% et 27% de patients respectivement. La survie globale à 5 ans des patients dans cette étude était respectivement de 57%, 37%, et 18% (80) . Les différences de survie

retrouvées dans cette étude, en fonction des classifications ELN 2010 et 2017 sont illustrées dans la figure 7.



**Figure 7 :** Survie globale en fonction des classifications ELN 2017 et 2010. Résultats obtenus sur 590 patients âgés de moins de 60 ans, sans prise en compte de la réalisation d'une allogreffe de CSH. D'après Boddu et al. (80)

### III.1.1.1 Risque cytogénétique

Il a été montré que le caryotype est le facteur pronostique le plus important à la fois pour prédire le taux de rémission, de rechute et de survie (81,82).

Les anomalies du caryotype qui sont incluent dans la classification ELN 2017 comprennent :

- Pour les LAM de pronostic favorable : t(8;21), inv(16) ou t(16;16)
- Pour les LAM de pronostic intermédiaire : caryotype normal, t(9;11), anomalies cytogénétiques non classifiées comme favorable ou défavorable.
- Pour les LAM de pronostic défavorable : t(9;22), inv(3)/t(3;3), -7, -5 ou del(5q), -17/abn(17p), t(6;9), t(v;11q23.3), ainsi qu'un caryotype complexe ou monosomal.

La t(15;17) définit la LAM promyélocytaire dont le pronostic a été considérablement amélioré depuis l'introduction de l'ATRA. La survie globale de ces patients est de 80-90% selon les études (83), ce qui fait de ce sous-type de LAM une entité à part entière au regard des autres sous-types de LAM.

#### III.1.1.2 Statut mutationnel

La classification ELN prend également en compte le profil mutationnel des blastes myéloïdes.

##### Mutations de NPM1

Le gène NPM1 code pour la nucléophosmine, une phosphoprotéine nucléaire impliquée dans plusieurs processus biologiques tels que le maintien de la stabilité du génome, la réparation de l'ADN, le chaperoning des histones. Elle intervient également dans la régulation de gènes suppresseurs de tumeurs tels que p53 (84), MDM2 (85) ou ARF (86). La mutation de NPM1 dans l'exon 12 entraîne une délocalisation cytoplasmique de la nucléophosmine.

On considère qu'environ 1/3 des LAM (8,87) et environ 50% des patients avec caryotype normal présentent un NPM1 muté (74,75).

Sur le plan pronostique, une mutation isolée de NPM1 confère un pronostic comparable à celui des LAM avec t(8;21) ou avec anomalie du chromosome 16p (87,90). En comparaison aux LAM à caryotype normal avec NPM1 sauvage, les LAM à caryotype normal mais présentant une mutation de NPM1 ont des meilleurs taux de RC, de SSE et de SG (87,91).

##### Mutations de CEBPA

Le gène CEBPA code pour un facteur de transcription qui intervient dans le contrôle de la prolifération et la différenciation des progéniteurs myéloïdes.

La perte de l'expression de CEBPA peut être liée à des mutations, à des modifications post-transcriptionnelles ou épigénétiques ou encore à des interactions avec des protéines de fusion (RUNX1-RUNX1T1 ou CBFβ-MYH11).

Les mutations directes du gène sont bialléliques dans 65% des cas, et ce sont les seules qui sont considérées comme ayant un impact pronostique (1,92). Elles concernent 7 à 11% de l'ensemble des LAM. L'impact pronostique d'une mutation biallélique est favorable tant sur le plan des taux de RC que de survie. (8,89,92). Il est



à noter que la présence associée d'une mutation FLT3-ITD (30% des cas), ou de DNMT3A fait perdre le bénéfice pronostique (93).

#### Mutations de FLT3

Le gène FLT3 code pour un récepteur à activité tyrosine kinase impliqué dans l'hématopoïèse. Deux classes de mutations distinctes ont été identifiées dans ce gène, elles concernent soit les duplications en tandem (mutation FLT3 ITD) présentes chez 20 à 30% des patients (94,95), soit les mutations touchant le domaine tyrosine kinase (mutation FLT3 TKD) qui concerne 10% des patients (89,94).

La mutation ITD peut se retrouver au sein de tous les types FAB, mais elle est plus fréquente en cas de LAM promyélocytaire et dans la LAM avec t(6 ;9). Elle est associée à un mauvais pronostic avec une survie médiane dans les LAM à caryotype normal, de 6 à 12 mois en fonction des études (96–98), néanmoins son impact pronostique peut varier en fonction de la présence associée ou non de mutations de NPM1 ou de CEBPA.

#### Mutations d'ASXL1 (5-15%)

Elles sont associées à l'âge, aux mutations associées aux CHIP, ou aux LAM secondaires à un antécédent hématologique (99). Elles ont un impact pronostique délétère (100).

#### Mutations de TP53 (12%)

Elles sont plus fréquemment associées à un caryotype complexe ou monosomale, aux LAM secondaires à un antécédent hématologique ou aux tAML. Elles sont un facteur de mauvais pronostic (101).

#### Mutations de RUNX1 (5-20%)

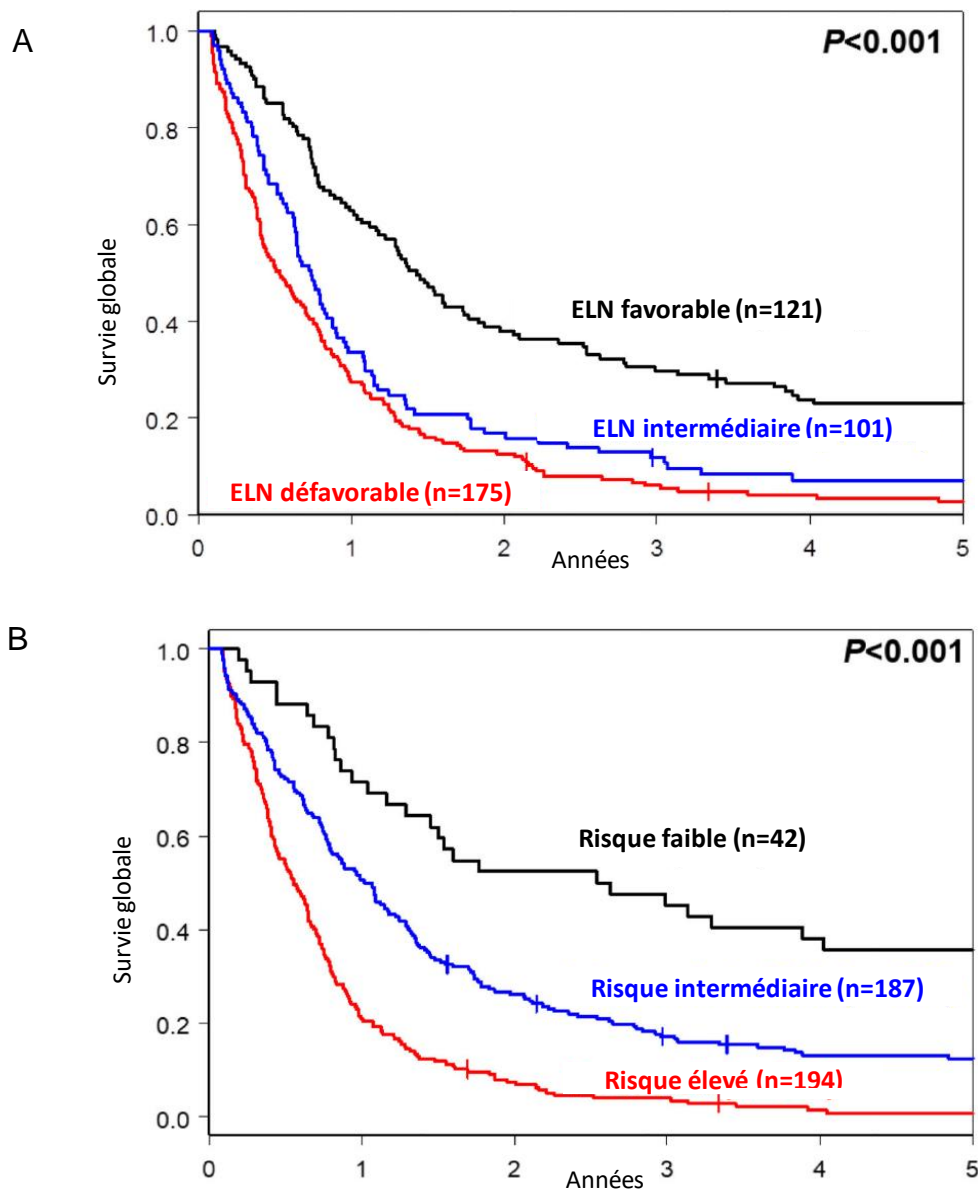
Elles sont associées à l'âge, aux LAM secondaires à un antécédent hématologique et tAML. Elles sont associées à des taux plus faibles de RC (102), et de SG (103).

D'autres mutations non considérées dans la classification ELN 2017 pourraient également être prises en compte (104), parmi elles les mutations de KIT, IDH 1 et 2,

peuvent être ciblées par un traitement. Les mutations de KIT ont montré avoir un impact pronostique délétère dans les LAM CBF(105,106). La stratification pronostique des LAM pourrait également bientôt reposer sur d'autres mutations impliquant notamment TET2 (107), DNMT3(108), RAS (109), BRAF (109), GATA2 (110), ATM (111) et WT1 (112).

En intégrant d'autres altérations génétiques, Papaemmanuil et al. ont montré l'existence de nombreuses mutations à considérer comme drivers, et qui pourraient constituer des marqueurs utiles à la stratification pronostique des patients, mais aussi au traitement des LAM en définissant des marqueurs « actionnables » c'est-à-dire pouvant être spécifiquement ciblés par un traitement (109).

Lorsque l'on considère la population âgée, la classification ELN 2017 serait également perfectible. En effet, la majorité des études ayant permis d'aboutir à la conception de cette classification étaient conduites sur des individus jeunes. Une étude NGS menée sur 397 patients atteints de LAM de novo de plus de 60 ans et traités selon les protocoles Alliance, mettait en évidence des caractéristiques cytogénétiques et mutationnelles distinctes dans la population âgée, permettant de proposer une nouvelle classification pronostique dans cette catégorie de patients. En tenant compte des résultats des modèles univariés et multivariés, et des mutations associées aux LAM NPM1 mutés, les auteurs ont montré qu'il existait 3 patterns pronostiques différents, associés à un différentiel de RC, de SSL et de SG (113). Comme illustré par les figures 7A et B, il existe une meilleure discrimination pronostique sur le plan de la SG entre les groupes favorable, intermédiaire et défavorable en utilisant la stratification génétique proposée. La survie globale à 3 ans des groupes favorable, intermédiaire et défavorable étaient respectivement de 30%, 12% et 6% en prenant en compte la classification ELN 2017 contre 45%, 18% et 4% dans la stratification génétique proposée.



**Figure 8** : Survie globale chez des patients atteints de LAM âgés de plus de 60 ans, d'après Eisfeld et al. (113)

**A** Selon la classification ELN 2017

**B** Selon la classification ELN modifiée

Les altérations génétiques considérées actuellement comme les plus pertinentes en terme pronostic sont susceptibles d'évoluer sous l'effet de nouveaux protocoles et molécules utilisés dans la LAM. La thérapie personnalisée a récemment fait son entrée dans le domaine de la LAM, elle repose sur la recherche de traitements

qui ciblent des mutations et/ou des altérations de voies de signalisation, qui sont propres à chaque LAM. Ainsi, de nouvelles approches combinant un screening de drogues à des analyses génomiques obtenues en NGS ont été récemment mises en œuvre (114).

### III.1.2 Modifications épigénétiques

Les modifications épigénétiques rencontrées fréquemment dans la LAM sont associées à un impact sur la survie. L'hyperméthylation de gènes comme CDKN2B, PRDX2, GSTM1 ou E-cadhérine sont associés à un mauvais pronostic (115,116). A l'inverse, l'hyperméthylation du gène récepteur à l'oestrogène (117) et du gène CEBPA (118) semblent associées à une meilleure survie. La dérégulation de l'état de méthylation de l'histone 3 lysine 9 triméthylée (H3K9me3) a montré être associée à la SSE (119). De manière globale, l'hyperméthylation de gènes du complexe Polycomb (120) ou de gènes promoteurs (121) semblent avoir un effet indépendant sur d'autres facteurs pronostiques.

### III.1.3 LAM secondaires

Les LAM secondaires à des traitements, ou secondaires à un SMD ou à un SMP représentent 25 à 35% de l'ensemble des LAM. Elles sont associées à un moins bon pronostic avec des taux de rémissions, de SSP et de SG inférieurs aux LAM de novo (99). Plusieurs facteurs rentrent en ligne de compte : âge des patients plus élevé, possibles séquelles du traitement, fréquence accrue des anomalies cytogénétiques et moléculaires de pronostic défavorable (anomalies de la voie p53, monosomie du 5 ou du 7, caryotype complexe).

Les taux de mortalité précoce des LAM secondaires sont supérieurs à ceux des LAM de novo (122). La qualité de vie et le ressenti des patients atteints est également moins bonne (123).

L'impact pronostique des tAML et des LAM secondaires à un antécédent hématologique est cependant à nuancer, car parmi les patients âgés de plus de 60 ans et les patients présentant un caryotype défavorable, le fait de présenter une LAM

secondaire à un traitement ou à un antécédent hématologique (hors LMMC et SMP) ne modifierait pas le pronostic (18).

#### III.1.3.1 LAM secondaires à un antécédent hématologique

Il a été suggéré que les LAM secondaires à des SMP ont une moins bonne survie que les patients présentant un SMD en raison d'une instabilité génétique accrue (124).

En considérant les LAM avec anomalies associées aux myélodysplasies, les taux de SG sont inférieurs aux patients présentant une LAM-NOS, indépendamment de l'âge et du risque cytogénétique (125). Une large cohorte prospective de patients chinois retrouve des taux de RC similaires entre les LAM-MRC et les LAM NOS, mais une survie médiane significativement différente, respectivement de 10 et 12 mois (112).

L'impact pronostic délétère des AML-MRC semble être lié avant tout aux anomalies cytogénétiques plus défavorables. Une étude portant sur 104 patients âgés de moins de 66 ans présentant un pronostic ELN intermédiaire et traités par induction met en évidence un pronostic similaire des LAM-MRC par rapport aux LAM-NOS (127). Une étude des registres danois portant sur 3300 patients, montre que les patients ayant une LAM secondaire, contrairement aux patients présentant une tAML bénéficient moins fréquemment d'un traitement intensif (18).

#### III.1.3.2 LAM secondaires à un traitement

Les tAML ont un plus mauvais pronostic que les LAM de novo. Après une stratification sur l'âge, une étude multicentrique prospective retrouve des taux survie globale à 4 ans de 25.5% (IC95% 19.6%-33.1%) contre 37.9% (IC95% 36.0%-40.0%;  $p = .001$ ) chez les patients atteints d'une LAM de novo (128).

L'impact pronostic délétère du caractère secondaire à un traitement semble être indépendant de la cytogénétique, puisque parmi les patients présentant une cytogénétique favorable, les tAML ont un moins bon pronostic (5). Il a été notamment retrouvé que les patients atteints d'une LAM CBF secondaire à un traitement ont une moins bonne survie que les patients atteints d'une LAM de novo (129).

L'âge semble influencer sur le pronostic et la TRM des tAML. D'après l'étude de Kayser et al., chez les patients jeunes traités intensivement, une tAML avait un effet délétère sur la SG, et était un facteur de risque de décès en RC, mais n'était en

revanche pas associée à plus de rechutes. Il est possible que dans cette population jeune, l'effet toxique cumulatif des chimiothérapies administrées contribuait à des taux élevés de décès en RC. A l'inverse, dans la population âgée, une tAML augmentait seulement le risque de rechute mais n'influe pas sur les décès en RC ou la SG. Il n'existait cependant pas de différence concernant la réponse à l'induction et ce, quel que soit l'âge. Ces résultats laissant suggérer qu'un traitement de post-rémission plus intensif pourrait être à considérer dans les tAML.

#### III.1.4 Masse tumorale et atteinte neurologique

Quoiqu'ayant une relevance pronostique plus discutée, certains paramètres biologiques standards sont associés à un moins bon pronostic : taux élevé de globules blancs au diagnostic (130), LDH élevées (131), thrombopénie profonde (132), fibrinogène bas (133).

Les LAM qui sont associées à une atteinte neurologique sont associées à une moins bonne survie (134,135). D'après une étude de 3 essais cliniques prospectifs, sur plus de 3000 patients, la survie globale à 5 ans des patients ayant des symptômes neurologiques avec atteinte du SNC confirmée était de 11% contre 30% (136).

#### III.1.5 Cellules souches leucémiques

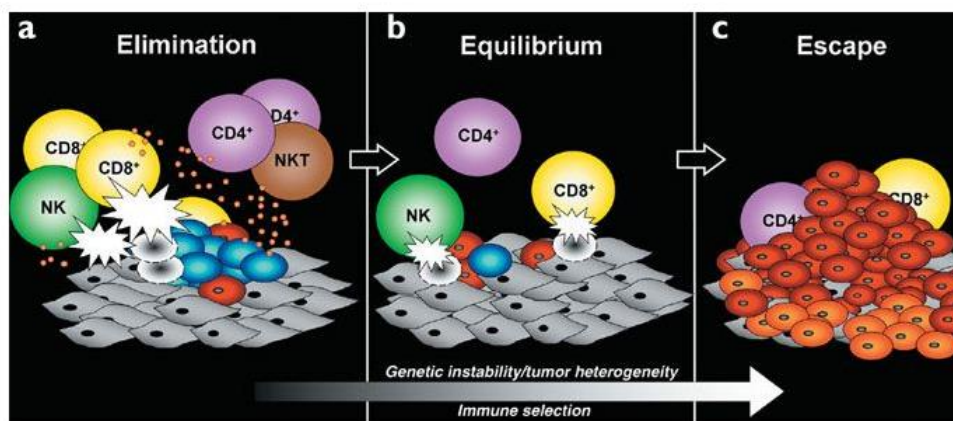
Les cellules tumorales initiatrices ou cellules souches tumorales sont considérées comme étant indispensables au développement de cancers ou d'hémopathies malignes. C'est dans la LAM que ce concept a été pour la première fois décrit par Dick et al. (137). Plusieurs études ont retrouvé qu'un nombre élevé de CSL au diagnostic étaient associés à une moins bonne survie (138,139).

#### III.1.6 Microenvironnement leucémique

Le microenvironnement tumoral (moelle et/ou organes infiltrés par les blastes) dans les LAM est constitué de différents sous-types cellulaires jouant un rôle dans le développement, la prolifération et la survie des blastes. A l'instar des multiples

variables génétiques, il existe également une hétérogénéité du microenvironnement leucémique en fonction de chaque patient. Le concept de microenvironnement tumoral se réfère également à la résistance à la chimiothérapie (140), qui peut être acquise ou « de novo ». Dans le premier cas, il s'agit d'une variation génétique qui favorise la survie des blastes de LAM qui acquièrent un phénotype résistant, dans le 2<sup>nd</sup> cas le microenvironnement engendre dès le départ une résistance à l'apoptose. Les facteurs pronostiques discutés dans cette partie ne font pas encore l'objet de recommandations internationales.

L'échappement immunitaire conduit à une dysfonction de plusieurs cellules immunes qui ne jouent plus leur rôle dans le contrôle tumoral, participant à la résistance au traitement et à la rechute de la maladie. Selon la théorie de l'immunoediting, un processus en 3 étapes interviendrait dans la sélection de clones devenus résistants au contrôle immunitaire (141). Ces étapes sont représentées par la figure 9.



**Figure 9** : Les 3 processus de l'immunoediting. (a) L'élimination correspond à l'immunosurveillance. (b) L'équilibre représente le processus par lequel le système immunitaire favorise la sélection de variants tumoraux qui présentent des capacités de résistance à l'attaque immunitaire. (c) L'échappement immunitaire correspond à une prolifération tumorale devenue incontrôlée chez un individu pourtant immunocompétent. D'après Dunn et al. (141)

Gentles et al. (142) ont récemment montré l'importance pronostique de l'abondance de certains lymphocytes dans le microenvironnement tumoral de 22 sous-types de

cancers, dont les LAM. Les bénéfices de l'allogreffe de CSH sur la survie des patients atteints de LAM, mettent également en lumière l'importance du contrôle immunitaire anti-leucémique. Par ailleurs, des taux élevés de lymphocytes T totaux médullaires au diagnostic d'une LAM sont corrélés aux taux de RC et de rechute ainsi qu'à la SSL(143).

Dans la LAM, il peut fréquemment exister une dysfonction des cellules T d'origine multifactorielle, parfois présente dès le diagnostic. Ainsi une forte expression de PDL1 à la surface des blastes de LAM est associée à une moins bonne survie (144). Comme dans d'autres tumeurs, la présence de lymphocytes T régulateurs y a été décrite comme de mauvais pronostic (145,146). La production de facteurs solubles, tels que l'arginase II (147) ou l'indoléamine 2,3-dioxygénase (148) participent à la dysfonction T directement ou via une polarisation macrophagique de type M2 (147). Par ailleurs, des données émergent concernant le potentiel immunosuppressif des MDSC (149).

En dehors des lymphocytes T conventionnels, d'autres populations immunes telles que les lymphocytes  $T\gamma\delta$  ou les cellules NK, jouent un rôle anti-leucémique majeur. Il a été retrouvé un intérêt pronostique du taux de  $T\gamma\delta$  en post-allogreffe où des concentrations élevées était associées à une meilleure survie (150).

Le niveau d'expression de NKp30 à la surface des cellules NK (récepteur activateur des cellules NK) permettrait également de mieux stratifier les patients du groupe pronostique intermédiaire de la classification ELN, les patients ayant une expression faible de NKp30 ont une OS et une PFS rejoignant celle des patients de pronostic défavorable (151). Une expression élevée de NKp46 (autre récepteur activateur des cellules NK), à la surface des blastes de LAM serait quant à elle, prédictive d'une réponse à l'allogreffe (152).

### III.1.6 Autres biomarqueurs potentiels

L'ostéopontine est une glycoposphoprotéine, qui a un rôle dans la modulation de l'immunité innée au cours de processus inflammatoire ou de réparation cellulaire. Son impact pronostique a été décrit dans plusieurs sous-types de cancers. D'après la méta-analyse de Chen et al.(153), son expression est inversement corrélée à la survie des patients et pourrait servir de cible thérapeutique.



La résistance à la chimiothérapie peut faire intervenir des facteurs d'adhésion, comme le récepteur CXCR4 qui contrôle la migration et le homing. Sa surexpression a également été associée à un impact péjoratif sur la survie (154,155).

### **III.2 Facteurs pronostiques liés au traitement**

Les facteurs liés au patient sont indissociables des facteurs liés au traitement. En effet, le choix du type de traitement initial, intensif ou non, est largement influencé par l'anticipation de la TRM pour chaque patient.

Les progrès des soins de support et une meilleure sélection des patients éligibles à un traitement intensif ont permis une amélioration de la TRM depuis 2 décennies, qui est passée de 20% à 5% (156).

Pour les patients ayant reçu un traitement curatif, la qualité de la réponse au traitement est un déterminant pronostique fort. Ainsi une réponse moins stringente que la RC (RCi et RCp) est associée à un moins bon pronostic (157).

La « rémission complète sans obtention d'une MRD négative » selon l'ELN 2017 a montré être associée à une survie similaire après allogreffe par rapport aux patients n'étant pas en RC, c'est donc un paramètre essentiel à prendre en compte dans les algorithmes thérapeutiques (158), surtout dans la stratégie de post-rémission. Le suivi de la MRD repose majoritairement sur les résultats d'études s'intéressant à des patients jeunes traités intensivement, néanmoins des données récentes suggèrent un rôle pronostique de la MRD par CMF chez des patients âgés et traités par azacitidine ou décitabine (159). Il a également été rapporté qu'une réduction significative du niveau de transcrit WT1 exprimé dans la majorité des LAM, était associée à un impact positif sur la SSR (160). Il semblerait que la reconstitution lymphocytaire après traitement, ait aussi un effet sur la survie (161).

Certaines études ont suggéré que la rapidité de la clairance blastique était aussi associée au pronostic (162,163).

En situation de post-allogreffe, plusieurs facteurs sont plus prédictifs de rechute: risque ELN défavorable, statut RC2 ou maladie réfractaire, MRD positive pré- ou post-greffe, conditionnement d'intensité réduite, absence de GvHD chronique, perte du chimérisme (164).

Outre l'évaluation de la maladie, il est possible que le centre de traitement modifie le pronostic des patients. Dans une étude californienne de 7000 patients (165), la mortalité précoce (<6jours) était plus élevée en cas de prise en charge dans un centre de lutte contre le cancer n'appartenant pas au NCI (National Cancer Institute), néanmoins les taux de mortalité à 60 jours étaient similaires. Il a été suggéré que l'expertise des centres pouvait modifier la qualité de la prise en charge (166), les centres recevant plus de patients atteints de LAM pouvant disposer plus fréquemment d'unités dédiées aux prises en charge intensive avec des unités de soins intensifs à proximité, un personnel infirmier plus qualifié, comme cela a été suggéré dans d'autres pathologies (167,168). Quoique la TRM puisse être influencée par le type de structure prenant en charge les patients, l'orientation des patients dans un centre de traitement fait également appel à des facteurs liés au patient, dont le niveau socio-économique.

### **III.3 Facteurs pronostiques liés au patient**

#### **III.3.1 Age**

Comme précédemment illustrée (figure 6), la survie des patients atteints de LAM est étroitement liée à l'âge. La complexité de la prise en charge de la LAM du sujet âgé tient au fait que la décision thérapeutique doit à la fois tenir compte des réserves fonctionnelles, tout en intégrant le risque cytogénétique et moléculaire. D'après une étude allemande de 1284 patients atteints de LAM, la survie globale à 4 ans des patients traités par induction et âgés de moins de 60 ans était de 37% contre 16% chez les patients de plus de 60 ans (131).

D'une part, les altérations génétiques associées à un âge élevé sont associées à un mauvais pronostic (fréquence élevée des anomalies des chromosomes 5,7 et 17), (169). D'autre part, l'âge modifie la tolérance à la chimiothérapie. Un PS élevé ou la présence de comorbidités sont plus fréquents dans la population âgée. Dans l'étude d'Appelbaum et al., la mortalité précoce (<J30) des patients de plus de 75 ans traités par induction, était significativement plus élevée en cas de PS altéré, de l'ordre de 14%, 18%, 50% et 82% pour un PS respectif de 0, 1, 2 ou 3. L'effet du PS sur la mortalité précoce augmentait proportionnellement à l'âge (169).

L'âge semble conditionner le pronostic de manière indépendante de variables biologiques tels que l'albumine, la créatinine ou le nombre de GB qui sont pourtant des variables associés à la TRM (122).

En pratique clinique, le choix d'un traitement intensif ou non dépend du caractère « plus jeune » ou « plus âgé » des patients, avec un seuil variant entre 60 à 70 ans en fonction des études mais également des comorbidités et du PS. Dans les cohortes rétrospectives du SEER, à partir de 66 ans, les patients bénéficiant d'un traitement avaient une meilleure survie par rapport aux patients non traités, avec respectivement des médianes de survie à 5 et 2.5 mois (170).

Chez les patients âgés, une évaluation gériatrique complète permet de guider la stratégie thérapeutique, en incluant la prise en compte des handicaps et des comorbidités (171,172), des traitements associés (et notamment de la fréquente polymédication dans cette population) (173), du statut nutritionnel, et des altérations cognitives (174). Dans une étude prospective de 74 patients âgés de plus de 60 ans et traités par induction, les altérations de la fonction physique (test SPPB Short Physical Performance Battery comprenant des tests de marche, d'équilibre et de lever de chaise) et cognitives (MMSE : Mini-Mental State Examination) étaient retrouvées indépendantes des facteurs pronostiques classiques (175). Plusieurs études soulignent l'intérêt pronostique de l'évaluation par des échelles évaluant l'autonomie telles que l'ADL (176) ou l'IADL (177,178). L'impact des altérations fonctionnelles dans la LAM du sujet âgé est un domaine de recherche actif (179).

L'âge ne constitue donc pas le seul facteur à prendre en compte, les sociétés savantes soulignent l'intérêt d'analyser d'autres covariables pour guider la stratégie thérapeutique.

### III.3.2 Comorbidités

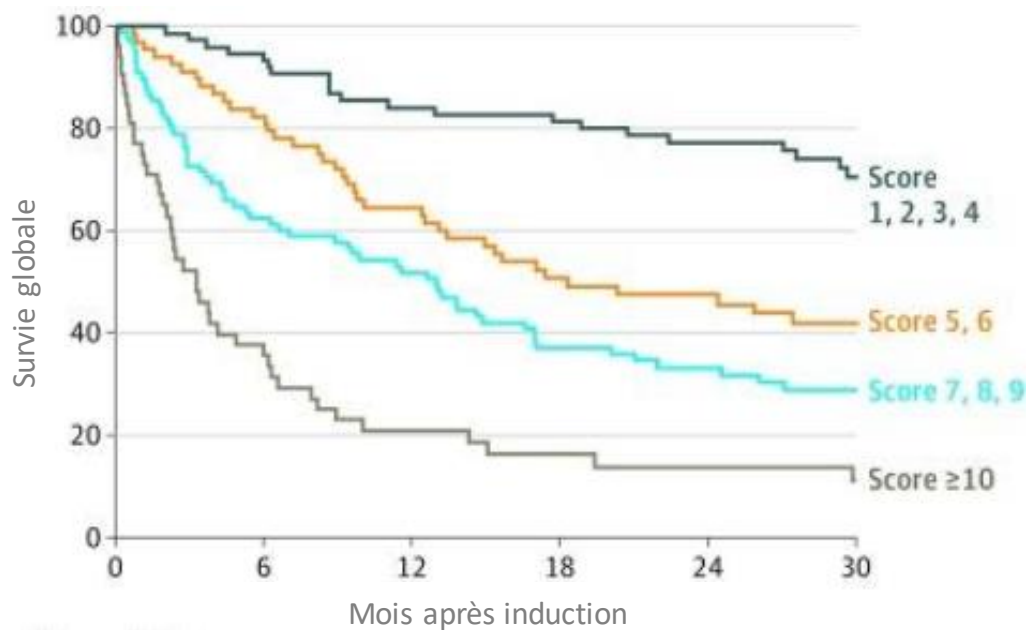
La préexistence de comorbidités aggrave les complications liées au traitement et pose le problème de la stratégie thérapeutique à adopter. Certaines d'entre-elles contre-indiquent la réalisation d'une chimiothérapie d'induction ou d'une allogreffe, et la majorité représentent des critères d'exclusion dans les essais cliniques.

Du fait de l'absence de recommandations précises et d'effectifs faibles, il est difficile d'avoir une attitude uniciste. En fonction de l'état général du patient, du type et de la sévérité de l'atteinte d'organe, et de la présence associée d'autres comorbidités, plusieurs stratégies sont envisageables. Il s'agit donc de situations qui s'évaluent le plus souvent au cas par cas, et où il est nécessaire d'adapter à la fois les traitements de support, ainsi que le type d'induction et la stratégie de post-rémission (180). Ainsi, dans le cadre d'une cardiopathie sous-jacente avec dysfonction du VG (seuil fixé à 45%), (181,182), il est nécessaire d'adapter la stratégie transfusionnelle et d'éviter l'emploi d'anthracyclines. Dans les cas de syndrome coronarien, le management de l'anti-agrégation et des gestes endovasculaires constituent les principaux enjeux. D'autres comorbidités ont un impact pronostique sans doute multifactoriel comme l'IR, la défaillance hépatique ou pulmonaire.

La prise en compte des comorbidités est maintenant acquise dans le domaine de l'allogreffe, néanmoins l'importance de leur impact pronostique dès le diagnostic de LAM a été beaucoup moins étudiée. Plusieurs indices de comorbidités ont été développés et utilisés dans le cadre des hémopathies malignes. Le HCT-CI est le score de comorbidités actuellement évalué dans le cadre du bilan pré-allogreffe, il est considéré comme un déterminant de NRM et de SG (183). Il existe cependant des données contradictoires sur l'importance de l'impact pronostique d'une comorbidité par rapport à une autre (183,184). Une récente étude canadienne a suggéré que le diabète et les comorbidités cardio-vasculaires étaient des facteurs indépendants de NRM, dans une population de 418 patients recevant une allogreffe en RC1 (72%) ou RC2 (28%)(185).

Un nouveau modèle de score pré-allogreffe, publié en 2018, dénommé HCT-CR montre l'intérêt de combiner les facteurs liés au patient et les facteurs liés à la maladie (186).

Enfin dans une cohorte rétrospective multicentrique de 1100 patients Sorrow et al. ont récemment développé un score de comorbidités composite des LAM, en tenant compte de variables présentes dès le diagnostic : l'AML-CM tient compte des 17 variables de l'HCT-CI en y ajoutant l'augmentation des LDH, l'hypoalbuminémie, la thrombopénie, le PS et le risque cytogénétique et moléculaire (187).



**Figure 10** : Estimation de la survie, stratifiée en fonction de l'index AML-composite model (AML-CM).

Résultats obtenus dans une population multicentrique de 1100 patients atteints de LAM. D'après Sorrow et al. (187)

### III.3.3 Facteurs socio-économiques

Des études récentes menées dans les tumeurs solides ou dans les hémopathies malignes, soulignent l'importance de la prise en compte des données socio-économiques.

#### III.3.3.1 Facteurs socio-économiques et tumeurs solides

Un niveau socio-économique faible est un facteur indépendant de survie dans de multiples tumeurs solides (188–191). Les différences de survie seraient expliquées par deux facteurs prépondérants : des différences concernant le stade au diagnostic et des différences de traitement (188).

Un niveau socio-économique faible est associé à un diagnostic plus tardif dans de nombreuses tumeurs solides (192–194), dont le CHC (195), le cancer colo-rectal (196,197), et le cancer du sein (198).

Le type de traitement alloué est également associé au niveau socio-économique, notamment dans le cancer du sein (198–200), le cancer de la prostate (201), les cancers colo-rectaux et de l'endomètre (200), ainsi que les cancers de l'œsophage (202) ou du pancréas (203).

Les méthodes d'évaluation du statut socio-économique diffèrent en fonction des études : lieu de résidence (189,190,203–205), statut assurantiel (195,196,200,205,206), revenus (201,207), niveau d'étude (195,196,202,205,206). Certaines études ont utilisé des index composites comme l'index de déprivation italien (198) intégrant le niveau d'étude, le chômage, la monoparentalité, le revenu du ménage et le fait d'être propriétaire ou non de son logement. Dans une population californienne de 780 000 patients diagnostiqués pour un cancer entre 2000 et 2009, Gomez et al. mettent en évidence un risque de mortalité plus faible chez les patients célibataires (208). Dans cette étude, l'effet du statut marital prédominait sur les effets des revenus ou du statut assurantiel et était plus marqué chez les hommes.

### III.3.3.2 Facteurs socio-économiques et hémopathies malignes

L'étude du niveau socio-économique relève d'une littérature moins riche que dans les tumeurs solides.

#### *III.3.3.2.a Facteurs socio-économiques dans les hémopathies malignes hors AML*

Un niveau socio-économique faible est associé à une moins bonne survie dans le lymphome hodgkinien. Au Brésil, une étude menée sur 624 patients atteints de LH classique traités par ABVD, a retrouvé un impact négatif et indépendant sur la survie, d'un niveau socio-économique bas, évalué par un questionnaire recensant le niveau d'étude du chef de famille et les titres de propriétés (209). L'étude des registres danois portant sur plus de 6000 patients atteints de LH entre 2000 et 2008, a aussi mis en évidence qu'un niveau d'étude faible était associé à un diagnostic plus tardif et à une moins bonne survie (210).

Dans le myélome multiple Kristinsson et al. ont montré que le type d'emploi pouvait influencer sur la SG (211).

Il semble exister un accès plus faible à une allogreffe de CSH chez les patients les plus défavorisés. Ainsi Joshua et al. montrent en 2011 que les patients afro-américains atteints de myélome, de lymphome ou de LA bénéficiaient moins fréquemment d'une transplantation que les caucasiens (212). Une étude californienne retrouve qu'un niveau d'étude et des revenus élevés, sont associés à un meilleur accès à l'allogreffe chez des patients souffrant de lymphomes ou de LA (213).

Pour ce qui est du pronostic post-allogreffe de patients atteints de différents types d'hémopathies malignes, Patel et al. retrouvaient dans une étude monocentrique rétrospective publiée en 2018, que les revenus influent sur la mortalité toutes causes chez les patients survivants au-delà de J100 post-allogreffe et traités pour une LAM, un SMD/LMMC, une LAL ou une LMC (214). A l'inverse, d'après une analyse des registres des cliniques de Cleveland, le niveau socio-économique évalué au moyen d'un score composite (CRI : Community Risk Score) utilisé en transplantation rénale, n'était pas associé à la mortalité (215). Une étude multicentrique parue en 2018 confirme ces résultats en ne retrouvant pas d'association significative entre la survie et les revenus ou le niveau d'étude, néanmoins, les patients n'ayant pas repris une

activité professionnelle avaient un moins bon pronostic. Par ailleurs, les symptômes de GvHD chronique étaient moins fréquents chez les patients ayant de plus hauts revenus et chez les patients vivant en couple (216).

### *III.3.3.2.b Facteurs socio-économiques dans les LAM*

En ce qui concerne les leucémies aiguës, peu d'études sont disponibles à ce jour. Il est à prendre en compte que les mécanismes qui moduleraient le pronostic dans la LAM peuvent différer de ceux impliqués dans les tumeurs solides ou dans d'autres hémopathies malignes. En effet, le mode de présentation aigu de la maladie impose la plupart du temps une prise en charge urgente.

De nombreuses études rapportent un effet délétère d'un niveau socio-économique dans les LAL (217), particulièrement chez l'enfant (218–220).

Les données socio-économiques chez les patients adultes, atteints de LAM sont quant à elles rares et contradictoires. Comme dans les tumeurs solides ou les autres types d'hémopathies, le niveau socio-économique dans la LAM a été évalué au moyen de nombreux indicateurs.

En considérant des facteurs économiques, l'association entre les revenus et la survie des LAM diffère en fonction des études. En utilisant les données issues du registre SEER entre 2007 et 2011, Borate et al. retrouvaient un impact délétère de revenus faibles sur la survie de plus de 5000 patients âgés de moins de 65 ans ; à la fois sur la mortalité précoce (<2mois) et tardive (221). De même, l'analyse de registres de Floride retrouvait dans une population relativement âgée (âge médian de 70 ans) que les revenus faibles étaient associés à une moins bonne SG (HR: 1.15,  $p = 0.007$ ), (222). A l'inverse, Rodriguez et al. dans une étude monocentrique ne retrouvaient pas d'association entre le revenu du ménage et la survie, de 281 patients atteints de LAM bénéficiant d'une induction (223).

En tenant compte du statut assurantiel, les résultats des études divergent aussi. Plusieurs études américaines ont mis en évidence que les patients ont un moins bon pronostic lorsqu'ils ne bénéficiaient pas d'une couverture santé ou étaient assurés par Medicaid ou Medicare (221,224). L'analyse du National Cancer DataBase, menée sur

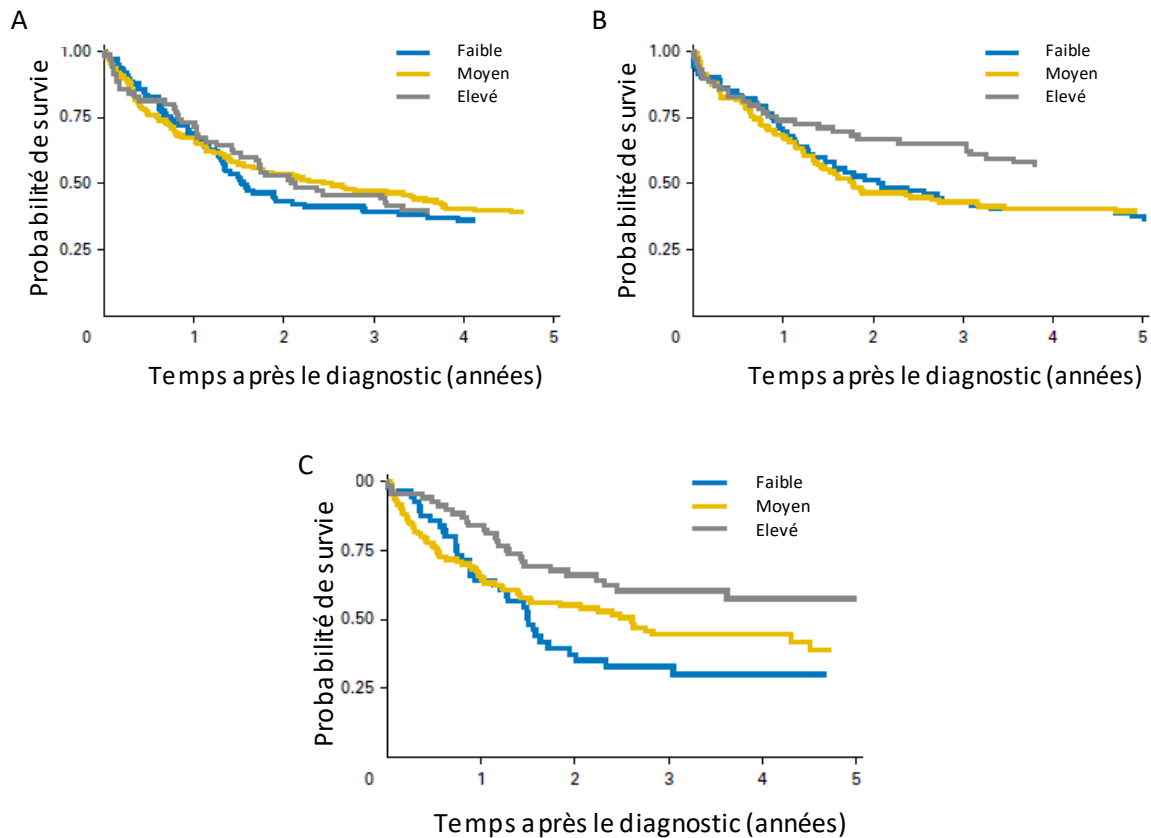


67000 patients américains atteints de LAM entre 1998 et 2011, confirmait que le statut assurantiel était un facteur pronostique (225). Dans cette étude l'augmentation du risque de mortalité, était de 17% pour les patients bénéficiant du Medicaid, 19% pour les patients assurés par Medicare et 21% pour les patients sans assurance santé, en comparaison des patients ayant une assurance santé privée. A l'inverse, l'étude de Yung et al. sur les registres new-yorkais et californiens ne met pas en évidence de différence de survie chez les patients assurés par Medicaid (226).

De nombreuses études se sont focalisées sur l'ethnicité, et ont montré qu'elle influençait les taux de rémission et de survie des patients atteints de LAM, notamment aux Etats-Unis (222,227,228) et en Israël (229). Pulte et al. ont mis en évidence que l'amélioration du pronostic des patients entre 1997 et 2008 était plus prononcée pour les patients blancs non hispaniques (230).

D'autres critères plus sociaux comme le niveau d'étude et le type d'emploi retrouvent là encore des résultats divergents.

En ce qui concerne le niveau d'étude, Borate et al. ne mettaient pas en évidence d'association avec la survie, dans cette étude le niveau d'étude était défini par le pourcentage d'individus ayant obtenu un baccalauréat dans l'aire de résidence (221). A l'inverse, Østgård et al. retrouvaient dans une population de 1588 LAM traitées par induction, que les patients ayant un niveau d'étude élevé avaient une meilleure SG que les patients ayant un niveau d'étude faible ou moyen (231). En analyse multivariée, après stratification sur l'âge, une survie plus courte était retrouvée seulement pour les patients âgés de moins de 60 ans. De manière intéressante, l'impact pronostic délétère d'un plus faible niveau d'étude se majorait en fonction des décennies ; ainsi comme illustré dans la figure 11, entre 2005 et 2014, les patients avec un niveau d'étude faible ou moyen avaient une moins bonne survie que les patients ayant un niveau d'étude élevé (HR niveau d'étude faible = 1.75; IC95%, 1.21 à 2.54; HR niveau d'étude moyen = 1.80; IC95%, 1.30 à 2.48).



**Figure 11** : Survie brute chez les patients traités par induction pour une LAM et âgés de moins de 60 ans en fonction du niveau d'éducation, stratifiée sur l'année du diagnostic. (A) 2000-2004, (B) 2005-2009, et (C) 2010 to 2014. D'après Østgård et al. (230)

En tenant compte du type d'emploi, une étude des registres suédois retrouvait parmi 7 catégories d'emplois différentes que les ouvriers avaient une moins bonne survie en comparaison des cadres (211).

Enfin, en prenant en compte le statut marital, l'étude de Borate et al. montrait un excès de mortalité pour les patients célibataires (HR=1.26, CI 1.15-1.38,  $p < 0.001$ ) ou divorcés (HR=1.16, CI 1.04-1.3,  $p = 0.011$ ), sans qu'il n'existe d'effet sur la mortalité précoce (<2 mois après le diagnostic) (221). Une étude danoise retrouvait également que les patients vivant seuls ont une survie plus faible que ceux vivant en cohabitation (HR, 1.20; 95% CI, 1.10-1.31), néanmoins cet effet n'était retrouvé que dans la population âgée de plus de 60 ans et n'était pas mis en évidence chez les patients

bénéficiant d'un traitement par induction après ajustement à d'autres facteurs socio-économiques (emploi, éducation, revenus). Les patients vivant seuls bénéficiaient moins fréquemment d'un traitement intensif, ainsi en tenant compte du type de traitement alloué (chimiothérapie intensive ou non, soins de support), la cohabitation n'influçait pas la survie (232). Ces résultats vont dans le sens d'autres études qui laissent suggérer que dans la LAM, le type de traitement peut différer en fonction du statut socio-économique (224), y compris dans des pays disposant d'une couverture santé universelle (231).

Le support social est rarement mis en avant dans les études socio-démographiques dans la LAM. Une étude monocentrique chez des patients ayant survécu à une LAM diagnostiquée entre 1999 et 2011 à Rotterdam, a montré qu'un manque de support social était associé à une moins bonne qualité de vie, plus de difficultés financières et un moins bon état général (233). Dans cette étude la qualité de vie n'était pas associée au risque de rechute. Il est à noter qu'à l'inverse d'autres cancers, la qualité de vie ne semble pas influencer la survie des patients atteints de LAM (234).

De rares données existent sur l'influence des comportements de santé sur le pronostic des patients atteints de LAM. Dans l'étude des registres de Floride de Byrne et al., les patients tabagiques actifs ou sevrés avaient un risque de mortalité accru par rapport aux non-fumeurs (HR: 1.13,  $p = 0.004$  et HR: 1.28,  $p < 0.001$ , respectivement). Néanmoins l'analyse multivariée ne tenait compte que des comorbidités et notamment pas des analyses cytogénétiques (202). Une autre étude portant sur 295 patients en Floride et en Arizona, retrouvait une SG plus faible chez les patients fumeurs (RR 1.39,  $p = 0.032$ ), (235). D'autres études ont étudié l'impact de l'indice de masse corporelle dans les LAM, où l'obésité est retrouvée inconstamment associée à un pronostic péjoratif (236–238). Dans les LAM promyélocyaires l'obésité impacterait négativement la survie plus souvent que dans les autres sous-types de LAM (239,240).

Dans la LAM, le niveau socio-économique des patients modifie l'accès à une allogreffe. Bhayat et al. ont publié en 2010 l'analyse des registres anglais concernant 23 910 patients atteints de LAM diagnostiqués entre 1998 et 2007, parmi lesquels

4.8% ont bénéficié d'une allogreffe de CSH. Le taux de transplantation était retrouvé plus faible chez les patients les plus défavorisés selon l'indice de Townsend, après ajustement sur le sexe, l'âge et l'année du diagnostic et les comorbidités.

Bhatt et al. ont mis en évidence plus récemment que le niveau d'étude, le statut assurantiel et le type de structure hospitalière conditionnaient l'accès à une greffe pour les patients atteints d'une LAM qu'il s'agisse de patients jeunes (241) ou âgés (242).

En ce qui concerne le pronostic des patients traités par allogreffe pour une LAM, la plupart des études ne se sont pas focalisées sur le sous-groupe des patients bénéficiant d'une allogreffe pour une LAM (214–216). Une étude multicentrique qui évaluait le niveau socio-économique par l'indice de développement humain (comprenant le produit intérieur brut par habitant, l'espérance de vie à la naissance et le niveau d'éducation des enfants de 17 ans et plus), a mis en évidence une association avec la survie de 16 403 patients traités par allogreffe pour une LAM entre 2001 et 2005. En analyse multivariée, les patients les moins défavorisés avaient de meilleurs taux de SSL (HR = 1.36,  $p = 0.008$ ), expliquée notamment par un risque de rechute plus faible (HR = 0.72,  $p = 0.04$ ) (243).

En tenant compte des études publiées dans la LAM, il existe une hétérogénéité des méthodes d'évaluation de l'impact pronostique du niveau socio-économique. Il est à prendre en compte que les données sociodémographiques disponibles peuvent être influencées par des biais de sélection et de publication, sous-estimant potentiellement des résultats négatifs concernant l'impact du statut socio-économique dans la LAM.

Si le concept de statut socio-économique fait souvent appel à des facteurs liés à la pauvreté et à des caractéristiques socio-économiques isolées, les notions d'inégalités sociales et de précarité apparaissent comme de nouvelles variables à prendre en compte.

Ainsi dans la charte d'Ottawa de 1986, la santé prend une dimension sociale en étant définie comme une « ressource de la vie quotidienne qui permet, d'une part, de réaliser ses ambitions et satisfaire ses besoins, d'autre part, d'évoluer avec le milieu ou s'adapter à celui-ci. », la santé doit satisfaire également certaines conditions : « se loger, accéder à l'éducation, se nourrir convenablement, disposer d'un certain revenu, bénéficier d'un écosystème stable, compter sur un apport durable de ressources, avoir

droit à la justice sociale et à un traitement équitable »(244). Cette définition prend donc en compte les interrelations de l'individu avec son environnement, qui sont dégradées dans les processus de précarisation.

Les inégalités de santé sont maintenant à intégrer dans un système de santé complexe, où, les patients doivent disposer de compétences suffisantes pour bénéficier du système de santé et intégrer l'information sur la santé, comme l'illustre le concept de « littératie en santé » (« health literacy ») qui « représente la connaissance, la motivation et les compétences permettant d'accéder, comprendre, évaluer et utiliser l'information dans le domaine de la santé ; en vue de porter des jugements et de prendre des décisions en matière de soins de santé, de prévention et de promotion de la santé, dans le but de maintenir et promouvoir sa qualité de vie» (245). Ce nouvel indicateur de santé est étroitement lié à d'autres déterminants tels que le niveau d'étude et les revenus (246).

Les inégalités sociales ne se résument pas à une opposition entre les personnes pauvres et les autres, elles reposent sur un gradient social qui individualise le concept de vulnérabilité sociale pour chaque individu. Dans le domaine de la santé, cette vulnérabilité sociale repose sur la prise en compte d'indicateurs de comportement, d'accès aux soins et de santé et fait référence au concept de précarité.

### III.3.3.3 Précarité

#### *III.3.3.3.a Définition*

La précarité, telle que définie initialement par Joseph Wresinski en 1987, constitue l'absence d'une ou plusieurs des sécurités, notamment celle de l'emploi, permettant aux personnes et familles d'assumer leurs obligations professionnelles, familiales et sociales, et de jouir de leurs droits fondamentaux (247). La même année, Peter Townsend différencie la pauvreté de la précarité (« deprivation ») en faisant la distinction entre la défaveur matérielle qui se réfère aux biens ou aux commodités de la vie moderne et la défaveur sociale (relations familiales, au travail ou dans la communauté). P. Townsend a également démontré que la précarité constitue un principal facteur dans les inégalités de santé (248).

Dans la littérature internationale l'étude de la précarité s'est longtemps appuyée sur les méthodes additives correspondant aux indices anglo-saxons de Carstairs (249)

et de Townsend (248), qui sont des indices composites établis à partir de données agrégées dans des populations définies sur des aires géographiques. Ces indices géo-écologiques sont la somme de 4 variables centrées réduites qui tiennent compte du pourcentage de chômeurs dans la population active, du pourcentage de ménages sans voiture et du pourcentage de résidences principales avec plus de 1 personne par pièce ; l'indice de Townsend comprend également le pourcentage de résidences principales dont le ménage occupant est non propriétaire alors que l'indice de Carstairs inclut le pourcentage de ménages dont le chef de famille fait partie de la CSP «ouvrier».

D'autres approches géo-écologiques non additives mais basées sur une approche multidimensionnelle avec analyses en composante principale, ont été également développées notamment par Christophe Declercq en France avec l'indice de défaveur sociale (250), ou par Robert Pampalon au Québec avec l'indice de défavorisation sociale et matérielle (251) qui prend en compte sur la base du code postal, la composante matérielle définie par le pourcentage de personnes sans diplômes d'études supérieurs, le rapport emploi/population et le revenu moyen personnel associé à la composante sociale incluant le pourcentage de personnes vivant seules, de personnes veuves, séparées ou divorcées et de familles monoparentales. L'EDI (index européen de déprivation) est un autre indice écologique de précarité réalisé à partir d'une régression logistique multivariée de plusieurs paramètres, combinant les données individuelles issues du registre de l'EU-SILC avec les données issues de chaque pays européen. L'EDI permet d'être transposable dans le temps et d'un pays à l'autre (252), mais son utilisation en cancérologie montre des résultats divergents (253–255).

A l'inverse des méthodes additives, ces indices permettent une approche contextuelle du statut socio-économique en y intégrant plusieurs variables dont le poids respectif n'est pas arbitraire, mais fondé sur des relations statistiques.

En France, la précarité était définie selon des critères socio-administratifs issus de l'arrêté ministériel de 1992 (256), les individus considérés comme précaires étaient : chômeurs, bénéficiaires du revenu minimum d'insertion ou d'un contrat emploi solidarité, personnes sans domicile fixe et jeunes de 16-25 ans en insertion professionnelle. En 2000, ont été ajoutés les bénéficiaires de la couverture maladie

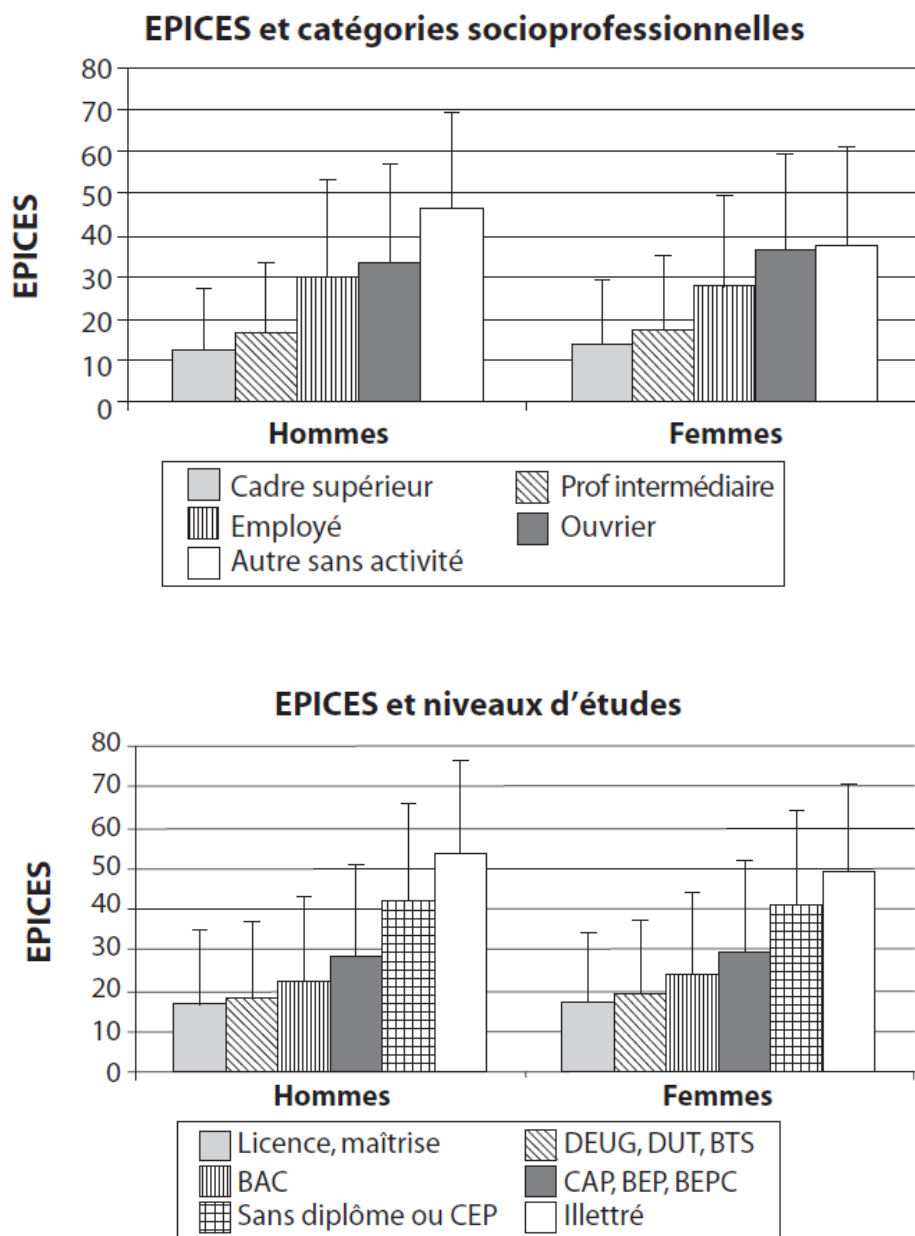
universelle. Cependant, la précarité étant liée à de nombreux critères tels que le revenu, le logement, les diplômes, la protection sociale, les liens sociaux, la culture et la santé ; ces critères socio-administratifs fondés essentiellement sur la situation vis-à-vis de l'emploi, ont été jugés insuffisants pour un repérage plus large des populations en difficulté.

#### *III.3.3.3.b Score EPICES*

En 2002, les Centres d'Examens de Santé ont élaboré un score composite de précarité : le score EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé), établi à partir d'un questionnaire initial de 42 questions portant sur les différentes dimensions de la précarité. Ce questionnaire a été distribué à 7 208 personnes lors d'une enquête ponctuelle menée en 1998 dans 18 CES français. Les variables ont été analysées par analyse factorielle des correspondances. Cette analyse a fait ressortir un axe factoriel majeur de précarité dont la régression multiple a ensuite permis de sélectionner un sous-ensemble réduit de 11 questions expliquant 91 % de la variance du facteur « précarité » (Tableau 1 supplémentaire). Les coefficients de régression ont permis de déterminer les « poids » de chaque question, donnant la règle de calcul du score au niveau individuel, variant de 0 (absence de précarité) à 100 (précarité maximale). Ce score a été validé dans une population de 197 389 individus consultants dans les CES en 2002, les résultats de cette étude montraient que le score EPICES était plus fortement associé aux indicateurs de mode de vie et de santé que la définition socio-administrative de la précarité et permettait de mieux identifier les patients en situation de fragilité sociale (257). De plus, le score EPICES a montré être corrélé aux résultats des indices de Townsend et Carstairs dans une population de 183 670 patients consultant dans les CES du Nord-Pas-de-Calais (258).

Le score EPICES est lié aux indicateurs de niveau socio-économique, de comportements et de santé. La question 2 aborde l'adhésion à une mutuelle. Les items 3,9 ,10 et 11 portent sur les recours possibles à des aides extérieures. Les items 4 et 5 traitent de la situation financière. Les questions 6,7 et 8 abordent la pratique d'activités sportives ou culturelles. Les résultats du score EPICES sont également en lien avec certains comportements de santé, tels que le tabagisme, l'obésité ou la consommation excessive d'alcool (259).

Le score EPICES a montré être associé au niveau d'étude ainsi qu'à la catégorie socio-professionnelle (Figure 12) et il a été mis en évidence que la perception de la santé par les patients était plus associée au score EPICES qu'à ces deux déterminants (260).



**Figure 12** : Score EPICES selon la catégorie socio-professionnelle et le niveau d'étude. D'après Sass et al. (260)



Le score EPICES est quantitatif et des relations « scores dépendantes » sont observées avec tous les indicateurs. Le seuil de 30,17 correspondant à la base du 4<sup>e</sup> quintile, a été choisi pour définir la population précaire. Le seuil de 48.52 représente quant à lui la base du 5<sup>e</sup> quintile, définissant la population très précaire (261). Ce score a l'avantage d'être établi au niveau individuel et d'être facile à déterminer puisqu'il repose sur seulement 11 questions binaires.

Depuis son développement, le score EPICES a été validé dans le cadre du dépistage du cancer (262), ainsi que dans le cadre d'autres pathologies comme l'obésité (263,264), le diabète (265), les maladies cardio-vasculaires (266–268) et obstétricales (269,270) ou l'hépatite C (271).

### **Objectif de l'étude rapportée dans l'article**

L'objectif de l'étude qui suit était de déterminer l'impact pronostique de la précarité évaluée par le score EPICES, en tenant compte des variables pronostiques cliniques et biologiques standards, chez des patients traités par chimiothérapie intensive pour une LAM dans un CLCC français.

# ARTICLE

La partie qui suit concerne la traduction française d'un article soumis dans Cancer Epidemiology, à l'exception de son introduction qui a été développée précédemment.

## **La précarité est associée à une moins bonne survie dans la leucémie aiguë myéloïde**

Anne-Charlotte Le Floch<sup>1</sup>, François Eisinger<sup>2,3</sup>, Evelyne D'Incan<sup>1</sup>, Jérôme Rey<sup>1</sup>, Aude Charbonnier<sup>1</sup>, Laurence Caymaris<sup>1</sup>, Marion Stoler<sup>1</sup>, Sfumato Patrick<sup>4</sup>, Mancini Julien<sup>5</sup>, Jean-Marie Boher<sup>4,6</sup>, Vey Norbert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Département d'hématologie, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

<sup>2</sup> Aix-Marseille Université, Marseille, France.

<sup>3</sup> Département d'Anticipation et de Suivi du Cancer DASC, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

<sup>4</sup>Département de biostatistiques, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France.

<sup>5</sup> Aix-Marseille Université, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, Groupe "Cancer, Biomédecine & Société", Hop Timone, BIOSTIC, Marseille, France.

<sup>6</sup> Aix-Marseille Université, INSERM, IRD, SESSTIM, Marseille, France.

## 2- Patients et méthodes

### 2.1 Patients

L'étude a été conduite dans le département d'hématologie de l'Institut Paoli-Calmettes (IPC), centre de lutte contre le cancer régional, situé à Marseille en France. L'aire de recrutement est de 5 millions d'habitants incluant la partie Ouest de la région Provenances-Alpes-Côte d'Azur (PACA), avec environ 160 nouveaux patients adultes (c'est-à-dire de plus de 18 ans) diagnostiqués pour une LAM par an. Tous les patients hospitalisés pour un nouveau diagnostic de LAM et, traités par chimiothérapie d'induction à base d'anthracyclines ont reçu un questionnaire EPICES. Le diagnostic de LAM était fondé sur les critères diagnostiques établis par l'OMS (272). Les analyses cytogénétiques et moléculaires étaient réalisées chez tous les patients, ce qui permettait leur stratification en groupes pronostiques selon la classification ELN 2017 (3).

Les patients étaient traités par chimiothérapie d'induction dans une approche curative. Brièvement, une chimiothérapie conventionnelle 3+7 était utilisée pour l'induction, suivie de 2 ou 3 cycles de consolidation, soit par aracytine haute dose chez les patients les plus jeunes, soit par un régime 1+5 chez les patients les plus âgés (5). En fonction de l'âge, des caractéristiques pronostiques et de la disponibilité d'un donneur, les patients pouvaient bénéficier d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. La réponse au traitement et la rechute était évalués selon les recommandations ELN 2017 (3).

Un consentement écrit était obtenu pour chaque patient LAM, en accord avec la déclaration d'Helsinki. L'étude a été approuvée par le conseil d'évaluation institutionnel (PCI-IPC 2013-16 – Cancer et Précarité, 16 Septembre 2013).

### 2.2 Evaluation du statut socio-économique

Le questionnaire EPICES était remis individuellement à chaque patient éligible, par des infirmières formées et indépendantes des investigateurs de l'étude. Le questionnaire EPICES était rempli par les patients sur la base du volontariat. Seulement ceux l'ayant rempli complètement ont été inclus. Le questionnaire EPICES contient 11 questions binaires, pour chacune desquelles, un coefficient spécifique de régression permet d'établir un score de précarité à l'échelle individuelle, allant de 0 (absence de précarité) à 100 (précarité maximale) (voir Tableau supplémentaire 1). Le

seuil de 30.17 correspondant à la base du 4<sup>e</sup> quintile était choisi pour définir la population précaire. Le score de 48.52 correspondant à la base du 5<sup>e</sup> quintile définissait la très grande précarité (261).

### *2.3 Analyses statistiques*

Les informations médicales des patients étaient obtenues à partir de leur dossier informatique, incluant l'âge, l'étiologie (de novo ou secondaire), le nombre de globules blancs au diagnostic, l'échelle de performance ECOG, le traitement, la réponse au traitement et la survie.

Les caractéristiques des patients étaient résumées par des analyses descriptives : fréquence et pourcentages pour les variables catégorielles ; moyenne, écart type, médiane et intervalle pour les variables continues.

Les différences entre les sous-cohortes ont été évaluées à l'aide du test Chi-2 pour les variables catégorielles et par le test des rangs signés de Wilcoxon pour les variables continues.

La survie globale était calculée à partir de la date du diagnostic. La survie globale était estimée en utilisant la méthode de Kaplan-Meier et, comparée entre les sous-groupes par le test du log-rank. L'impact pronostique de la précarité, établi par le score EPICES, était évalué à l'aide d'un modèle de régression de Cox, en tenant compte des facteurs pronostiques standards dans la LAM (âge, nombre de globules blancs, étiologie de novo ou secondaire, catégorie de risque ELN).

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel SAS, version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

Une valeur de  $p \leq 0.05$  était utilisée comme seuil de significativité statistique.

## 3- Résultats

### *3.1 Caractéristiques des patients*

Entre juillet 2012 et décembre 2014, 209 patients atteints de LAM nouvellement diagnostiquée ont été admis dans le département d'hématologie de l'Institut Paoli-Calmettes pour la réalisation d'un traitement d'induction. Le questionnaire EPICES était distribué à tous les patients, parmi lesquels 149 (71.3%) ont répondu. 114 des 149 patients (76.5%) ont rempli le questionnaire au cours de la

première semaine suivant l'admission. Les caractéristiques des 149 patients sont décrites dans le Tableau Supplémentaire 2 : l'âge médian des patients était de 62.5 ans (intervalle 26.1-83.7 ans), 11 (7.6%) avaient une LAM secondaire. La classification ELN était disponible chez 136 des patients (91.2%) : 41 ELN favorable (30.2%), 63 ELN intermédiaire (46.3%), and 32 ELN défavorable (23.5%).

En comparaison au groupe de 60 patients n'ayant pas répondu au questionnaire EPICES, le groupe à l'étude (patients répondants) avaient une proportion significativement plus élevée de LAM de novo ( $p=0.003$ ) et de LAM de pronostic favorable ( $p=0.041$ ) selon l'ELN.

Le score EPICES médian était de 23.6 [0-90.5], cohérent avec le score observé en population générale de 23.1 (261). 26.8% des patients se trouvaient dans la catégorie précaire (score EPICES  $<30.17$ ) et 10.1% dans la catégorie très précaire (EPICES score  $> 48.52$ ). Comme montré dans le Tableau 1, il n'existait pas de différence significative concernant les caractéristiques des patients ou de la maladie, en fonction des sous-groupes de précarité, à l'exception d'une tendance non significative ( $p=0.121$ ) pour une cytogénétique plus souvent défavorable chez les patients très précaires.

### 3.2 *Pronostic des patients*

Cent dix-neuf patients (79.5%) ont obtenu une rémission complète après induction, avec une médiane de 36 jours entre l'induction et la RC. Une tendance non significative pour des taux de RC plus faibles étaient observés dans les groupes précaires et très précaires en comparaison au groupe non précaire ( $p=0.198$ , Tableau 1). Le taux de mortalité à 60 jours était de 3.3%, sans différence en entre les groupes de précarité (4 patients non précaires et 1 patient très précaire sont morts avant J60). Quarante patients ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques en RC1 sans différence entre les groupes de précarité (25.5%, 30% and 26.7% respectivement pour les groupes non précaires, précaires et très précaires). La survie globale médiane était de 23.2 mois (intervalle 17.15-33.31 mois).

**Tableau 1**

Caractéristiques initiales des patients et de la maladie, par sous-groupe de précarité.

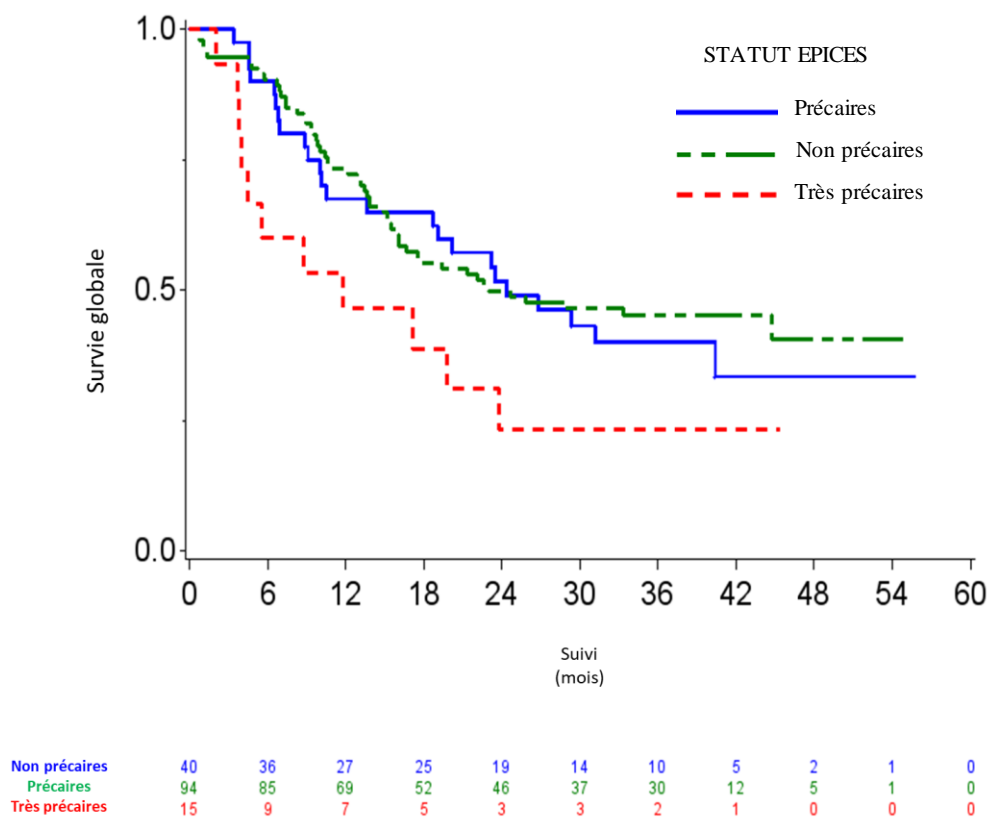
	Non précaires (EPICES < 30.17) N = 94 (63.1)	Précaires (EPICES [30.17-48.51]) N = 40 (26.8)	Très précaires (EPICES ≥ 48.52) N = 15 (10.1)	Valeur de p
Age, années				
Médiane [intervalle]	62.5 [26.4-80.6]	64.3 [33.7-78.7]	61.8 [26.1-83.7]	0.385
>60	52 (55.3)	28 (70)	9 (60)	0.284
Sexe				
Homme	55 (58.5)	22 (55)	6 (40)	0.405
Femme	39 (41.5)	18 (45)	9 (60)	
Etiologie de la LAM				
De novo	85 (93.4)	35 (89.7)	14 (93.3)	0.762
Secondaire	6 (6.6)	4 (10.3)	1 (6.7)	
Nombre de GB, x10 <sup>9</sup> /L				
Médiane [intervalle]	6.75 [.2-234]	4.7 [.3-180]	3.1 [1.7-170.6]	0.832
>50	16 (17.4)	6 (15.8)	1 (6.7)	0.574
Risque cytogénétique				
Favorable	19 (20.6)	7 (17.5)	2 (13.3)	0.121
Intermédiaire	57 (62)	26 (65)	6 (40)	
Défavorable	16 (17.4)	7 (17.5)	7 (46.7)	
Classification ELN				
Favorable	25 (29.4)	13 (35.1)	3 (21.4)	0.164
Intermédiaire	42 (49.4)	17 (46)	4 (28.6)	
Défavorable	18 (21.2)	7 (18.9)	7 (50)	
RC après induction	79 (84)	30 (75)	10 (66.7)	0.198
Allogreffe de CSH				
Oui	24 (25.5)	12 (30)	4 (26.7)	0.867
Non	70 (74.5)	28 (70)	11 (73.3)	
IC*				
Oui	65 (69)	23 (57.5)	8 (53.3)	0.278
Non	29 (31)	17 (42.5)	7 (46.7)	
EPICES Score				
Moyenne (ET)	14 (8.9)	38.5 (5.8)	67.1 (11.5)	<0.0001
Médiane [intervalle]	14.2 [.0-29.6]	39.1 [30.2-47.9]	63.9 [48.5-90.5]	<0.0001

\*IC: Consolidation intensive avec HDAC.

### 3.3 Impact de l'index EPICES sur la survie

Comme montré dans la Figure 1, la survie globale médiane était significativement plus faible dans le groupe de patients très précaires (11.8 mois [95% CI=3.81, 23.72]) versus 23 mois [95% CI=16.07, NA] et 24.3 mois [95% CI=13.60, NA] respectivement dans les groupes non précaires et précaires ( $p = 0.043$ ).

**Figure 1** : Survie globale des patients en fonction des sous-groupes de précarité



Statut EPICES: Non précaires (EPICES <30.17), précaires (EPICES [30.17-48.51]), très précaires (EPICES ≥48.52).

En analyse univariée, un risque ELN défavorable, un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable, un âge de plus 60 ans et une LAM secondaire étaient associées à une survie plus faible.

En analyse multivariée, une très grande précarité (HR=2.17, 95% IC=1.09-4.29,  $p = 0.027$ ), un risque cytogénétique intermédiaire ou défavorable et un âge élevé étaient

statistiquement significatifs. Le Tableau 2 résume les résultats des analyses univariées et multivariées.

**Tableau 2**

Analyses univariée et multivariée des facteurs influençant la survie.

Variable	Analyse univariée			Analyse multivariée		
	HR	95% CI	Valeur de p	HR	95% CI	Valeur de p
Age						
<=60 vs. >60	2.33	[1.45,3.75]	<.001	2.13	[1.28,3.55]	0.03
Nombre de GB au diagnostic						
<=50 vs. >50	0.69	[0.36,1.29]	0.245	0.885	[0.46,1.71]	0.716
Classification ELN						
Intermédiaire vs. Favorable	1.73	[0.99,3.01]	0.053	1.82	[1.01,3.27]	0.045
Défavorable vs. Favorable	2.69	[1.45,4.99]	0.002	2.83	[1.49,5.39]	0.002
Risque cytogénétique						
Intermédiaire vs. Favorable	3.8	[1.64,8.83]	0.002	NC*		
Défavorable vs. Favorable	7.28	[2.95,17.96]	<.001			
Statut						
Secondaire vs de novo	2.11	[1.09,4.08]	0.027	1.83	[0.82,4.09]	0.143
Statut EPICES**						
Précaires vs. Non précaires	1.1	[0.68,1.79]	0.691	1.03	[0.6,1.77]	0.912
Très précaires vs. Non précaires	1.96	[1.02,3.77]	0.043	2.17	[1.09,4.29]	0.027

\* NC : Non considéré dans le modèle car colinéaire à la classification ELN

\*\* Statut EPICES : Non précaires (EPICES <30.17), précaires [30.17-48.51], très précaires (EPICES ≥48.52).



#### 4- Discussion

Dans cette étude, nous avons conduit une évaluation prospective de l'impact du statut socio-économique de patients atteints de LAM éligibles à une chimiothérapie d'induction, sur une période de 2 ans. Cette étude est la première à utiliser le score EPICES dans cette population de patients et montre un impact délétère de la précarité sur la survie globale des patients.

Une moindre survie dans la sous-cohorte des patients très précaires pourrait être expliquée par une tendance non significative pour des taux plus faibles de RC, suggérant des différences intrinsèques sur le plan des caractéristiques de la maladie. Il est probable que les expositions professionnelles ou environnementales non évaluées dans cette étude jouent un rôle. Une proportion plus élevée de patients avec une cytogénétique défavorable dans le groupe des patients très précaires supporte cette hypothèse mais la puissance statistique limitée due au faible nombre de patients dans notre étude ne permet pas d'élaborer de conclusions définitives.

De même, notre étude n'a pu mettre en évidence de corrélation avec les facteurs liés au patient, comme la fonction rénale, le niveau des cytopénies, les marqueurs de coagulation intravasculaire disséminée (données non montrées). Le rôle des comorbidités non étudiées ici, comme le diabète, l'insuffisance hépatique, la bronchopneumopathie chronique obstructive qui ont montré être corrélées au niveau socio-économique (261,273), a probablement été mitigé par les biais de sélection de notre population de patients qui devaient être aptes à recevoir des traitements intensifs.

Nos résultats doivent également être considérés dans le contexte de l'étude, qui a été conduite dans un centre de lutte contre le cancer dans un pays qui dispose d'une couverture social universelle, permettant à chaque citoyen de bénéficier d'un accès à des centres de référence, sans limitation pour des interventions thérapeutiques coûteuses, comme l'allogreffe de CSH, reflété par des taux similaires de transplantation dans les 3 groupes de précarité dans notre série. Il est à noter qu'en dépit du contexte qui aurait pu mitiger son influence sur le pronostic des patients, le niveau socio-économique conserve son impact.

L'impact négatif du score EPICES sur la survie globale a seulement été observé dans le groupe des patients très précaires (5<sup>e</sup> quintile du score EPICES) et non dans le groupe des patients précaires (4<sup>e</sup> quintile du score EPICES). Cela peut être relié au

manque de sensibilité due au nombre limité de patients dans chaque catégorie. Un échantillon de patients plus élevé aurait pu donner lieu à une forme d'effet dose-réponse, voire même un seuil critique de précarité sociale. De manière alternative, cela pourrait également être expliqué par une couverture sociale ou médicale insuffisante pour mitiger les effets d'une plus grande précarité.

Dans la LAM, seulement deux études ont évalué l'impact du niveau socio-économique chez des patients traités intensivement et ont montré des résultats contradictoires. Rodriguez et al. ont mis en évidence que ni la distance au centre de traitement, ni le revenu annuel n'avaient d'impact pronostique sur une série de 281 patients qui recevaient une chimiothérapie d'induction dans un centre américain (223). A l'inverse, une récente étude suédoise sur une large cohorte de patients traités par induction pour une LAM, démontrait qu'un niveau d'étude élevé prédisait une meilleure SG (231), ce qui était attribué à un taux d'allogreffe de CSH en RC1 plus faible dans le groupe des patients moins éduqués, confirmant des résultats préalables (274).

En cohérence avec ces résultats, mais en utilisant d'autres marqueurs de statut socio-économique, dans différentes populations de LAM et dans différents systèmes de santé, plusieurs études ont mis en évidence l'impact délétère du statut socio-économique sur la survie des patients adultes atteints de LAM. Dans ces études, le statut assurantiel (201,202,205), parfois relié à un traitement insuffisant (224), le revenu du ménage (221,222), le type d'emploi (211), le statut marital (221) étaient reliés au pronostic des patients. Des résultats contradictoires ont été apportés par d'autres études, avec une absence d'effet du niveau socio-économique selon l'adhésion à Medicaid (226) ou selon le niveau d'étude (221). L'origine ethnique a également montré être associée au pronostic de la LAM dans plusieurs études (222,228,230).

Ces divergences soulèvent la question de l'utilisation de méthodes fondées sur un seul indicateur (275) et pourraient être expliquées par des différences de systèmes de santé mais également par un biais écologique en utilisant des indices géographiques plutôt qu'une mesure individuelle de la précarité (276). En effet, la précarité est connectée à plusieurs paramètres incluant le niveau d'étude, l'emploi, l'isolement sociale, les revenus, la couverture santé ou l'accès à des centres de traitement qualifiés. Les indicateurs du statut socio-économique sont non interchangeables pour évaluer l'impact du niveau socio-économique sur les risques

liés à la santé (277), rendant faiblement comparables les résultats de ces différentes études.

A cet égard, le score EPICES présente de multiples avantages : il est reproductible, simple à utiliser, peu consommateur de temps. Il permet une évaluation multidimensionnelle du niveau socio-économique à l'échelle individuelle. Si l'effet négatif d'une très grande précarité n'est ni entièrement expliqué par un stade plus sévère au diagnostic, ni par des comorbidités ou par un accès au traitement, étant donné que la chimiothérapie et une potentielle greffe sont accessibles gratuitement ; d'autres raisons pourraient être évoquées. Les effets de la précarité peuvent être liés à l'adhérence au traitement, y compris les soins de support et l'éducation thérapeutique, mettant en évidence l'importance de la « littéracie en santé » (« health literacy ») qui pourrait modifier le pronostic des patients, indépendamment des inégalités de santé (278), comme cela a été récemment démontré chez des patients atteints de SMD (279).

## 5- Conclusion

Nos résultats soulignent l'importance d'intégrer les facteurs non biologiques dans la stratification pronostique des patients LAM et laisse suggérer que le niveau de précarité devrait être évalué dans les essais cliniques. Nos résultats montrent également la relevance du score EPICES pour évaluer le statut socio-économique. De plus, le score EPICES pourrait être utile en pratique clinique afin d'identifier les patients les plus précaires, qui pourraient bénéficier du développement d'interventions psychologiques, sociales ou financières. Des études menées à une plus grande échelle sont nécessaires afin de confirmer nos résultats et de comprendre le rôle de chaque déterminant de la précarité sur le pronostic des patients atteints de LAM.

### **Déclaration de conflit d'intérêt**

F Eisinger a reçu des honoraires de Roche, MSD France, Génome Québec.

Cette recherche n'a pas reçu de subvention spécifique par des organismes de financement dans les secteurs public, commercial ou à but non-lucratif.

## Remerciements

A.C.L.F. a traité les patients, collecté et interprété les données, et rédigé le manuscrit. E.D.I, J.R., A.C., L.C., M.S. ont traité les patients. J.M. a participé au design de l'étude et révisé le manuscrit. F.E. a conçu le design de l'étude, a interprété les données et a révisé le manuscrit. P.S and J.M.B. ont analysé les données. N.V. a conçu le design de l'étude, a traité les patients, interprété les résultats et rédigé le manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

## Références

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016 May 19;127(20):2391–405.
2. Bennett JM, Catovsky D, Daniel M-T, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick HR, et al. Proposals for the Classification of the Acute Leukaemias French-American-British (FAB) Co-operative Group. *British Journal of Haematology*. 1976;33(4):451–8.
3. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017 Jan 26;129(4):424–47.
4. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 Dec;25(4):419–25.
5. O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jul;15(7):926–57.
6. Arber DA, Borowitz MJ, Cessna M, Ezzell J, Foucar K, Hasserjian RP, et al. Initial Diagnostic Workup of Acute Leukemia: Guideline From the College of American Pathologists and the American Society of Hematology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2017 Oct;141(10):1342–93.
7. Grimwade D, Ivey A, Huntly BJP. Molecular landscape of acute myeloid leukemia in younger adults and its clinical relevance. *Blood*. 2016 Jan 7;127(1):29–41.
8. Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, Fernandez H, Sun Z, Racevskis J, et al. Prognostic Relevance of Integrated Genetic Profiling in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2012 Mar 22;366(12):1079–89.
9. Gruszka AM, Valli D, Alcalay M. Understanding the molecular basis of acute myeloid leukemias: where are we now? *Int J Hematol Oncol*. 2017 Jun;6(2):43–53.
10. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002 Sep 1;100(5):1532–42.
11. Meyer SC, Levine RL. Translational implications of somatic genomics in acute myeloid leukaemia. *The Lancet Oncology*. 2014 Aug 1;15(9):e382–94.

12. Kico JM, Spencer DH, Miller CA, Griffith M, Lamprecht TL, O’Laughlin M, et al. Functional heterogeneity of genetically defined subclones in acute myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2014 Mar 17;25(3):379–92.
13. Anderson K, Lutz C, van Delft FW, Bateman CM, Guo Y, Colman SM, et al. Genetic variegation of clonal architecture and propagating cells in leukaemia. *Nature*. 2011 Jan 20;469(7330):356–61.
14. Cancer Genome Atlas Research Network. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013 May 30;368(22):2059–74.
15. Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, et al. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol*. 2005 Mar;128(6):797–804.
16. University of Chicago Hematopoietic Malignancies Cancer Risk Team. How I diagnose and manage individuals at risk for inherited myeloid malignancies. *Blood*. 2016 06;128(14):1800–13.
17. Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. *Blood*. 2017 27;130(4):424–32.
18. Granfeldt Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva IH, et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3641–9.
19. Hulegårdh E, Nilsson C, Lazarevic V, Garelius H, Antunovic P, Rangert Derolf Å, et al. Characterization and prognostic features of secondary acute myeloid leukemia in a population-based setting: a report from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Am J Hematol*. 2015 Mar;90(3):208–14.
20. McNerney ME, Godley LA, Le Beau MM. Therapy-related myeloid neoplasms: when genetics and environment collide. *Nat Rev Cancer*. 2017 24;17(9):513–27.
21. Morton LM, Dores GM, Tucker MA, Kim CJ, Onel K, Gilbert ES, et al. Evolving risk of therapy-related acute myeloid leukemia following cancer chemotherapy among adults in the United States, 1975–2008. *Blood*. 2013 Apr 11;121(15):2996–3004.
22. Wong TN, Ramsingh G, Young AL, Miller CA, Touma W, Welch JS, et al. Role of TP53 mutations in the origin and evolution of therapy-related acute myeloid leukaemia. *Nature*. 2015 Feb 26;518(7540):552–5.
23. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2015 Jul 2;126(1):9–16.
24. Ok CY, Patel KP, Garcia-Manero G, Routbort MJ, Peng J, Tang G, et al. TP53 mutation characteristics in therapy-related myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia is similar to de novo diseases. *J Hematol Oncol*. 2015 May 8;8:45.
25. Zink F, Stacey SN, Norddahl GL, Frigge ML, Magnusson OT, Jonsdottir I, et al. Clonal hematopoiesis, with and without candidate driver mutations, is common in the elderly. *Blood*. 2017 10;130(6):742–52.
26. Young AL, Tong RS, Birmann BM, Druley TE. Clonal haematopoiesis and risk of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2019 Apr 19;

27. Abelson S, Collord G, Ng SWK, Weissbrod O, Mendelson Cohen N, Niemeyer E, et al. Prediction of acute myeloid leukaemia risk in healthy individuals. *Nature*. 2018;559(7714):400–4.
28. Le Guyader-Peyrou S, Orazio S, Dejardin O, Maynadié M, Troussard X, Monnereau A. Factors related to the relative survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma in a population-based study in France: does socio-economic status have a role? *Haematologica*. 2017 Mar;102(3):584–92.
29. MONNEREAU A, BOSSARD N, TROUSSARD X, BELOT A, BINDER FOUCARD F, MAYNADIE M, et al. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 2 : hémopathies malignes. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2013.
30. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010 Nov 11;116(19):3724–34.
31. Nagel G, Weber D, Fromm E, Erhardt S, Lübbert M, Fiedler W, et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). *Ann Hematol*. 2017;96(12):1993–2003.
32. Haute Autorité de Santé - ALD n° 30 - Leucémie aiguë de l'adulte [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1216166/fr/ald-n-30-leucemie-aigue-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1216166/fr/ald-n-30-leucemie-aigue-de-l-adulte)
33. Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother*. 2018 Dec 1;73(12):3221–30.
34. Sanz MA, Lo Coco F, Martín G, Avisati G, Rayón C, Barbui T, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PTHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood*. 2000 Aug 15;96(4):1247–53.
35. Adès L, Thomas X, Bresler AG, Raffoux E, Spertini O, Vey N, et al. Arsenic trioxide is required in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Analysis of a randomized trial (APL 2006) by the French Belgian Swiss APL group. *Haematologica*. 2018 Dec;103(12):2033–9.
36. Lo-Coco F, Avisati G, Vignetti M, Thiede C, Orlando SM, Iacobelli S, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2013 Jul 11;369(2):111–21.
37. Burnett AK, Russell NH, Hills RK, Bowen D, Kell J, Knapper S, et al. Arsenic trioxide and all-trans retinoic acid treatment for acute promyelocytic leukaemia in all risk groups (AML17): results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Oct 1;16(13):1295–305.
38. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1249–59.
39. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med*. 1994 Oct 6;331(14):896–903.

40. Pigneux A, Harousseau J-L, Witz F, Sauvezie M, Bene M-C, Luquet I, et al. Addition of lomustine to idarubicin and cytarabine improves the outcome of elderly patients with de novo acute myeloid leukemia: a report from the GOELAMS. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3028–34.
41. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009 Jun 10;301(22):2349–61.
42. Østgård LSG, Lund JL, Nørgaard JM, Nørgaard M, Medeiros BC, Nielsen B, et al. Impact of Allogeneic Stem Cell Transplantation in First Complete Remission in Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(2):314–23.
43. Mawad R, Gooley TA, Sandhu V, Lionberger J, Scott B, Sandmaier BM, et al. Frequency of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Among Patients With High- or Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3883–8.
44. Yan C-H, Liu D-H, Liu K-Y, Xu L-P, Liu Y-R, Chen H, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Apr 5;119(14):3256–62.
45. Craddock C, Jilani N, Siddique S, Yap C, Khan J, Nagra S, et al. Tolerability and Clinical Activity of Post-Transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia Treated on the RICAZA Trial. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2016 Feb 1;22(2):385–90.
46. Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, Bazarbachi A. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015 May;15(5):298–302.
47. Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, Laumann K, Geyer S, Bloomfield CD, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):454–64.
48. Haute Autorité de Santé - RYDAPT (midostaurine), inhibiteur de tyrosine kinase [Internet]. [cited 2019 Apr 23]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2862069/fr/rydapt-midostaurine-inhibiteur-de-tyrosine-kinase](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2862069/fr/rydapt-midostaurine-inhibiteur-de-tyrosine-kinase)
49. Haute Autorité de Santé - VYXEOS [Internet]. [cited 2019 Apr 23]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2910492/fr/vyxeos](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2910492/fr/vyxeos)
50. Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2018 Sep 10;36(26):2684–92.
51. Talati C, Sweet K. Recently approved therapies in acute myeloid leukemia: A complex treatment landscape. *Leuk Res*. 2018;73:58–66.
52. Creutzig U, Kaspers GJL. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3432–3.
53. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Büchner T, Willman CL, Estey EH, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response

Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15;21(24):4642–9.

54. Øvlisen AK, Oest A, Bendtsen MD, Bæch J, Johansen P, Lynggaard LS, et al. Stringent or nonstringent complete remission and prognosis in acute myeloid leukemia: a Danish population-based study. *Blood Adv*. 2018 13;2(5):559–64.
55. Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, Béné M-C, Buccisano F, Cloos J, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: consensus document from ELN MRD Working Party. *Blood*. 2018 Jan 1;blood-2017-09-801498.
56. Grimwade D, Freeman SD. Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for 'prime time'? *Blood*. 2014 Nov 27;124(23):3345–55.
57. Taksin A-L, Legrand O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia*. 2007 Jan;21(1):66–71.
58. Haute Autorité de Santé - MYLOTARG [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2963343/fr/mylotarg](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2963343/fr/mylotarg)
59. IDHIFA 50 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/IDHIFA-50-mg-comprime-nbsp>
60. IVOSIDENIB 250 mg, comprimé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Referentiel-des-ATU-nominatives/Referentiel-des-ATU-nominatives/IVOSIDENIB-250-mg-comprime>
61. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Apr 24]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih-gov.gate2.inist.fr/pubmed/15632409>
62. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):7–17.
63. Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 1;25(31):4938–45.
64. Curti A, Ruggeri L, Parisi S, Bontadini A, Dan E, Motta MR, et al. Larger Size of Donor Alloreactive NK Cell Repertoire Correlates with Better Response to NK Cell Immunotherapy in Elderly Acute Myeloid Leukemia Patients. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 15;22(8):1914–21.
65. Kunzmann V, Smetak M, Kimmel B, Weigang-Koehler K, Goebeler M, Birkmann J, et al. Tumor-promoting Versus Tumor-antagonizing Roles of  $\gamma\delta$  T Cells in Cancer Immunotherapy: Results From a Prospective Phase I/II Trial. *Journal of Immunotherapy*. 2012 Mar;35(2):205.



66. Masarova L, Kantarjian H, Garcia-Mannero G, Ravandi F, Sharma P, Daver N. Harnessing the Immune System Against Leukemia: Monoclonal Antibodies and Checkpoint Strategies for AML. *Adv Exp Med Biol.* 2017;995:73–95.
67. Lichtenegger FS, Deiser K, Rothe M, Schnorfeil FM, Krupka C, Augsberger C, et al. Induction of Antigen-Specific T-Cell Responses through Dendritic Cell Vaccination in AML: Results of a Phase I/II Trial and Ex Vivo Enhancement By Checkpoint Blockade. *Blood.* 2016 Dec 2;128(22):764–764.
68. Wang Q, Wang Y, Lv H, Han Q, Fan H, Guo B, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia. *Mol Ther.* 2015 Jan;23(1):184–91.
69. Nikiforow S, Werner L, Murad J, Jacobs M, Johnston L, Patches S, et al. Safety Data from a First-in-Human Phase 1 Trial of NKG2D Chimeric Antigen Receptor-T Cells in AML/MDS and Multiple Myeloma. *Blood.* 2016 Dec 2;128(22):4052–4052.
70. Mehta RS, Rezvani K. Chimeric Antigen Receptor Expressing Natural Killer Cells for the Immunotherapy of Cancer. *Front Immunol* [Internet]. 2018 Feb 15 [cited 2019 Apr 23];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5818392/>
71. Majhail NS. Long Term Complications After Hematopoietic Cell Transplantation. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 2017 Dec;10(4):220–7.
72. Percival M-EM, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA. Improvements in the early death rate in 9,380 acute myeloid leukemia patients following initial therapy: a SEER database analysis. *Cancer.* 2015 Jun 15;121(12):2004–12.
73. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, Hagberg O, Höglund M. Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood.* 2012 Apr 26;119(17):3890–9.
74. Derolf AR, Kristinsson SY, Andersson TM-L, Landgren O, Dickman PW, Björkholm M. Improved patient survival for acute myeloid leukemia: a population-based study of 9729 patients diagnosed in Sweden between 1973 and 2005. *Blood.* 2009 Apr 16;113(16):3666–72.
75. Acute Myeloid Leukemia - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2019 Jan 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
76. Metzeler KH, Becker H, Maharry K, Radmacher MD, Kohlschmidt J, Mrózek K, et al. ASXL1 mutations identify a high-risk subgroup of older patients with primary cytogenetically normal AML within the ELN Favorable genetic category. *Blood.* 2011 Dec 22;118(26):6920–9.
77. Kohlmann A, Nadarajah N, Alpermann T, Grossmann V, Schindela S, Dicker F, et al. Monitoring of residual disease by next-generation deep-sequencing of RUNX1 mutations can identify acute myeloid leukemia patients with resistant disease. *Leukemia.* 2014 Jan;28(1):129–37.
78. Rucker FG, Schlenk RF, Bullinger L, Kayser S, Teleanu V, Kett H, et al. TP53 alterations in acute myeloid leukemia with complex karyotype correlate with specific copy number alterations, monosomal karyotype, and dismal outcome. *Blood.* 2012 Mar 1;119(9):2114–21.
79. Harada Y, Nagata Y, Kihara R, Ishikawa Y, Asou N, Ohtake S, et al. Prognostic analysis according to the 2017 ELN risk stratification by genetics in adult acute myeloid leukemia patients treated in the Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) AML201 study. *Leukemia Research.* 2018 Mar 1;66:20–7.

80. Boddu PC, Kadia TM, Garcia-Manero G, Cortes J, Alfayez M, Borthakur G, et al. Validation of the 2017 European LeukemiaNet classification for acute myeloid leukemia with NPM1 and FLT3-internal tandem duplication genotypes. *Cancer*. 2019;125(7):1091–100.
81. Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002 Dec 15;100(13):4325–36.
82. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000 Dec 15;96(13):4075–83.
83. Coombs CC, Tavakkoli M, Tallman MS. Acute promyelocytic leukemia: where did we start, where are we now, and the future. *Blood Cancer J*. 2015 Apr 17;5:e304.
84. Colombo E, Marine J-C, Danovi D, Falini B, Pelicci PG. Nucleophosmin regulates the stability and transcriptional activity of p53. *Nat Cell Biol*. 2002 Jul;4(7):529–33.
85. Kurki S, Peltonen K, Latonen L, Kiviharju TM, Ojala PM, Meek D, et al. Nucleolar protein NPM interacts with HDM2 and protects tumor suppressor protein p53 from HDM2-mediated degradation. *Cancer Cell*. 2004 May;5(5):465–75.
86. Itahana K, Bhat KP, Jin A, Itahana Y, Hawke D, Kobayashi R, et al. Tumor suppressor ARF degrades B23, a nucleolar protein involved in ribosome biogenesis and cell proliferation. *Mol Cell*. 2003 Nov;12(5):1151–64.
87. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2006 May 15;107(10):4011–20.
88. Schnittger S, Schoch C, Kern W, Mecucci C, Tschulik C, Martelli MF, et al. Nucleophosmin gene mutations are predictors of favorable prognosis in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3733–9.
89. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008 May 1;358(18):1909–18.
90. Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, Scholl C, Rucker FG, Corbacioglu A, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations. *Blood*. 2005 Dec 1;106(12):3740–6.
91. Falini B, Nicoletti I, Martelli MF, Mecucci C. Acute myeloid leukemia carrying cytoplasmic/mutated nucleophosmin (NPMc+ AML): biologic and clinical features. *Blood*. 2007 Feb 1;109(3):874–85.
92. Green CL, Koo KK, Hills RK, Burnett AK, Linch DC, Gale RE. Prognostic significance of CEBPA mutations in a large cohort of younger adult patients with acute myeloid leukemia: impact of double CEBPA mutations and the interaction with FLT3 and NPM1 mutations. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 1;28(16):2739–47.

93. Masuda S. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia: impact on low-risk patients with CEBPA mutations. *J Clin Oncol*. 2011 Dec 1;29(34):4592–3; author reply 4593-4594.
94. Whitman SP, Archer KJ, Feng L, Baldus C, Becknell B, Carlson BD, et al. Absence of the wild-type allele predicts poor prognosis in adult de novo acute myeloid leukemia with normal cytogenetics and the internal tandem duplication of FLT3: a cancer and leukemia group B study. *Cancer Res*. 2001 Oct 1;61(19):7233–9.
95. Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001 Sep 15;98(6):1752–9.
96. Santos FPS, Jones D, Qiao W, Cortes JE, Ravandi F, Estey EE, et al. Prognostic value of FLT3 mutations among different cytogenetic subgroups in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011 May 15;117(10):2145–55.
97. Whitman SP, Maharry K, Radmacher MD, Becker H, Mrózek K, Margeson D, et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3622–6.
98. Whitman SP, Ruppert AS, Radmacher MD, Mrózek K, Paschka P, Langer C, et al. FLT3 D835/I836 mutations are associated with poor disease-free survival and a distinct gene-expression signature among younger adults with de novo cytogenetically normal acute myeloid leukemia lacking FLT3 internal tandem duplications. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1552–9.
99. Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, Grauman PV, Shareef S, Allen SL, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. *Blood*. 2015 Feb 26;125(9):1367–76.
100. Gelsi-Boyer V, Brecqueville M, Devillier R, Murati A, Mozziconacci M-J, Birnbaum D. Mutations in ASXL1 are associated with poor prognosis across the spectrum of malignant myeloid diseases. *J Hematol Oncol*. 2012 Mar 21;5:12.
101. Bowen D, Groves MJ, Burnett AK, Patel Y, Allen C, Green C, et al. TP53 gene mutation is frequent in patients with acute myeloid leukemia and complex karyotype, and is associated with very poor prognosis. *Leukemia*. 2009 Jan;23(1):203–6.
102. Gaidzik VI, Teleanu V, Papaemmanuil E, Weber D, Paschka P, Hahn J, et al. RUNX1 mutations in acute myeloid leukemia are associated with distinct clinico-pathologic and genetic features. *Leukemia*. 2016;30(11):2282.
103. Greif PA, Konstandin NP, Metzeler KH, Herold T, Pasalic Z, Ksienzyk B, et al. RUNX1 mutations in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are associated with a poor prognosis and up-regulation of lymphoid genes. *Haematologica*. 2012 Dec;97(12):1909–15.
104. Short NJ, Rytting ME, Cortes JE. Acute myeloid leukaemia. *The Lancet*. 2018 Aug 18;392(10147):593–606.

105. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, Mrózek K, Chen H, Kittles RA, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult acute myeloid leukemia with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3904–11.
106. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, Nadali G, Elice F, Ripamonti CB, et al. Prognostic impact of c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3463–8.
107. Weissmann S, Alpermann T, Grossmann V, Kowarsch A, Nadarajah N, Eder C, et al. Landscape of TET2 mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012 May;26(5):934–42.
108. Shivarov V, Gueorguieva R, Stoimenov A, Tiu R. DNMT3A mutation is a poor prognosis biomarker in AML: results of a meta-analysis of 4500 AML patients. *Leuk Res*. 2013 Nov;37(11):1445–50.
109. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2209–21.
110. Grossmann V, Haferlach C, Nadarajah N, Fasan A, Weissmann S, Roller A, et al. CEBPA double-mutated acute myeloid leukaemia harbours concomitant molecular mutations in 76.8% of cases with TET2 and GATA2 alterations impacting prognosis. *Br J Haematol*. 2013 Jun;161(5):649–58.
111. McCurdy SR, Levis MJ. Emerging molecular predictive and prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2017 Nov 2;0(0):1–19.
112. Salehzadeh S, Guerrini F, Pizzano U, Grassi S, Ciabatti E, Iovino L, et al. The assessment of minimal residual disease versus that of somatic mutations for predicting the outcome of acute myeloid leukemia patients. *Cancer Cell Int*. 2019;19:83.
113. Eisfeld A-K, Kohlschmidt J, Mrózek K, Blachly JS, Walker CJ, Nicolet D, et al. Mutation patterns identify adult patients with de novo acute myeloid leukemia aged 60 years or older who respond favorably to standard chemotherapy: an analysis of Alliance studies. *Leukemia*. 2018 Jun;32(6):1338–48.
114. Pemovska T, Kontro M, Yadav B, Edgren H, Eldfors S, Sz wajda A, et al. Individualized systems medicine strategy to tailor treatments for patients with chemorefractory acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. 2013 Dec;3(12):1416–29.
115. Shimamoto T, Ohyashiki JH, Ohyashiki K. Methylation of p15(INK4b) and E-cadherin genes is independently correlated with poor prognosis in acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2005 Jun;29(6):653–9.
116. Ohgami RS, Ma L, Ren L, Weinberg OK, Seetharam M, Gotlib JR, et al. DNA methylation analysis of ALOX12 and GSTM1 in acute myeloid leukaemia identifies prognostically significant groups. *Br J Haematol*. 2012 Oct;159(2):182–90.
117. Li Q, Kopecky KJ, Mohan A, Willman CL, Appelbaum FR, Weick JK, et al. Estrogen receptor methylation is associated with improved survival in adult acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 1999 May;5(5):1077–84.
118. Lin T-C, Hou H-A, Chou W-C, Ou D-L, Yu S-L, Tien H-F, et al. CEBPA methylation as a prognostic biomarker in patients with de novo acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):32–40.

119. Müller-Tidow C, Klein H-U, Hascher A, Isken F, Tickenbrock L, Thoennissen N, et al. Profiling of histone H3 lysine 9 trimethylation levels predicts transcription factor activity and survival in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010 Nov 4;116(18):3564–71.
120. Deneberg S, Guardiola P, Lennartsson A, Qu Y, Gaidzik V, Blanchet O, et al. Prognostic DNA methylation patterns in cytogenetically normal acute myeloid leukemia are predefined by stem cell chromatin marks. *Blood*. 2011 Nov 17;118(20):5573–82.
121. Deneberg S, Grövdal M, Karimi M, Jansson M, Nahi H, Corbacioglu A, et al. Gene-specific and global methylation patterns predict outcome in patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2010 May;24(5):932–41.
122. Walter RB, Othus M, Borthakur G, Ravandi F, Cortes JE, Pierce SA, et al. Prediction of Early Death After Induction Therapy for Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia With Pretreatment Risk Scores: A Novel Paradigm for Treatment Assignment. *J Clin Oncol*. 2011 Nov 20;29(33):4417–24.
123. Kayastha N, Wolf S, Locke SC, Samsa GP, El-Jawahri A, LeBlanc TW. The Impact of Remission Status on Patients' Experiences with Acute Myeloid Leukemia (AML): An Exploratory Analysis of Longitudinal Patient-Reported Outcomes Data. *Support Care Cancer*. 2018 May;26(5):1437–45.
124. Vardiman J, Hyjek E. World health organization classification, evaluation, and genetics of the myeloproliferative neoplasm variants. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:250–6.
125. Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, Seo K, Ma L, Merker JD, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system. *Blood*. 2009 Feb 26;113(9):1906–8.
126. Xu X-Q, Wang J-M, Gao L, Qiu H-Y, Chen L, Jia L, et al. Characteristics of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: A retrospective analysis in a cohort of Chinese patients. *American Journal of Hematology*. 2014;89(9):874–81.
127. Devillier R, Gelsi-Boyer V, Murati A, Prebet T, Rey J, Etienne A, et al. Prognostic significance of myelodysplasia-related changes according to the WHO classification among ELN-intermediate-risk AML patients. *Am J Hematol*. 2015 Jan;90(1):E22-24.
128. Kayser S, Döhner K, Krauter J, Köhne C-H, Horst HA, Held G, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML. *Blood*. 2011 Feb 17;117(7):2137–45.
129. Borthakur G, Lin E, Jain N, Estey EE, Cortes JE, O'Brien S, et al. Survival Is Poorer in Patients With Secondary Core-binding Factor Acute Myelogenous Leukemia Compared With De Novo Core-binding Factor Leukemia. *Cancer*. 2009 Jul 15;115(14):3217–21.
130. Tsimberidou A-M, Kantarjian HM, Wen S, O'Brien S, Cortes J, Wierda WG, et al. The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients. *Clin Cancer Res*. 2008 Feb 1;14(3):721–30.
131. Büchner T, Berdel WE, Haferlach C, Haferlach T, Schnittger S, Müller-Tidow C, et al. Age-related risk profile and chemotherapy dose response in acute myeloid leukemia: a study by the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):61–9.

132. Chen C-C, Yang C-F, Yang M-H, Lee K-D, Kwang W-K, You J-Y, et al. Pretreatment prognostic factors and treatment outcome in elderly patients with de novo acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2005 Aug;16(8):1366–73.
133. Keating MJ, Smith TL, Gehan EA, McCredie KB, Bodey GP, Spitzer G, et al. Factors related to length of complete remission in adult acute leukemia. *Cancer*. 1980 Apr 15;45(8):2017–29.
134. Shihadeh F, Reed V, Faderl S, Medeiros LJ, Mazloom A, Hadziahmetovic M, et al. Cytogenetic profile of patients with acute myeloid leukemia and central nervous system disease. *Cancer*. 2012 Jan 1;118(1):112–7.
135. Rozovski U, Ohanian M, Ravandi F, Garcia-Manero G, Faderl S, Pierce S, et al. Incidence of and risk factors for acute myeloid leukemia involvement of the central nervous system. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1392–7.
136. Alakel N, Stölzel F, Mohr B, Kramer M, Oelschlägel U, Röllig C, et al. Symptomatic central nervous system involvement in adult patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Manag Res*. 2017 Mar 29;9:97–102.
137. Lapidot T, Sirard C, Vormoor J, Murdoch B, Hoang T, Caceres-Cortes J, et al. A cell initiating human acute myeloid leukaemia after transplantation into SCID mice. *Nature*. 1994 Feb 17;367(6464):645–8.
138. van Rhenen A, Feller N, Kelder A, Westra AH, Rombouts E, Zweegman S, et al. High stem cell frequency in acute myeloid leukemia at diagnosis predicts high minimal residual disease and poor survival. *Clin Cancer Res*. 2005 Sep 15;11(18):6520–7.
139. Terwijn M, Zeijlemaker W, Kelder A, Rutten AP, Snel AN, Scholten WJ, et al. Leukemic stem cell frequency: a strong biomarker for clinical outcome in acute myeloid leukemia. *PLoS ONE*. 2014;9(9):e107587.
140. Meads MB, Gatenby RA, Dalton WS. Environment-mediated drug resistance: a major contributor to minimal residual disease. *Nat Rev Cancer*. 2009 Sep;9(9):665–74.
141. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*. 2002 Nov;3(11):991–8.
142. Gentles AJ, Newman AM, Liu CL, Bratman SV, Feng W, Kim D, et al. The prognostic landscape of genes and infiltrating immune cells across human cancers. *Nat Med*. 2015 Aug;21(8):938–45.
143. Ismail MM, Abdulateef NAB. Bone marrow T-cell percentage: A novel prognostic indicator in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. 2017 Apr;105(4):453–64.
144. Chen X, Liu S, Wang L, Zhang W, Ji Y, Ma X. Clinical significance of B7-H1 (PD-L1) expression in human acute leukemia. *Cancer Biol Ther*. 2008 May;7(5):622–7.
145. Shenghui Z, Yixiang H, Jianbo W, Kang Y, Laixi B, Yan Z, et al. Elevated frequencies of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> CD127<sup>lo</sup> regulatory T cells is associated to poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Int J Cancer*. 2011 Sep 15;129(6):1373–81.
146. Szczepanski MJ, Szajnik M, Czystowska M, Mandapathil M, Strauss L, Welsh A, et al. Increased frequency and suppression by regulatory T cells in patients with acute myelogenous leukemia. *Clin Cancer Res*. 2009 May 15;15(10):3325–32.

147. Mussai F, De Santo C, Abu-Dayyeh I, Booth S, Quek L, McEwen-Smith RM, et al. Acute myeloid leukemia creates an arginase-dependent immunosuppressive microenvironment. *Blood*. 2013 Aug 1;122(5):749–58.
148. Fukuno K, Hara T, Tsurumi H, Shibata Y, Mabuchi R, Nakamura N, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in leukemic cells indicates an unfavorable prognosis in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. *Leuk Lymphoma*. 2015 May;56(5):1398–405.
149. Al-Matary YS, Botezatu L, Opalka B, Hönes JM, Lams RF, Thivakaran A, et al. Acute myeloid leukemia cells polarize macrophages towards a leukemia supporting state in a Growth factor independence 1 dependent manner. *Haematologica*. 2016;101(10):1216–27.
150. Godder KT, Henslee-Downey PJ, Mehta J, Park BS, Chiang K-Y, Abhyankar S, et al. Long term disease-free survival in acute leukemia patients recovering with increased gammadelta T cells after partially mismatched related donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jun;39(12):751–7.
151. Chretien A-S, Fauriat C, Orlanducci F, Rey J, Borg GB, Gautherot E, et al. NKp30 expression is a prognostic immune biomarker for stratification of patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia. *Oncotarget*. 2017 Jul 25;8(30):49548–63.
152. Chretien A-S, Devillier R, Fauriat C, Orlanducci F, Harbi S, Le Roy A, et al. NKp46 expression on NK cells as a prognostic and predictive biomarker for response to allo-SCT in patients with AML. *Oncoimmunology*. 2017;6(12):e1307491.
153. Chen Y-B, Ren S-M, Li S-D, Du Z. Prognostic significance of osteopontin in acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2017 Aug;7(2):275–80.
154. Spoo AC, Lübbert M, Wierda WG, Burger JA. CXCR4 is a prognostic marker in acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2007 Jan 15;109(2):786–91.
155. Tavernier-Tardy E, Cornillon J, Campos L, Flandrin P, Duval A, Nadal N, et al. Prognostic value of CXCR4 and FAK expression in acute myelogenous leukemia. *Leuk Res*. 2009 Jun;33(6):764–8.
156. Othus M, Kantarjian H, Petersdorf S, Ravandi F, Godwin J, Cortes J, et al. Declining rates of treatment-related mortality in patients with newly diagnosed AML given ‘intense’ induction regimens: a report from SWOG and MD Anderson. *Leukemia*. 2014 Feb;28(2):289–92.
157. Chen X, Xie H, Wood BL, Walter RB, Pagel JM, Becker PS, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 Apr 10;33(11):1258–64.
158. Araki D, Wood BL, Othus M, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease–Based Definition of Complete Remission? *J Clin Oncol*. 2016 Feb 1;34(4):329–36.
159. Boddu P, Jorgensen J, Kantarjian H, Borthakur G, Kadia T, Daver N, et al. Achievement of a negative minimal residual disease state after hypomethylating agent therapy in older patients with AML reduces the risk of relapse. *Leukemia*. 2018;32(1):241–4.
160. Cilloni D, Renneville A, Hermitte F, Hills RK, Daly S, Jovanovic JV, et al. Real-time quantitative polymerase chain reaction detection of minimal residual disease by standardized WT1 assay to

- enhance risk stratification in acute myeloid leukemia: a European LeukemiaNet study. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 1;27(31):5195–201.
161. Behl D, Porrata LF, Markovic SN, Letendre L, Pruthi RK, Hook CC, et al. Absolute lymphocyte count recovery after induction chemotherapy predicts superior survival in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2006 Jan;20(1):29–34.
162. Arellano M, Pakkala S, Langston A, Tighiouart M, Pan L, Chen Z, et al. Early clearance of peripheral blood blasts predicts response to induction chemotherapy in acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2012 Nov 1;118(21):5278–82.
163. Lacombe F, Arnoulet C, Maynadié M, Lippert E, Luquet I, Pigneux A, et al. Early clearance of peripheral blasts measured by flow cytometry during the first week of AML induction therapy as a new independent prognostic factor: a GOELAMS study. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):350–7.
164. Masson E. Stratégies préventives et thérapeutiques de la rechute après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Internet]. EM-Consulte. [cited 2019 May 9]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1184674/article/strategies-preventives-et-therapeutiques-de-la-rec>
165. Ho G, Wun T, Muffly L, Li Q, Brunson A, Rosenberg AS, et al. Decreased early mortality associated with the treatment of acute myeloid leukemia at National Cancer Institute-designated cancer centers in California. *Cancer*. 2018;124(9):1938–45.
166. Giri S, Pathak R, Aryal MR, Karmacharya P, Bhatt VR, Martin MG. Impact of hospital volume on outcomes of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia: a matched cohort study. *Blood*. 2015 May 21;125(21):3359–60.
167. Billingsley KG, Morris AM, Dominitz JA, Matthews B, Dobie S, Barlow W, et al. Surgeon and hospital characteristics as predictors of major adverse outcomes following colon cancer surgery: understanding the volume-outcome relationship. *Arch Surg*. 2007 Jan;142(1):23–31; discussion 32.
168. Aiken L, Kesselring A, Schubert M. [Job satisfaction and treatment outcomes. Support is vital for nursing quality]. *Krankenpfl Soins Infirm*. 2003;96(5):10–2, 62–3.
169. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, Slovak ML, Willman CL, Godwin JE, et al. Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006 May 1;107(9):3481–5.
170. Medeiros BC, Satram-Hoang S, Hurst D, Hoang KQ, Momin F, Reyes C. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. *Ann Hematol*. 2015;94(7):1127–38.
171. Tawfik B, Pardee TS, Isom S, Sliesoraitis S, Winter A, Lawrence J, et al. Comorbidity, age, and mortality among adults treated intensively for acute myeloid leukemia (AML). *J Geriatr Oncol*. 2016 Jan;7(1):24–31.
172. Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M-J, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2007 Apr 1;109(7):1376–83.



173. Elliot K, Tooze JA, Geller R, Powell BL, Pardee TS, Ritchie E, et al. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res*. 2014 Oct;38(10):1184–90.
174. Hshieh TT, Jung WF, Grande LJ, Chen J, Stone RM, Soiffer RJ, et al. Prevalence of Cognitive Impairment and Association With Survival Among Older Patients With Hematologic Cancers. *JAMA Oncol*. 2018 May 1;4(5):686–93.
175. Klepin HD, Geiger AM, Tooze JA, Kritchevsky SB, Williamson JD, Pardee TS, et al. Geriatric assessment predicts survival for older adults receiving induction chemotherapy for acute myelogenous leukemia. *Blood*. 2013 May 23;121(21):4287–94.
176. Sherman AE, Motyckova G, Fega KR, Deangelo DJ, Abel GA, Steensma D, et al. Geriatric assessment in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective study of associated treatment and outcomes. *Leuk Res*. 2013 Sep;37(9):998–1003.
177. Wedding U, Röhrig B, Klippstein A, Fricke H-J, Sayer HG, Höffken K. Impairment in functional status and survival in patients with acute myeloid leukaemia. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2006 Oct;132(10):665–71.
178. Muffly LS, Kocherginsky M, Stock W, Chu Q, Bishop MR, Godley LA, et al. Geriatric assessment to predict survival in older allogeneic hematopoietic cell transplantation recipients. *Haematologica*. 2014 Aug;99(8):1373–9.
179. Rosko A, Artz A. Aging: Treating the Older Patient. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):193–200.
180. Ofran Y, Tallman MS, Rowe JM. How I treat acute myeloid leukemia presenting with preexisting comorbidities. *Blood*. 2016 Jul 28;128(4):488–96.
181. Todaro MC, Oreto L, Qamar R, Paterick TE, Carerj S, Khandheria BK. Cardioncology: state of the heart. *Int J Cardiol*. 2013 Sep 30;168(2):680–7.
182. Barrett-Lee PJ, Dixon JM, Farrell C, Jones A, Leonard R, Murray N, et al. Expert opinion on the use of anthracyclines in patients with advanced breast cancer at cardiac risk. *Ann Oncol*. 2009 May;20(5):816–27.
183. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct 15;106(8):2912–9.
184. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood*. 2004 Aug 15;104(4):961–8.
185. Khalil MMI, Lipton JH, Atenafu EG, Gupta V, Kim DD, Kuruvilla J, et al. Impact of comorbidities constituting the hematopoietic cell transplant (HCT)-comorbidity index on the outcome of patients undergoing allogeneic HCT for acute myeloid leukemia. *European Journal of Haematology*. 2018;100(2):198–205.
186. Kongtim P, Parmar S, Milton DR, Perez JMR, Rondon G, Chen J, et al. Impact of a novel prognostic model, hematopoietic cell transplant-composite risk (HCT-CR), on allogeneic transplant

outcomes in patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Sep 26;

187. Sorror ML, Storer BE, Fathi AT, Gerds AT, Medeiros BC, Shami P, et al. Development and Validation of a Novel Acute Myeloid Leukemia-Composite Model to Estimate Risks of Mortality. *JAMA Oncol*. 2017 01;3(12):1675–82.
188. Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol*. 2006 Jan;17(1):5–19.
189. Ellis L, Canchola AJ, Spiegel D, Ladabaum U, Haile R, Gomez SL. Racial and Ethnic Disparities in Cancer Survival: The Contribution of Tumor, Sociodemographic, Institutional, and Neighborhood Characteristics. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):25–33.
190. Kwak M, Kim C. Disparities by Age, Sex, Tumor Stage, Diagnosis Path, and Area-level Socioeconomic Status in Survival Time for Major Cancers: Results from the Busan Cancer Registry. *J Korean Med Sci*. 2017 Dec;32(12):1974–83.
191. Hagedoorn P, Vandenheede H, Vanthomme K, Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: A multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011. *Int J Cancer*. 2018 01;142(1):23–35.
192. Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):222–31.
193. Kweon S-S, Kim M-G, Kang M-R, Shin M-H, Choi J-S. Difference of stage at cancer diagnosis by socioeconomic status for four target cancers of the National Cancer Screening Program in Korea: Results from the Gwangju and Jeonnam cancer registries. *J Epidemiol*. 2017 Jul;27(7):299–304.
194. Schwartz KL, Crossley-May H, Vigneau FD, Brown K, Banerjee M. Race, socioeconomic status and stage at diagnosis for five common malignancies. *Cancer Causes Control*. 2003 Oct 1;14(8):761–6.
195. Shen Y, Guo H, Wu T, Lu Q, Nan K-J, Lv Y, et al. Lower Education and Household Income Contribute to Advanced Disease, Less Treatment Received and Poorer Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer*. 2017;8(15):3070–7.
196. Feller A, Schmidlin K, Bordoni A, Bouchardy C, Bulliard J-L, Camey B, et al. Socioeconomic and demographic inequalities in stage at diagnosis and survival among colorectal cancer patients: evidence from a Swiss population-based study. *Cancer Med*. 2018 Apr;7(4):1498–510.
197. ELHadi A, Ashford-Wilson S, Brown S, Pal A, Lal R, Aryal K. Effect of Social Deprivation on the Stage and Mode of Presentation of Colorectal Cancer. *Ann Coloproctol*. 2016 Aug;32(4):128–32.
198. Di Salvo F, Caranci N, Spadea T, Zengarini N, Minicozzi P, Amash H, et al. Socioeconomic deprivation worsens the outcomes of Italian women with hormone receptor-positive breast cancer and decreases the possibility of receiving standard care. *Oncotarget*. 2017 Jul 22;8(40):68402–14.
199. Griggs JJ, Culakova E, Sorbero MES, van Ryn M, Poniewierski MS, Wolff DA, et al. Effect of patient socioeconomic status and body mass index on the quality of breast cancer adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007 Jan 20;25(3):277–84.

200. Parikh-Patel A, Morris CR, Kizer KW. Disparities in quality of cancer care: The role of health insurance and population demographics. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9125.
201. Tomic K, Ventimiglia E, Robinson D, Häggström C, Lambe M, Stattin P. Socioeconomic status and diagnosis, treatment, and mortality in men with prostate cancer. Nationwide population-based study. *Int J Cancer*. 2018 Jan 24;
202. Linder G, Sandin F, Johansson J, Lindblad M, Lundell L, Hedberg J. Patient education-level affects treatment allocation and prognosis in esophageal- and gastroesophageal junctional cancer in Sweden. *Cancer Epidemiol*. 2018 Feb;52:91–8.
203. Shaib WL, Jones JS, Goodman M, Sarmiento JM, Maithel SK, Cardona K, et al. Evaluation of Treatment Patterns and Survival Outcomes in Elderly Pancreatic Cancer Patients: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare Analysis. *Oncologist*. 2018 Feb 14;
204. Chouaïd C, Debievre D, Durand-Zaleski I, Fernandes J, Scherpereel A, Westeel V, et al. Survival inequalities in patients with lung cancer in France: A nationwide cohort study (the TERRITOIRE Study). *PLoS ONE*. 2017;12(8):e0182798.
205. DeRouen MC, Schupp CW, Koo J, Yang J, Hertz A, Shariff-Marco S, et al. Impact of individual and neighborhood factors on disparities in prostate cancer survival. *Cancer Epidemiol*. 2018 Jan 9;53:1–11.
206. Zhang Q, Wang Y, Hu H, Huang R, Xie L, Liu E, et al. Impact of socioeconomic status on survival of colorectal cancer patients. *Oncotarget*. 2017 Sep 13;8(62):106121–31.
207. Lin D, Gold HT, Schreiber D, Leichman LP, Sherman SE, Becker DJ. Impact of socioeconomic status on survival for patients with anal cancer. *Cancer*. 2018 Apr 15;124(8):1791–7.
208. Gomez SL, Hurley S, Canchola AJ, Keegan THM, Cheng I, Murphy JD, et al. Effects of marital status and economic resources on survival after cancer: A population-based study. *Cancer*. 2016 15;122(10):1618–25.
209. Biasoli Irene, Castro Nelson, Delamain Marcia, Silveira Talita, Farley James, Pinto Simões Belinda, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *International Journal of Cancer*. 2017 Oct 26;142(5):883–90.
210. Frederiksen BL, Dalton SO, Osler M, Steding-Jessen M, de Nully Brown P. Socioeconomic position, treatment, and survival of non-Hodgkin lymphoma in Denmark—a nationwide study. *Br J Cancer*. 2012 Feb 28;106(5):988–95.
211. Kristinsson SY, Derolf AR, Edgren G, Dickman PW, Björkholm M. Socioeconomic differences in patient survival are increasing for acute myeloid leukemia and multiple myeloma in Sweden. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 20;27(12):2073–80.
212. Joshua TV, Rizzo JD, Zhang M-J, Hari PN, Kurian S, Pasquini M, et al. Access to hematopoietic stem cell transplantation: effect of race and sex. *Cancer*. 2010 Jul 15;116(14):3469–76.
213. Mitchell JM, Conklin EA. Factors affecting receipt of expensive cancer treatments and mortality: evidence from stem cell transplantation for leukemia and lymphoma. *Health Serv Res*. 2015 Feb;50(1):197–216.

214. Patel SS, Rybicki LA, Corrigan D, Bolwell B, Dean R, Liu H, et al. Prognostic Factors for Mortality among Day +100 Survivors after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Jan 31;
215. Hong S, Rybicki LA, Corrigan D, Schold JD, Majhail NS. Community Risk Score for Evaluating Health Care Disparities in Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Dec 29;
216. Hamilton BK, Rybicki L, Arai S, Arora M, Cutler CS, Flowers MED, et al. Association of Socioeconomic Status with Chronic Graft-versus-Host Disease Outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018 Feb;24(2):393–9.
217. Maheswaran R, Morley N. Incidence, socioeconomic deprivation, volume-outcome and survival in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia in England. *BMC Cancer*. 2018 04;18(1):25.
218. Bona K, Blonquist TM, Neuberg DS, Silverman LB, Wolfe J. Impact of Socioeconomic Status on Timing of Relapse and Overall Survival for Children Treated on Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocols (2000-2010). *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Feb 23;
219. Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J Cancer*. 2012 Jan;48(2):263–9.
220. Jakab Z, Juhasz A, Nagy C, Schuler D, Garami M, Hungarian Paediatric Haemato-Oncology Network. Trends and territorial inequalities of incidence and survival of childhood leukaemia and their relations to socioeconomic status in Hungary, 1971-2015. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26 Joining forces for better cancer registration in Europe:S183–90.
221. Borate Uma Madhav, Mineishi Shin, Costa Luciano Jose. Nonbiological factors affecting survival in younger patients with acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2015 Sep 14;121(21):3877–84.
222. Byrne MM, Halman LJ, Koniaris LG, Cassileth PA, Rosenblatt JD, Cheung MC. Effects of poverty and race on outcomes in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Oncol*. 2011 Jun;34(3):297–304.
223. Rodriguez CP, Baz R, Jawde RA, Rybicki LA, Kalaycio ME, Advani A, et al. Impact of socioeconomic status and distance from treatment center on survival in patients receiving remission induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2008 Mar;32(3):413–20.
224. Bradley Cathy J., Dahman Bassam, Jin Yan, Shickle Lisa M., Ginder Gordon D. Acute myeloid leukemia. *Cancer*. 2011 Oct 5;117(20):4772–8.
225. Master S, Munker R, Shi Z, Mills G, Shi R. Insurance Status and Other Non-biological Factors Predict Outcomes in Acute Myelogenous Leukemia: Analysis of Data from the National Cancer Database. *Anticancer Res*. 2016 Jan 9;36(9):4915–21.
226. Yung RL, Chen K, Abel GA, Gesten FC, Roohan PJ, Boscoe FP, et al. Cancer Disparities in the Context of Medicaid Insurance: A Comparison of Survival for Acute Myeloid Leukemia and Hodgkin's Lymphoma by Medicaid Enrollment. *The Oncologist*. 2011 Jan 8;16(8):1082–91.
227. Patel MI, Ma Y, Mitchell BS, Rhoads KF. Understanding disparities in leukemia: a national study. *Cancer Causes Control*. 2012 Nov;23(11):1831–7.

228. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2004 Jun 1;103(11):4036–42.
229. Alcalai R, Ben-Yehuda D, Ronen I, Paltiel O. Ethnicity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2003 Feb;72(2):127–34.
230. Pulte D, Redaniel MT, Jansen L, Brenner H, Jeffreys M. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. *Haematologica*. 2013 Feb;98(2):222–9.
231. Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, Friis LS, Schoellkopf C, Severinsen MT, et al. Effects of Education and Income on Treatment and Outcome in Patients With Acute Myeloid Leukemia in a Tax-Supported Health Care System: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10;35(32):3678–87.
232. Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, Severinsen MT, Friis LS, Marcher CW, et al. Associations between cohabitation status, treatment, and outcome in AML patients: a national population-based study. *Blood*. 2018 Jun 14;131(24):2730–3.
233. Leunis A, Redekop WK, Groot CAU, Löwenberg B. Impaired health-related quality of life in acute myeloid leukemia survivors: a single-center study. *European Journal of Haematology*. 2014;93(3):198–206.
234. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health Qual Life Outcomes*. 2009 Dec 23;7:102.
235. Finn L, Sproat L, Heckman MG, Jiang L, Diehl NN, Ketterling R, et al. Epidemiology of adult acute myeloid leukemia: Impact of exposures on clinical phenotypes and outcomes after therapy. *Cancer Epidemiology*. 2015 Dec;39(6):1084–92.
236. Castillo JJ, Reagan JL, Ingham RR, Furman M, Dalia S, Merhi B, et al. Obesity but not overweight increases the incidence and mortality of leukemia in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Leuk Res*. 2012 Jul;36(7):868–75.
237. Wenzell CM, Gallagher EM, Earl M, Yeh J-Y, Kusick KN, Advani AS, et al. Outcomes in obese and overweight acute myeloid leukemia patients receiving chemotherapy dosed according to actual body weight. *Am J Hematol*. 2013 Oct;88(10):906–9.
238. Medeiros BC, Othus M, Estey EH, Fang M, Appelbaum FR. Impact of body-mass index on the outcome of adult patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2012 Sep;97(9):1401–4.
239. Castillo JJ, Mulkey F, Geyer S, Kolitz JE, Blum W, Powell BL, et al. Relationship between obesity and clinical outcome in adults with acute myeloid leukemia: A pooled analysis from four CALGB (alliance) clinical trials. *Am J Hematol*. 2016 Feb;91(2):199–204.
240. Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, Disalvatore D, Loglisci G, Cimino G, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):49–54.
241. Bhatt VR, Chen B, Lee SJ. Use of hematopoietic cell transplantation in younger patients with acute myeloid leukemia: A National Cancer Database Study. *Bone Marrow Transplantation*. 2018 Jul;53(7):873–9.

242. Bhatt VR, Chen B, Gyawali B, Lee SJ. Socioeconomic and health system factors associated with lower utilization of hematopoietic cell transplantation in older patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2018 Mar 27;
243. Giebel S, Labopin M, Ehninger G, Beelen D, Blaise D, Ganser A, et al. Association of Human Development Index with rates and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation for patients with acute leukemia. *Blood*. 2010 Jul 8;116(1):122–8.
244. Ottawa charter for health promotion. *Can J Public Health*. 1986 Dec;77(6):425–30.
245. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012 Jan 25;12:80.
246. R AH CORNEROTTE SOPHIE, DE COCK STIJN, GERARD F, VANCORENLAND S, VAN DEN BROUCKE S, VERNIEST. Littératie en santé (Health literacy) et sources d'information [Internet]. *Education Santé*. [cited 2019 May 8]. Available from: <http://educationsante.be/article/litteratie-en-sante-health-literacy-et-sources-dinformation/>
247. Rapport Wresinski CES 1987 - Joseph Wresinski [Internet]. [cited 2016 Sep 24]. Available from: <http://www.joseph-wresinski.org/Grande-pauvrete-et-precarite.html>
248. Townsend P. Deprivation\*. *Journal of Social Policy*. 1987 Apr;16(2):125–46.
249. Morris R, Carstairs V. Which deprivation? A comparison of selected deprivation indexes. *J Public Health Med*. 1991 Nov;13(4):318–26.
250. Inégalités socio-spatiales de mortalité dans la région Nord - Pas-de-Calais. | Base documentaire | BDSP [Internet]. [cited 2019 May 3]. Available from: <http://www.bdsp.ehesp.fr/Base/364649/>
251. Pampalon R, Raymond G. Indice de défavorisation matérielle et sociale : son application au secteur de la santé et du bien-être. *Santé, Société et Solidarité*. 2003;2(1):191–208.
252. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Nov;66(11):982–9.
253. Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, Oriol M, Jacquin J-P, Fournel P, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget*. 2015 Nov 2;7(1):1055–65.
254. Bryere J, Menvielle G, Dejardin O, Launay L, Molinie F, Stucker I, et al. Neighborhood deprivation and risk of head and neck cancer: A multilevel analysis from France. *Oral Oncol*. 2017 Aug;71:144–9.
255. Bryere J, Dejardin O, Bouvier V, Colonna M, Guizard A-V, Troussard X, et al. Socioeconomic environment and cancer incidence: a French population-based study in Normandy. *BMC Cancer*. 2014 Feb 13;14:87.
256. TEXTES GENERAUX - JORF n°218 du 19 septembre 1992 | Legifrance [Internet]. [cited 2019 May 6]. Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJO.do?idJO=JORFCONT000000005342>

257. Sass C, Guéguen R, Moulin JJ, Abric L, Dauphinot V, Dupré C, et al. [Comparison of the individual deprivation index of the French Health Examination Centres and the administrative definition of deprivation]. *Sante Publique*. 2006 Dec;18(4):513–22.
258. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health*. 2015 Jan 25;
259. Moulin J-J, Labbe É, Sass C, Chatain C, Gerbaud L. Précarité et facteurs de risque: le score EPICES. *Rev Francoph Psycho Oncologie*. 2006 Jun;5(2):115–21.
260. Sass C, Moulin J-J, Labbe E, Chatain C, Gerbaud L. La fragilité sociale : un déterminant majeur des inégalités de santé. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2008 Oct;56(6):S380.
261. Labbe E, Moulin JJ, Gueguen R, Sass C, Chatain C, Gerbaud L. Un indicateur de mesure de la précarité et de la « santé sociale » : le score EPICES: L'expérience des Centres d'exams de santé de l'Assurance maladie. *La Revue de l'Ires*. 2007;53(1):3.
262. Eisinger F, Viguier J, Touboul C, Coscas Y, Pivot X, Blay J-Y, et al. Social stratification, risk factor prevalence and cancer screening attendance. *Eur J Cancer Prev*. 2015 Jun;24 Suppl:S77-81.
263. Loddo C, Pupier E, Amour R, Henry MM-, Mohammedi K, Gatta-Cherifi B. Lifestyle intervention program in deprived obese adult patients and their non-deprived counterparts. *PLOS ONE*. 2017 Nov 16;12(11):e0188297.
264. Fysekidis M, Catheline JM, Kouacou N, Bihan H, Cohen R. Socioeconomic deprivation remains a significant barrier in the choice of bariatric surgery even when full medical expense coverage is present. *Surg Obes Relat Dis*. 2016 Feb 2;
265. Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care*. 2005 Nov;28(11):2680–5.
266. Empana JP, Perier MC, Singh-Manoux A, Gaye B, Thomas F, Prugger C, et al. Cross-sectional analysis of deprivation and ideal cardiovascular health in the Paris Prospective Study 3. *Heart*. 2016 Jun 27;
267. Blanco M, Vivancos-Mora J, Castillo J, registro EPICES. [Compliance with the measures for preventing vascular risk factors in hospitalised patients with acute stroke. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (III)]. *Rev Neurol*. 2012 May 1;54(9):523–9.
268. Castillo J, Vivancos-Mora J, investigadores del registro EPICES. [Hospital arrival times and delay before acute stroke patients receive neurological care. Analysis of a national multi-centre registry: EPICES registry (II)]. *Rev Neurol*. 2012 Apr 16;54(8):461–7.
269. Convers M, Langeron A, Sass C, Moulin J-J, Augier A, Varlet M-N, et al. [Is the socioeconomic deprivation EPICES score useful in obstetrics?]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012 Apr;40(4):208–12.
270. Lelong A, Jiroff L, Blanquet M, Mourgues C, Leymarie MC, Gerbaud L, et al. Is individual social deprivation associated with adverse perinatal outcomes? Results of a French multicentre cross-sectional survey. *J Prev Med Hyg*. 2015 Aug 5;56(2):E95–101.
271. Hermetet C, Dubois F, Gaudy-Graffin C, Bacq Y, Royer B, Gaborit C, et al. Continuum of hepatitis C care in France: A 20-year cohort study. *PLOS ONE*. 2017 Aug 29;12(8):e0183232.

272. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul 30;114(5):937–51.
273. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37–43.
274. Bhayat F, Das-Gupta E, Hubbard R. Bone marrow transplantation in AML, and socioeconomic class: a UK population-based cohort study. *BMC Cancer*. 2010 Sep 28;10:514.
275. Lian M, Struthers J, Liu Y. Statistical Assessment of Neighborhood Socioeconomic Deprivation Environment in Spatial Epidemiologic Studies. *Open J Stat*. 2016 Jun;6(3):436–42.
276. Bryere J, Pornet C, Copin N, Launay L, Gusto G, Grosclaude P, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health [Internet]*. 2017 Jan 17 [cited 2018 Nov 20];17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5240241/>
277. Geyer S, Hemström Ö, Peter R, Vågerö D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *J Epidemiol Community Health*. 2006 Sep;60(9):804–10.
278. Mantwill S, Monestel-Umaña S, Schulz PJ. The Relationship between Health Literacy and Health Disparities: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2015;10(12):e0145455.
279. Ousseine YM, Butow PN, Fenaux P, Dring R, Festy P, Restivo L, et al. Association between health literacy, communication and psychological distress among myelodysplastic syndromes patients. *Leukemia Research*. 2018 Oct 1;73:44–50.



# ARTICLE ORIGINAL

## **Socioeconomic deprivation is associated with decreased survival for acute myeloid leukemia**

Anne-Charlotte Le Floch<sup>1</sup>, François Eisinger<sup>2,3</sup>, Evelyne D’Incan<sup>1</sup>, Jérôme Rey<sup>1</sup>, Aude Charbonnier<sup>1</sup>, Laurence Caymaris<sup>1</sup>, Marion Stoler<sup>1</sup>, Sfumato Patrick<sup>4</sup>, Mancini Julien<sup>5</sup>, Jean-Marie Boher<sup>4,6</sup>, Vey Norbert<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hematology Department, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

<sup>2</sup> Aix-Marseille University, Marseille, France.

<sup>3</sup> Département d'Anticipation et de Suivi du Cancer DASC, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France.

<sup>4</sup> Clinical Trial Office and Biostatistics Unit, Paoli Calmettes Institute, Marseille, France.

<sup>5</sup> Aix-Marseille University, APHM, INSERM, IRD, SESSTIM, “Cancer, Biomedicine & Society” group, Hop Timone, BIOSTIC, Marseille, France.

<sup>6</sup> Aix-Marseille University, INSERM, IRD, SESSTIM, Marseille, France.

Corresponding Author

Norbert VEY, MD

Institut Paoli-Calmettes, Department of hematology

232 Bd Sainte Marguerite 13009 Marseille, France

tel: +33 4 91 22 36 95 fax: +33 4 91 22 35 79

email address: [veyn@ipc.unicancer.fr](mailto:veyn@ipc.unicancer.fr)

Summary of word count:

- Abstract: 247

- Manuscript: 2435

-Highlights: 61

## **Abstract**

**Background:** Socioeconomic deprivation is associated with a poor prognosis in patients with solid tumors. It has been understudied in acute myeloid leukemia (AML) and the results of these studies are conflicting. In this monocentric study, we assess the impact of deprivation using the validated EPICES score in a prospective cohort of patients with AML treated with induction chemotherapy.

**Patients and Methods:** EPICES questionnaires were given to all patients receiving intensive chemotherapy for newly diagnosed AML at Institut Paoli Calmettes between July 2012 and December 2014. The EPICES score stratified the patient population as non-deprived (score EPICES <30.17), deprived (score  $\geq$ 30.17) and very-deprived (score  $\geq$  48.52). Correlations between patient or disease characteristics, outcome and deprivation have been analyzed.

**Results:** Among 209 AML patients who were given the EPICES questionnaire, 149 (71.3%) patients responded. The median age of respondents was 62.5 years, distribution of ELN 2017 risk groups was: favorable 41 (30.2%) intermediate 63 (46.3%) and adverse 32 (23.5%). Mean EPICES score was 23.6, 26.8% of patients were classified as deprived and 10.1% were very deprived. Median overall survival (OS) was 23.2 months. By multivariate analysis, very-deprived score, intermediate and adverse ELN categories, and older age were associated with a significantly poorer survival.

**Conclusion:** Deprivation assessed by EPICES score predicts a poor survival in AML patients. This confirms that socioeconomic parameters play a role in patients' outcome in AML as it is for many solid tumors. Deprived AML patients should deserve specific attention, adapted clinical management and therapeutic choices.

**Keywords:** Acute myeloid leukemia; Socioeconomic status; EPICES score

## 1- Introduction

Acute myeloid leukemia (AML) is characterized by the clonal expansion of immature malignant myeloid cells. AML affects approximately 2,500 patients/year in France [1] and, 19520 new cases are estimated in 2018 in the US [2]. The majority of patients benefit from curative treatment approaches based on intensive chemotherapy with or without allogeneic stem cell transplantation [3]. The major determinants of prognosis are age and somatic genetic variables [3]. However, besides age, other patient-related factors influence prognosis and treatment choice, especially in the elderly population where performance status, comorbidities and functional reserves also impact survival [4]. Socioeconomic status (SES) may also play a role.

The concept of deprivation was initially defined by J. Wrezinski [5] as a state of social instability characterized by the absence of one or more security. Different tools are currently available to measure deprivation. They include territorial measures of "social disadvantage" like the Townsend and Carstairs indices and more recently the EDI (European Deprivation Index) [6] which were constructed using geographical indices. Several studies using various tools have highlighted the impact of SES on cancer patients' outcome. Low SES is associated with more advanced disease stage at diagnosis [7,8] and, influences treatment allocation in various cancers [8,9]. Socioeconomic position is a major determinant of survival in many solid tumors [10,11], in Hodgkin lymphoma [12] and in multiple myeloma [13].

Scarce data are currently available for acute leukemias, where mechanisms by which level of SES could modulate outcomes may differ from solid cancers, through notably a more frequent acute presentation, making a late-diagnosis unlikely. The negative impact of low SES has been shown in Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), especially in children [14], and more recently in an English adult cohort [15]. In adult patients with AML, few studies reported conflicting results [13,16–19].

Recently developed in France, The EPICES score (Evaluation of Deprivation and Inequalities in Health Examination Centers) allows individual measure of deprivation. It is based on a questionnaire of 42 items dealing with the various dimensions of the deprivation, selected by a panel of French experts from the National Health Insurance, among which 11 items explained 90% of the score after a factorial correspondence analysis. The EPICES score has the advantage of being multidimensional and usable on an individual scale [20]. Since its development, it has been validated in cancer

screening [21] and, in various contexts such as obesity [22], diabetes [23], cardiovascular diseases [24].

The objective of this study was to determine the prognostic impact of SES as measured using the EPICES score, taking into account biological and clinical parameters in patients treated for AML with intensive chemotherapy in a referral hematology center and, in the context of the French universal health care system.

## 2- Patients and Methods

### 2.1 Patients

The study was conducted in the hematology department of the Institut Paoli-Calmettes (IPC), a regional comprehensive cancer center located in Marseille, France. The catch-up area is a 5 million inhabitant area that includes the west part of the administrative Provinces-Alpes-Côte d'Azur (PACA) Region. The IPC accrual of acute leukemia patients is about 160 newly diagnosed adult patients (ie. older than 18) per year.

All patients hospitalized for newly diagnosed AML, treated with conventional anthracycline-based induction chemotherapy were given the EPICES questionnaire. The diagnosis of AML was based on criteria according to the WHO classification [25]. Cytogenetic and molecular analyzes were performed in all patients and allowed for their stratification according to the ELN 2017 classification [3]. Patients were treated using intensive chemotherapy in a curative approach. Briefly, conventional 3+7 type chemotherapy was used for induction followed by 2 to 3 consolidation courses with either High-Dose Cytarabine (HDAC) in younger patients or 1+5 regimen for elderly patients [26]. Based on age, availability of a suitable donor and prognostic characteristics, patients could be offered an Allogeneic Stem Cell Transplantation (ASCT). Response to treatment and relapse were evaluated according to ELN 2017 recommendations [3]. Written informed consent was obtained from all AML patients in accordance with the Helsinki declaration, and the study was approved by our Institutional Review Board (PCI-IPC 2013-16 – Cancer et Précarité, September 16 2013).

## 2.2 Socioeconomic Status evaluation

The EPICES questionnaire was distributed individually to each eligible patient by trained nurses, independent of the investigators of this survey. Completion of the EPICES questionnaire was done on a voluntary basis. Only patients that filled the EPICES questionnaire were included. The EPICES questionnaire contains 11 binary questions for which a specific regression coefficient allows to obtain a rule to compute the score at the individual level, varying from 0 (absence of deprivation) to 100 (maximum deprivation), (see Supplemental Table 1). The threshold of 30.17 corresponding to the base of the 4th quintile was chosen to define the deprived population. The one of 48.52 corresponding to the base of the 5th quintile defines the very deprived one [27].

## 2.3 Statistical analyses

Patient medical data were obtained from electronic files, including age, AML etiology (de novo or secondary), WBC and ECOG performans status, treatment, response to treatment and survival. Patient characteristics were summarized by descriptive statistics: frequency counts and percentages for categorical variables and means, standard deviations, medians and range for continuous variables. Differences between subcohorts of patients were assessed using the chi-squared test for categorical variables and the Wilcoxon rank sum test for continuous variables. Overall survival was calculated relative to the diagnosis date. Overall survival was estimated using the Kaplan-Meier method and compared between groups using the log-rank test. The prognostic impact of SES measured using the EPICES score was assessed by a Cox regression model, considering usual AML prognostic factors (age, WBC, de novo versus secondary AML and ELN 2017 risk category).

All analyzes were performed using SAS Software, version 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).  $p$ -value  $\leq 0.05$  was used to indicate statistical significance.

## 3- Results

### 3.1 Patient characteristics

Between July 2012 and December 2014, 209 patients with newly diagnosed AML were admitted in the leukemia ward of Institut Paoli-Calmettes for induction therapy. The EPICES questionnaire was distributed to all patients of whom 149 (71.3%) responded.

114 of 149 patients (76.5%) filled out the questionnaire within the first week following admission.

The characteristics of the 149 respondents are depicted in Supplementary Table 2: median age was 62.5 years (range 26.1-83.7 years), 11 (7.6%) had secondary AML. ELN classification was available for 136 of patients (91.2%): 41 had favorable ELN (30.2%), 63 intermediate ELN (46.3%), and 32 poor ELN (23.5%). When compared to the group of 60 patients who did not respond to the EPICES questionnaire, the study group (respondents) had a significantly higher proportion of de novo ( $p=0.003$ ) and favorable ELN-risk AML ( $p=0.041$ ) as compared to non-respondents.

Median EPICES score was 23.6 [0-90.5], consistent with score observed in the general population of 23.1 [27]. 26.8% fell in the deprived category (EPICES score  $<30.17$ ) and 10.1% in the very deprived category (EPICES score  $> 48.52$ ). As shown in Table 1, there were no significant differences in terms of patient or disease characteristics between the deprived categories except for a non-significant trend ( $p=0.121$ ) to more unfavorable cytogenetics in the very deprived patients.

### 3.2 Patients' outcomes

One hundred and nineteen patients (79.5%) achieved a complete remission after induction, with a median of 36 days between induction and CR. A non-significant trend toward lower CR rate was seen in the deprived and very deprived groups as compared to the non-deprived group ( $p=0.198$ , Table 1). The rate of day 60 mortality was 3.3%, with no difference between deprivation groups (4 non-deprived patients and 1 very deprived patient died before day 60). Forty patients underwent ASCT in CR1 with no difference between the deprivation groups (25.5%, 30% and 26.7% respectively for the non-deprived, deprived and very deprived groups).

The median overall survival (OS) was 23.2 months (range 17.15-33.31 months).

### 3.3 Impact of the EPICES index on survival

As shown in Figure 1, median overall survival (OS) was significantly shorter in the very-deprived group (11.8 months [95% CI=3.81, 23.72] versus 23 months [95% CI=16.07, NR] and 24.3 months [95% CI=13.60, NR] in the non-deprived and deprived groups respectively, (p-value = 0.043).

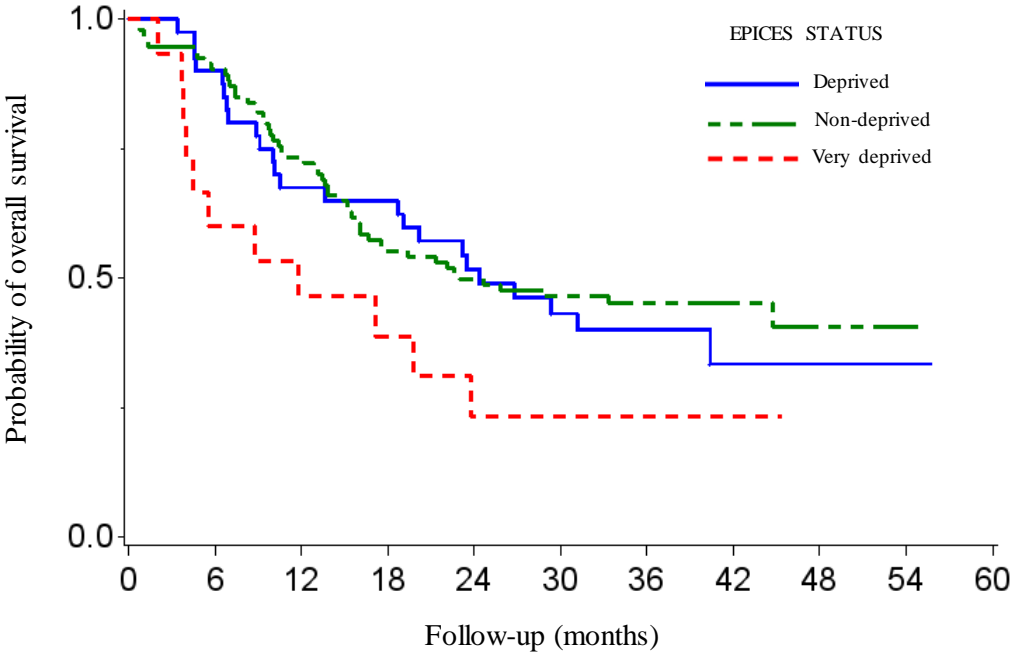
**Table 1**

Baseline patient and disease characteristics by deprivation categories.

	Non-deprived (EPICES < 30.17)	Deprived (EPICES [30.17-48.51])	Very deprived (EPICES ≥ 48.52)	p-value
	N = 94 (63.1)	N = 40 (26.8)	N = 15 (10.1)	
Age, years				
Median [range]	62.5 [26.4-80.6]	64.3 [33.7-78.7]	61.8 [26.1-83.7]	0.385
>60	52 (55.3)	28 (70)	9 (60)	0.284
Gender				
Male	55 (58.5)	22 (55)	6 (40)	0.405
Female	39 (41.5)	18 (45)	9 (60)	
AML etiology				
De novo	85 (93.4)	35 (89.7)	14 (93.3)	0.762
Secondary	6 (6.6)	4 (10.3)	1 (6.7)	
WBC, x10 <sup>9</sup> /L				
Median [range]	6.75 [.2-234]	4.7 [0.3-180]	3.1 [1.7-170.6]	0.832
>50	16 (17.4)	6 (15.8)	1 (6.7)	0.574
Cytogenetic risk				
Favorable	19 (20.6)	7 (17.5)	2 (13.3)	0.121
Intermediate	57 (62)	26 (65)	6 (40)	
Adverse	16 (17.4)	7 (17.5)	7 (46.7)	
ELN classification				
Favorable	25 (29.4)	13 (35.1)	3 (21.4)	0.164
Intermediate	42 (49.4)	17 (46)	4 (28.6)	
Adverse	18 (21.2)	7 (18.9)	7 (50)	
CR after induction	79 (84)	30 (75)	10 (66.7)	0.198
Allo-HSCT				
Yes	24 (25.5)	12 (30)	4 (26.7)	0.867
No	70 (74.5)	28 (70)	11 (73.3)	
IC*				
Yes	65 (69)	23 (57.5)	8 (53.3)	0.278
No	29 (31)	17 (42.5)	7 (46.7)	
EPICES Score				
Mean (SD)	14 (8.9)	38.6 (5.8)	67.1 (11.5)	<0.0001
Median [range]	14.2 [0-29.6]	39.1 [30.2-47.9]	63.9 [48.5-90.5]	<0.0001

\*IC: Intensive consolidation with HDAC.

**Fig.1:** Overall survival of AML patients by deprivation sub-groups.



Deprived	40	36	27	25	19	14	10	5	2	1	0
Non-deprived	94	85	69	52	46	37	30	12	5	1	0
Very deprived	15	9	7	5	3	3	2	1	0	0	0

EPICES status: Non-deprived (EPICES <30.17), deprived (EPICES [30.17-48.51]), very deprived (EPICES ≥48.52).

By univariate analysis, adverse ELN risk, adverse and intermediate cytogenetic risk, age older than 60 and secondary AML were associated with a shorter survival. By multivariate analysis, high deprivation (HR=2.17, 95% CI=1.09-4.29, p = 0.027), intermediate or adverse ELN risk and, older age retained statistical significance. Table 2 summarizes the results of both univariate and multivariate analyses.



**Table 2**  
Univariate and multivariate analysis of factors influencing overall survival.

Variable	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Age						
<=60 vs. >60	2.33	[1.45,3.75]	<.001	2.13	[1.28,3.55]	0.004
WBC, x10 <sup>9</sup> /L						
<=50 vs. >50	0.69	[0.36,1.29]	0.245	0.885	[0.46,1.71]	0.716
ELN classification						
Intermediate vs. favorable	1.73	[0.99,3.01]	0.053	1.82	[1.01,3.27]	0.045
Adverse vs. favorable	2.69	[1.45,4.99]	0.002	2.83	[1.49,5.39]	0.002
Cytogenetic risk						
Intermediate vs. favorable	3.8	[1.64,8.83]	0.002	NE*		
Adverse vs. favorable	7.28	[2.95,17.96]	<0.001			
Status						
Secondary vs. de novo	2.11	[1.09,4.08]	0.027	1.83	[0.82,4.09]	0.143
EPICES status**						
Deprived vs. non-deprived	1.1	[0.68,1.79]	0.691	1.03	[0.6,1.77]	0.912
Very deprived vs. non-deprived	1.96	[1.02,3.77]	0.043	2.17	[1.09,4.29]	0.027

\* NE: Not entered in the model because colinear to ELN classification.

\*\* EPICES status: Non-deprived (EPICES <30.17), deprived (EPICES [30.17-48.51]), very deprived (EPICES ≥48.52).

#### 4- Discussion

In this study, we have conducted a prospective evaluation of the impact of socioeconomic status of AML patients eligible for intensive chemotherapy over a 2-year period. This study is the first to use the EPICES score in this patient population. It shows a deleterious impact of deprivation on the patients' survival.

A lower overall survival in the very deprived subcohort might be explained by non-significant trends for lower CR, suggesting intrinsic differences in term of disease characteristics. It is likely that environmental or professional exposures not evaluated in our study may play a role. The higher proportion of patients with unfavorable

cytogenetics in the very deprived group supports this hypothesis but the limited statistical power related to the small number of patients in our study preclude definitive conclusions.

Likewise, our study could not reveal any correlation with patient-related factors such as renal function, performans status, levels of cytopenia, markers of a disseminated intravascular coagulation (data not shown). The role of comorbidities not studied here such as diabetes, liver failure, chronic obstructive pulmonary disease previously shown to correlate with the level of deprivation [27,28], has probably been mitigated by the selection criteria applied to our patient population which had to be suitable for intensive treatments.

Our results must also be considered in the context of the study which has been conducted in a regional comprehensive cancer center in a country with universal social security, allowing access to any citizen to reference centers and no limitation regarding the use of costly therapeutic intervention, such as ASCT as reflected by similar transplant rate in the 3 deprivation groups in our series. It is thus worth noting that despite of this context which should have mitigated its influence on the outcome, SES retained its impact.

The negative impact of EPICES score on overall survival was observed only in the group of very deprived patients (5th quintile of the EPICES score) and not in the deprived group (4th quintile). It might be related to a lack of sensitivity due to a limited number of patients in each category. A larger sample could lead to demonstrate a kind of dose-response effect and, even a critical threshold for social deprivation. Alternatively, this could be explained by a social and medical coverage sufficient to limit the effects of an intermediate deprivation but no sufficient to mitigate the effects of the highest deprivation level.

Only two studies have evaluated the impact of SES on AML patients treated intensively and produced conflicting results. Rodriguez et al. have shown that neither distance from treatment center nor annual income had a prognostic impact in a series of 281 AML patients who received induction chemotherapy in a US center [16]. Conversely, a recent Swedish study on a large cohort of AML patients receiving intensive chemotherapy, demonstrated that higher education level predicted better OS [19], which was likely related to a lower rate of ASCT in CR1 in low-education patients, confirming previous results [29].

Consistent with our results, but using different surrogate markers of socioeconomic position in different AML populations and in different healthcare systems, several studies have previously highlighted the deleterious impact of SES on survival in AML adults. In those studies, insurance status [18,30,31] sometimes found related to undertreatment [32], household income [18,30], type of employment [13] or marital status [30] were linked to patient outcome. Conflicting results have been provided by others studies, with no effect of SES status according to Medicaid enrollment [17] or education level [30]. Ethnicity was also shown to be associated to AML prognosis by several studies in the United States [33,18,34].

These discrepancies raise the issue of the use of methods based on a single indicator [35] and might be explained by differences in healthcare systems but also by ecological bias using geographical indices rather than individual assessment of deprivation [36]. Indeed, deprivation is connected to many parameters including low educational level, low income, employment, social isolation, health insurance or access to qualified treatment centers. Isolated SES indicators are not interchangeable to evaluate the impact of SES level on health risks [37], making the results of different studies poorly comparable. In these regards, the EPICES score displays many advantages: it is reproducible, simple to use and little time-consuming. It allows for a multidimensional evaluation of the SES at the individual level.

As the negative effect of severe deprivation is not fully explained here by more severe stage at diagnosis nor by comorbidities or by access to treatment given the free-of-charge access to induction chemotherapy and potential transplant, other reasons might be evoked. Effects of deprivation might be related to adherence to care, including supportive care and therapeutic education, highlighting the importance of health literacy that could modify patient's outcomes independently of health disparities [38] as it has been demonstrated recently in SMD patients [39].

In conclusion, our results underscore the importance of integrating nonbiological factors in prognostic stratification of AML patients and suggest that deprivation level should be evaluated in clinical trials. Our results also show the relevance of the EPICES score to evaluate SES. In addition, the EPICES score may be useful in clinical practice for the identification of the very-deprived patients who may benefit from the development of psychological, social and financial interventions. Additional and larger

studies are needed to confirm our findings and to understand the respective role of each determinant of deprivation on the outcome of AML patients.

### **Conflict of interest statement**

F Eisinger has received honoraria from Roche, MSD France, Genome Quebec.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### **Acknowledgments**

A.C.L.F. treated patients, collected, interpreted data, and drafted the manuscript. E.D.I, J.R., A.C., L.C., M.S. treated patients. J.M. designed the study, and revised the manuscript. F.E. designed the study, interpreted data and revised the manuscript. P.S and J.M.B. analyzed data. N.V. designed the research, treated patients, interpreted data, wrote the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

### **References**

- [1] Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012 / 2013 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil n.d. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-des-cancers-en-France-entre-1980-et-2012> (accessed October 26, 2018).
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7–30. doi:10.3322/caac.21442.
- [3] Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129:424–47. doi:10.1182/blood-2016-08-733196.
- [4] Etienne A, Esterni B, Charbonnier A, Mozziconacci M-J, Arnoulet C, Coso D, et al. Comorbidity is an independent predictor of complete remission in elderly patients receiving induction chemotherapy for acute myeloid leukemia. *Cancer* 2007;109:1376–83. doi:10.1002/cncr.22537.

- [5] Rapport Wresinski CES 1987 - Joseph Wresinski n.d. <http://www.joseph-wresinski.org/Grande-pauvrete-et-precarite.html> (accessed September 24, 2016).
- [6] Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, Oriol M, Jacquin J-P, Fournel P, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study. *Oncotarget* 2015;7:1055–65. doi:10.18632/oncotarget.6274.
- [7] Halpern MT, Ward EM, Pavluck AL, Schrag NM, Bian J, Chen AY. Association of insurance status and ethnicity with cancer stage at diagnosis for 12 cancer sites: a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2008;9:222–31. doi:10.1016/S1470-2045(08)70032-9.
- [8] Shen Y, Guo H, Wu T, Lu Q, Nan K-J, Lv Y, et al. Lower Education and Household Income Contribute to Advanced Disease, Less Treatment Received and Poorer Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Cancer* 2017;8:3070–7. doi:10.7150/jca.19922.
- [9] Di Salvo F, Caranci N, Spadea T, Zengarini N, Minicozzi P, Amash H, et al. Socioeconomic deprivation worsens the outcomes of Italian women with hormone receptor-positive breast cancer and decreases the possibility of receiving standard care. *Oncotarget* 2017;8:68402–14. doi:10.18632/oncotarget.19447.
- [10] Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2006;17:5–19. doi:10.1093/annonc/mdj007.
- [11] Hagedoorn P, Vandenheede H, Vanthomme K, Gadeyne S. Socioeconomic position, population density and site-specific cancer mortality: A multilevel analysis of Belgian adults, 2001-2011. *Int J Cancer* 2018;142:23–35. doi:10.1002/ijc.31031.
- [12] Biasoli Irene, Castro Nelson, Delamain Marcia, Silveira Talita, Farley James, Pinto Simões Belinda, et al. Lower socioeconomic status is independently associated with shorter survival in Hodgkin Lymphoma patients—An analysis from the Brazilian Hodgkin Lymphoma Registry. *Int J Cancer* 2017;142:883–90. doi:10.1002/ijc.31096.
- [13] Kristinsson SY, Derolf AR, Edgren G, Dickman PW, Björkholm M. Socioeconomic differences in patient survival are increasing for acute myeloid leukemia and multiple myeloma in sweden. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27:2073–80. doi:10.1200/JCO.2008.18.2006.

- [14] Lightfoot TJ, Johnston WT, Simpson J, Smith AG, Ansell P, Crouch S, et al. Survival from childhood acute lymphoblastic leukaemia: the impact of social inequality in the United Kingdom. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2012;48:263–9. doi:10.1016/j.ejca.2011.10.007.
- [15] Maheswaran R, Morley N. Incidence, socioeconomic deprivation, volume-outcome and survival in adult patients with acute lymphoblastic leukaemia in England. *BMC Cancer* 2018;18:25. doi:10.1186/s12885-017-3975-0.
- [16] Rodriguez CP, Baz R, Jawde RA, Rybicki LA, Kalaycio ME, Advani A, et al. Impact of socioeconomic status and distance from treatment center on survival in patients receiving remission induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Leuk Res* 2008;32:413–20. doi:10.1016/j.leukres.2007.07.015.
- [17] Yung RL, Chen K, Abel GA, Gesten FC, Roohan PJ, Boscoe FP, et al. Cancer disparities in the context of Medicaid insurance: a comparison of survival for acute myeloid leukemia and Hodgkin's lymphoma by Medicaid enrollment. *The Oncologist* 2011;16:1082–91. doi:10.1634/theoncologist.2011-0126.
- [18] Byrne MM, Halman LJ, Koniaris LG, Cassileth PA, Rosenblatt JD, Cheung MC. Effects of poverty and race on outcomes in acute myeloid leukemia. *Am J Clin Oncol* 2011;34:297–304. doi:10.1097/COC.0b013e3181dea934.
- [19] Østgård LSG, Nørgaard M, Medeiros BC, Friis LS, Schoellkopf C, Severinsen MT, et al. Effects of Education and Income on Treatment and Outcome in Patients With Acute Myeloid Leukemia in a Tax-Supported Health Care System: A National Population-Based Cohort Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35:3678–87. doi:10.1200/JCO.2017.73.6728.
- [20] Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, Poirier G, Sass C, Vendittelli F, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health* 2015. doi:10.1093/eurpub/cku231.
- [21] Eisinger F, Viguier J, Touboul C, Coscas Y, Pivot X, Blay J-Y, et al. Social stratification, risk factor prevalence and cancer screening attendance. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP* 2015;24 Suppl:S77-81. doi:10.1097/CEJ.0000000000000144.
- [22] Fysekidis M, Catheline JM, Kouacou N, Bihan H, Cohen R. Socioeconomic deprivation remains a significant barrier in the choice of bariatric surgery even when

full medical expense coverage is present. *Surg Obes Relat Dis Off J Am Soc Bariatr Surg* 2016. doi:10.1016/j.soard.2016.01.028.

[23] Bihan H, Laurent S, Sass C, Nguyen G, Huot C, Moulin JJ, et al. Association among individual deprivation, glycemic control, and diabetes complications: the EPICES score. *Diabetes Care* 2005;28:2680–5.

[24] Empana JP, Perier MC, Singh-Manoux A, Gaye B, Thomas F, Prugger C, et al. Cross-sectional analysis of deprivation and ideal cardiovascular health in the Paris Prospective Study 3. *Heart Br Card Soc* 2016. doi:10.1136/heartjnl-2016-309502.

[25] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937–51. doi:10.1182/blood-2009-03-209262.

[26] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, Altman JK, Appelbaum FR, Arber DA, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN* 2017;15:926–57. doi:10.6004/jnccn.2017.0116.

[27] Labbe E, Moulin JJ, Gueguen R, Sass C, Chatain C, Gerbaud L. Un indicateur de mesure de la précarité et de la « santé sociale » : le score EPICES: L'expérience des Centres d'examen de santé de l'Assurance maladie. *Rev Ires* 2007;53:3. doi:10.3917/rdli.053.0003.

[28] Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl* 2012;380:37–43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.

[29] Bhayat F, Das-Gupta E, Hubbard R. Bone marrow transplantation in AML, and socioeconomic class: a UK population-based cohort study. *BMC Cancer* 2010;10:514. doi:10.1186/1471-2407-10-514.

[30] Borate Uma Madhav, Mineishi Shin, Costa Luciano Jose. Nonbiological factors affecting survival in younger patients with acute myeloid leukemia. *Cancer* 2015;121:3877–84. doi:10.1002/cncr.29436.

[31] Master S, Munker R, Shi Z, Mills G, Shi R. Insurance Status and Other Non-biological Factors Predict Outcomes in Acute Myelogenous Leukemia: Analysis of Data from the National Cancer Database. *Anticancer Res* 2016;36:4915–21.

- [32] Bradley Cathy J., Dahman Bassam, Jin Yan, Shickle Lisa M., Ginder Gordon D. Acute myeloid leukemia. *Cancer* 2011;117:4772–8. doi:10.1002/cncr.26095.
- [33] Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:4036–42. doi:10.1182/blood-2003-09-3118.
- [34] Pulte D, Redaniel MT, Jansen L, Brenner H, Jeffreys M. Recent trends in survival of adult patients with acute leukemia: overall improvements, but persistent and partly increasing disparity in survival of patients from minority groups. *Haematologica* 2013;98:222–9. doi:10.3324/haematol.2012.063602.
- [35] Lian M, Struthers J, Liu Y. Statistical Assessment of Neighborhood Socioeconomic Deprivation Environment in Spatial Epidemiologic Studies. *Open J Stat* 2016;6:436–42. doi:10.4236/ojs.2016.63039.
- [36] Bryere J, Pernet C, Copin N, Launay L, Gusto G, Grosclaude P, et al. Assessment of the ecological bias of seven aggregate social deprivation indices. *BMC Public Health* 2017;17. doi:10.1186/s12889-016-4007-8.
- [37] Geyer S, Hemström Ö, Peter R, Vågerö D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *J Epidemiol Community Health* 2006;60:804–10. doi:10.1136/jech.2005.041319.
- [38] Mantwill S, Monestel-Umaña S, Schulz PJ. The Relationship between Health Literacy and Health Disparities: A Systematic Review. *PloS One* 2015;10:e0145455. doi:10.1371/journal.pone.0145455.
- [39] Ousseine YM, Butow PN, Fenaux P, Dring R, Festy P, Restivo L, et al. Association between health literacy, communication and psychological distress among myelodysplastic syndromes patients. *Leuk Res* 2018;73:44–50. doi:10.1016/j.leukres.2018.08.020.



# ANNEXES

**Tableau supplémentaire 1 : le score EPICES**

Questions	Score	
	Oui	Non
1. Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10.06	0
2. Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	-11.83	0
3. Vivez-vous en couple ?	-8.28	0
4. Êtes-vous propriétaire de votre logement ?	-8.28	0
5. Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14.80	0
6. Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6.51	0
7. Êtes-vous allé au spectacle (cinéma, théâtre) au cours des 12 derniers mois ?	-7.10	0
8. Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7.10	0
9. Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ?	-9.47	0
10. En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	-9.47	0
11. En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	-7.10	0
Constante	75.14	

Calcul du score : chaque coefficient est additionné à la constante si la réponse est oui.

**Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques des patients dans le groupe à l'étude (répondants) et chez les non-répondants.**

	Répondants N = 149 (71.3)	Non répondants N = 60 (28.7)	Valeur de p
<b>Age, années</b>			
Médiane [intervalle]	62.5 [26.1-83.7]	61.3 [20.1-81]	0.936
>60	89 (59.7)	35 (58.3)	0.852
<b>Sexe</b>			
Homme	83 (55.7)	29 (48.3)	0.334
Femme	66 (44.3)	31 (51.7)	
<b>Nombre de GB</b>			
Médiane [intervalle]	4.7 [0.2-234.4]	15.2 [0.8-349.2]	0.062
>50	23 (15.9)	13 (28.3)	0.061
<b>Etiologie de la LAM</b>			
De novo	134 (92.4)	44 (77.2)	0.003
Secondaire	11 (7.6)	13 (22.8)	
<b>Risque cytogénétique</b>			
Favorable	28 (19.1)	6 (10.5)	0.288
Intermédiaire	89 (60.5)	36 (63.2)	
Défavorable	30 (20.4)	15 (26.3)	
<b>Classification ELN</b>			
Favorable	41 (30.2)	6 (16.2)	0.041
Intermédiaire	63 (46.3)	15 (40.5)	
Défavorable	32 (23.5)	16 (43.3)	
RC après induction	119 (79.9)	39 (65)	0.024
<b>Score EPICES</b>			
Moyenne (ET)	26 (19.4)		
Médiane [intervalle]	23.6 [.0-90.5]		
<b>Statut au moment du questionnaire</b>			
Pendant la semaine suivant l'admission	114 (76.5)		
Pendant la première ligne	35 (23.5)		

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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(e) et méprisé(e) si j'y manque.

