

# PROJET LLC

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS  
DE LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE  
EN BASSE-NORMANDIE



## Sommaire

Sommaire.....	2
Liste des abréviations.....	3
1. Introduction .....	4
1.1. Contexte des registres .....	4
1.2. Registres et plan cancer 3.....	4
2. Objectifs et finalité de l'étude.....	6
3. Matériel et méthodes.....	7
3.1. Pilotage et suivi .....	7
3.2. Moyens de l'étude .....	7
Partenaires.....	7
Moyens matériels et humains.....	7
3.3. Population de l'étude.....	8
3.4. Critères d'évaluation.....	8
3.5. Modalités pratiques et suivi de l'étude.....	9
3.6. Exploitation et analyse des données .....	9
3.7. Communication .....	9
4. Résultats .....	10
4.1. Bilan du recueil d'information.....	10
4.2. Description de la population .....	10
4.2.1. Etude sociodémographique de la population .....	10
4.2.2. Etude sur le diagnostic des patients.....	13
4.2.3. Etude sur le circuit des patients .....	18
4.2.4. Etude sur les antécédents des patients .....	19
4.2.4.1. Antécédents personnels.....	19
4.2.4.2. Antécédents familiaux .....	24
4.2.4.3. Suivi du patient.....	28
5. Conclusion .....	39
6. Bibliographie .....	40

## Liste des abréviations

ARC	Attaché de Recherche Clinique
ARS	Agence Régionale de la Santé
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
INCa	Institut National du Cancer
ORS	Observatoire Régional de Santé
PCS	Professions et Catégories Socioprofessionnelles
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RRC	Réseau Régional de Cancérologie
TTT	Traitement
3C	Centres de Coordination en Cancérologie

## 1. Introduction

En France en 2012, on estime à 4 464 le nombre de nouveaux cas de leucémie lymphoïde chronique, dont 60 % survenant chez l'homme. A partir des données du Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie, membre de l'Association des Registres du Cancer Français (Francim). Cette étude a été élaborée pour répondre à plusieurs mesures du Plan Cancer 2009-2013, notamment les mesures 6 et 7 : « Produire et communiquer des informations sur le cancer et sur la cancérologie » (mesure 6), « Optimiser et développer le système de surveillance » (mesure 7). Elle a pour objectifs de caractériser la population atteinte de LLC entre 2005 et 2011 en Basse-Normandie, sur différents aspects notamment sociodémographiques cliniques, biologiques, génétiques, parcours de soins.

### 1.1. Contexte des registres

En France, l'observation et la surveillance des cancers se sont progressivement structurées pour aboutir en 2008 à la mise en place d'un premier programme de travail partenarial. Ce programme est instauré entre le Réseau des Registres du Cancer Francim, le Service de Biostatistiques des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) et l'Institut National du Cancer (INCa).

Le Réseau des Registres Francim, association loi 1901, regroupe l'ensemble des registres des cancers français (généraux et spécialisés) qualifiés par le Comité National des Registres (CNR). Le réseau, créé en 1997, a pour objectifs de réaliser, coordonner et publier des travaux utilisant les données collectées par les registres de cancer français, de contribuer au développement de recherches coopératives en santé publique et en épidémiologie descriptive, analytique et évaluative dans le domaine du cancer.

Le Réseau Francim a constitué en 1999, une base de données commune à l'ensemble des registres dont il a confié la gestion au Service de Biostatistiques des HCL du fait de son expérience dans le domaine de l'épidémiologie descriptive des cancers. La base commune des registres Francim regroupe des informations décrivant l'ensemble des données d'incidence et de survie collectées par les registres depuis leur création. Elle permet la réalisation d'études sur les tendances évolutives de ces deux indicateurs. Elle conduit également à des estimations nationales et rend possible le calcul de prévalences ainsi que des projections d'incidence à court terme. Cette base commune est accessible à la communauté scientifique pour le développement de projets de recherche sous réserve de leur acceptation par un comité de pilotage commun Francim-HCL-InVS-INCa.

### 1.2. Registres et plan cancer 3

La volonté des partenaires de formaliser leurs relations, en particulier dans la conduite d'une politique de santé publique commune, dont l'épidémiologie des cancers, les a conduits à établir un premier programme de partenariat scientifique 2008-2010, prolongé fin

2010, afin de permettre la mise en place du programme de travail partenarial actuel 2011-2013. Ce dernier précise l'ensemble des actions de surveillance épidémiologique à mener durant cette période pour accroître les connaissances utiles à la décision de santé publique aux niveaux national et local. Il a été élaboré pour répondre à plusieurs mesures du Plan Cancer 2009-2013, notamment les mesures 6 et 7 : «Produire et communiquer des informations sur le cancer et sur la cancérologie» (mesure 6), «Optimiser et développer le système de surveillance » (mesure 7).

Parmi les actions du programme de travail partenarial 2011-2013 figure la production régulière d'indicateurs d'incidence et de mortalité à partir de la base commune Francim. Dans ce cadre, plusieurs productions sont publiées en 2013. Ce programme de partenariat, coordonné par l'InVS et l'INCa, a permis de réduire les délais de mise à disposition des données épidémiologiques. En 2012, 24 registres sur 26 avaient réduit d'une année le délai de transmission des données à la base commune des registres <sup>[1]</sup>.

La transmission des données à visée épidémiologique n'est pas obligatoire et est soumise à la bonne volonté des acteurs, parfois réticents à communiquer leurs données ou à donner accès aux dossiers médicaux.

Les données sociales, les données d'exposition et les données économiques sont peu disponibles dans les dossiers, ce qui ne permet pas de les inclure dans les registres.

L'appariement des données cliniques et des données anatomo-pathologiques n'est encore que peu développé. En effet, il existe un différend avec les anatomo-cytopathologistes qui retentit sur la transmission de leurs données, pourtant essentielles aux registres. L'accessibilité des données des dossiers communiquant en cancérologie est encore limitée.

Depuis le début du 1er Plan Cancer, la production de données (incidence, mortalité et plus récemment survie) a progressé sensiblement. L'action 6.1 « Publier un rapport de synthèse annuel des données relatives aux cancers et des principaux indicateurs de la politique de lutte contre les cancers mis à jour » a été mise en œuvre par l'INCa. Ces chiffres sont maintenant disponibles et diffusés largement. Les estimations d'incidence et de mortalité sont disponibles avec un délai de 12 mois (en 2013, les estimations portent sur 2012). Les données d'incidence sont estimées sur la base des données des registres des cancers (Réseau Francim) couvrant 24% de la population, et les données de mortalité sur celles du CépiDc de l'Inserm recueillies sur la France entière (France métropolitaine et départements d'outre-mer).

Le niveau de couverture actuel par des registres est suffisant pour des objectifs de surveillance nationale et de recherche, mais pose des problèmes pour la production d'indicateurs à un niveau territorial. Il convient de choisir le niveau de production pertinent pour limiter l'imprécision des estimations et permettre de définir une politique territoriale. La production des estimations d'incidence et de mortalité est complétée par la production de données de survie. Produites en 2007 sous la forme d'estimations de survie relative à 5 ans, les données de survie viennent d'être produites par le Réseau Francim sous la forme de survie nette et brute pour 47 tumeurs pour la période 1989-2007. Cette survie rend compte de la qualité de la prise en charge.

Il est donc possible de disposer de données assez précises pour décrire les évolutions de l'épidémiologie des cancers et éventuellement rapporter ces évolutions à des mesures ou actions des plans cancer.

La littérature internationale montre, de manière convergente pour certains types de cancers, que les inégalités sociales sont associées à des différences de survie. Le milieu social, le lieu de résidence et le lieu de prise en charge sont les principaux déterminants de ces différences observées. Des travaux récents ont montré que l'accès aux centres de soins spécialisés devait être considéré comme un mécanisme potentiel de différences sociales dans la survie de certains cancers. Dans sa cinquième édition de « la situation du cancer en France », l'INCa propose un chapitre dédié aux inégalités de santé liées aux cancers. Ce chapitre ne propose cependant pas de données originales relatives aux inégalités mais suggère, après un rappel conceptuel de la notion d'inégalités de santé, des pistes de travail pour une telle production.

## **2. Objectifs et finalité de l'étude**

Cette étude a pour objectif de caractériser la population atteinte de LLC entre 2005 et 2011 en Basse-Normandie, sur différents aspects notamment sociodémographiques, cliniques, biologiques, génétiques ainsi que sur la comorbidité à partir des antécédents médicaux, chirurgicaux et pathologies associées.

Les délais de prise en charge, le type de traitement et la surveillance seront en outre évalués, afin de mieux décrire et optimiser les parcours thérapeutiques des patients.

L'incidence de la LLC en Basse-Normandie pourra être calculée à partir des données recueillies depuis la mise en place du registre, c'est-à-dire à partir de 1997. Cette incidence sera affinée en fonction des paramètres étudiés sur la période 2005-2011.

L'étude permettra également d'évaluer le taux de passage en RCP des patients de 2005 à 2011, ainsi que ceux inclus dans un protocole thérapeutique.

Certaines données seront disponibles à partir du Réseau Francim-HCL-InVS-INCa, et d'autres pourront être collectées dans des dossiers médicaux de patients (dans les établissements de santé bas-normands), notamment les données sociodémographiques et celles relatives aux antécédents médicaux et familiaux. Cela permettrait ainsi d'étudier l'impact de ces paramètres sur la population étudiée en termes d'incidence, de prédispositions et de suivi de prise en charge notamment.

Les délais d'accès au diagnostic et au traitement peuvent varier selon les cancers, les zones géographiques et les catégories socioéconomiques des patients. Ces analyses devraient ainsi contribuer à objectiver les inégalités géographiques et sociales.

Enfin, la caractérisation précise de la population étudiée permettra de mettre en évidence des paramètres indispensables à recenser de manière systématique, et contribuera ainsi à

faciliter l'élaboration du cahier des charges pour la mise en place d'une fiche RCP Hématologie dans le cadre du déploiement du DCC Bas-Normand.

### **3. Matériel et méthodes**

#### **3.1. Pilotage et suivi**

Le projet a été piloté par le Réseau Régional de Cancérologie OncoBasseNormandie en collaboration avec le Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie.

Plan de réalisation du projet :

- Mise en place de l'étude : octobre 2014
- Période de l'enquête et saisie des données : novembre 2014 à novembre 2015
- Convergence des données et création base : décembre 2015
- Analyses : janvier 2015 – septembre 2016
- Publication du rapport : décembre 2016

#### **3.2. Moyens de l'étude**

##### **Partenaires**

- ARS de Basse-Normandie
- Les 24 établissements de santé autorisés en cancérologie de Basse-Normandie
- Les 6 centres de Coordination en Cancérologie de Basse-Normandie
- INSERM UMR 1086 « Cancer et prévention »

##### **Moyens matériels et humains**

Le projet a été coordonné par M. Xavier BLAIZOT (PhD, Coordonnateur du Réseau OncoBasseNormandie), le Pr Xavier TROUSSARD (Directeur Scientifique du RRHMBN), le Dr Edouard CORNET (Médecin Hématologue).

Le recueil et la saisie des données ont été effectués par M. Olivier SÉRÉE, à partir des données disponibles dans le Registre des Hémopathies de Basse-Normandie.

Les données brutes anonymisées sont visibles uniquement par 3 personnes du Réseau OncoBasseNormandie (Coordonnateur, Attaché de Recherche Clinique et Biostatisticienne pour l'analyse).

Les données ont été analysées par Mme Julie PASQUIER, Biostatisticienne de l'ORS de Basse-Normandie, grâce au logiciel SAS.

Le projet a été soutenu par un financement de l'INCa en 2014.

### 3.3. Population de l'étude

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective exhaustive. La population d'étude est issue des cas inclus dans le RRHMBN.

Ont été inclus dans le projet : tout patient résidant dans la région Basse-Normandie, sur la base d'un diagnostic de Leucémie Lymphoïde Chronique effectué entre 2005 et 2011.

### 3.4. Critères d'évaluation

Les analyses portent sur les critères sociodémographiques, cliniques, biologiques, génétiques ainsi que sur la comorbidité à partir des antécédents médicaux, chirurgicaux et pathologies associées.

Le premier lieu de prise en charge (défini dans notre étude comme l'établissement où la décision thérapeutique a été prise ainsi que le traitement initial réalisé (s'il y en avait un)), a été classé selon 3 catégories :

- « CHU » lorsque la prise en charge est réalisée dans le CHU de Caen
- « Hors CHU » lorsque la prise en charge est réalisée hors du CHU
- « Hors région » lorsque la prise en charge est réalisée hors de la région

Les caractéristiques démographiques et socioéconomiques sont définies sur la base du zonage iris, date de naissance, sexe, statut marital, adresse précise du patient, dernière profession au diagnostic codé selon la classification Profession et Catégorie Socioprofessionnelles (PCS) de l'Insee 2003 ; cependant, le faible nombre de patients par zonage nous a amené à étudier la population par bassin de vie.

Les caractéristiques médicales et antécédents portent sur : tabac, tumeur maligne, hémopathie, tumeur maligne postérieure, transformation, myélogramme, caryotype, immunophénotype, lymphomes, NFS, bilan d'extension, localisation, antécédents familiaux tels que tumeurs malignes ou hémopathies, maladie prédisposante, score de comorbidité.

Les caractéristiques liées à la maladie et au diagnostic : stade de la LLC, morphologie, topographie, mode de découverte, base du diagnostic, examen clinique initial, histologie, laboratoire ayant réalisé l'examen, sources, localisation.

Les caractéristiques liées à la prise en charge : 1<sup>er</sup> contact avec un interlocuteur médical, bilan d'extension et pré-thérapeutique, discussion de la décision thérapeutique en RCP, inclusion du patient dans un essai clinique, traitements réalisés en première intention, effet du traitement par chimiothérapie, séquence des traitements.

### **3.5. Modalités pratiques et suivi de l'étude**

- Consultations des dossiers patients LLC sur la période considérée au Registre Régional des Hémopathies Malignes de Basse-Normandie
- Consultations des dossiers médicaux des patients dans les établissements de santé de Basse-Normandie, sur la période considérée pour le recueil de données sociodémographiques, géographiques et portant sur les antécédents médicaux/familiaux.
- Consultation des bases 3C pour les données RCP et des bases de recherche clinique pour les données de recherche clinique.
- Recueil des variables par l'Attaché de Recherche Clinique du réseau OncoBasseNormandie
- Anonymisation des données
- Constitution d'une base de données
- Analyse des données par la biostatisticienne de l'ORS de Basse-Normandie

### **3.6. Exploitation et analyse des données**

Les données du registre ont été récupérées et les données de RCP et de screening ont été récoltées auprès des 3C. Ces bases ont dû être concaténées et nettoyées afin d'être analysées. De même, la cohérence d'un certain nombre de variable a été testée.

Des délais de prise en charge ont été calculés (délai de suivi, délai de passage en RCP, ...). Des analyses univariées ont été effectuées sur les variables d'intérêt, déterminées avec les hématologues du CHU. Des tableaux de fréquences ainsi que les calculs de variable de dispersion et de tendance centrale ont été respectivement réalisées sur les variables qualitatives et quantitatives.

Outils statistiques :

- Les tests utilisés afin de réaliser des comparaisons de distributions (de pourcentages) sont les suivants :
  - $\chi^2$  afin de comparer 2 distributions (effectif  $\geq 5$ )
- Les tests utilisés afin de réaliser des comparaisons de moyennes sont les suivants :
  - T Student pour réaliser des comparaisons de moyennes 2 à 2 (normalité des distributions),
  - Kruskal-Wallis pour réaliser les comparaisons de plusieurs moyennes (effectifs de chaque échantillon  $> 10$ ).
- Une régression multiple a été réalisée pour compléter les traitements (régression logistique). Les variables dont le croisement montrait une différence significative à 5%. De plus, un choix de variables à entrer dans le modèle a été réalisé en collaboration avec les hématologues du CHU. Les variables incluses dans le modèle final ont été sélectionnées à l'aide d'une procédure pas à pas descendante (backward elimination).

### **3.7. Communication**

Poster présenté lors du Congrès National des Réseaux de Cancérologie les 29 et 30 septembre 2016. (Annexe 1)

Article en préparation : Caractérisation des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) bénéficiant de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) sur le territoire de Basse-Normandie, à partir d'une étude de registre.

## 4. Résultats

### 4.1. Bilan du recueil d'information

L'extraction des bases de données du Registre des Hémopathies Malignes contenait 606 variables, dont plusieurs liées à des tables descriptives. Après concertation avec les spécialistes, 320 furent retenues pour une première description.

Afin de compléter certaines données, un retour au dossier médical a été prévu. Il s'avère que les données absentes de la base de données ne figurent pas dans les dossiers médicaux.

Les données de RCP ont été récoltées auprès des Centres de Coordinations en Cancérologie qui centralisent les données des RCP. La recherche des fiches RCP des 784 patients a abouti au recueil des données de RCP (date, type de RCP) pour 340 patients, avec jusqu'à 5 RCP par patient.

Les données des essais cliniques ont été recueillies auprès des Services de Recherche Clinique des établissements de santé ayant une activité de recherche clinique en hématologie.

Les professions et catégories socioprofessionnelles (PCS) sont renseignées pour deux tiers des patients (67% soit 526 individus). Il y a un possible biais de remplissage avec une majorité de patients enregistrés dans des catégories autres que « retraités » alors que l'âge médian de la population de patients atteints de LLC est de 72 ans.

### 4.2. Description de la population

#### 4.2.1. Etude sociodémographique de la population

La population d'étude est composée de 784 patients, dont 342 femmes (soit 43,62%) et 442 hommes (soit 56,38%) (tableau 1). La moyenne d'âge de la population est de 71 ans (de 36 à 95 ans), et est comparable chez les Hommes et les Femmes (tableau 2). Ces données sont conformes aux données épidémiologiques françaises récemment publiées <sup>[1]</sup>. La répartition géographique des cas incidents suit la répartition de la population générale (tableau 3). Les différences de densité de population par bassin de vie observées sur la figure 1 ne sont pas significatives.

TABLEAU 1 : REPARTITION PAR SEXE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Féminin</b>	342	43.62
<b>Masculin</b>	442	56.38

TABLEAU 2 : AGE AU DIAGNOSTIC PAR SEXE

	N	Minimum	Médiane	Maximum
<b>Hommes</b>	442	36.00	71.00	95.00
<b>Femmes</b>	342	40.00	73.50	95.00

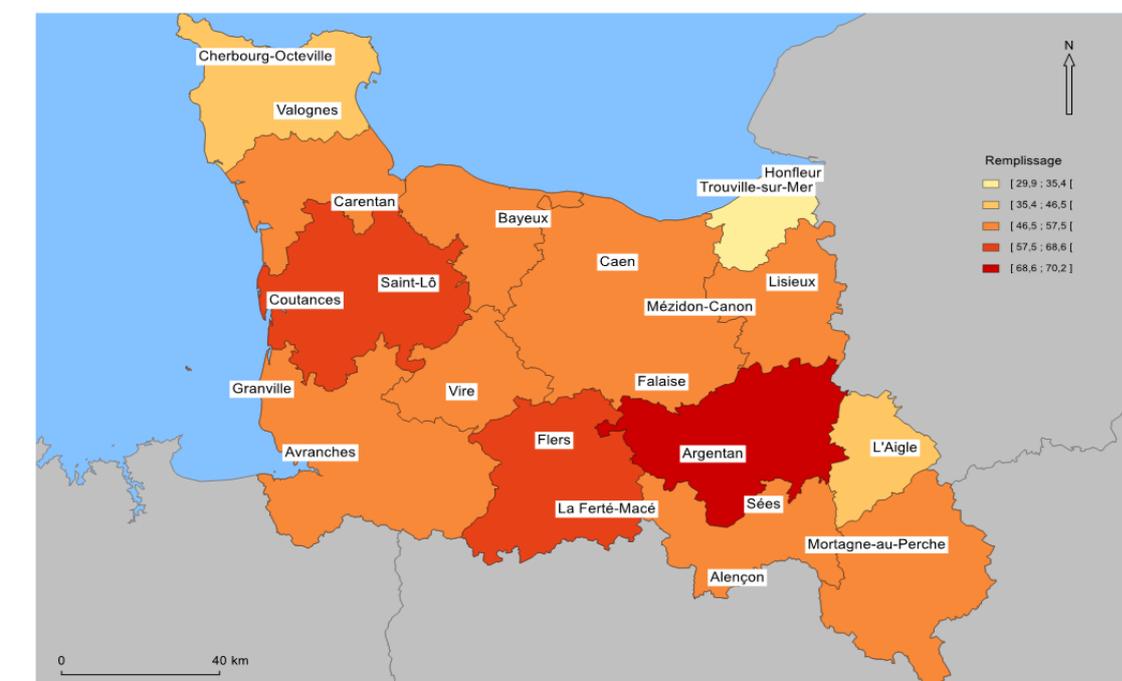
Il n'y a pas de différence significative de l'âge par sexe

TABLEAU 3 : DEPARTEMENT AU DIAGNOSTIC

Département au diagnostic	Fréquence	Pourcentage	Répartition Recensement de la population 2008 (%)	Incidence par département pour 100 000 habitants	
				2005-2011	Annuelle
<b>14</b>	361	46.05	46.21	53.3	7.6
<b>50</b>	250	31.89	33.84	50.4	7.2
<b>61</b>	173	22.07	19.94	59.2	8.5

FIGURE 1 : DENSITE DE PATIENTS INCLUS DANS LE RRRHMBN AVEC UN DIAGNOSTIC DE LLC DE 2005 A 2011 PAR BASSIN DE VIE POUR 100 000 HABITANTS (RP 2008)

Densité de patients inclus dans le RRRHMBN avec diagnostic de LLC de 2005 à 2011 par Bassin de vie pour 100 000 habitants (RP 2008)



Carte réalisée avec Cartes & Données - © Artique

TABLEAU 4 : TABAC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	278	60.04
<b>Oui actif</b>	65	14.04
<b>Oui sevré</b>	120	25.92

Les données concernant la consommation de tabac sont remplies pour 59% des patients (463 patients). 60% déclarent ne pas fumer, 26% déclarent être d'anciens fumeurs (sevrés) et 14% des patients déclarent être fumeurs actifs.

TABLEAU 5 : ETAT VITAL

	Fréquence	Pourcentage
<b>Vivant</b>	560	71.43
<b>Décédé</b>	224	28.57

A la date des dernières nouvelles (10/03/2014), le suivi médian des patients est de 70 mois (26-110), et 28,6% des patients sont décédés (tableau 5). La survie à 5 ans de la population de l'étude est de 63,03%. La cause de décès est connue pour seulement 38,95% des patients décédés (tableau 6), reflétant la difficulté de recueil de cette information par le Registre. Il en est de même pour le lieu de décès (domicile ou établissement de soins) (tableau 7).

TABLEAU 6 : CAUSE DE DECES

	Fréquence	Pourcentage
<b>NSP</b>	139	62.05
<b>Evol certaine</b>	10	4.46
<b>Evol probable</b>	13	5.80
<b>Mal intercurr</b>	17	7.59
<b>Autre</b>	4	1.79
<b>Autre cancer</b>	9	4.02
<b>Mal intercurr et cancer</b>	24	10.71
<b>Mal intercurr et au</b>	1	0.45
<b>Inconnue</b>	7	3.13

TABLEAU 7 : LIEU DE DECES

	Fréquence	Pourcentage
<b>Domicile</b>	16	7.14
<b>Etablissement de soins</b>	63	28.13
<b>Autre</b>	8	3.57
<b>NSP</b>	137	61.16

#### 4.2.2. Etude sur le diagnostic des patients

Le nombre de cas incidents de LLC est stable au fil des 7 années de diagnostic étudiées dans l'étude (tableau 8). Les circonstances de diagnostic sont très rarement liées à la présence de symptômes (8,9% des cas) et dans la grande majorité des cas, le diagnostic est posé suite à la découverte fortuite d'une hyperlymphocytose sur un hémogramme réalisé à titre systématique (76,9%) (tableau 9). Le diagnostic de la LLC est un diagnostic cytologique et immunophénotypique, dans 98,0% des cas (tableau 10). Conformément aux recommandations de bonnes pratiques, le myélogramme est rarement réalisé pour faire le diagnostic de la maladie (seulement 8,0% des cas).

TABLEAU 8 : ANNEE DE DIAGNOSTIC

	Fréquence	Pourcentage
<b>2005</b>	107	13.65
<b>2006</b>	111	14.16
<b>2007</b>	117	14.92
<b>2008</b>	119	15.18
<b>2009</b>	115	14.67
<b>2010</b>	114	14.54
<b>2011</b>	101	12.88

TABLEAU 9 : CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Symptômes</b>	70	8.93
<b>Examen fortuit</b>	67	8.55
<b>Cytologie/ Biologie/ imagerie systématique</b>	603	76.91
<b>NR</b>	44	5.61

TABLEAU 10 : BASE DU DIAGNOSTIC

	Fréquence	Pourcentage
<b>anatomie pathologique</b>	10	1.28
<b>cytologie</b>	768	97.96
<b>inconnue ou autre</b>	6	0.77

La présentation clinique au diagnostic de la LLC est conforme aux données de la littérature, avec la présence d'un syndrome tumoral (tableaux 11 à 13) prédominant sur l'existence d'adénopathies dans 20% des cas (tableau 13).

TABLEAU 11 : SPLENOMEGALIE CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	727	92.73
<b>Oui</b>	38	4.85
<b>NSP</b>	19	2.42

TABLEAU 12 : HEPATOMEGALIE CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	744	94.90
<b>Oui</b>	17	2.17
<b>NSP</b>	23	2.17

TABLEAU 13 : ADENOPATHIE CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	616	78.57
<b>Oui</b>	157	20.03
<b>NSP</b>	11	1.40

TABLEAU 14 : DONNEES BIOLOGIQUES

	N	Minimum	Médiane	Maximum
GB (G.L)	749	2.10	15.80	674.50
LymphoCytes_S (G.L)	748	17.00	66.30	98.00
NbrMonocytes (G.L)	706	0.046	0.620	15.30
Hb (g/dL	745	5.20	13.60	18.40
Plaquettes (G/L)	741	12.00	215.00	659.00
CD19 (%)	708	25.00	82.00	100.00
CD23 (%)	696	5.00	82.00	913.00
CD38 (%)	784	0.00	0.00	98.00
Resultat_B2m (%)	178	0.90	2.30	10.00
Resultat-LDH (UI)	259	15.00	203.00	999.00

La lymphocytose médiane au diagnostic des patients de notre cohorte est de 66,3 G/L (de 17 à 98 G/L). Environ 12% des patients ont une lymphocytose B inférieure à 5 G/L, seuil retenu à partir de 2008 au-dessus duquel le diagnostic de LLC peut être posé [2].

TABLEAU 15 : IMMUNOPHENOTYPAGE LYMPHOCYTAIRE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non fait</b>	120	15.35
<b>Fait</b>	646	82.61
<b>Donnée manquante</b>	16	2.05

Table de Phenotype par AnnéeRegistre								
Phenotype	Année du diagnostic							
Fréquence Pctage en col.	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Total
<b>Non fait</b>	8 7.48	14 12.61	7 5.98	23 19.33	30 26.09	22 19.30	16 16.16	120 15.35
<b>Fait</b>	98 91.59	94 84.68	110 94.02	92 77.31	84 73.04	88 77.19	80 80.81	646 82.61
<b>NSP</b>	1 0.93	3 2.70	0 0.00	4 3.36	1 0.87	4 3.51	3 3.03	16 2.05
<b>Total</b>	107 13.68	111 14.19	117 14.96	119 15.22	115 14.71	114 14.58	99 12.66	782 100.00

L'année du diagnostic a un impact significatif sur la réalisation du phénotype ( $p=0.0001$  avec test du  $\chi^2$  sur les modalités « Non fait » et « Fait et récupéré »).

L'immunophénotypage des lymphocytes circulant par cytométrie en flux est indispensable au diagnostic de LLC. Depuis les recommandations internationales de 2008, cet examen se trouve à la base du diagnostic de la maladie [2]. Paradoxalement, et de façon étonnante, on observe à partir de 2008 une augmentation du nombre de diagnostics de LLC effectué sans que le registre ait les données d'immunophénotypage lymphocytaire. Il est difficile de l'affirmer, mais cette observation peut être le résultat de ces recommandations de 2008, avec possiblement des prescriptions d'immunophénotypage lymphocytaire réalisées directement par les médecins traitants et des examens réalisés dans des laboratoires de biologie médicale privés, hors CHU de Caen, qui centralisaient vraisemblablement plus d'examens immunophénotypiques avant 2008. Conformément aux recommandations de bonnes pratiques, le score RMH (Royal Marsden Hospital) ou score de Matutes est majoritairement égal à 4 ou 5 (97% des cas) (tableau 15).

TABLEAU 16 : SCORES DE MATUTES

	Fréquence	Pourcentage
<b>1</b>	1	0.18
<b>2</b>	2	0.36
<b>3</b>	12	2.15
<b>4</b>	97	17.38
<b>5</b>	443	79.39
<b>9</b>	3	0.54

Le myélogramme ne fait pas partie des examens recommandés pour le diagnostic de la LLC. Il n'a été réalisé que très rarement (8% des cas) dans notre cohorte, et probablement dans des contextes cliniques particuliers (tableau 17). De la même façon, l'examen cytogénétique conventionnel (caryotype), non indispensable, n'est que très rarement réalisé (5% des cas) (tableau 18).

TABLEAU 17 : MYELOGRAMME

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non fait</b>	721	91.96
<b>Pauvre</b>	5	0.64
<b>Riche modéré</b>	9	1.15
<b>Riche normale</b>	47	5.99
<b>Non informatif</b>	2	0.26

TABLEAU 18 : CARYOTYPE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non fait</b>	743	94.77
<b>Fait et récupéré</b>	39	4.97
<b>Echec</b>	2	0.26

TABLEAU 19 : LABORATOIRE DE DIAGNOSTIC

	Fréquence	Pourcentage
<b>ANAPATH ET ES HORS CHU</b>	61	8.04
<b>CHU</b>	638	84.06
<b>HORS REGION</b>	60	7.91

Comme attendu, et compte tenu de la carte sanitaire de la région, la majorité des diagnostics de LLC sont établis au CHU de Caen (84% des cas) (tableau 19).

Les données cliniques et biologiques recueillies au diagnostic de la LLC permettent de déterminer le stade de la maladie selon la classification de Binet, permettant de définir les patients nécessitant un traitement spécifique de la LLC (stades B et C) (tableau 20). Conformément aux données de la littérature, la grande majorité des patients sont classés en stade A (77% des cas) et la répartition des patients selon les 3 stades de la classification de Binet sont conformes aux données bibliographiques.

TABLEAU 20 : STADES DE LA CLASSIFICATION DE BINET

	Fréquence	Pourcentage
<b>NSP</b>	107	13.65
<b>A</b>	604	77.04
<b>B</b>	48	6.12
<b>C</b>	25	3.19

### 4.2.3. Etude sur le circuit des patients

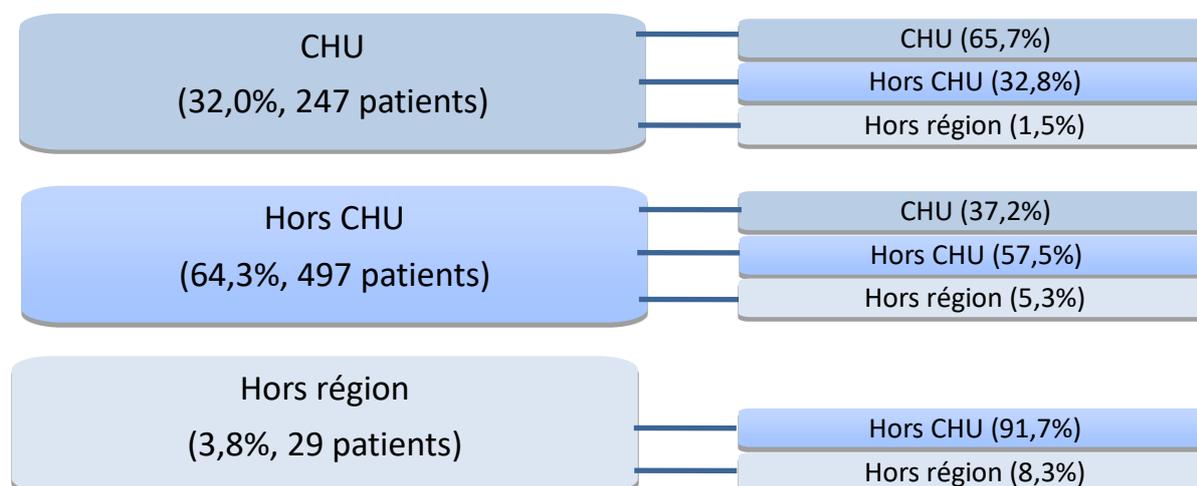
TABLEAU 21 : ETABLISSEMENT DE PREMIERE PRISE EN CHARGE

	Fréquence	Pourcentage
<b>CHU</b>	247	31.95
<b>HORS CHU</b>	497	64.29
<b>Hors région</b>	29	3.75
<b>Fréquence manquante = 11</b>		

TABLEAU 22 : ETABLISSEMENT DE DEUXIEME PRISE EN CHARGE

	Fréquence	Pourcentage
<b>CHU</b>	121	42.31
<b>HORS CHU</b>	152	53.15
<b>Hors région</b>	13	4.55
<b>Fréquence manquante = 498</b>		

FIGURE 2 : ETABLISSEMENT DE DEUXIEME PRISE EN CHARGE EN FONCTION DE L'ETABLISSEMENT DE 1ERE PRISE EN CHARGE



Environ 20% des patients (158 cas) ont bénéficié d'un traitement par chimiothérapie (tableau 23). Ce traitement est dispensé à la fois au CHU de Caen (38% des cas) et dans les centres hospitaliers périphériques de la région (50% des cas) (tableau 24).

TABLEAU 23 : TRAITEMENTS

	Fréquence	Pourcentage
Traitement par chimiothérapie	158	20.15
Traitement Chirurgical	2	0.26
Traitement par radiothérapie	1	0.13
Traitement par greffe	8	1.02
Traitement autre	18	2.3

TABLEAU 24 : LIEU DE TRAITEMENT PAR CHIMIOOTHERAPIE

	Fréquence	Pourcentage
CHU	59	37.58
HORS CHU	78	49.68
HORS REGION	20	12.74

#### 4.2.4. Etude sur les antécédents des patients

##### 4.2.4.1. Antécédents personnels

Peu de patients (7 cas) présentent des antécédents personnels d'hémopathie maligne (tableau 25) pour la majorité d'entre eux, il s'agissait d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) (tableau 26). Le délai médian entre cette hémopathie antérieure et la survenue de la LLC est de 14 ans (de 7 à 21 ans) (tableau 27).

TABLEAU 25 : ANTECEDENT D'HEMOPATHIE PERSONNEL

	Fréquence	Pourcentage
Non	722	92.09
Oui	7	0.89
NSP	55	7.02

TABLEAU 26 : CODE ADICAP D'UNE HEMOPATHIE ANTERIEURE PERSONNELLE EVENTUELLE

	Fréquence	Pourcentage
<b>H330 : Polyglobulie vraie (maladie de Vaquez)</b>	1	14.29
<b>H530 : Lymphome centrofolliculaire folliculaire</b>	1	14.29
<b>H693 : Gammopathies monoclonale (MGUS)</b>	4	57.14

TABLEAU 27 : DELAI ENTRE PREMIERE HEMOPATHIE ET LCC (EN ANNEES)

	N	Minimum	Médiane	Maximum
<b>Délai</b>	6	7	14.0	21

Environ 10% des patients ont présenté un cancer solide avant le diagnostic de LLC (tableau 28), avec un délai médian entre les 2 cancers de 6 ans (de 1 an à 38 ans) (tableau 29). Les différents types histologiques sont détaillés dans le tableau 30.

TABLEAU 28 : TUMEUR MALIGNE PERSONNELLE AVANT LA LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	649	82.78
<b>1</b>	70	8.93
<b>2</b>	8	1.02
<b>3</b>	1	0.13
<b>9</b>	56	7.14

Quatorze individus ont une tumeur concomitante à la LLC (même année) notée comme antécédent dans le registre. Ces tumeurs ne sont pas incluses dans la table précédente.

TABLEAU 29 : DELAI ENTRE LA PREMIERE TUMEUR ET LA LLC (EN ANNEES)

	N	Minimum	Médiane	Maximum
<b>Délai</b>	77	1	6.0	38

L'année de la première tumeur est inconnue pour 2 individus.

TABLEAU 30 : TOPOLOGIE DE LA TUMEUR MALIGNE PERSONNELLE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
Autres tumeurs malignes de la peau	6	7.59
Tumeur maligne de l'oeil et de ses annexes	1	1.27
Tumeur maligne de l'ovaire	1	1.27
Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée	1	1.27
Tumeur maligne de la lèvre	1	1.27
Tumeur maligne de la prostate	21	26.58
Tumeur maligne de la thyroïde	4	5.06
Tumeur maligne de la vessie	6	7.59
Tumeur maligne de sièges autres et mal définis	1	1.27
Tumeur maligne des bronches et du poumon	2	2.53
Tumeur maligne du corps de l'utérus	3	3.80
Tumeur maligne du côlon	3	3.80
Tumeur maligne du palais	1	1.27
Tumeur maligne du rectum	3	3.80
Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet	3	3.80
Tumeur maligne du sein	21	26.58
Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous	1	1.27

Le traitement de ce premier cancer solide antérieur à la LLC associait chirurgie (77% des cas), radiothérapie (39% des cas), chimiothérapie (11% des cas) et/ou hormonothérapie (18% des cas) (tableaux 35, 36, 37 et 38).

TABLEAU 31 : TRAITEMENT PAR EXERERE DE LA PREMIERE TUMEUR MALIGNE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	12	15.19
<b>Oui</b>	61	77.22
<b>NSP</b>	6	7.59

TABLEAU 32 : TRAITEMENT PAR RADIOTHERAPIE DE LA PREMIERE TUMEUR MALIGNE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	39	49.37
<b>Oui</b>	31	39.24
<b>NSP</b>	9	11.39

TABLEAU 33 : TRAITEMENT PAR CHIMIOOTHERAPIE DE LA PREMIERE TUMEUR MALIGNE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	62	78.48
<b>Oui</b>	9	11.39
<b>NSP</b>	8	10.13

TABLEAU 34 : TRAITEMENT PAR HORMONOTHERAPIE DE LA PREMIERE TUMEUR MALIGNE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	50	63.29
<b>Oui</b>	14	17.72
<b>NSP</b>	15	18.99

Parmi les patients ayant un antécédent de cancer solide avant le diagnostic de LLC, 7 d'entre eux ont présenté un deuxième cancer solide survenant avant le diagnostic de la LLC (tableau 35).

TABLEAU 35 : TOPOLOGIE DE LA DEUXIEME TUMEUR MALIGNE PERSONNELLE PRE-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Autres tumeurs malignes de la peau</b>	2	28.57
<b>Tumeur maligne de la glande parotide</b>	1	14.29
<b>Tumeur maligne de la prostate</b>	2	28.57
<b>Tumeur maligne du côlon</b>	1	14.29
<b>Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassin</b>	1	14.29

Dans notre cohorte de patients, la survenue d'un cancer secondaire est observée chez 61 cas, soit 7,8% des cas. Ce taux est légèrement inférieur à celui observé à l'échelle nationale (11,5%) (données en cours de publication <sup>[3]</sup>, issues du travail de Jégu et al.<sup>[4]</sup>). Cette observation est probablement liée à la relative courte période de suivi des patients de notre

cohorte. Les différents types histologiques de ces cancers secondaires sont détaillés dans le tableau 36. Le délai médian de survenue du cancer secondaire est de 1 an (tableau 37). De plus, deux patients ont présenté un deuxième cancer secondaire (tableau 38). Enfin, 27 patients ont présenté, lors du diagnostic de la LLC, un second cancer dont le diagnostic a été réalisé de manière concomitante (tableau 39).

TABLEAU 36 : TOPOLOGIE DE LA PREMIERE TUMEUR MALIGNE PERSONNELLE POST-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Autres tumeurs malignes de la peau</b>	10	21.74
<b>Tumeur maligne de la bouche, parties autres et non précisées</b>	1	2.17
<b>Tumeur maligne de la prostate</b>	7	15.22
<b>Tumeur maligne de la vessie</b>	1	2.17
<b>Tumeur maligne de siège non précisé</b>	2	4.35
<b>Tumeur maligne des bronches et du poumon</b>	3	6.52
<b>Tumeur maligne du cœur, du médiastin et de la plèvre</b>	1	2.17
<b>Tumeur maligne du côlon</b>	6	13.04
<b>Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques</b>	1	2.17
<b>Tumeur maligne du pancréas</b>	2	4.35
<b>Tumeur maligne du rectum</b>	3	6.52
<b>Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet</b>	3	6.52
<b>Tumeur maligne du sein</b>	5	10.87
<b>Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées</b>	1	2.17

TABLEAU 37 : DELAI ENTRE HEMOPATHIE ET CANCER SECONDAIRE (EN ANNEES)

Variable	N	Minimum	Médiane	Maximum
<b>Delai Tumeur Post HM</b>	44	1	1	6

TABLEAU 38 : TOPOLOGIE DE LA DEUXIEME TUMEUR MALIGNE PERSONNELLE POST-LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet</b>	1	50.00
<b>Tumeur maligne du sein</b>	1	50.00

TABLEAU 39 : CANCERS CONCOMITANTS A LA LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	756	96.43
<b>1</b>	27	3.44
<b>2</b>	1	0.13

TABLEAU 40 : TYPE DES CANCERS CONCOMITANTS A LA LLC

	Fréquence	Pourcentage
<b>Autres tumeurs malignes de la peau</b>	3	10.71
<b>Tumeur maligne de la glande parotide</b>	2	7.14
<b>Tumeur maligne de la jonction recto-sigmoïdienne</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne de la prostate</b>	5	17.86
<b>Tumeur maligne de la thyroïde</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne de la vessie</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne de la vésicule biliaire</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne de siège non précisé</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne des bronches et du poumon</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne du côlon</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques</b>	1	3.57
<b>Tumeur maligne du pancréas</b>	2	7.14
<b>Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassinet</b>	4	14.29
<b>Tumeur maligne du sein</b>	4	14.29

#### 4.2.4.2. Antécédents familiaux

TABLEAU 41 : ANTECEDENT FAMILIAL DE CANCER SOLIDE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	161	20.54
<b>Oui</b>	99	12.63
<b>NSP</b>	524	66.84

Parmi les 99 patients, dont au moins un antécédent familial de cancer solide a été enregistré, 57 concernaient un parent (père/mère), 11 un enfant et 45 un membre de la fratrie. Les différents types histologiques des cancers familiaux sont présentés dans les tableaux 43, 45 et 47.

TABLEAU 42 : ANTECEDENT FAMILIAL DE CANCER SOLIDE : PARENTE 1

	Fréquence	Pourcentage
Aucune	685	87.37
Père/Mère	56	7.14
Fratrie	31	3.95
Enfant	8	1.02
Grands-parents	1	0.13
Oncle/Tante	1	0.13
Cousin	1	0.13
NP	1	0.13

TABLEAU 43 : LOCALISATION ICDO D'UN CANCER SOLIDE FAMILIAL EVENTUEL 1

	Fréquence	Pourcentage
Tumeur maligne du sein	20	20.20
Tumeur maligne du côlon	13	13.13
Tumeur maligne des bronches et du poumon	12	12.12
Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, de sièges	8	8.08
Tumeur maligne de la prostate	8	8.08
Tumeur maligne de siège non précisé	5	5.05
Tumeur maligne de l'estomac	4	4.04
Tumeur maligne de l'oesophage	4	4.04
Tumeur maligne du pancréas	4	4.04
Autres tumeurs malignes de la peau	3	3.03
Tumeur maligne du foie et des voies biliaires intrahépatiques	3	3.03
Tumeur maligne de la vessie	2	2.02
Tumeur maligne des organes digestifs, de sièges autres et mal définis	2	2.02
Tumeur maligne d'autres glandes endocrines et structures apparentées	1	1.01
Tumeur maligne de l'intestin grêle	1	1.01
Tumeur maligne de l'oeil et de ses annexes	1	1.01
Tumeur maligne de l'utérus, partie non précisée	1	1.01
Tumeur maligne des organes génitaux de la femme, autres et non précisés	1	1.01
Tumeur maligne des os et du cartilage articulaire, de sièges autres et non	1	1.01
Tumeur maligne du cerveau	1	1.01
Tumeur maligne du corps de l'utérus	1	1.01
Tumeur maligne du testicule	1	1.01
Tumeur maligne du tissu conjonctif et des autres tissus mous	1	1.01
Tumeurs malignes des voies biliaires, autres et non précisées	1	1.01

TABLEAU 44 : ANTECEDENT FAMILIAL DE CANCER SOLIDE : PARENTE 2

	Fréquence	Pourcentage
<b>Aucune</b>	753	96.05
<b>Fratric</b>	19	2.42
<b>Père/Mère</b>	10	1.28
<b>Oncle/Tante</b>	2	0.26

TABLEAU 45 : LOCALISATION D'UN CANCER SOLIDE FAMILIAL EVENTUEL : PARENTE 2

	Fréquence	Pourcentage
<b>Tumeur maligne de la prostate</b>	4	12.90
<b>Tumeur maligne du côlon</b>	4	12.90
<b>Tumeur maligne du sein</b>	4	12.90
<b>Tumeur maligne de l'estomac</b>	3	9.68
<b>Tumeur maligne de siège non précisé</b>	3	9.68
<b>Tumeur maligne des bronches et du poumon</b>	3	9.68
<b>Tumeur maligne des organes digestifs, de sièges autres et mal définis</b>	2	6.45
<b>Autres tumeurs malignes de la peau</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne de l'œil et de ses annexes</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne de l'œsophage</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne de la lèvre, de la cavité buccale et du pharynx, de sièges autres et mal définis</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne de la thyroïde</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne du cerveau</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne du pancréas</b>	1	3.23
<b>Tumeur maligne du rein, à l'exception du bassin</b>	1	3.23

TABLEAU 46 : ANTECEDENT FAMILIAL DE CANCER SOLIDE : PARENTE 3

	Fréquence	Pourcentage
<b>Aucune</b>	773	98.60
<b>Fratric</b>	6	0.77
<b>Père/Mère</b>	1	0.13
<b>Grands-parents</b>	1	0.13
<b>Oncle/Tante</b>	1	0.13
<b>Enfant</b>	1	0.13
<b>Neveu</b>	1	0.13

TABLEAU 47 : LOCALISATION ICDO D'UN TROISIEME CANCER SOLIDE FAMILIAL EVENTUEL :  
PARENTE 3

	Fréquence	Pourcentage
<b>Tumeur maligne du sein</b>	3	27.27
<b>Tumeur maligne de siège non précisé</b>	2	18.18
<b>Tumeur maligne du côlon</b>	2	18.18
<b>Tumeur maligne des bronches et du poumon</b>	1	9.09
<b>Tumeur maligne du cerveau</b>	1	9.09
<b>Tumeur maligne du pancréas</b>	1	9.09
<b>Tumeur maligne du testicule</b>	1	9.09

Des antécédents familiaux d'hémopathies malignes sont retrouvés chez 4% des patients (tableau 48), chez les parents, les enfants ou dans la fratrie (tableaux 49, 50, 51 et 52). De manière intéressante, un peu plus d'un quart des patients (26%, soit 9 cas) présente un antécédent familial de LLC (tableau 53).

TABLEAU 48 : ANTECEDENT FAMILIAL D'HEMOPATHIE

	Fréquence	Pourcentage
<b>NSP</b>	519	66.20
<b>Non</b>	230	29.34
<b>1</b>	30	3.83
<b>2</b>	5	0.64

TABLEAU 49 : ANTECEDENT D'HEMOPATHIE CHEZ LES PARENTS

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	20	57.14
<b>1</b>	15	42.86

TABLEAU 50 : ANTECEDENT D'HEMOPATHIE CHEZ LES ENFANTS

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	30	85.71
<b>1</b>	5	14.29

TABLEAU 51 : ANTECEDENT D'HEMOPATHIE DANS LA FRATRIE

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	22	62.86
<b>1</b>	13	37.14

TABLEAU 52 : ANTECEDENT D'HEMOPATHIE SELON LA PARENTE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Aucune</b>	749	95.54
<b>Père/Mère</b>	15	1.91
<b>Fratrie</b>	12	1.53
<b>Enfant</b>	5	0.64
<b>Cousin</b>	2	0.26
<b>Oncle/Tante</b>	1	0.13

TABLEAU 53 : TYPE D'HEMOPATHIE FAMILIALE

	Fréquence	Pourcentage
<b>0</b>	2	5.71
<b>Leucémie Aigue</b>	9	25.71
<b>Leucémie Lymphoïde Chronique</b>	9	25.71
<b>Leucémie Myéloïde Chronique</b>	2	5.71
<b>Lymphome Hodgkinien</b>	4	11.43
<b>Lymphome Non Hodgkinien B</b>	6	17.14
<b>Myélome</b>	1	2.86
<b>Syndrome Myélodysplasique</b>	2	5.71

#### 4.2.4.3. Suivi du patient

Le suivi médian de notre cohorte est de 70 mois (26-110). Avec un délai médian de 1 mois, on observe 9 transformations de LLC en un lymphome non hodgkinien B de haut grade (tableaux 54 et 58).

TABLEAU 54 : TRANSFORMATION

	Fréquence	Pourcentage
<b>Non</b>	775	98.85
<b>Oui</b>	9	1.15

TABLEAU 55 : TRANSFORMATION SELON L'AGE AU DIAGNOSTIC

Transformation	N	Minimum	Médiane	Maximum
Oui	9	54.00	73.00	89.00
Non	775	36.00	72.00	95.00

TABLEAU 56 : DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA TRANSFORMATION (EN MOIS)

N	1 <sup>er</sup> quartile	Médiane	3 <sup>ème</sup> quartile
9	0	1.22	36.46

Ces transformations de LLC s'observent plus fréquemment chez les patients ayant reçu de la chimiothérapie pour traiter initialement leur LLC (tableau 57).

TABLEAU 57 : TRANSFORMATION EN FONCTION DU TRAITEMENT PAR CHIMIOThERAPIE

Fréquence Pctage en col.	Chimiothérapie		
	Non	Oui	Total
<b>Non</b>	624 99.68	151 95.57	775 98.85
<b>Oui</b>	2 0.32	7 4.43	9 1.15
<b>Total</b>	626 79.85	158 20.15	784 100.00

Test exact de Fisher  $p < 0.001$

TABLEAU 58 : CODE ADICAP DE LA TRANSFORMATION

	Fréquence	Pourcentage
<b>H408 : LLC en transformation / syndrome de Ri</b>	1	11.11
<b>H570 : Lymphome diffus grandes cellules B</b>	7	77.78
<b>H589 : Lymphome B non classable</b>	1	11.11

## RCP et Essai clinique

Sur les 784 patients de notre cohorte, seulement 340 dossiers de patients (43%) ont été présentés lors de réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) (tableau 59). Les patients présentés en RCP sont significativement plus jeunes que ceux n'ayant pas été présentés en RCP (tableau 60). Sont probablement présentés préférentiellement les dossiers de patients auxquels les cliniciens désirent proposer un traitement par chimiothérapie. Nous notons un passage plus fréquent en RCP des dossiers de patients habitant en dehors du Calvados (département 14) (tableau 59). Le pourcentage de dossiers présentés en RCP est stable selon les différentes années étudiées, allant de 12% à 17% des diagnostics de LLC (tableau 67).

Seulement 3,3% des patients (26 patients) sont inclus dans des essais cliniques. On note un impact positif de la présentation de dossiers en RCP sur l'inclusion des patients dans un essai clinique (tableau 59).

TABLEAU 59 : REALISATION DE RCP

	Fréquence	Pourcentage
<b>Oui</b>	340	43.37
<b>Non</b>	444	56.63

TABLEAU 60 : AGE AU DIAGNOSTIC EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	N	Minimum	Médiane	Maximum
Oui	340	36.00	70.00	93.00
Non	444	40.00	74.00	95.00

p<0.001

TABLEAU 61 : SEXE EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	Sexe			
	Fréquence Pctage en col.	Masculin	Féminin	Total
<b>Non</b>		236 53.39	208 60.82	444 56.63
<b>Oui</b>		206 46.61	134 39.18	340 43.37
<b>Total</b>		442 56.38	342 43.62	784 100.00

Les passages en RCP sont significativement plus fréquents chez les hommes (46.6%) que chez les femmes (39.2%) p=0.0375.

TABLEAU 62 : DEPARTEMENT DE RESIDENCE EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	Département			Total
	14	50	61	
<b>Fréquence</b>				
<b>Pctage en col.</b>				
<b>Non</b>	235 65.10	114 45.60	95 54.91	444 56.63
<b>Oui</b>	126 34.90	136 54.40	78 45.09	340 43.37
<b>Total</b>	361 46.05	250 31.89	173 22.07	784 100.0

Les passages en RCP sont significativement plus fréquents chez les personnes vivant dans la Manche (54.4%) que dans l'Orne (45.4%) et le Calvados (34.9%)  $p < 0.0001$

FIGURE 3 : TAUX DE RCP DES PATIENTS INCLUS DANS DES ESSAIS CLINIQUES AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%

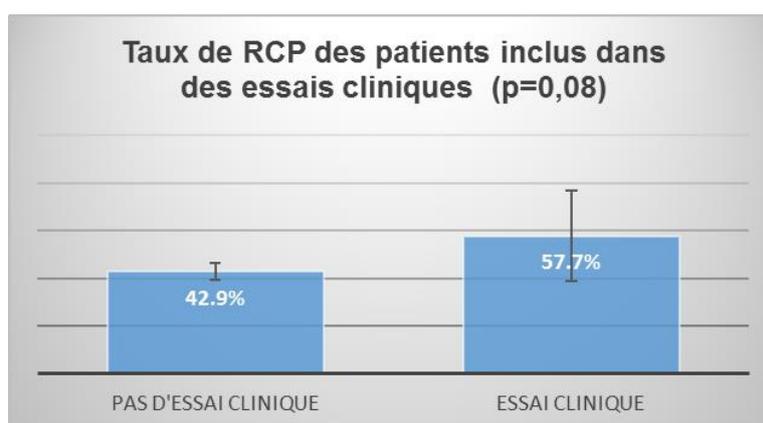


TABLEAU 63 : PROPOSITION D'ESSAIS CLINIQUE EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	EC		Total
	Non	Oui	
<b>Fréquence</b>			
<b>Pctage en col.</b>			
<b>Non</b>	433 57.12	11 42.31	444 56.63
<b>Oui</b>	325 42.88	15 57.69	340 43.37
<b>Total</b>	758 96.68	26 3.32	784 100.00

Il n'y a pas de différence significative.

TABLEAU 64 : STADE DE BINET EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	Stade de BINET				Total
	NSP	A	B	C	
<b>Fréquence</b>					
<b>Pctage en col.</b>					
<b>Non</b>	57 53.27	351 58.11	24 50.00	12 48.00	544 56.63
<b>Oui</b>	50 46.73	253 41.89	24 50.00	13 52.00	340 43.37
<b>Total</b>	107 13.65	604 77.04	48 6.12	25 3.19	784 100.00

Il n'y a pas de différence significative.

TABLEAU 65 : TRAITEMENT PAR CHIMIOThERAPIE DE LA LLC EN FONCTION DU PASSAGE EN RCP

RCP	Chimiothérapie		Total
	Non	Oui	
<b>Fréquence</b>			
<b>Pctage en col.</b>			
<b>Non</b>	371 59.27	73 46.20	444 56.63
<b>Oui</b>	255 40.73	85 53.80	340 43.37
<b>Total</b>	626 79.85	158 20.15	784 100.00

On observe une différence significative entre les patients passés en RCP ou non, sur la fréquence de traitement par chimiothérapie ( $p=0.0031$ ). En effet, un quart des patients présentés en RCP ont eu une chimiothérapie versus 16.4% des patients qui ne sont pas présentés en RCP.

FIGURE 4 : TAUX DE RCP SELON LA NECESSITE DE TRAITER AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%

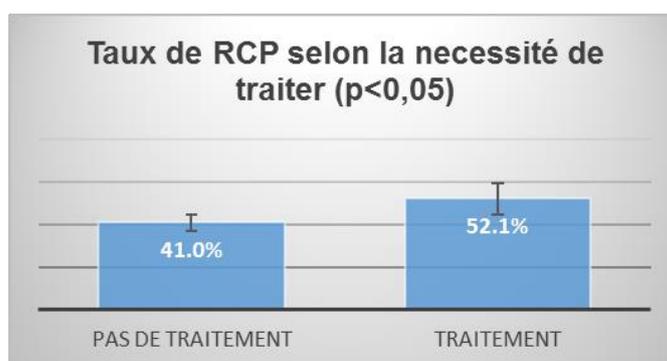


TABLEAU 66 : TYPE DE RCP

	1ère RCP	2ème RCP	3ème RCP	4ème RCP	5ème RCP
<b>Abstention et surveillance</b>	<b>248</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	
<b>Traitement</b>	<b>50</b>	<b>27</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>2</b>
<b>Diagnostic / évaluation</b>	<b>9</b>			<b>1</b>	
<b>Enregistrement</b>	<b>4</b>				
<b>ND</b>	<b>21</b>				
<b>NF</b>	<b>452</b>	<b>754</b>	<b>776</b>	<b>779</b>	<b>782</b>

Parmi ces passages en RCP, soixante-sept patients ont bénéficié d'au moins une RCP de traitement.

TABLEAU 67 : PASSAGE EN RCP EN FONCTION DE L'ANNEE

	Fréquence	Pourcentage
<b>2004</b>	1	0.29
<b>2005</b>	46	13.53
<b>2006</b>	40	11.76
<b>2007</b>	44	12.94
<b>2008</b>	42	12.35
<b>2009</b>	43	12.65
<b>2010</b>	59	17.35
<b>2011</b>	46	13.53
<b>2012</b>	11	3.24
<b>2013</b>	8	2.35

FIGURE 5 : TAUX DE RCP PAR ANNEE DE DIAGNOSTIC AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%

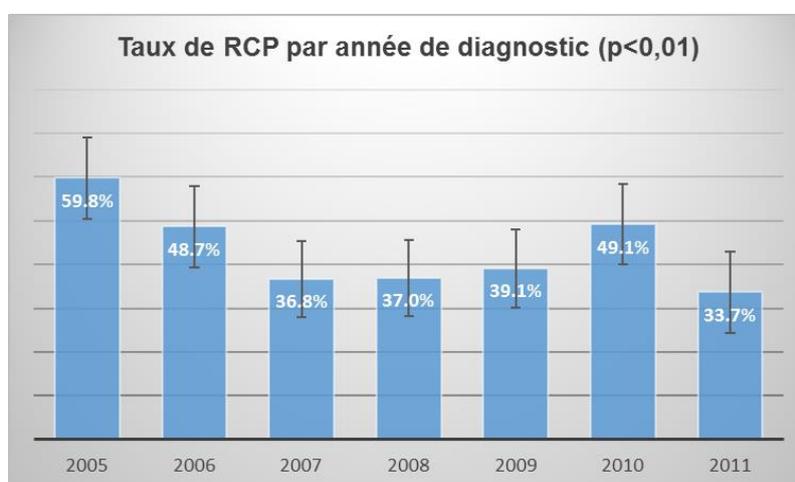


TABLEAU 68 : PROFIL DES PATIENTS PASSES EN RCP

<b>Estimations des rapports de cotes</b>			
<b>Effet</b>	<b>Valeur estimée du point</b>	<b>95% Intervalle de confiance de Wald</b>	
<b>Age</b>			
<b>Année</b>	0.98	0.96	0.99
<b>Département</b>			
<b>Calvados</b>	Réf		
<b>Manche</b>	2.49	1.73	3.57
<b>Orne</b>	1.51	1.01	2.27
<b>Traitement</b>			
<b>Non</b>	Réf		
<b>Oui</b>	1.58	1.09	2.30
<b>Premier établissement de prise en charge</b>			
<b>CHU</b>	Réf		
<b>Hors CHU</b>	3.44	2.50	4.72
<b>Année de diagnostic</b>			
<b>2005</b>	Réf		
<b>2006</b>	0.58	0.32	1.03
<b>2007</b>	0.35	0.19	0.62
<b>2008</b>	0.44	0.25	0.78
<b>2009</b>	0.52	0.29	0.92
<b>2010</b>	0.67	0.38	1.19
<b>2011</b>	0.32	0.17	0.59

Sur une analyse multivariée, on observe que les patients bénéficiant d'une RCP sont plus jeunes, que le département de résidence influe sur le passage ou non en RCP avec un nombre de RCP plus important pour les patients résidant dans la Manche et l'Orne par rapport à ceux résidant dans le Calvados. Cette observation, bien que difficile à interpréter, peut suggérer des différences de pratique médicale entre les médecins spécialistes consultant dans la Manche, l'Orne et le Calvados (tableau 74). Les médecins spécialistes du Calvados, vraisemblablement plus experts dans cette pathologie, sembleraient présenter en RCP préférentiellement les patients nécessitant un traitement. En effet, on observe un passage en RCP préférentiellement pour les patients qui vont recevoir un traitement. On objective cette pratique par le tableau 78 montrant une fréquence plus importante de RCP pour les patients LLC en stades B et C par rapport aux patients LLC en stade A. Pour rappel, dans la LLC, l'indication de traitement repose en grande partie sur le stade de la classification de Binet, avec une abstention thérapeutique recommandée pour les patients en

stade A. Enfin, on note des différences de nombre de RCP en fonction des années, avec un recul de ce nombre de RCP après la première année de mise en place des RCP (2005) puis de nouveau un rebond en 2010.

TABLEAU 69 : DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA RCP (EN JOURS)

Délai RCP (jours)	N	Q1	Médiane	Q3
<b>Tous</b>	328	36.0	85.0	213.0
<b>Hommes</b>	200	36.0	85.0	240.5
<b>Femmes</b>	128	34.5	84.5	196.5

L'âge et le sexe des patients n'impacte le passage ou non des dossiers en RCP.

FIGURE 6 : PASSAGE EN RCP EN FONCTION DU DEPARTEMENT DE RESIDENCE AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%

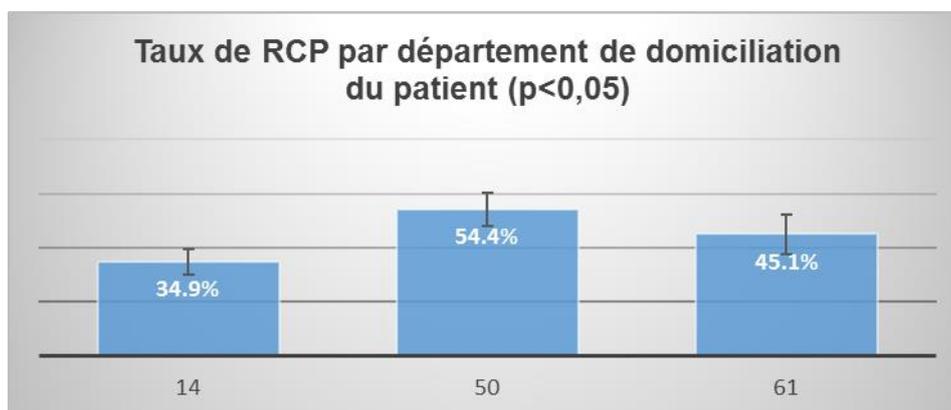


TABLEAU 70 : DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA RCP EN FONCTION DU DEPARTEMENT DE RESIDENCE

Département	N	Minimum	Médiane	Maximum
<b>Calvados</b>	122	3	97.5	1854
<b>Manche</b>	130	1	70.0	2526
<b>Orne</b>	76	6	90.5	2098

Différence entre la répartition par département non significative

Vingt-six patients ont reçu une proposition d'inclusion dans un essai clinique.

TABLEAU 71 : PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Oui</b>	26	3.32
<b>Non</b>	758	96.68

Sur 26 propositions, 4 patients ont refusé l'inclusion.

FIGURE 72 : AGE EN FONCTION DE LA PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE AVEC INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%

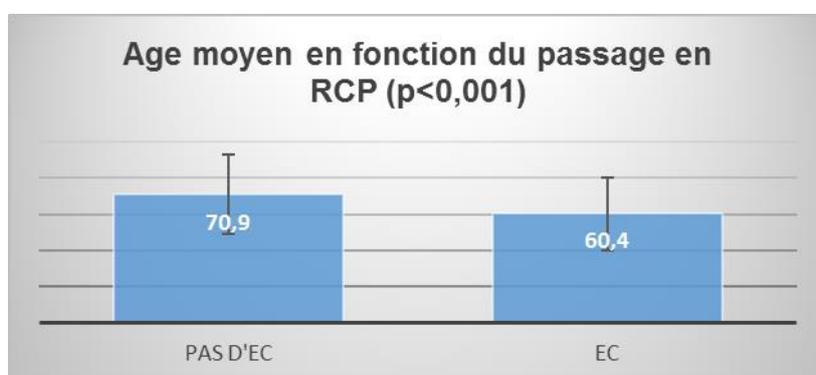


TABLEAU 73 : STADE DE BINET EN FONCTION DE LA PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

EC	BINET_correction(BINET_correction)				Total
	NSP	A	B	C	
<b>Fréquence</b>					
<b>Pctage en col.</b>					
<b>Oui</b>	10	9	5	2	26
	9.35	1.49	10.42	8.00	3.32
<b>Non</b>	97	595	43	23	758
	90.65	98.51	89.58	92.00	96.68
<b>Total</b>	10	9	5	2	26
	38.46	34.62	19.23	7.69	100.00

<0.0001

TABLEAU 74 : TRAITEMENT PAR CHIMIOThERAPIE EN FONCTION DE LA PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

Essai clinique	Traitement par chimiothérapie		
	Non	Oui	Total
<b>Fréquence</b>			
<b>Pctage en col.</b>			
<b>Oui</b>	16 2.56	10 6.33	26 3.32
<b>Non</b>	610 97.44	148 93.67	758 96.68
<b>Total</b>	16 61.54	10 38.46	26 100.00

A titre descriptif, on observe des inclusions dans des essais cliniques à toutes les années analysées et quelque soit le département de résidence, avec une prédominance masculine. Néanmoins, les effectifs sont trop faibles pour en dégager une conclusion statistique.

TABLEAU 75 : ANNEE DE LA PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>2005</b>	2	8.00
<b>2006</b>	9	36.00
<b>2007</b>	8	32.00
<b>2008</b>	2	8.00
<b>2012</b>	3	12.00
<b>2013</b>	1	4.00

TABLEAU 76 : SEXE DES PATIENTS AYANT UNE PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>Homme</b>	19	73.08
<b>Femme</b>	7	26.92

TABLEAU 77 : FREQUENCE DES PROPOSITIONS PAR ESSAI CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>CLL-7</b>	13	50.00
<b>AutoLLC</b>	8	30.77
<b>ICT-7</b>	2	7.69
<b>Pharmacyclics</b>	2	7.69
<b>Oshiva</b>	1	3.85

TABLEAU 78 : DEPARTEMENT DE RESIDENCE AU DIAGNOSTIC DES PATIENTS AYANT UNE PROPOSITION D'INCLUSION DANS UN ESSAI CLINIQUE

	Fréquence	Pourcentage
<b>14- Calvados</b>	8	30.77
<b>50- Manche</b>	14	53.85
<b>61- Orne</b>	4	15.38

## 5. Conclusion

Le nombre et la répartition des cas, géographiquement et par professions et catégories socio-professionnelles, est stable sur la région sur la période étudiée et concorde avec les données nationales.

Cette étude permet de mettre en évidence que le parcours de soins, et notamment le passage en RCP, est inégal selon les caractéristiques des patients et notamment leur âge, leur lieu de résidence, le lieu de prise en charge. Cela traduit ainsi des inégalités d'accès aux soins. Il apparaît ainsi nécessaire de systématiser le passage en RCP pour réduire non seulement ces inégalités et optimiser la prise en charge, mais également permettre l'accès à l'innovation.

Ce travail illustre également l'intérêt des registres et de leur exploitation dans le suivi épidémiologique pour caractériser les populations, optimiser leur parcours de soins et suivre leur évolution en prenant en compte les antécédents et facteurs de risques.

Cette étude révèle qu'un recueil de données aussi variées peut être difficile et incomplet.

La mise en place du dossier communiquant en cancérologie en France (DCC), et notamment en Normandie, en s'appuyant sur les données issues des RCP représente un atout majeur pour les registres garantissant ainsi une collecte plus exhaustive des données sociodémographiques, cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques en vue de leur exploitation.

L'ensemble des données recueillies dans cette étude mettent en lumière un certain nombre de relations intéressantes entre des paramètres de natures différentes. Une partie des interprétations énoncées propose des pistes qui devront être consolidées et développées à l'avenir sur des cohortes plus importantes. Ce travail a permis en outre d'élaborer non seulement cette stratégie d'analyse dans le cadre de ce nouveau partenariat régional réunissant le registre régional d'hémopathies malignes et le réseau de cancérologie mais également de fonder de nouvelles perspectives d'exploration et d'exploitation de manière transversale des données issues de l'ensemble des registres et des données cliniques issues du DCC déployé en partie par les réseaux de cancérologie.

## 6. Bibliographie

1. Le Guyader-Peyrou S, Belot A, Maynadie M, Binder-Foucard F, Remontet L, Troussard X, et al. Cancer incidence in France over the 1980-2012 period: Hematological malignancies. *Revue d'epidemiologie et de sante publique*. 2016 Apr;64(2):103–12.
2. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008 Jun 15;111(12):5446–56.
3. Cornet E, Jegu J, Mounier M, Maynadié M, Monnereau A, Velten M, et al. Second Cancer Incidence Among Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) Patients: A French Population-Based Study. *Blood*. 2014. p. 3303.
4. Jegu J, Colonna M, Daubisse-Marliac L, Tretarre B, Ganry O, Guizard AV, et al. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. *BMC cancer*. 2014;14:94.