

**FACULTE DES SCIENCES MEDICALES DE CONSTANTINE**  
**DEPARTEMENT DE MEDECINE**



# **THESE**

**POUR L'OBTENTION DU GRADE DE DOCTEUR  
EN SCIENCES MEDICALES**

**Présentée à la Faculté des Sciences Médicales de Constantine**

**PAR**

**OUCHENANE ZOHRA épouse BOUGHIDA**  
**Docteur en Médecine**

**IMPACT PRONOSTIC DES ANOMALIES  
CYTOGENETIQUES ADDITIONNELLES DANS LA  
LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC)**

**Membres de Jury :**

**Directeur de thèse : Pr Nouredine Sidi Mansour      Université de Constantine**

**Présidente de jury : Pr Selma Hamdi      Université de Sétif**

**Examinatrice : Pr Fatiha Grifi      Université d'Annaba**

**Examinatrice : Pr Yamina Ouahrent      Université de Batna**

**Année Universitaire 2014 – 2015**

**Soutenue le 08 avril 2015**

# Sommaire

<b>Introduction</b>	1
<b>La LMC selon la littérature</b>	
1. Définition	3
2. Historique	3
3. Epidémiologie	5
3.1. Fréquence	5
3.2. Répartition selon l'âge et le sexe	5
3.3. Etiologie	5
4. Génétique : définitions de base	5
4.1. Structure des chromosomes et des gènes	6
4.2. Méthodes d'étude du chromosome	7
4.2.1. Cytogénétique conventionnelle (Caryotype)	7
4.2.2. FISH : principes et indications	11
4.3. Les anomalies chromosomiques	12
4.3.1. Définition	12
4.3.2. Types d'anomalies chromosomiques	12
4.3.2.1. Les anomalies chromosomiques numériques	12
4.3.2.2. Les anomalies chromosomiques de structure	13
4.3.3. Circonstances de survenues des ACA dans la LMC	17
5. Physiopathologie	18
5.1. Réarrangement chromosomique dans la LMC	18
5.1.1. Prolifération monoclonale	18
5.1.2. Chromosome Philadelphie	18
5.1.3. Gènes impliqués dans la LMC	19
5.1.3.1. Gène ABL et sa protéine	19
5.1.3.2. Gène BCR et sa protéine	21
5.1.3.3. Réarrangement BCR-ABL	22
5.1.3.4. Oncogenèse induite par BCR-ABL	24
5.1.3.5. Conséquences cellulaires	25
5.1.3.6. Voies de signalisation	27



6.	Description de la pathologie : LMC phase chronique	31
6.1.	Circonstances de découverte	32
6.2.	Examen clinique	32
6.3.	Examens complémentaires	32
6.3.1.	Bilan hématologique	33
6.3.2.	Techniques d'identification de la translocation t(9 ;22)	35
6.3.2.1.	Caryotype	35
6.3.2.2.	FISH	37
6.3.2.3.	Biologie moléculaire	37
6.3.2.4.	Southern-Blot	39
6.3.2.5.	Cytométrie en flux	39
6.3.3.	Autres examens complémentaires	40
7.	Evolution	40
7.1.	Phase chronique	40
7.2.	Phase accélérée	40
7.3.	Phase blastique	41
8.	Pronostic	43
8.1.	Score de Sokal	44
8.2.	Score d'EUTOS	45
8.3.	Score d'Hasford ou Euroscore	45
8.4.	Score de Gratwohl	46
8.5.	Valeur pronostique de la cytogénétique et de la biologie moléculaire	46
9.	Diagnostic différentiel	47
10.	Traitement	48
10.1.	Historique	48
10. 2.	Objectifs thérapeutiques et définition des critères de réponse aux traitements	49
10. 3.	Armes thérapeutiques	53
10. 3.1.	Mesures d'urgence	53
10. 3.2.	Chimiothérapie conventionnelle	53
10. 3.3.	Interféron	54
10. 3.4.	Greffe de moelle osseuse	55
10.3.5.	Les inhibiteurs de tyrosine kinase	57
10.3.5.1.	Mésylate d'imatinib : GLIVEC	57

10.3.5.2.	Dasatinib : SPRYCEL	65
10.3.5.3.	Nilotinib : TASIGNA	66
10.3.6.	Futures approches thérapeutiques	67

## **Partie pratique**

### **Protocole d'étude**

1.	Type d'étude	71
2.	Patients	71
1.2.1.	Critères d'inclusion	71
1.2.2.	Critères d'exclusion	72
3.	Méthodes appliquées	72
3.1.	Bilan à visée diagnostic	72
3.2.	Bilan pré-thérapeutique	73
3.3.	Protocole thérapeutique	74
3.3.1.	Traitement symptomatique	74
3.3.2.	Traitement de fond	74
3.4.	Monitoring et définition de la réponse	74
3.5.	Définition de l'échec, la rechute, la progression et l'événement.	75
3.6.	Saisie et analyse des données	76

### **Résultats**

1.	Résultats épidémiologiques	77
1.1.	Répartition des patients selon l'année du diagnostic	77
1.2.	Répartition des patients selon l'âge	78
1.3.	Répartition des patients selon le sexe	79
2.	Caractéristiques cliniques des patients au diagnostic	80
3.	Caractéristiques biologiques des patients au diagnostic	81
3.1.	Caractéristiques hématologiques	81
3.2.	Caractéristiques cytogénétiques	83
3.3.	Caractéristiques moléculaires	86
4.	Classification selon le score de Sokal	88
5.	Résultats thérapeutiques	89
5.1.	Tolérance du traitement	89
5.1.1.	Tolérance hématologique	90



5.1.2.	Tolérance extra-hématologique	94
5.2.	Types de réponses	95
5.2.1.	Réponse hématologique complète (RHC)	95
5.2.2.	Réponse cytogénétique (RCy)	96
5.2.3.	Réponse moléculaire (RM)	103
5.3.4.	Evaluation des réponses selon le score de Sokal	109
5.3.	Evaluation des événements survenus au cours de l'évolution (Echecs, rechute, progression)	111
5.3.1.	Evaluation des rechutes hématologiques	111
5.3.2..	Evaluation de la perte de la RMM	114
5.3.3.	Evaluation des progressions	114
5.3.4.	Evaluation des patients avec ACA secondaires	118
5.4.	Courbes de survie	121
5.4.1.	Survie globale	121
5.4.2.	Survie sans événements (SSE)	122
5.4.3.	Survie sans progression (SSP)	123

## **Discussion**

1.	Comparaison des caractéristiques cliniques et biologiques	124
1.1.	Comparaison des caractéristiques cliniques	124
1.2.	Comparaison des caractéristiques biologiques	125
2.	Comparaison de l'efficacité thérapeutique à l'imatinib	129
2.1.	Délai moyen de prescription de l'imatinib	129
2.2.	Comparaison des effets secondaires à l'imatinib	129
2.3.	Taux moyen de la RHC à 3 mois	129
2.4.	Taux moyen de la RCyC à 12 mois	129
2.5.	Taux moyen de la RMM à 12 et 18 mois	129
2.6.	Incidence cumulative de la RCyC	130
2.7.	Incidence cumulative de la RMM	131
2.8.	La survenue d'événements (progression, décès)	133
2.9.	Courbes de survie	134
2.9.1.	Comparaison du groupe Ph standard avec le groupe ACA	134
2.9.1.1	Survie globale (SG)	134
2.9.1.2.	Survie sans événements	135

2.9.1.3.	Survie sans progression	136
2.9.2.	Comparaison des groupes de patients Ph standard / ACA mineures / ACA majeures	137
2.9.2.1.	Survie globale (SG)	137
2.9.2.2.	Survie sans événements (SSE)	139
2.9.2.3.	Survie sans progression (SSP)	140

<b>Conclusion</b>	142
-------------------	-----

<b>Bibliographie</b>	144
----------------------	-----

<b>Résumés</b>	157
----------------	-----

## **Annexes**

Listes des patients

Fiche technique d'étude

Liste des tableaux

Liste des figures

Abréviations



# Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie clonale caractérisée par la présence d'un marqueur cytogénétique typique mais non spécifique représenté par le chromosome Philadelphie (Ph). Dans 5 à 10% des cas, la translocation classique est associée à d'autres anomalies cytogénétiques additionnelles (ACA) dès le diagnostic. L'étude de leur impact pronostic est l'objet de ce travail.

De septembre 2007 à janvier 2013, nous avons colligé 120 patients LMC en première phase chronique au niveau du service d'hématologie CHU de Constantine. Initialement, tous les patients sont traités à l'imatinib à la dose de 400 mg/j. Les patients sont répartis en deux groupes selon l'existence ou non d'ACA. Les caractéristiques cliniques et biologiques sont analysées puis comparées entre les deux groupes puis avec ceux de la littérature (CML study IV) en terme d'efficacité thérapeutique.

Dans notre série les ACA représentent 11,7% vs 6,6% seulement si on exclu le Ph variant et l'Y-. Les chiffres sont donc comparables (6,6% groupe d'étude vs 7,9% groupe allemand vs 5,2% groupe italien).

Les patients avec ACA sont un peu plus jeunes 45,4 ans vs 47,2 ans, avec un score de sokal élevé plus important et un score faible moins fréquent, ce qui rejoint les résultats du groupe allemand.

Ces anomalies sont surtout mineures 7,2%, avec prédominance du Ph variant 4,1%. Les ACA majeures sont moins fréquentes 4,2% dont 3,3% de type trisomie 8.

L'impact pronostic péjoratif des ACA majeures est mis en évidence par l'étude des survies à 5 ans. Contrairement aux ACA majeures, les ACA mineures sont de pronostic comparable à celui du Ph standard. La différence de survie à 5 ans des ACA majeures est très significative ( $P < 0.05$ ) avec une SG plus courte de 20% vs 93,4% Ph standard vs 100% ACA mineures. La SSE dans ce groupe montre plus d'événements. Enfin la SSP montre plus de progression dans le groupe des ACA majeures avec 60% vs 92,5% Phs vs 88,9% ACA mineures. Ces résultats confirment et valident l'impact pronostic péjoratif des ACA majeures et nous amène à adopter une attitude diagnostique (intérêt du caryotype au diagnostic) et thérapeutique particulière dès le départ, en proposant un traitement plus intensif (imatinib 600 mg/j ou ITK de 2<sup>ème</sup> génération) et un monitoring plus serré chaque 3 mois, sans oublier la GMO qui garde sa place de prédilection en cas d'échec ou de progression.

**Mots clés :** LMC, caryotype, Ph, ACA majeures, ACA mineures, pronostic, péjoratif.