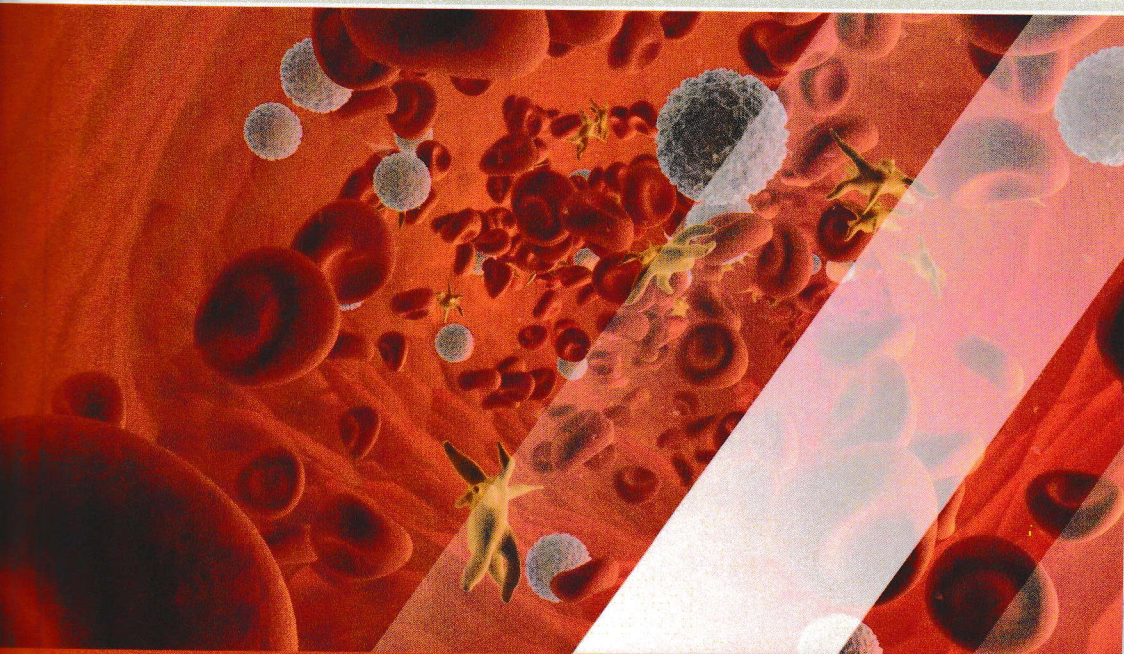




Aurore Perrot

Leucémies aiguës myéloïdes à cytogénétique défavorable

Validation du concept de
"caryotype monosomique"
sur une cohorte du GOELAMS

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est l'une des hémopathies malignes les plus fréquentes, dont l'incidence augmente avec l'âge. Le principal facteur pronostique est la cytogénétique des blastes au diagnostic, et sa caractérisation permet de guider les options thérapeutiques. De grandes avancées ont récemment été réalisées concernant les groupes de pronostic favorable et intermédiaire mais peu de travaux s'intéressent au groupe de pronostic défavorable. Cette étude rétrospective et transversale a analysé 384 patients porteurs d'une LAM à cytogénétique défavorable traités dans quatre protocoles du GOELAMS entre 1996 et 2006 qui avaient inclus au total 1 447 sujets. L'objectif était de décrire les caractéristiques cliniques et évolutives des différentes anomalies constituant le groupe pronostique défavorable et d'évaluer la valeur pronostique d'une nouvelle entité appelée 'caryotype monosomique' dans cette cohorte de sujets jeunes et âgés atteints de LAM de haut risque.



Aurore Perrot

Docteur en médecine (spécialité hématologie-maladies du sang), Aurore Perrot a fait ses études à l'Université Henri Poincaré de Nancy. Après un master-recherche en 2008 à Paris 7, elle réalise actuellement une thèse d'université et sera fin 2011 assistante chef de clinique dans le service d'Hématologie du CHU de Nancy.



978-613-1-55522-0

Table des matières

INTRODUCTION	7
GENERALITES ET PROBLEMATIQUE	9
I. LES LEUCEMIES AIGUËS MYELOÏDES	9
A. DEFINITION ET CRITERES DIAGNOSTIQUES	9
B. EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS ETIOLOGIQUES	10
C. CLASSIFICATIONS DES LAM	12
D. IMPACT DE LA CYTOGENETIQUE DANS LES LAM	14
1. Réalisation d'une analyse cytogénétique	14
2. Valeur pronostique de la cytogénétique	15
3. Apports de la biologie moléculaire	19
E. AUTRES FACTEURS PRONOSTIQUES	21
1. Facteurs pronostiques liés au patient	21
2. Facteurs pronostiques liés à la leucémie	22
3. Facteurs pronostiques liés au traitement	25
4. Facteurs pronostiques en situation de rechute	26
F. PRINCIPES DE LA PRISE EN CHARGE DES LAM	27
1. Moyens thérapeutiques	27
2. Stratégie thérapeutique chez les sujets jeunes	39
3. Stratégie thérapeutique chez les sujets âgés	41
II. LAM DE PRONOSTIC CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	45
A. DEFINITION DU GROUPE 'CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE'	45
B. DESCRIPTION DES DIFFERENTES ANOMALIES CYTOGENETIQUES CONSTITUANT LE GROUPE DE PRONOSTIC DEFAVORABLE	46
1. Les anomalies de nombre (monosomies, trisomies...)	46
2. Les anomalies de structure (translocations équilibrées...)	48
C. SOUS-CLASSIFICATIONS DU GROUPE DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	53
1. Caryotype complexe	53
2. Notion de caryotype monosomique	54
D. TRAITEMENTS DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	57
1. Chez les sujets jeunes	57
2. Chez les sujets âgés	58
OBJECTIFS DE L'ETUDE	61
PATIENTS, MATERIELS ET METHODES	63
I. PATIENTS	63
II. ETUDE CYTOGENETIQUE	64
III. TRAITEMENT	64
IV. EVALUATION DE LA REPONSE AU TRAITEMENT	65
V. ANALYSE STATISTIQUE	65
RESULTATS	67
I. POPULATION ETUDIEE	67
A. DESCRIPTION DES 823 SUJETS DE MOINS DE 60 ANS	67
B. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE MOINS DE 60 ANS	69
1. Âge	69
2. Leucocytose	70
3. Caractère secondaire de la LAM	70
4. Cytogénétique	71
5. Analyse multivariée	72

C. DESCRIPTION DES 624 SUJETS DE PLUS DE 60 ANS	73
D. FACTEURS PRONOSTIQUES DES SUJETS DE PLUS DE 60 ANS	75
1. Protocole	75
2. Âge	76
3. Caractère secondaire de la LAM	77
4. Leucocytose	77
5. Cytogénétique	78
6. Analyse multivariée	79
II. ANALYSE GLOBALE DE LA POPULATION DES LAM A CYTOGENETIQUE DEFAVORABLE	80
A. CARACTERISTIQUES AU DIAGNOSTIC	80
B. CARACTERISTIQUES EVOLUTIVES	80
III. ANALYSE DE CHAQUE ANOMALIE CYTOGENETIQUE	83
A. SYNDROME 3q21q26	83
1. Caractéristiques clinico-biologiques	83
2. Taux de réponse complète et d'échec	83
3. Données de survie	84
B. ANOMALIES DU CHROMOSOME 5	85
1. Caractéristiques clinico-biologiques	85
2. Taux de réponse complète et d'échec	85
3. Données de survie	86
C. ANOMALIES DU CHROMOSOME 7	89
1. Caractéristiques clinico-biologiques	89
2. Taux de réponse complète et d'échec	89
3. Données de survie	90
D. ANOMALIES 11q23	91
1. Caractéristiques clinico-biologiques	91
2. Taux de réponse complète et d'échec	92
3. Données de survie	92
4. Cas des translocations t(9;11)	93
E. TRANSLOCATION t(6;9)	95
F. TRANSLOCATION t(9;22)	95
G. SYNTHESE	96
IV. ANALYSE DES CARYOTYPES COMPLEXES ET DES CARYOTYPES MONOSOMIQUES	97
A. CARYOTYPES COMPLEXES	97
1. Taux de réponse et d'échec	97
2. Rechutes et analyses de survie	97
3. Cas des caryotypes très complexes	99
B. CARYOTYPES MONOSOMIQUES	102
1. Description de la population MK	102
2. Taux de réponse et d'échec	102
3. Rechutes et analyses de survie	103
4. Concept MK et LAM de pronostic favorable ou intermédiaire	106
V. ANALYSE MULTIVARIEE	108
DISCUSSION	110
CONCLUSION	113
ANNEXES	114
BIBLIOGRAPHIE	119

Tableau 1 : Classification FAB des LAM	
Tableau 2 : Révision 2008 de la classification	
Tableau 3 : Bases de la nomenclature des anomalies	
Tableau 4 : Classifications cytogénétiques	
Tableau 5 : Groupes pronostiques cytogénétiques	
Tableau 6 : Réponses et survies des quatre ca	
Tableau 7 : Analyse multivariée des facteurs i	
ans	
Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs i	
ans	
Tableau 9 : Caractéristiques clinico-biologiques	
Tableau 10 : Réponses et survies des sujets p	
Tableau 11 : Tableau récapitulatif des taux de	
cytogénétique défavorable	
Tableau 12 : Caractéristiques descriptives des	
Tableau 13 : Analyse multivariée des paramè	
Tableau 14 : Analyse multivariée des paramè	
cytogénétique défavorable	

Figure 1 : Survie globale selon la cytogénétique	
Figure 2 : Survie globale selon l'index pronostic	
Figure 3 : Survie globale par groupe cytogénétique	
Figure 4 : Représentation schématisée des m	
thérapeutiques	
Figure 5 : Exemple d'une délétion 5q dans une	
Figure 6 : Survie globale selon le nombre de m	
Figure 7 : Exemples d'anomalies de la région 3	
Figure 8 : Exemples de remaniements de la région	
Figure 9 : Exemple d'une translocation t(6;9) d	
Figure 10 : Survie globale de LAM du sujet âgé	
une étude du CALGB	
Figure 11 : Survie globale selon les catégories	
Figure 12 a-b : Survie globale selon la modalité	
m) dans les groupes de pronostic interm	
Figure 13 : Répartition des LAM des sujets de	
Figure 14 : Répartition des LAM des sujets de	
Figure 15 : Répartition des sujets de moins de	
Figure 16 : Répartition des LAM des sujets de	
Figure 17 : Evaluation de la réponse après chim	
Figure 18 : Survie globale des sujets de moins	