



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE Abdelhamid Ibn Badis

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie

Spécialité: génétique fondamentale et appliquée

Mémoire de fin d'études

Présentée par : **Zerrouki Fatima**

Ziani Nadia

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Génétique fondamentale et appliquée

Thème

Leucémie : génétique et épidémiologie

Président : **GUEDOUAR Yousef** MCA Université Mostaganem.

Examineur : **BENALI Sid Ahmed** MAA Université Mostaganem.

Promoteur : **CHIBANI Abdelwaheb** Professeur Université Mostaganem.

Année universitaire : 2020-2021



Remerciement

Nous remercions « Allah » de nous avoir accordé des connaissances de la science et
De nous avoir aidés à réaliser ce travail et qui, sans sa miséricorde, ce travail n'aura
Pas abouti.

Au terme de ce modeste travail nous tenons à remercier chaleureusement et
Respectivement notre encadreur **Mr. CHIBANIA.W** pour nous avoir proposé ce
Sujet et avoir dirigé nos travaux, pour son constante disponibilité, pour les conseils

Qu'il nous a cessé de nous prodiguer et enfin pour son encouragement

Tous mes remerciements accompagnés de ma gratitude vont aux membres du jury

Pour la 'célérité' avec laquelle ils ont examiné, corrigé et critiqué ce travail.

Nous tenons à remercier **Mr. BERRAHMOUNE Habib** chef de service d'hématologie de
Nous avoir accueillies au sein du service d'hématologie de l'hôpital du jour mazagran
coordination des A.P.M

Nous adressons nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont
Apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la
Réussite de cette formidable année universitaire.

A tous les membres du personnel du département de science biologique, et en
Particulier tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre
Cursus universitaire.

Les mots ne suffisent pas pour remercier nos parents et toutes nos familles pour leur
Soutien et pour avoir toujours cru en nous. Ce travail est aussi le fruit de leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches, amis et
Collègues et toute la promotion de génétique fondamentale et appliquée ; qui ont toujours
Soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes et que toute personne qui a contribué de près ou de loin à la
Réalisation de notre projet, trouve ici l'expression de nos sincères sentiments.

Merci ...

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chère

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma
Considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon

Bien être.

Vous Je remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon
Enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formules, le fruit de vos
Innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur et

Longue vie

Au meilleur des pères

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, Que Dieu vous bénisse

À tous mes frères et sœurs, ainsi que leurs enfants

A mes très adorable frères et sœurs

Nawal.fatima.

À nos petits anges

Siffeeddine.ahmed.mahdi.adam.lokmane.akrame.khadra

A ma famille

Petite ou grand, proche ou lointaine, A tous ceux qui portent le nom **ZIANI**

A tous mes amis

Nawal et kheira et Chahra et Bakhta et Nadia et Amel et Fatima Nadjat

Sans qui la vie me semblerait bien fade, je vous souhaiter la prospérité et le succès

A vous tous...

ZIANI

Je dédie ce mémoire à ...

A celui que j'aime le plus au monde. A celui qui m'a tout donné sans compter.
A la source de laquelle j'ai toujours puisé soutien, courage et persévérance... mon très cher
père
Tu as toujours été pour moi un exemple de la parfaite mère, un exemple d'honnêteté, de
sérieux et de persévérance..... chère et adorable mère
A tous les sentiments chers et éternels que j'ai pour vous. Merci d'avoir été pour moi des
amis, des complices.....mes sœurs : Malek, Hadjer, Asmahane.
Je profite de ce travail pour vous dire que je vous aime beaucoup et que je suis fier de faire
partir de vous..... toute la famille
Plus que des amis vous êtes une famille pour moi, partageant des moments de joies et de
peines Mes chères amies et collègues : Nadia, kheira.
A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer

ZERROUKI

Résumé

Diverses hémopathies malignes peuvent être dues à la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique. Parmi eux les leucémies, couramment dit cancer du sang. Les leucémies représentent un groupe hétérogène de transformation maligne des néoplasies caractérisés parades précurseurs hématopoïétiques (blastes) peu différenciés, incapables d'achever leur maturation.

Le diagnostic de ces maladies se fait par le biais de la classification FAB basée sur des critères cytologique, hématologique et biochimique ou bien par la classification OMS qui a introduit la cytogénétique comme une autre manche pour le diagnostic.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique comprenant les malades diagnostiqués au niveau du A.P.Msur au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif.

Sur la totalité des cas étudiés, LLC est la plus fréquente (41%) suivie par LAM et LMC (34% et 12 % respectivement) et enfin la LAL (11%).

En conclusion nos résultats restent à comparer avec d'autres travaux pour d'autres périodes et d'autres régions à fin de généraliser les pourcentages de leucémies pour toute la population algérienne.

Abstract

Various of hematological malignancies can be the result of deregulation of the Hematopoietic homeostasis, among them leukemias commonly known as blood cancer. Leukemia represent an heterogenous group of malignant transformation of neoplasia characterized by hematopoietic precursors (Blasts) with little differentiation unable to Complete their maturation.

The diagnosis of these diseases is made through the FAB classification based on cytological, hematological and biochemical criteria or by the OMS classification which introduced cytogenetic as another diagnostic tool.

In our work, we carried out an epidemiological study; including patients diagnosed at A.P.M level by means of a data sheet containing epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary criteria.

On all the cases studied, LLC is the most frequent (41%) followed by LAM and LMC (34% ET 12% resp) and finally, LAL actively (11%).

In conclusion our results remain to be compared with other works for other periods and regions in order to generalize the percentage of leukemias for the entire Algerian population.

المخلص

ترجع أسباب أمراض الدم الخبيثة إلى حدوث خلل في توازن تخليق خلايا الدم المختلفة, و من بينها نجد ما يعرف باللوكميا أو سرطان الدم الخبيث, حيث تظهر اللوكيميا مجموعة غير متجانسة من التحولات الخبيثة, تتميز هذه الأورام بعدم قدرة السلائف المكونة لخلايا الدم على النضج, تشخيص هذه الأمراض من خلال معايير التصنيف FAB الذي يركز على معايير خلوية, و دموية, و البيوكيميائية أو عن طريق تصنيف المنظمة العالمية للصحة OMS التي أدخلت علم الوراثة الخلوية كمؤشر آخر للتشخيص.

قمنا خلال هذا العمل بدراسة وبائية شملت المرضى الذي تم فحصهم على مستشفى أمراض الدم مزعران و هذا عن طريق ملء بطاقة معلومات شملت كل من وبائية و السريرية و العلاجية و كذا التطورية.

و من خلال كل الحالات المدروسة وجدنا ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن %41 هي الأكثر شيوعا متبوعا بابيضاض الدم النخاعي الحاد ثم ابيضاض الدم النقوي المزمن %34 و %11 على التوالي وأخيرا ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد ب %12.

و في الأخير عند مقارنة نتائجنا من أعمال أخرى لفترات و مناطق مختلفة يتسنى لنا ضبط النسب المؤوية لمرض اللوكيميا لكل سكان الجزائر.

Table des matières

- ❖ Remerciement
- ❖ Dédicaces
- ❖ Résumé
- ❖ Abstract
- ❖ Liste des abréviations
- ❖ Liste des tableaux
- ❖ Liste des figures

Introduction	01
--------------------	----

CHAPITRE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités	02
1.1. Le sang	02
1.2. La moelle osseuse	02
1.3. Les cellules souches	03
1.4. Propriétés de cellules souches.....	03
1.5. L'hématopoïèse	03
1.5.1. Localisation de l'hématopoïèse	04
1.5.2. La régulation de l'hématopoïèse.....	05
2. leucémies.....	06
2.1. étiologie de leucémie.....	07
2.1.1. Anomalies chromosomiques	07
2.1.2. Translocations chromosomiques	07
2.1.3. Mutation ponctuelles.....	07
2.1.4. Amplification génique	07
2.1.5. Les facteurs prédisposant	08
2.3. Classification de leucémie	08
2.3.1. Leucémies aiguës myéloïdes	08
2.3.1.1. Classification de leucémies aiguës myéloïdes.....	09
2.3.1.2. Caractéristique clinique.....	09
2.3.1.3. épidémiologie.....	10
2.3.1.4. Diagnostic.....	10

2.3.1.5. Traitement.....	11
2.3.2. Leucémie Aigue lymphoblastique.....	12
2.3.2.1. Classification.....	12
2.3.2.2. Caractéristiques clinique.....	13
2.3.2.3.épidémiologie.....	13
2.3.2.4. Diagnostic.....	14
2.3.2.5. Traitement	15
2.3.3. Leucémie myéloïde chronique.....	16
2.3.3.1. Classification.....	17
2.3.3.2. Pathogenèse.....	17
2.3.3.3. Caractéristiques cliniques.....	17
2.3.3.4.épidémiologie.....	18
2.3.3.5. Diagnostic.....	18
2.3.3.6. Traitement.....	19
2.3.4. Leucémie lymphoïde chronique.....	20
2.3.4.1. Classification.....	20
2.3.4.2. Caractéristique cliniques.....	21
2.3.4.3. Epidémiologie.....	21
2.3.4.4. Diagnostic.....	22
2.3.4.5. Traitement.....	22
2.4. Autres Leucémie.....	23
2.4.1. Leucémie à tricholeucocytes	23
2.4.1.1. Caractéristiques cliniques.....	23
2.4.1.2. Diagnostic.....	24
2.4.1.3. Traitement.....	24
2.4.2. Leucémie à polymphocytes	25
2.4.2.1. Caractéristiques cliniques.....	25
2.4.2.2. Diagnostic.....	25
2.4.3. Proliférations de lymphocytes à grains (T)	26
2.4.4. Leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T.....	26
2.4.4.1. Diagnostic.....	27
2.4.4.2. Traitement.....	27

CHAPITRE 2 : PARTIE PRATIQUE

1. Patients et méthodes	28
1.1. Recrutement des malades	28
1.2. Recueils des données.....	28
1.3. Population d'étude	28
1.4. Méthodes statistique.....	28
1.5. Analyses hématologiques	28
1.6. Analyse cytogénétique	29
1.7. Réalisation du frottis sanguin	30
1.8. Coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG).....	31
2. Résultats.....	31
2.1. Etude épidémiologique.....	31
2.1.1. La fréquence	31
2.1.2. Répartition selon l'âge	32
2.1.3. Répartition selon le sexe	32
2.1.4. Répartition selon l'origine géographique.....	33
2.1.5. Etude statistique des leucémies selon leur classification	34
2.1.5.1. Leucémies aiguës (LA).....	34
2.1.5.2. La leucémie lymphoïde chronique.....	35
2.1.6. Sex-ratio.....	35
2.1.6.1. Leucémies aiguës myéloïdes selon le sexe	36
2.1.6.2. Leucémie lymphoïde chronique selon le sexe.....	36
2.1.6.3. Leucémie myéloïde chronique selon le sexe.....	37
2.1.6.4. Leucémie Aigue lymphoblastique selon le sexe	37
2.2. Etude clinique	38
2.2.1. Antécédents	38
2.2.2. Habitudes toxiques.....	38
2.2.3. Syndrome anémique	38
2.2.4. Syndrome tumorale.....	39
2.2.5. Syndrome hémorragique	39
2.2.6. Syndrome infectieux	39
2.3. Etude biologique	40
2.3.1. Numération formule sanguine (FNS)	40

2.3.1.1. Taux des globules blancs (GB).....	40
2.3.1.2. Taux des plaquettes	41
2.3.1.3. Concentration de l'hémoglobine (HB).....	42
2.3.2. Etude génétique.....	42
2.3.2.1. Extraction de l'ADN.....	42
3. Discussion.....	43
❖ Conclusion	
❖ Références bibliographiques	

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

IPS : souches pluripotentes induites

CSH : Les cellules souches

CFU: unités de formation et de développement de colonies

ABL : abelson

MO: moelle osseuse

LAM : La leucémie aiguë myéloïde

LMC : La leucémie myéloïde chronique

LAM : Leucémie aiguë myéloïde:

AML La leucémie aiguë lymphoblastique

FAB : Le group franco-a mécano-britannique

OMS : Organisation mondiale de la santé

CIVD: Coagulation intra vasculaire disséminée

CD: Les classes de différenciation.

RAR: Le récepteur de l'acide rétinoïque

CBF : Core-binding factor

PML: La protéine proleucémie myéloïde

ATRA: l'acide rétinoïque tout-trans

HLA : Antigènes des leucocytes humains

BM: Biologie moléculaire

SNC: Le système nerveux central

PAS: phosphatase acide

TCR : Le récepteur des cellules T

BCR: Breakpoint cluster région

ITK : inhibiteur de tyrosine kinase

IRM : imagerie par résonance magnétique

TRAP : phosphatase alcaline résistante au tartrate

BOM : la ponction de moelle osseuse

LPL: La leucémie à polylmphocytes

LGL: pour large granular lymphocytes

ATLL : Leucémie-lymphome à cellules T

EDTA: Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

MGG: May- Grünwald Giemsa

FNS: Numération formule sanguine

GB: globules blancs

HB: l'hémoglobine

EPH: Etablissement Public Hospitalier

PCR : réaction de polymérisation en chaîne

FISH : hybridation in situ en fluorescence

OMS : organisation mondiale de la santé

PLQ : plaquettes

ABL : Abelson (gène : ABL ; protéine : ABL)

Ig: Immunoglobuline

TK: Tyrosine kinase

LAL-B: leucémie aigue lymphoïde à précurseurs B

LAL-T : leucémie aigue lymphoïde à précurseurs T

LA: Leucémie aiguë

M: Masculin

F: Féminin

N: Nombre

Liste des figures

Partie synthèse bibliographique

- Figure 01:**Hiérarchie des cellules souches.....6
Figure 02:Formation du chromosomes philadelphie.....16

Partie pratique

- Figure 01:** représentation du pourcentage selon le type leucémique diagnostiqué.....32
Figure 02: répartition des leucémies en fonction de l'âge.....32
Figure03:répartition des leucémies en fonction du sexe.33
Figure04:répartition des patients en fonction de leur origine géographique.33
Figure 05:représentation des effectifs de la LAM selon la classification FAB.34
Figure06:représentation les types de leucémie selon le l'âge.35
Figure 07:répartition des LAM selon le sexe.....36
Figure 08:répartition des LLC selon le sexe.36
Figure 09:répartition des LMC selon le sexe.37
Figure 10:répartition des LAL selon le sexe.....37
Figure 11:répartition des patients selon la présence ou l'absence du syndrome anémique.38
Figure 12:répartition des patients selon la présence po l'absence du syndrome tumoral.39
Figure 13:répartition des patients présentant un syndrome hémorragique.39
Figure 14:représentation des patients selon la présence ou l'absence du syndrome infectieux.
.....40
Figure 15:répartition des patients selon le taux des globules blancs.....41
Figure 16:répartition des patients vis-à-vis leur taux plaquettaires.....41
Figure 17:répartition des patients selon le sexe et la concentration d'hémoglobine.42

Liste des tableaux

Tableau01 : valeurs normales du nombre de globules rouges et d taux d'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe	29
Tableau 02 : valeurs normales de la formule sanguin et des plaquettes.....	29
Tableau 03 : techniques d'étalement d'un frotti sanguin.....	30
Tableau 04 : les différents types de leucémies aiguës (LA).....	34
Tableau 05 :répartition des patients selon les sous types de LAL.....	34
Tableau 06 :effectifs et pourcentages des patients et leurs habitudes toxiques.	38



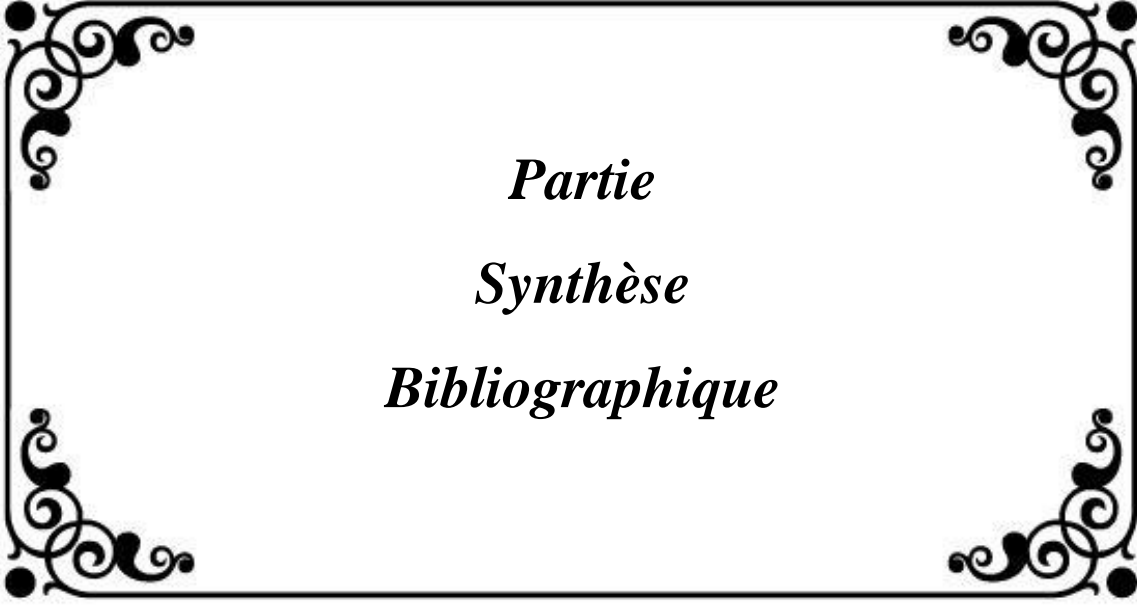
Introduction

Introduction

Diverses hémopathies malignes peuvent être dues à la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique.

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes. Elles résultent d'une prolifération des cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies chroniques d'évolution lente) ou immatures (entraînant les hémopathies aiguës d'évolution rapide) mais qui, dans tous les cas, échappent à la régulation normale. La plupart des hémopathies malignes n'ont pas d'étiologie identifiée. Elles résultent probablement de mutations qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses. C'est en général, une série de mutations successives qui semblent conférer sa pleine malignité au clone concerné. Les classifications internationales des hémopathies malignes sont de plus en plus complexes. Ceci s'explique par la meilleure connaissance de l'hématopoïèse normale et pathologique. Ceci est rendu accessible grâce au développement des techniques de biologie moléculaire, rendant facile l'étude du génome et des différentes voies de signalisations cellulaires. Les hémopathies malignes sont des maladies graves au pronostic souvent péjoratif. Ces dernières décennies, une meilleure connaissance des mécanismes physiopathologiques a permis le développement de nouveaux traitements, qui ont bouleversé la prise en charge de certaines hémopathies autrefois incurables (ex : inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique). Les leucémies sont des cancers du sang, représentent un groupe hétérogène de néoplasies caractérisées par une transformation maligne de précurseurs hématopoïétiques peu différenciées, incapables d'achever leur maturation qui prolifèrent d'abord dans la moelle interférant ainsi avec l'hématopoïèse normale et l'immunité, puis essaient par voies sanguine dans les autres organes (ganglion, foie, rate, peau, viscères, système nerveux central etc.....). On distingue deux formes principales : la leucémie lymphoïde (ou lymphoblastique) et la leucémie myéloïde. Elles peuvent être aiguës ou chroniques.

Les leucémies, toutes formes confondues, concernent environ 9000 personnes chaque année, et essentiellement des enfants ou des personnes âgées. En Algérie, elles représentent le cinquième type de mortalité par cancer chez les hommes.



Partie
Synthèse
Bibliographique

1. Généralités

1.1. Le sang

Le sang est un tissu vivant, constitué d'un liquide, le plasma, dans lequel se trouvent en suspension des cellules, les globules rouges (ou hématies), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes, Le sang irrigue tous les tissus et organes, et alimente donc directement ou indirectement donc, toutes les cellules de l'organisme. Le sang représente en poids un peu moins de 10% de notre organisme (7,5%), soit environ 5L pour un adulte. Il est constitué d'eau, de protéines, d'oligoéléments et de cellules circulantes, il peut changer d'état et passer de l'état liquide à l'état solide (la coagulation) Le plasma contient de nombreuses protéines aux fonctions multiples, anti-infectieuses (anticorps), anti-hémorragiques (facteurs de coagulation), hormones, etc. ainsi que des médiateurs ou des produits de catabolisme (déchet), Les globules blancs ont une fonction capitale dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux, bactéries, virus, mais aussi contre les tumeurs, Deux types principaux de globules blancs sont différenciés, les polynucléaires qui ont la propriété de digérer certains microbes et les lymphocytes à la base de la production d'anticorps ou de la formation de cellules tueuses, Les plaquettes sont des fragments de cellules. Elles arrêtent le saignement en cas de brèche vasculaire en s'agrégeant les unes aux autres, Les cellules du sang restent dans la circulation de quelques heures (globules blancs) à une centaine de jours (globules rouges), et sont renouvelées en permanence. Les cellules du sang sont produites dans la moelle des os par la multiplication et la différenciation de cellules souches, Les leucocytes sortent des vaisseaux sanguins soit vers les tissus en cas d'infection, soit vers le système lymphatique (lymphocytes) qui draine les tissus, puis se reconnectent avec le système vasculaire, [Laurent, 2001].

1.2. La moelle osseuse

La moelle osseuse est le site exclusif de la formation du sang(hématopoïèse) après la naissance, les cellules sanguines identifiables proviennent toutes de cellules souche pluripotentes se trouvant dans la moelle, les cellules sanguines immatures se trouvant dans la moelle sont fixées aux cellules stromales par de multiples molécules d'adhésion cellulaire. Les cellules sanguines arrivées à maturité peuvent être libérées à travers les parois des sinus vasculaires dans le courant circulatoire, le contrôle de l'hématopoïèse est assuré par la

médiation d'un group de régulateurs hématopoïétiques ils interagissent avec des récepteurs spécifiques se trouvant à la surface des cellules hématopoïétiques, [Martin et Peter, 2004].

1.3. Les cellules souches

Les cellules souches sont des cellules indifférenciées et pluripotentes qui peuvent produire plus de nouvelles cellules souches (auto-renouvellement) et se différencier en cellules spécialisées avec une fonction plus spécifique telles que les cellules de la peau, les cellules osseuses et les cellules sanguines, [Weissman, 2002].

Les principales sources de cellules souches comprennent les cellules souches embryonnaires, les cellules souches adultes, les cellules souches périnatales et les cellules souches pluripotentes induites (cellules iPS). La recherche sur les cellules souches et les applications cliniques ont été considérablement avancées depuis la grande invention de la technologie des cellules iPS lancée en 2006, Les cellules souches ont été signalées pour le traitement de plusieurs maladies telles que la leucémie, le lymphome, les lésions cérébrales et médullaires, l'insuffisance cardiaque, la perte auditive, la cécité et la déficience visuelle, les dents manquantes et d'autres maladies dégénératives. Anomalie buccale et maxillo-faciale est l'un des types de maladies qui pourraient très probablement être guéries par la thérapie par cellules souches, [Takahashi et Yamanaka, 2006].

1.4. Propriétés de cellules souches

- Totipotence : une CSH est capable de donner, après différenciation, naissance à n'importe quelle cellule du sang, aussi bien myéloïde que lymphoïde
- Auto renouvellement: reproduction de CSH à l'identique pour le maintien d'un pool permanent de CSH dans la moelle (assurant la descendance)
- Différenciation de façon irréversible et engagement vers une lignée cellulaire donnée. [Schmidt *et al.*, 2013].

1.5 .L'hématopoïèse

L'hématopoïèse peut être définie comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme. Ce système cellulaire est un système hiérarchisé composé de trois compartiments les cellules souches pluripotentes, le pro

générateurs et les cellules en cours de maturation terminale. Les cellules les plus primitives avec une potentialité myéloïde et lymphoïde sont capables de reconstituer l'hématopoïèse à long terme d'animaux irradiés tandis que d'autres moins immatures sont des cellules capables de reconstituer l'hématopoïèse à court terme. Les pré-générateurs hématopoïétiques sont pour la plupart déterminés vers une seule lignée et sont capables après quelques mitoses (3 à 20) de donner des cellules matures.

Le terme hématopoïèse signifie formation du sang, la libération des cellules sanguines à partir de la moelle osseuse est l'aboutissement d'un processus dont le concept est simple, mais la terminologie complexe montre comment les différentes cellules observées dans le sang dérivent finalement toutes de cellules souches pluripotentes. Les cellules souches ne sont pas détectables par les techniques microscopiques, mais leur existence peut être déduite de l'analyse des cultures cellulaires. La mise en culture sur gélose de ces cellules peut être différenciée et permet d'obtenir des pré-générateurs plus matures, et par conséquent mieux identifiables, portant le nom de CFU, c'est-à-dire d'unités de formation et de développement de colonies. En ce qui concerne le développement myéloïde, le précurseur le plus précocement détecté est à l'origine des granulocytes, des érythrocytes, des monocytes et des mégacaryocytes. C'est la raison pour laquelle il est appelé CFU. L'étude du développement des neutrophiles montre que les CFU produisent des cellules précurseur plus engagées, les CFU les cellules évoluent par la suite en myéloblaste, qui est la première cellule de la séquence à pouvoir être reconnue au microscope optique. Les cellules pluripotentes disposent de la capacité de s'auto renouveler et de se différencier, ce qui confère au système un potentiel d'amplification considérable. Chez l'homme, ce potentiel hématopoïétique qui s'exprime pendant toute la vie par la formation d'un nombre incalculable de cellules matures ; pourrait ne provenir que de quelques milliers de cellules souches présentes à la naissance, (**Fig 01**), [Martin et Peter, 2004].

1.5.1. Localisation de l'hématopoïèse

▪ Avant la naissance

- Le sang apparaît chez l'homme dès le 21^{ème} jour de l'embryogénèse, en même temps que les premiers vaisseaux. Il est produit dans l'AGM et le sac vitellin (origine mésodermique).

- Entre 2ème et 7ème mois, le foie et la rate prennent la relève ; et ce n'est que dans les derniers mois de la vie intra-utérine que la moelle osseuse devient le site principal de la formation du sang.
- **Après la naissance**
 - la MO est le site exclusif de production sanguine. Jusqu'à 5 ans tous les os ont une activité hématopoïétique, ensuite cette activité va progressivement se limiter au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques). Ce phénomène explique les sites utilisés pour le prélèvement de moelle osseuse, [Sébahoin, 2005].

1.5.2. La régulation de l'hématopoïèse

▪ Le microenvironnement :

(Stroma médullaire ou niche hématopoïétique) participe à l'organisation générale de la moelle. Il est constitué de différents types de cellules baignant dans une matrice extracellulaire (source de facteurs de régulation de l'hématopoïèse) cellules conjonctives, macrophages, et un réseau vasculaire. C'est un tissu de soutien et de nutrition de toutes les cellules hématopoïétiques. Il est nécessaire aux processus de multiplication et de différenciation au cours de l'hématopoïèse : il a une interaction directe ou indirecte (via les cytokines).

- Il est responsable de l'angiogenèse et de l'ostéogénèse.

-Vitamines et oligoéléments : indispensables à l'hématopoïèse, la vitamine B12 et l'acide folique ainsi que le fer

- Les facteurs de croissance : appelés encore cytokines et CSF, sont des glycoprotéines agissant comme des "hormones hématopoïétiques", capables de stimuler l'hématopoïèse; elles sont synthétisées par divers types de cellules sanguines, endothéliales, fibroblastes....

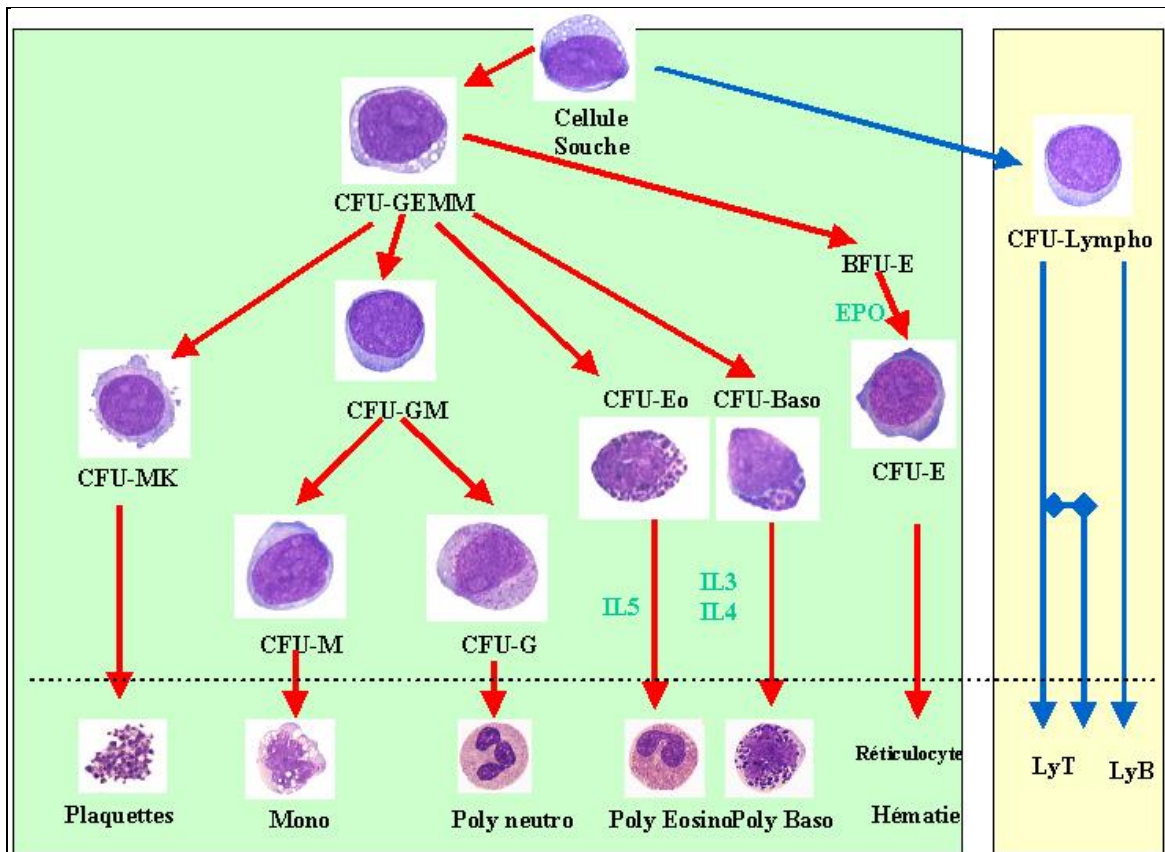


Figure01:Hiérarchie des cellules souches, [Metcalf, 2007].

2. leucémies

La leucémie au sens le plus large est un type de cancer provoqué par la prolifération non contrôlée d'un clone de cellules sanguines immatures, provenant de cellules souches hématopoïétiques mutantes. Les cellules malignes proviennent d'un arrêt de la maturation normale des cellules sanguines elles sont par conséquent bloquées à un stade précoce de différenciation. On peut être tenté d'imaginer les cellules leucémiques comme présentant une croissance rapide et une agressivité importante. En fait même dans les leucémies aiguës, le cycle des cellules malignes est beaucoup plus lent que celui des cellules normales. Si ce n'était pas le cas, les cellules hématopoïétiques normales ne pourraient pas repeupler la moelle après la destruction cellulaire qui suit une chimiothérapie cytotoxique. Les cellules leucémiques sont indifférentes aux mécanismes normaux de régulation de la production, et prolifèrent de manière implacable, jusqu'à évincer les cellules normales de la moelle, et provoquer ainsi la faillite de la production hématopoïétique et le décès du patient, [Martin et Peter, 2004].

2.1. Etiologie de leucémie

Comme pour les autres affections malignes, l'évolution d'une leucémie est vraisemblablement un processus se déroulant en plusieurs étapes. On comprend plus facilement l'étiologie si l'on part des processus d'acquisition des anomalies cytogénétiques et des autres facteurs prédisposant, [Martin et Peter, 2004].

2.1.1. Anomalies chromosomiques

De récentes découvertes dans le domaine cytogénétique, en particulier dans les techniques moléculaires, ont mis en évidence différentes anomalies chromosomiques acquises non aléatoires qui jouent un rôle fondamental dans le déclenchement des leucémies, [Martin et Peter, 2004].

2.1.2. Translocations chromosomiques

Un chromosome se casse et fournit un fragment de son matériel à un autre chromosome, qui en retour lui donne un fragment lui appartenant. De telles translocations peuvent entraîner le déplacement d'un proto-oncogène vers de nouveaux sites, où il acquiert la capacité d'induire des transformations leucémiques. L'exemple classique d'une telle translocation est le « chromosome Philadelphie » qui se trouve dans 95 % des cas de leucémie myéloïde chronique (LMC). Les cassures induisant cette translocation se produisent dans les chromosomes 9 et 22, et entraînent la création d'un nouveau gène de fusion qui code pour une nouvelle protéine possédant une intense activité tyrosine kinase. Selon un processus qui n'est pas encore totalement élucidé, cette protéine provoque le dérèglement de la croissance des cellules myéloïdes, [Martin et Peter, 2004].

2.1.3. Mutation ponctuelles

Un changement d'une séquence de base dans certains oncogènes peut prédisposer au processus leucémique. L'oncogène c-ras qui code pour une protéine essentielle dans la transduction des signaux présente une mutation dans 50 % des cas de LAM, [Martin et Peter, 2004].

2.1.4. Amplification génique

Certains proto-oncogènes peuvent être amplifiés dans les leucémies (par exemple c-myc dans les LAM). Certaines modifications chromosomiques sont associées à des types de leucémie (par exemple le chromosome Philadelphie dans la LMC). Cependant, peu

d'anomalies Sont entièrement spécifiques. Ainsi, le chromosome Philadelphie peut être trouvé dans des cas de leucémie aiguë. Il doit également être noté que tous les cas de leucémie ne s'accompagnent pas d'anomalies cytogénétiques détectables. L'incidence des anomalies dépend partiellement des performances des laboratoires, [Martin et Peter, 2004].

2.1.5. Les facteurs prédisposant

Chez un petit nombre de patients leucémiques, des facteurs prédisposant peuvent être mis en évidence, Il ne fait aucun doute que des doses élevées de rayonnements peuvent provoquer une leucémie. L'incidence des leucémies aiguës et de la LMC augmente avec la durée d'exposition quelle que soit la tranche d'âge. Préoccupante est l'estimation selon laquelle environ 1 % de toutes les leucémies pourraient être attribuées aux rayonnements des explorations diagnostiques. Le risque de leucémie augmente avec la multiplication des radiographies, mais il est difficile de déterminer une limite L'exposition aux rayons X des hommes avant qu'ils aient des enfants a été associée à une augmentation de l'incidence de leucémies aiguës chez leurs enfants. Les chimiothérapies cytotoxiques, en particulier par les agents alkylants, entraînent une aggravation des risques de leucémie. Le risque semble maximum chez les patients âgés, surtout s'ils sont également traités par radiothérapie. L'agent leucémogène professionnel le mieux défini est incontestablement le benzène. Un certain nombre de maladies génétiques prédisposent également aux leucémies. Dans ce cas, la propension aux leucémies peut être due à des facteurs différents, par exemple une augmentation des cassures chromosomiques, ou une immunodépression. Les virus sont considérés comme la cause principale des leucémies chez de nombreux animaux mais, chez l'homme, la seule association démontrée est celle du HTLV-1 avec une maladie rare. La leucémie/lymphome à cellules T, [Martin et Peter, 2004].

2.3. Classification de leucémie

2.3.1. Leucémies aiguës myéloïdes

La leucémie aiguë myéloïde (LAM) est une maladie maligne des cellules hématopoïétiques, caractérisée par une différenciation altérée et une expansion clonale incontrôlée des progéniteurs précurseurs myéloïdes, entraînant une insuffisance médullaire et une hématopoïèse normale altérée. La LAM comprend un groupe hétérogène de tumeurs malignes, caractérisées par une combinaison de différentes anomalies génétiques somatiques, dont certaines agissent comme des événements entraînant le développement de la

leucémie. Des études menées ces dernières années ont montré que les cellules AML présentent invariablement des anomalies dans une ou plusieurs voies apoptotiques et ont identifié certains composants de la voie apoptotique qui peuvent être ciblés par des médicaments spécifiques, [Germana *et al*, 2019].

2.3.1.1. Classification de leucémies aiguës myéloïdes

La classification traditionnelle des LAM est basée sur l'aspect des cellules leucémiques obtenue par ponction médullaire. Le group franco-anglo-mécánico-britannique(FAB) a décrit huit types différents. La présence de signe dysplasique suggère une évolution à partir d'un syndrome myélodysplasique. Lorsque la dysplasie est importante, la maladie est arbitrairement qualifiée de leucémie. Lorsque les cellules leucémiques (« blastes ») de la moelle atteignent ou dépassent 30 % de toutes les cellules nucléées. Plus occasionnellement, des leucémies dites « myéloïdes » expriment une différenciation mégacaryocytaire ou érythroïde. L'organisation mondiale de la santé (OMS) a proposé une nouvelle classification qui accorde une plus grande importance aux facteurs pronostiques, notamment les anomalies génétiques, et qui réduit à 20 % le nombre seuil de blastes permettant de séparer LAM et syndrome myélodysplasique, [Martin et Peter, 2004].

2.3.1.2. Caractéristique clinique

En pratique, le tableau clinique est assez peu uniforme. Certains patients sont étonnamment asymptomatiques, alors que d'autres présentent des symptômes sévères. L'infiltration de la moelle osseuse par les cellules leucémiques entraîne généralement une anémie, une neutropénie et une thrombopénie. Par conséquent, les patients présentent souvent des symptômes d'anémie, d'infection et d'hémorragie. L'infiltration des tissus par les cellules leucémiques et les problèmes de coagulation peuvent se produire dans tous les cas de LAM, mais sont caractéristiques de certains types de la classification FAB.

- ✚ LAM M3 Toute LAM nécessite une prise en charge rapide, mais ce type constitue une réelle urgence médicale. Les patients encourent des risques de coagulation intra vasculaire disséminée (CIVD), avec perturbation des tests de la coagulation, et un risque majeur d'hémorragie spontanée au niveau d'organes vitaux.
- ✚ LAM M5 Ce type montre une propension particulière à envahir les tissus mous. Les patients présentent souvent une infiltration des gencives, des adénopathies, des lésions cutanées et une hépatosplénomégalie. Les atteintes du système

nerveux central sont rares dans la LAM. Mais quand elles existent, c'est le plus souvent dans ces leucémies monocytaires, [Martin et Peter, 2004].

2.3.1.3.épidémiologie

L'âge médian du diagnostic de LAM est de 72 ans. Bien que représentant la première cause d'hospitalisation prolongée dans les services traitements d'hématologie pour adultes en raison de l'intensité des traitements délivrés, les LAM sont une pathologie du sujet âgé pour laquelle aucun traitement curatif n'est envisagé dans la majorité des situations. Dans la plupart des cas, les LAM sont primitives, pathologie c'est-à-dire sans facteur étiologique identifié. Dans le cas où une étiologie est identifiée ou suspectée, on parlera de LAM secondaire. Parmi les causes favorisant la survenue de LAM, on retiendra .Les agents génotoxiques tels que le benzène et certaines chimiothérapies antinéoplasiques (alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de la topo-isomérase, radiations ionisantes (surtout associées aux chimiothérapies) : les hémopathies myéloïdes chroniques. Classiquement, la leucémie myéloïde chronique représentait la principale cause de LAM secondaire, son évolution naturelle étant marquée systématiquement par une évolution aiguë, mais l'introduction des thérapies ciblées comme le Glivec a quasi supprimé cette évolution. Actuellement les syndromes myélodysplasiques représentent la principale cause de LAM secondaire. On citera également les polyglobulies primitives, les thrombocytémies essentielles et les splénomégalies myéloïdes, certaines maladies génétiques rares telles que la trisomie 21, le syndrome de Franconie La recherche d'un antécédent d'hémopathie myéloïde ou de traitement par chimiothérapie et/ou radiothérapie est importante, car le pronostic des formes secondaires est moins bon, engageant fréquemment des stratégies thérapeutiques différentes, [Bruno, 2012].

2.3.1.4. Diagnostic

Le diagnostic peut être établi grâce à une suite logique de tests.

1. Numération formule avec examen du frottis sanguin. La numération leucocytaire est généralement élevée (jusqu'à 200 000/ul), mais peut être normale, voire abaissée. On observe souvent une anémie et une thrombopénie. Généralement, les cellules plastiques leucémiques sont présentes, bien qu'elles puissent être occasionnellement absentes. Les composants cellulaires peuvent présenter des signes dysplasiques.

2. Ponction de moelle et BOM. La moelle osseuse est infiltrée de cellules plastiques leucémiques. Dans les formes plus immatures de LAM, la différenciation avec une leucémie aiguë lymphoblastique peut être difficile.

3. Cytochimie. Des colorations spéciales sont utilisées sur les frottis de moelle et de sang pour différencier plus facilement l'origine myéloïde ou lymphoïde des cellules. Dans les LAM, la réaction est positive avec le noir Soudan et la myéloperoxydase, ces colorations sont négatives dans les LAL. Une LAM présentant des caractéristiques monocytaires est positive avec une coloration des estérases non spécifiques.

4. Immunophénotypage. Les cellules leucémiques présentent des antigènes myéloïdes caractéristiques à leur surface cellulaire. Les classe de différenciation (CD) 13 et 33 sont les marqueurs. Sont les marqueurs myéloïdes généraux, et sont généralement positifs. L'expression des CD11 et 14 indique une différenciation monocytaires, alors que la CD34 indique une cellule d'origine particulièrement immature.

5. Cytogénétique. L'analyse est en général réalisée sur un échantillon de suc médullaire. Les anomalies chromosomiques sont associées à des types particuliers de LAM, et fournissent des informations essentielles sur le pronostic.

6. Biologie moléculaire. Actuellement, l'anomalie la mieux caractérisée est la translocation de la leucémie aiguë promyélocytaire, dans laquelle le gène codant pour le récepteur de l'acide rétinoïque (RAR) sur le chromosome 17 est déplacé pour être mis dans l'alignement du gène PML sur le chromosome 15. Une autre translocation fréquente, c'est à-dire, porte sur des gènes codant pour le complexe de facteurs de transcription CBF (core-binding factor), [Martin et Peter, 2004].

2.3.1.5. Traitement

Il comprend des transfusions de concentrés érythrocytaires pour le traitement de l'anémie, de concentrés plaquettaires pour la thrombopénie, et des antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse en cas d'infection.

Chimiothérapie et transplantation de cellules souches Le premier objectif du traitement par les médicaments cytotoxiques est d'obtenir une rémission définie comme la présence de moins de 5 % de cellules blastiques dans une moelle osseuse normo cellulaire. Le traitement initial par les cytotoxiques est désigné par le terme d'« induction ». Une rémission complète est suivie

par une seconde administration de médicaments désignée par le terme de «Consolidation». L'induction et la consolidation durent plusieurs mois, et un traitement «d'entretien» à plus long terme est rarement administré. Les traitements évoluent en permanence, mais les médicaments généralement utilisés dans l'induction sont les associations composées d'une anthracycline (par exemple la daunorubicine), de cytarabine et de 6-thioguanine. D'autres substances, comme l'amsacrine et l'étoposide, peuvent faire partie de la chimiothérapie d'inductions ou ajoutées à la cure de consolidation. La leucémie aiguë promyélocytaire peut en outre être traitée par l'acide rétinoïque tout-trans (ATRA), une substance agissant sur la différenciation, qui réduit le risque de décès précoces, et améliore la survie à long terme par rapport à une chimiothérapie seule. Les nouveaux traitements de la LAM sont les anticorps monoclonaux et le trioxyde d'arsenic. L'autogreffe de cellules souches peut être utilisée pour intensifier la chimiothérapie. Mais il s'avère difficile d'évaluer le bénéfice obtenu. Il est surprenant de souligner que le rôle précis de l'allogreffe de cellules souches n'est pas non plus clairement tranché- la plupart des équipes envisagent l'allogreffe de cellules souches prélevées chez un donneur familial HLA compatible chez les patients jeunes à mauvais pronostic ou en cas de récurrence, [Martin et Peter, 2004].

2.3.2. Leucémie Aigue lymphoblastique

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) représente un groupe hétérogène de malignités hématologiques, provenant du précurseur des cellules T (T-ALL) ou B (B-ALL). Ils ont subi des altérations génétiques qui empêchent leur maturation ultérieure et provoquent un auto-renouvellement illimité. Initialement, les lymphocytes malins s'accumulent dans la moelle osseuse (MO), où ils prolifèrent constamment, déplacent les précurseurs lymphoïdes sains, dévastent les niches hématopoïétiques et compromettent l'hématopoïèse. Plus tard, une partie des cellules malignes quitte la BM et envahit les sites extra médullaires, tels que les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, l'espace médiastinal et le système nerveux central (SNC). Un traitement approprié doit commencer immédiatement, sinon les complications cliniques deviennent incompatibles avec la vie, [Brown *et al*, 2019].

2.3.2.1. Classification

La classification des LAL repose sur les deux caractéristiques des cellules blastiques, morphologiques et immunologiques. Sur le plan morphologique, la classification franco-américano-britannique (FAB) est basée sur la taille de la cellule, le rapport nucléo

cytoplasmique, le nombre et la taille des nucléoles et le degré de basophilie du cytoplasme. La plupart des cas infantiles présentent une morphologie de type L1, tandis que le type L2 est plus souvent observé chez l'adulte. Les sous-types immunologiques des LAL comprennent les phénotypes communs, nul B et T. Leur définition dépend de la présence ou de l'absence de différents antigènes de surface cellulaire. Le type immunologique le plus fréquent est la LAL commune. La LAL à cellules « nulles » semble être déclenchée à partir d'une cellule très primitive, et elle est plus fréquente chez l'adulte. La LAL à cellules B (LAL-B) est une maladie rare de morphologie L3, qui se comporte souvent comme un lymphome agressif (on parle de LAL de type Burkitt). Dans une minorité significative de cas de LAL, les blastes expriment des antigènes de surface se trouvant généralement sur les cellules myéloïdes (par exemple CD13, CD33), et un petit nombre d'entre eux constitue vraisemblablement une véritable leucémie<<bi phénotypique>> avec des tableaux cliniques qui ne sont typiques ni des LAL ni des LAM, [Martin et Peter, 2004].

2.3.2.2. Caractéristiques clinique

Elles sont très variables. L'accumulation de lymphoblastes malins dans la moelle entraîne la raréfaction des cellules normales dans le sang périphérique, et les manifestations cliniques sont associées à l'anémie, aux infections et aux hémorragies. Les autres symptômes fréquents sont l'anorexie, ainsi que les douleurs vertébrales et articulaires. La LAL à cellules T est associée à la présence d'une importante masse ganglionnaire médiastinale et à des épanchements pleuraux responsables de dyspnée. Les atteintes du système nerveux central sont observées plus souvent dans les LAL que dans les LAM, et les patients peuvent présenter des symptômes d'hypertension intra-crânienne (maux de tête, vomissements), ou la paralysie de certains nerfs crâniens (en particulier le VI et VII). Le tableau clinique peut comprendre pâleur, hémorragies cutanéo-muqueuses, adénopathies et une hépato splénomégalie modérée. Chez les patients de sexe masculin, on peut observer une atteinte des testicules, qui doivent être examinés de façon systématique, [Martin et Peter, 2004].

2.3.2.3.épidémiologie

C'est le type de leucémie le plus fréquent chez l'enfant (75 % des enfants atteints de leucémie), LAL de l'adulte : 20% des LA. L'incidence annuelle est d'environ 1 cas /100.000 chez l'adulte et de 3 cas/100.000 chez l'enfant, Les preuves épidémiologiques suggèrent que les modèles d'infection après la naissance ont un rôle causal dans le déclenchement de la

LAL. L'hypothèse de « l'infection retardée » se prête à une évaluation épidémiologique dans un cadre cas-témoin. Une prédiction du modèle était que les infections courantes dans la petite enfance devraient être protectrices contre BCP-ALL. Il n'y a aucune raison préalable d'impliquer un agent infectieux particulier (par exemple, une bactérie, un virus ou un parasite), et les infections pertinentes n'ont pas besoin d'être symptomatiques ou pathologiques. Un besoin de longue date de modulation du réseau immunitaire microbien pourrait refléter des organismes communs, commensaux ou « anciens amis », tels que le microbiote intestinal, les mycobactéries du sol ou les helminthes. Dans ce contexte, un substitut de l'exposition infectieuse globale pendant la petite enfance pourrait être considérée comme une variable appropriée. Les substituts quantifiables comprennent les expositions sociales des nourrissons à la maison, liées au nombre de frères et sœurs et à l'ordre de naissance, ou dans les garderies, et l'allaitement. Ces variables ont été étudiées dans des études épidémiologiques cas/témoins ou des études de cohorte pour les associations de risque avec la LAL dans l'ensemble et, dans certains cas, de manière sélective pour le sous-ensemble principal BCP-ALL, [Mel, 2018].

2.3.2.4. Diagnostic

- Numération formule sanguine

La numération des leucocytes peut être augmentée, normale ou abaissée. Seulement 20 % des cas présentent des numérations leucocytaires supérieures à 50 000/ul. Anémie et une thrombopénie sont fréquentes. La proportion de cellules blastiques varie de 0 à 100 %.

- Etude médullaire

Cet examen est essentiel pour confirmer le diagnostic et orienter la classification.

- Examens cytochimiques

Noir Soudan et myéloperoxydase, phosphatase acide et PAS ont perdu de leur intérêt depuis l'acquisition des techniques suivantes.

- Immunophénotypage

Il est essentiel à la classification. Les anticorps utilisés sont: CD19, CD79A et CD22 (observés dans la plupart des LAL), CD10 (LAL commune), CD3 et CD7 (LAL T).

- Cytogénétique

L'analyse cytogénétique est doublement utile: d'une part parce que les anomalies doublement structurelles sont corrélées à des sous-types particuliers de LAL; d'autre part, parce que les anomalies structurelles et numérique sont une valeur pronostique (Tableau 2). Le chromosome Philadelphie, considéré comme un marqueur d'« incurabilité » par chimiothérapie, s'observe chez 20 à 30 % des adultes, mais chez seulement 5 % des enfants.

- Biologie moléculaire

Dans les LAL B, le réarrangement des gènes des immunoglobulines (Ig) est clonal et monoclonal. Cela s'applique également aux gènes codant pour les récepteurs de l'antigène des lymphocytes T (TCR) dans les LAL. Cependant, les observations doivent être interprétées avec précaution dans la mesure où des réarrangements croisés entre lignées peuvent survenir dans environ 10 % des cas, et des réarrangements des gènes des Ig et du TCR peuvent même se rencontrer dans les LAM. Les techniques moléculaires sont moléculaires. Sont particulièrement utiles lorsque l'analyse cytogénétique conventionnelle n'a pas marché, et pour détecter la translocation t(12;21) qui a une valeur pronostique. Ces données sont de plus en plus incluses dans la classification des LAL, [Martin et Peter, 2004].

2.3.2.5. Traitement

Le traitement de la LAL comprend trois phases : induction de la rémission, consolidation (ou intensification) et maintien (ou continuation) et dure 2 à 2,5 ans. La plupart des agents chimio thérapeutiques conventionnels ont été développés avant 1970, et les dosages et programmes optimaux pour la chimiothérapie combinée ont été développés avec des ajustements de dose basés sur la tolérance, l'évaluation de la réponse avec MRD et des études pharmacodynamiques et pharmaco génomiques individualisées, mais avec une utilisation limitée des caractéristiques biologiques de toutes les cellules. Obtenus par des analyses génomiques. La greffe allogénique de cellules hématopoïétiques (HCT) a été utilisée pour les patients à très haut risque. Au cours de la dernière décennie, les agents moléculairement ciblés et l'immunothérapie sont devenus de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les survivants traités avant 1990 ont présenté des effets tardifs dans plusieurs systèmes organiques (p. ex., effets ou infections sur la reproduction, neurologiques ou gastro-intestinaux), mais ceux traités selon des protocoles plus récents ont présenté des effets

principalement musculo-squelettiques, probablement dus à une utilisation plus intensive de la dexaméthasone et de l'asparaginase. En outre, le dysfonctionnement hypothalamique induit par la radiothérapie crânienne a cédé la place à une altération du métabolisme du glucose et à l'obésité, car l'utilisation de la radiothérapie a été réduite. Le schéma récent des effets tardifs pourrait être géré par la prévention ou l'intervention ainsi que par une réduction rationnelle de la chimiothérapie conventionnelle associée à une thérapie moléculaire ciblée et à une immunothérapie, [Hiroto et Charles, 2020].

2.3.3. Leucémie myéloïde chronique

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une affection myélo-proliférative monoclonale caractérisée par l'expansion des cellules hématologiques porteuses de l'aberration chromosomique connue sous le nom de «chromosome de Philadelphie», [Nowell et Hungerford, 1960].

La formation du chromosome de Philadelphie est due à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 ((t:9;22) (q34;q11)) qui conduit à la formation d'un nouveau gène de fusion, le BCR-ABL, encodant une tyrosine-kinase active. Cette protéine de fusion dérégule la tyrosine kinase constitutive et est responsable de la genèse de la leucémie, [Roufosse et Beguin, 2010].

La LMC évolue en trois phases : le premier est chronique, le deuxième est une phase d'accélération et la troisième est une phase blastique, où la maladie se transforme en leucémie Aiguë, (fig 02), [Benosman, 2010].

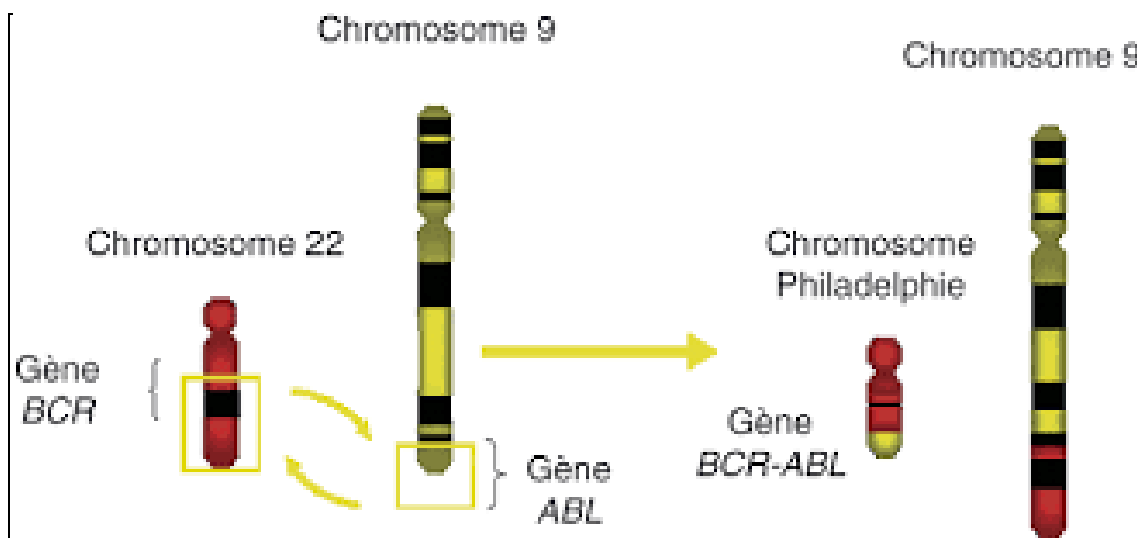


Figure 02: Formation du chromosome Philadelphie, [Leguay et Mahon, 2005].

2.3.3.1. Classification

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue (quantité) de la maladie dans le corps. On attribue aux cancers qui forment une masse solide un numéro de stade selon la taille de la tumeur et sa propagation aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du corps.

La stadification de la leucémie myéloïde chronique (LMC) diffère de celle des autres types de cancer parce que c'est un cancer qui affecte les cellules du tissu qui fabrique le sang dans la moelle osseuse et parce que ce cancer ne forme pas une tumeur solide. Plutôt que d'attribuer un stade à la LMC, on détermine une phase en fonction du nombre de cellules sanguines et des symptômes. Habituellement, la LMC passe par chacune des phases suivantes. Toutefois, la maladie peut parfois passer directement de la phase chronique à la phase blastique. La plupart des diagnostics de LMC sont posés en phase chronique, mais il arrive parfois que la phase blastique soit le premier signe de la LMC, [Martin et Peter, 2004].

2.3.3. 2. Pathogénèse

La caractéristique des cellules de la LMC est la présence d'un chromosome Philadelphie (Ph)- qui résulte d'une translocation (9;22) (q34;q1 1). Plus de 95 % des cas de LMC classique présentent un chromosome Ph. La translocation aboutissant au chromosome Ph provoque la fusion du proto-oncogène *c-abl* présent sur le chromosome 9 avec l'extrémité interrompue de la région BCR (Breakpoint cluster région) du chromosome 22. Les fonctions normales des gènes *abl* et *bcr* n'ont pas été clairement définies. Le gène chimérique de fusion *bcr-abl* créé sur le chromosome Ph (22q-) code pour une protéine qui possède une activité tyrosine kinase fortement augmentée par rapport à son équivalent normal. Cette protéine agit vraisemblablement comme facteur de croissance tumorigène bien que le mécanisme par lequel il provoque la surproduction de cellules myéloïdes caractéristique de la LMC n'ait pas été élucidé. Il est probable que des altérations proto-oncogènes (par exemple *p53*) entraînent le passage de la phase chronique à la crise blastique. Le chromosome Ph est également observé dans une minorité de cas de leucémie aiguë ; les anomalies moléculaires sont alors légèrement différentes de celles observées dans la LMC, [Martin et Peter, 2004].

2.3.3.3. Caractéristiques cliniques

Les patients se présentent généralement à la consultation au cours de la phase chronique. Les symptômes typiques sont l'anémie, l'anorexie et la perte de poids. La splénomégalie est

l'observation clinique la plus fréquente; elle est souvent déjà importante et provoque douleurs, ballonnement et une perte de l'appétit. Dans certains cas, le patient est vu pour une goutte ou des signes d'hyperviscosité liés à la très forte hyperleucocytose. Neutropénie et thrombopénie ne sont pas normalement observées au cours de la phase chronique, aussi les infections et les hémorragies sont-elles rares. Après la période de stabilité de la phase chronique, les patients développent une crise blastique avec les signes typiques d'une leucémie aiguë. Entre la phase chronique et la crise blastique s'intercale une période dite « d'accélération ». La phase d'accélération est mal définie, mais elle est généralement associée à une détérioration insidieuse de l'état général, et contraint à des traitements plus lourds pour contrôler la taille de la rate et la leucocytose, [Martin et Peter, 2004].

2.3.3.4.épidémiologie

La LMC est un syndrome myéloprolifératif rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 7 à 15 % des leucémies de l'adulte. Son incidence dans le monde varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0.7 retrouvées en suède et en chine, et la plus haute est de 1.7 retrouvées en suisse et Etats Unies. Cette affection touche préférentiellement les hommes.

L'incidence de la LMC en Algérie en 2009 est de 155 cas, avec un taux d'incidence Annuel en progression puisqu'il passe de 0,19/100.000 habitants en 1994 à 0,4/100.000 habitants en 2004 à 0,44/100.000 habitants en 2009, [Djouadi- Lahlou, 2009].

2.3.3.5. Diagnostic

L'anomalie biologique principale de la phase chronique de la LMC est une augmentation de la leucocytose, elle dépasse fréquemment 100 000/ul. Le frottis sanguin montre une augmentation du nombre des cellules granulocytaires immatures morphologiquement normales à tous les stades de différenciation, mais avec des nombres plus importants de myélocytes et de polynucléaires. Il existe généralement une basocytose absolue. Il peut y avoir une hyperplaquettose et une érythroblastose sanguine. L'aspect de la moelle osseuse apporte moins d'informations que le frottis sanguin une hypercellularité prononcée des signes de dysmyélopoïèse est caractéristique mais non spécifique de la LMC. L'anomalie essentielle permettant de poser le diagnostic est la présence du chromosome Ph.

Les patients qui présentent apparemment une LMC et sont Ph négatifs doivent être examinés avec attention dans la mesure où ils peuvent être atteints d'une forme atypique de

syndrome myéloprolifératif ou même d'une leucémie myélomonocytaire chronique (une entité voisine des syndromes myélodysplasiques qui ne doit pas être confondue avec la LMC).

La phase d'accélération est caractérisée par une augmentation du nombre de cellules immatures dans le sang périphérique tandis que, dans la crise blastique, l'aspect du sang est dominé par la présence de blastes myéloblastes dans 65 % des cas ou lymphoblastes dans 35 % des cas. Chez les rares patients que l'on découvre au moment de la crise blastique, la découverte du chromosome Ph est le seul indice d'une maladie auparavant inapparente. Le système de classification des stades le plus largement utilisé, élaboré par Sokal, est basé sur l'âge du patient, la taille de la rate, le nombre de blastes périphériques et de plaquettes. Le meilleur prédicteur de la survie est probablement la réponse au traitement initial. Les rémissions peuvent être définies comme hématologiques (morphologie du sang et de la moelle normale), cytogénétiques (disparition du chromosome Ph), et moléculaires (disparition de *bcr-abl*), [Martin et Peter, 2004].

2.3.3.6. Traitement

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une pathologie de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par une prolifération importante de la lignée myéloïde. Une thérapie ciblée contre l'activité tyrosine kinase de la protéine chimérique BCR-ABL, l'imatinib, est rapidement devenu la thérapie standard en modifiant remarquablement son pronostic. Mais du fait de la persistance de cellules souches leucémiques, le Groupe Français de la LMC a lancé un essai thérapeutique de phase III pour tester l'intérêt de fortes doses d'imatinib ou d'une association imatinib et d'interféron. Les résultats ont montré des taux de réponses moléculaires significativement augmentés avec l'association imatinib et forme pégylée d'interféron et indiqués qu'une faible dose de 45 µg était faisable et efficace. De manière intéressante le profil génomique des patients corrèle avec la réponse moléculaire. La recherche actuelle porte sur l'évaluation d'inhibiteurs de deuxième génération. Un arrêt du traitement a été aussi proposé avec succès chez des patients en réponse moléculaire profonde et prolongée.

Le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a été radicalement modifié depuis l'introduction de l'imatinib mésylate dans l'arsenal thérapeutique de cette maladie. Les résultats actualisés de l'étude Iris après 5 ans ont confirmé la place de l'imatinib en première intention pour les LMC en phase chronique avec une survie globale proche de 90 %. Les

réponses s'améliorent au cours du temps, avec des taux de réponse cytogénétique complète et moléculaire majeure atteignant respectivement 87 et 70 % à 5 ans. Néanmoins, de nouveaux problèmes apparaissent, telles que les réponses suboptimales, les résistances à l'imatinib avec mutations de la protéine cible BCR-ABL et la détermination de leur impact sur le type de résistance induite, avec les conséquences thérapeutiques qui en découlent : augmentation de la posologie d'imatinib, changement vers un inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) de seconde génération (dasatinib, nilotinib) ou orientation vers la greffe allogénique. La prise en charge des LMC en phase accélérée ou blastique repose actuellement sur l'imatinib chimiothérapie conventionnelle suivi d'une éventuelle allogreffe, car les nouveaux ITK sont en cours d'évaluation dans ces indications. Enfin, les résistances par mutation BCR-ABL représentent un nouveau défi thérapeutique car aucun des ITK n'est actif sur ce type de maladie, [Guillot, 2017].

2.3.4. Leucémie lymphoïde chronique

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie maligne due à une prolifération clonale de lymphocytes B matures dans le sang et la moelle mais aussi à un défaut d'apoptose de ces mêmes cellules, aboutissant à une accumulation de ces cellules dans le sang et la moelle osseuse, Cette prolifération, en général lentement progressive, est responsable d'une infiltration médullaire, ganglionnaire et sanguine, [Karlin et Coman, 2008].

2.3.4.1. Classification

La classification de Binet est incontournable : elle identifie avec un examen clinique et un Hémogramme trois stades d'évolution très différente.

Le stade A (65 %) est caractérisé par l'absence d'atteintes ganglionnaires ou la présence de moins de trois aires ganglionnaires, l'absence d'anémie et l'absence de thrombopénie. Une aire Ganglionnaire est une atteinte uni ou bilatérale aires ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales, une hépatomégalie ou une splénomégalie. La définition de la présence d'aires ganglionnaires teintes est basée sur l'examen clinique et non sur les techniques d'imagerie (échographie, Tomodensitométrie ou IRM), avec des adénopathies significatives cliniquement quand le diamètre est supérieur à 1cm.

Le stade B (28%) est définie par l'atteinte d'au moins trois aires ganglionnaire, sans anémie ni Thrombopénie.

Le stade C (9%) se définit par la présence d'une anémie (hémoglobine <10g/dl) ou d'une Thrombopénie (PLQ <100x10⁹/l), quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes anormales, [**Binet et al, 1981**].

2.3.4.2. Caractéristique cliniques

La LLC est une maladie extrêmement variable, de nombreux patients survivant pendant des périodes prolongées avec des symptômes minimes, tandis que d'autres décèdent rapidement dans un tableau d'insuffisances médullaire, avec volumineuses adénopathies et hépato splénomégalie. Heureusement, le premier groupe de patients constitue la majorité. En fait, dans près de trois quarts des cas, le diagnostic est établi de façon inopinée lors d'une analyse de sang de routine. Les patients âgés souffrant de LLC décèdent fréquemment d'autres causes. Lorsque des symptômes cliniques apparaissent, il s'agit fréquemment d'anémie, d'adénopathies, d'infections inhabituellement persistantes ou sévères, avec perte de poids. L'examen clinique décèle le plus souvent des adénopathies (60 %) et moins fréquemment une splénomégalie (25 %). Dans les cas les plus avancés, d'autres tissus, notamment la peau, le tractus digestif le système nerveux central, les poumons, les reins et les peuvent être infiltrés de cellules leucémiques. Occasionnellement, on observe une transformation en un lymphome à larges cellules peu différenciées dont le pronostic est mauvais (syndrome de Richter). Les manifestations du déficit immunitaire sont principalement liées à l'hypogammaglobulinémie, qui prédispose aux infections. Ce déficit immunitaire joue également un rôle dans l'augmentation d'incidence d'autres affections malignes, [**Martin et Peter, 2004**].

2.3.4.3. Epidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) se définit par une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes B matures associée à une infiltration médullaire, ganglionnaire et splénique. La LLC est l'hémopathie maligne la plus fréquente dans les pays occidentaux avec une incidence de 4/100 000 hab. /an (États-Unis) et touche préférentiellement les hommes. En France, l'incidence est proche (3/100 000 hab./an). L'âge moyen au diagnostic est de 72 ans et un quart ont plus de 80 ans ce qui en fait une pathologie gériatrique fréquente, [**Heraly et Morrison, 2015**].

2.3.4.4. Diagnostic

- **Hémogramme:**

Hyperlymphocytose sanguine variable entre 5 000 et 300 000/mm³, anémie et thrombopénie. Au frottis, on note la présence de lymphocytes matures d'aspect uniforme, [Prudhomme, 2010].

- **L'immunophénotypage:**

Il s'agit d'une technique qui utilise des anticorps marqués dirigés contre des antigènes Spécifiques. L'immunophénotypage de la LLC-type B se démarque par :

1. L'expression d'un ou de plusieurs marqueurs caractéristiques aux cellules B
2. L'expression du CD5, un marqueur des lymphocytes T, mais également d'un petit sous-groupe lymphocytes B.
3. La présence de l'immunoglobuline membranaire de surface (Sm/Ig) qui est faiblement Exprimée, [Denis et Jean-Luc, 2002].

- **Autre examen à réaliser au diagnostic:**

A-Bilan immunologique : Les perturbations des protéines sériques sont fréquentes, hypo- ou hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse, et parfois présence d'une Immunoglobuline monoclonale qui peut être typée en immuno-fixation.

B-Le test de coombs directe : peut être positif. La recherche d'agglutinines Irrégulières peut aussi être positive.

C-La radiographie thoracique et échographie abdominale : pour apprécier le Syndrome tumoral profond.

- **Examen en général utilisés au diagnostic:**

Myélogramme et biopsie ostéomédullaire.

Cytoponction et biopsie ganglionnaire, [Karlin et Coman, 2008].

2.3.4.5. Traitement

Le traitement de la LLC a considérablement changé au cours de la dernière décennie. Le pilier du traitement était autrefois le CIT - une combinaison d'agents chimio thérapeutiques conventionnels et d'un anticorps monoclonal, comme le rituximab ou l'obinutuzumab, - bien que ce ne soit plus le cas, du moins pour la plupart des patients. Les nouveaux agents ciblés sont désormais l'option privilégiée, et parmi eux, les médicaments actuellement approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis et

l'Agence européenne des médicaments (EMA) sont l'inhibiteur de BTK ibrutinib, l'inhibiteur de BCL2 venetoclax et le PI3K l'idelalisib, tandis que l'acalabrutinib et l'inhibiteur de PI3K duvelisib de deuxième génération ont déjà été approuvés par la FDA et sont en cours d'évaluation par l'EMA, [Julio *et al*, 2020].

2.4. Autres Leucémie

2.4.1. Leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes (HCL) est une leucémie chronique rare à cellules B initialement décrite par 2 chercheurs indépendants qui l'ont établie comme une entité clinique distincte. Bien que le terme initial décrivant cette maladie était la réticulo-endothéliose leucémique, la cellule d'origine a été établie pour être une cellule B mature. En 2008, l'Organisation mondiale de la santé) a déterminé que la forme classique de la leucémie à tricholeucocytes (HCLc) devrait être reconnue comme distincte de la variante plus rare de cette maladie appelée variante de la leucémie à tricholeucocytes (HCLv). L'observation qu'une mutation spécifique, BRAF, est présente chez l'écrasante majorité des patients atteints de HCLc et absent dans HCLv valide l'observation clinique selon laquelle le HCLv suit une évolution clinique et une réponse au traitement différentes. Récemment, Chung ont montré que les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse de patients atteints de HCLc exprimant la mutation BRAF ont un potentiel d'auto-renouvellement. La mutation BRAF s'est également avérée jouer un rôle clé dans la formation de la signature moléculaire spécifique, de la morphologie et du comportement anti-apoptotique de la HCL. Les études moléculaires et génomiques identifient les facteurs pronostiques de la HCL qui sont associés à différentes réponses au traitement. L'application cohérente de ces paramètres pronostiques respectifs peut avoir un impact sur la prise en charge optimale des patients, [Grever *et al*, 2014].

2.4.1.1. Caractéristiques cliniques

Les patients présentent souvent des symptômes non spécifiques, notamment une asthénie et une perte de poids. Les infections, qui constituent la cause principale de morbidité et de mortalité, ainsi que les hémorragies peuvent également faire partie du tableau clinique. La rate est probablement le site d'origine du clone malin. Et une splénomégalie est observée dans plus de 80 % des cas. Elle peut être massive et ne s'accompagne généralement pas

d'adénopathies. Une hépatomégalie observée chez 50 % des patients, [Martin et Peter, 2004].

2.4.1. 2.Diagnostic

La plupart des cas de LTL présentent une pancytopenie et des tricholeucocytes circulants peuvent être observés sur le frottis sanguin. La neutropénie est souvent particulièrement marquée et joue un rôle prédominant dans la fréquence des infections. Elle est presque toujours associée à une monocytopenie. Le test cytochimique caractéristique est la mise en évidence d'une phosphatase alcaline résistante au tartrate (TRAP) dans les tricholeucocytes. Ces cellules expriment fortement les marqueurs de lymphocytes B activés; CD22, CD25, CD40, CD72 et CD11c. Le CD103 fortement évocateur du diagnostic est presque toujours exprimé. La moelle est généralement difficile à aspirer, à cause d'une accentuation de la fibrose ; la BOM montre une infiltration plus ou moins importante par des tricholeucocytes. Lorsque la splénectomie est effectuée, l'examen des sinus et des cordons spléniques montre une infiltration par une population uniforme de cellules lymphoïdes, avec la présentation d'espaces remplis de cellules sanguines et bordés de tricholeucocytes, [Martin et Peter, 2004].

2.4.1.3. Traitement

L'évolution de la maladie de HCL est généralement indolente et une approche de surveillance et d'attente peut être utilisée chez les patients asymptomatiques qui ont reçu des instructions précises sur les signes et les symptômes de la progression de la maladie. Les patients développant une pancytopenie et une splénomégalie symptomatique nécessitent un traitement. Avant 1984, la splénectomie était considérée comme le traitement de choix pour le LHC. L'introduction de l'interféron-alpha pour la HCL a amélioré la survie par rapport à la splénectomie et a rendu courant l'utilisation d'une thérapie systémique pour le traitement de la HCL. Aujourd'hui, les analogues de nucléosides puriques sont considérés comme le traitement initial standard de la HCL. Traitement par pentostatine en monothérapie (2-désoxyco-formycine) ou cladribine (2-chlorodésoxyadénosine) a montré une efficacité égale avec des critères d'évaluation similaires chez les patients atteints de HCL. La pentostatine entraîne des taux de rémission complète de plus de 75 %, avec des taux de survie globale à 10 ans allant de 80 à 90 % des patients. La pentostatine est administrée à 4 mg/m² par voie intraveineuse à intervalles de 2 semaines jusqu'à ce que les patients obtiennent une rémission complète ou une réponse maximale. La pentostatine est bien tolérée, mais les effets

indésirables observés avec l'analogue de la purine comprennent une myélosuppression prolongée suivie d'une immunosuppression (avec diminution des CD4⁺ et CD8⁺ cellules) laissant les patients à un risque accru d'infections opportunistes. Les effets indésirables les plus courants de la pentostatine sont les fièvres neutropéniques, les nausées, les vomissements, la photosensibilité, les éruptions cutanées et la toxicité cardiaque, compris d'éventuelles arythmies cardiaques, [Tiacci *et al*, 2006].

2.4.2. Leucémie à prolymphocytes

La leucémie à prolymphocytes (LPL) peut présenter des liens avec la leucémie lymphoïde chronique (LLC), mais elle se déclenche plus fréquemment de novo et est plutôt considérée comme une entité pathologique distincte. La cellule maligne qui en est à l'origine est habituellement de la lignée B, et d'un stade plus mature que ne l'est la cellule de la LLC-B. Par conséquent, outre les antigènes caractéristiques des lymphocytes B les cellules expriment une forte densité d'immunoglobulines de surface, et des réarrangements clonaux des gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines. Environ 20% des cas sont de la lignée des lymphocytes T, [Martin et Peter, 2004].

2.4.2.1. Caractéristiques cliniques

La LPL affecte plus particulièrement les personnes âgées avec une incidence maximale après 80 ans. Le symptôme clinique le plus fréquent est une splénomégalie massive. En général, il n'y a pas d'anédénopathies. La LPL-T se distingue le plus souvent par une atteinte des ganglions lymphatiques et d'autres tissus, notamment le foie et la peau. L'une des anomalies sanguines caractéristiques de la leucémie à prolymphocytes est une lymphocytose marquée (généralement supérieure à 100.000/ μ) l'anémie est habituelle mais la numération plaquettaire est souvent bien conservée. Les prolymphocytes sont des cellules de grande taille caractérisées par leur noyau à chromatine condensé contenant un nucléole volumineux et unique et entouré d'un cytoplasme abondant. L'origine B ou T de la LPL ne peut pas être perçue par le seul examen du frottis sanguin de routine, mais les prolymphocytes T peuvent être révélés par leur positivité à la coloration de la phosphatase acide, [Martin et Peter, 2004].

2.4.2.2. Diagnostic

La LPL présente un pronostic plus défavorable que la LLC- la survie moyenne est de deux ans, l'évolution pouvant même être plus sombre avec la variante T. La plupart des

patients sont âgés, et la maladie est souvent réfractaire à la chimiothérapie. Les traitements palliatifs comprennent l'irradiation splénique, la splénectomie et la leucaphérèse destinée à contrôler l'importante hyperleucocytose. Les patients plus jeunes peuvent présenter au moins une réponse transitoire à la polychimiothérapie, aux analogues nucléotidiques ou à un traitement par les anticorps monoclonaux, [Martin et Peter, 2004].

2.4.3. Proliférations de lymphocytes à grains (T)

Une augmentation persistante du nombre de grands lymphocytes à grains (LGL pour large granular lymphocytes) se rencontre fréquemment chez les personnes âgées associée à une neutropénie et une anémie légère les patients peuvent également présenter de manière concomitante une polyarthrite rhumatoïde et une affection maligne à lymphocytes B. Les LGL observés dans ce type d'affections sont généralement des lymphocytes T monoclonaux. Pour la plupart des patients, l'affection évolue comme maladie bénigne chronique ne nécessitant le plus souvent que le traitement des infections secondaires à la neutropénie. Occasionnellement, la maladie devient évolutive et le pronostic s'assombrit, [Martin et Peter, 2004].

2.4.4. Leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T

La leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T est une affection maligne mettant en cause des lymphocytes T relativement matures. Il s'agit d'une maladie rare, mais qui présente un grand intérêt dans la mesure où son origine avérée est un virus. La majorité des patients souffrant d'ATLL présentent des anticorps anti-HTLV-1, et le rôle étiologique de ce rétrovirus a été démontré de manière définitive en mettant en évidence l'intégration de l'ADN proviral dans les cellules leucémiques. Cette maladie s'observe le plus souvent dans des zones de dissémination endémique du HTLV-1, en particulier dans certaines régions du Japon et dans les Caraïbes. Une longue période de latence sépare la contamination des manifestations cliniques de la maladie, le risque cumulatif de contracter une ATLL étant d'environ 40 % chez les personnes infectées avant l'âge de 20 ans. Les patients présentent le plus souvent des symptômes à partir de 50 ans et, comme son nom l'indique, l'ATLL peut se manifester soit sous forme de leucémie, soit sous forme de lymphome. Dans la forme la plus aiguë, le tableau clinique est celui d'une leucémie franche. Les cellules malignes du sang sont pléomorphes mais présentent fréquemment des noyaux poly-lobulés très irréguliers. Même dans le groupe leucémique, on observe une grande hétérogénéité avec des formes chroniques latentes. Dans

25 % des cas, la maladie se manifeste sous forme de lymphome. Aucune dissémination sanguine ne pouvant être détectée. Malgré la variabilité de la pathologie, certaines caractéristiques cliniques et biologiques bien définies doivent suggérer cette éventualité diagnostique, en particulier pour les personnes originaires des zones endémiques du HTLV-1.

En pratique, l'ATLL de type lymphome peut être confondue avec d'autres formes de lymphomes non hodgkiniens de la lignée T. L'ATLL leucémique doit être distinguée du syndrome de Sézary, une affection lymphoproliférative caractérisée par la présence de lymphocytes T circulants, par des altérations cutanées comprenant une érythrodermie et des lésions infiltratives, [Martin et Peter, 2004].

2.4.4.1. Diagnostic

Celui-ci nécessite un examen morphologique et un immunophénotypage des cellules lymphoïdes du sang ou une biopsie ganglionnaire. La mise en évidence du HTLV-1 est effectuée par méthode sérologique, et par analyse d'ADN des tissus affectés s'ils sont disponibles. Des anomalies chromosomiques sont observées dans plus de 90 % des cas, mais elles ne sont pas spécifiques à l'ATLL, [Martin et Peter, 2004].

2.4.4.2. Traitement

Il n'y a pas de traitement satisfaisant, et la survie moyenne est inférieure à un an. L'ATLL de type lymphome présente une évolution légèrement meilleure que le type leucémique. Les formes aiguës sont fréquemment résistantes aux protocoles de chimiothérapie conventionnels des lymphomes. L'association d'interféron alpha et de zidovudine, un antirétroviral, peut donner une réponse dans certains cas d'échec de la chimiothérapie. Les formes chroniques et latentes de leucémie peuvent présenter une évolution prolongée, mais elles peuvent prendre une forme aiguë à tout moment. Les lésions cutanées peuvent être améliorées par photo chimiothérapie extracorporelle, [Martin et Peter, 2004].



Partie Pratique

1. Patients et méthodes

1.1. Recrutement des malades

Cette étude épidémiologique concerne sur 94 patients (de sexe masculin et féminin) Diagnostiqués et pris en charge à l'hôpital du jour mazagran coordination des APM (oncologie) Mostaganem.

1.2. Recueils des données

Le recueil des données pour chaque patient est réalisé à partir des dossiers médicaux où toutes noté sur une fiche d'exploitation comprenant les critères d'ordre épidémiologique, Clinique, thérapeutique et évolutif.

1.3. Population d'étude

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et D'exclusion :

✓ Critères d'inclusion

Tout patient atteint de leucémie, admis au service d'hématologie et dont le diagnostique a été confirmé Par une étude biologique, la population étudiée est représentée par les malades âgés de plus de 18 ans.

✓ Critères d'exclusion

Tout dossier incomplet

1.4. Méthodes statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide des logiciels « Microsoft Office Excel 2013 » pour Windows version 8.1 N et « IBM SPSS ».

1.5. Analyses hématologiques

L'hémogramme est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et Recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. Le myélogramme ou la ponction-aspiration est la technique de choix pour évaluer la Cellularité globale de la moelle osseuse rouge, pour réaliser une analyse cytologique des Cellules

médullaires, et en apprécier ainsi la répartition des différentes lignées Hématopoïétiques et la maturation cellulaire au sein de chaque lignée. Chez l'adulte on ponctionne à l'aide d'un trocart le manubrium sternal, l'épine iliaque Antéro supérieure ou de préférence postéro supérieure, l'os y étant moins résistant.

Tableau 1 : valeurs normales du nombre de globules rouges et d taux d'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe

Age /sexe	Globules rouges <i>/mm³</i> (10⁶)	Taux d'hémoglobine (g/dl)
Homme	4.5 à 6.2	13 à 18
Femme	4 à 5.4	12 à 17
Enfant	3.6 à 5	12 à 16
Nouveau-né	5 à 6	14 à 20

Tableau 2 : valeurs normales de la formule sanguin et des plaquettes.

Cellules	valeurs
Leucocytes	4-10 10⁹ /L ou 4000 à 10000/ <i>mm³</i>
Neutrophyles	2.5-7.5 10⁹ /L ou 2500 à 7500/ <i>mm³</i>
Eosinophyles	0.1-0.5 10⁹ /L ou 100 à 500/ <i>mm³</i>
Basophyles	0-0.15 10⁹ /L ou 0 à 150/ <i>mm³</i>
Lymphocytes	1.5-4 10⁹ /L ou 1500 à 4000/ <i>mm³</i>
Monocytes	0.4-1.0 10⁹ /L ou 400 à 1000/ <i>mm³</i>
Plaquettes	150- 400⁹ /L ou 150000 à 400000/ <i>mm³</i>

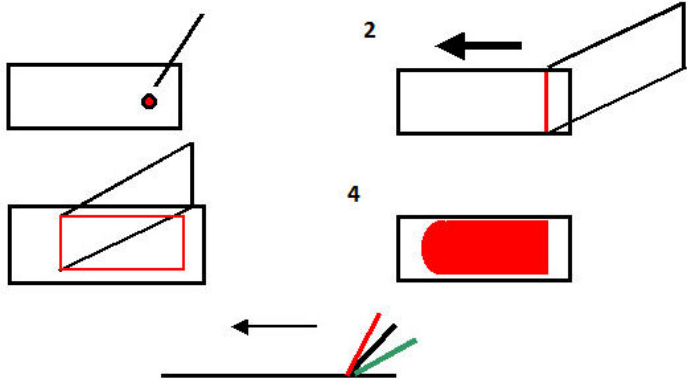
1.6. Analyse cytogénétique

La méthode d'extraction des acides nucléiques utilisée à partir du sang fraîchement recueilli ou décongelé, le sang doit être initialement vigoureusement mélangée à une solution

hypotonique pour faire éclater les globules rouges. Le lysat est centrifugé (15 min, 1 500 g) et, après élimination du surnageant, le culot cellulaire contenant les leucocytes est repris dans une solution saline (Na Cl) et est traité par une solution de lyse des globules blancs. Il existe un grand nombre de solutions de lyse en fonction de la nature du détergent anionique utilisé. L'ADN nucléaire libéré dans le milieu est alors le plus souvent traité par une protéinase très active, la protéinase K, qui a pour but de digérer les protéines qui lui étaient associées. En fonction des protocoles, le traitement par la protéinase.

1.7. Réalisation du frottis sanguin

Tableau 03 : techniques d'étalement d'un frotti sanguin.

Étapes	Précisions
1 - Homogénéiser le sang	- Manipuler délicatement. - Attendre quelques instants après l'agitation avant d'ouvrir
2 - Ouvrir le tube	- Saisir le bouchon avec un papier, poser le bouchon sur le papier
3 - Déposer une goutte de sang à 1 cm de l'extrémité de la lame (1)	
4 - Faire glisser la seconde lame à étalement inclinée de 45° vers la goutte de sang jusqu'à la toucher (2).	
5 - Laisser s'étaler la goutte de sang le long de l'arête de la lame à étalement (3).	
6 - Glisser la lame en tirant ou en poussant : tout le sang doit être étalé avant d'atteindre l'autre extrémité de la lame (4).	
7 - Sécher le frottis par agitation dans l'air.	Le séchage doit être rapide afin d'éviter que les cellules ne se rétractent.
8 - Marquer la lame au feutre, côté frottis	

1.8. Coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG)

A coloration de May-Grünwald Giemsa, parfois également appelée coloration de Pappenheim est une méthode de coloration utilisée notamment en hématologie pour différencier les cellules du sang lors des préparations cellulaires (cytologie). Les colorations de May-Grünwald, Giemsa, L'ishmann sont des variétés de la méthode de Romanowsky (médecin russe, 1861-1921).

Après que la lame sèche bien à l'air libre, on la dépose sur un portoir et elle couvrir bien Avec la solution May- Grünwald pendant 3 minutes. Entre temps on prépare la solution diluée de Giemsa avec un tampon ou bien tous Simplement avec l'eau de robinet (1 volume de Giemsa + 3 volume tampon) ; puis recouvrir, La lame avec la solution diluée (après rinçage avec l'eau de robinet) et laisser agir pendant 10 minutes et on rince.

2. Résultats

2.1. Etude épidémiologique

2.1.1. La fréquence

Au cours de cette étude, nous avons colligé 94 cas. La LLC est au premier rang (41%), suivi par la LAM (34%), puis par la LMC (12%) et enfin la LAL (11%).

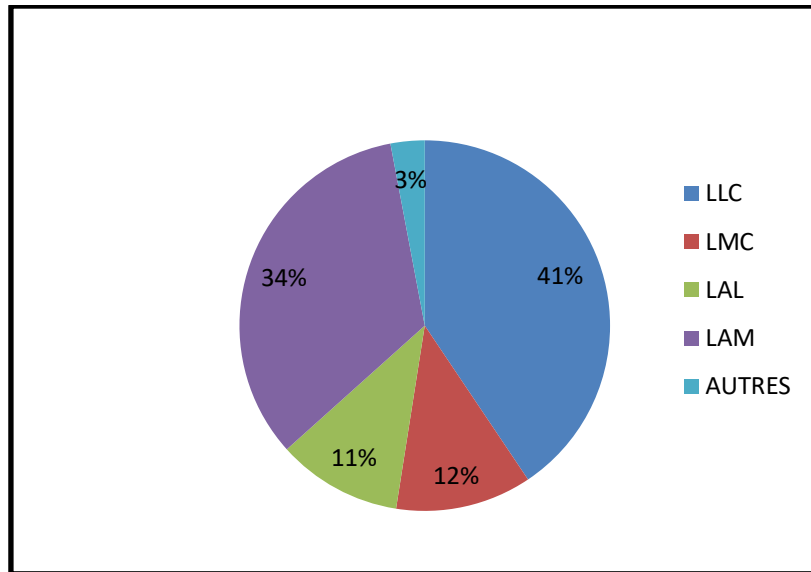


Figure 01 : représentation du pourcentage selon le type leucémique diagnostiqué.

2.1.2. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients est de 65.80 ans avec des extrêmes allant de 18 ans à 88 ans, Avec une prédominance des cas dont la tranche d'âge est entre 71 à 88 ans.

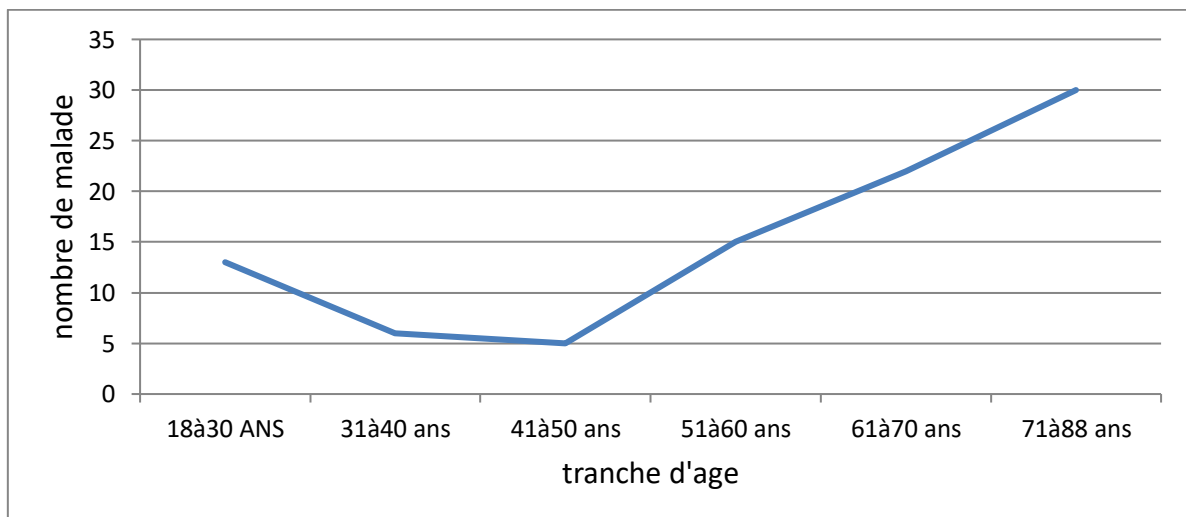


Figure 02: répartition des leucémies en fonction de l'âge.

2.1.3. Répartition selon le sexe

Dans cet effectif, 68 patients de sexe masculin (72%) 26 sont de sexe féminin (28%) avec une sex-ratio H/M de 2.61.

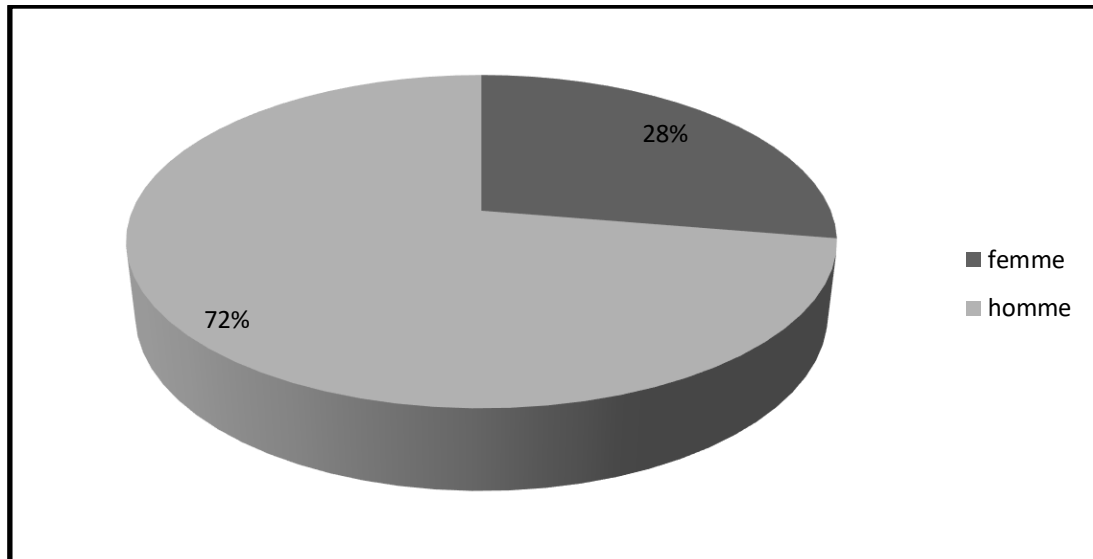


Figure03: répartition des leucémies en fonction du sexe.

2.1.4. Répartition selon l'origine géographique

La majorité des patients résident dans les régions centrales avec 44%, suivies de 33% dans les régions de l'est et de l'ouest avec 23%.

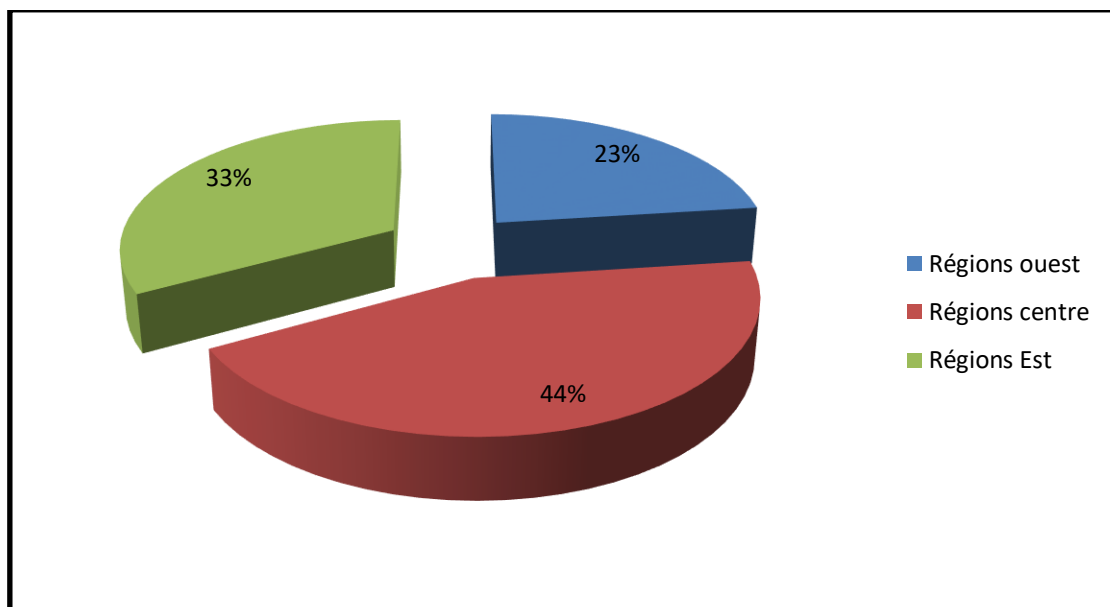


Figure 04:répartition des patients en fonction de leur origine géographique.

2.1.5. Etude statistique des leucémies selon leur classification

2.1.5.1. Leucémies aiguës (LA)

Tableau 04 : les différents types de leucémies aiguës(LA).

	Nombre de patients	Pourcentage
LAM	31	75.60%
LAL	10	24.40%

Les données enregistrées dans le tableau ci-dessus indiquent que la LAM prédomine avec 75,60 % tandis que la LAL n'est que 24.40 %.

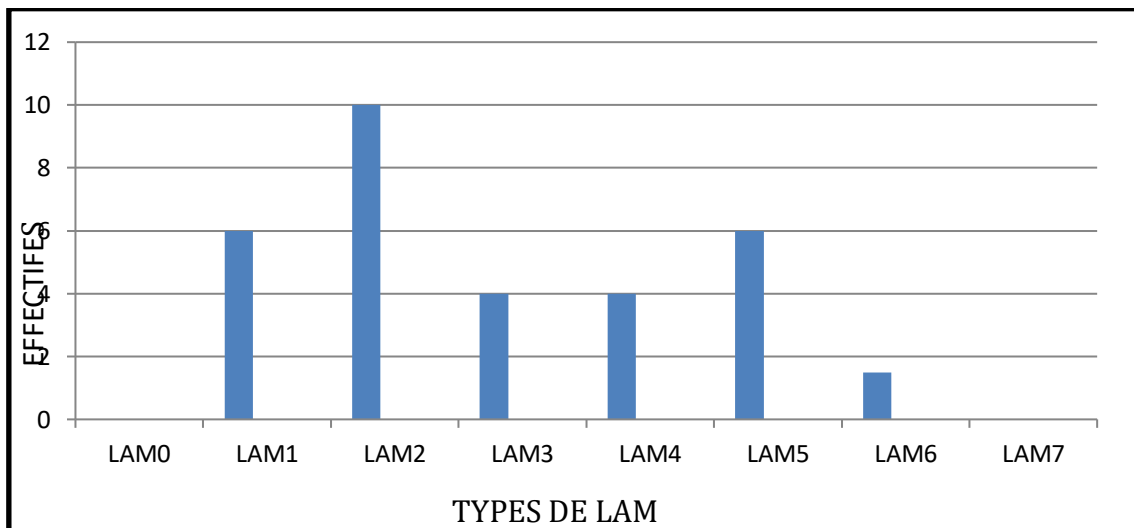


Figure 5:représentation des effectifs de la LAM selon la classification FAB.

Au sein de la LAM une prédominance de la LAM2 (soit 10 cas), suivie par la LAM1 et LAM5 (6 cas chacune) ensuite la LAM3 et la LAM 4 (4 cas chacune) et enfin la LAM6 Avec un seul patient, Pour la LAL, 7 patients avaient la LAL-B et 3 seulement avaient la LAL- T.

Tableau 05 : répartition des patients selon les sous types de LAL.

Sous type De LAL	Effectif	pourcentage
LAL-B	7	70%
LAL-T	3	30%

2.1.5.2. La leucémie lymphoïde chronique

Dans notre échantillon, 37 patients ont été diagnostiqués pour une LLC et répartis comme suit :

- LLC stade A : 4 patients.
- LLC stade B : 11 patients.
- LLC stade C : 21 patients.

2.1.6. Sex-ratio

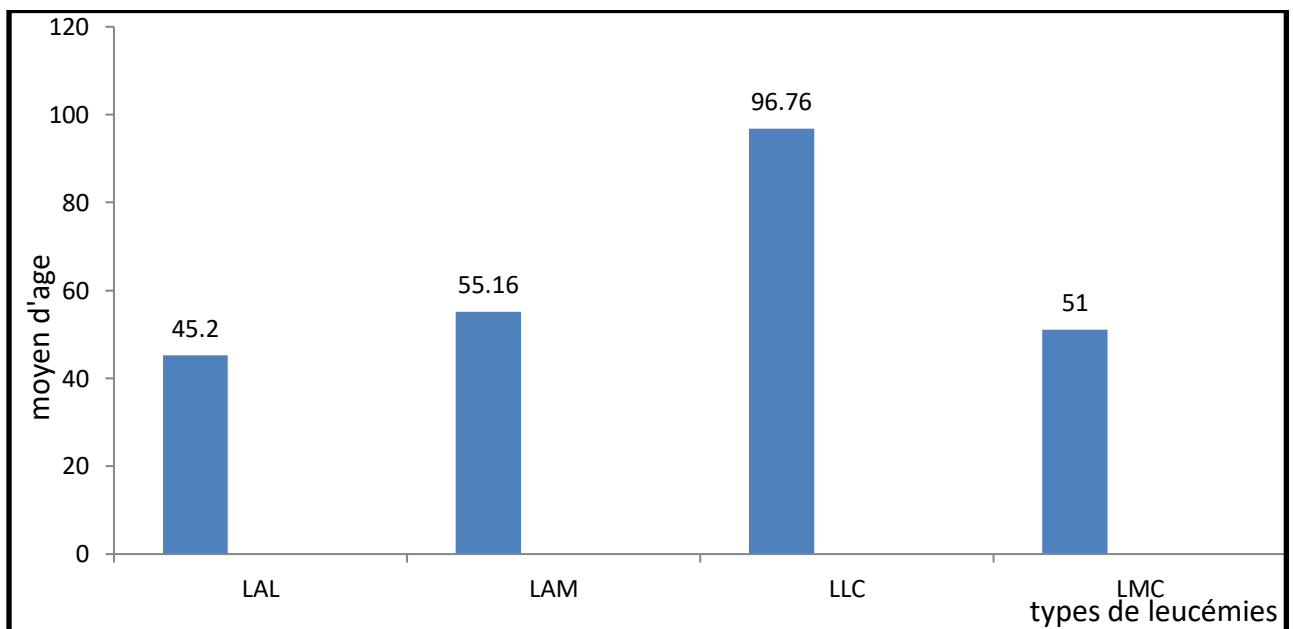


Figure 06:représentation les types de leucémie selon le l'âge

2.1.6.1. Leucémies aiguës myéloïde selon le sexe

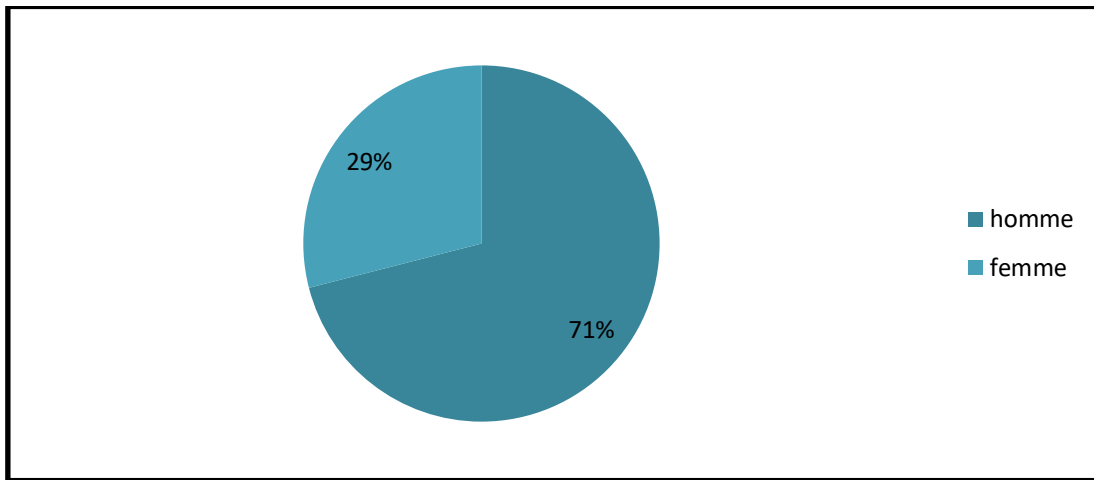


Figure 07:répartition des LAM selon le sexe.

La figure 7 indique que la LAM est une prédominante dans le sexe masculin. La sex-ratio est de 2 et la moyenne d'âge est de 55.16.

2.1.6.2. Leucémie lymphoïde chronique selon le sexe

Pour LLC, nous avons colligé sur ces 03 mois d'étude 37 cas de LLC, dont 41% de tous les Différents types de leucémies. Une prédominance masculine est significative (73%) et féminin (27%), avec un Sex-ratio de 2.

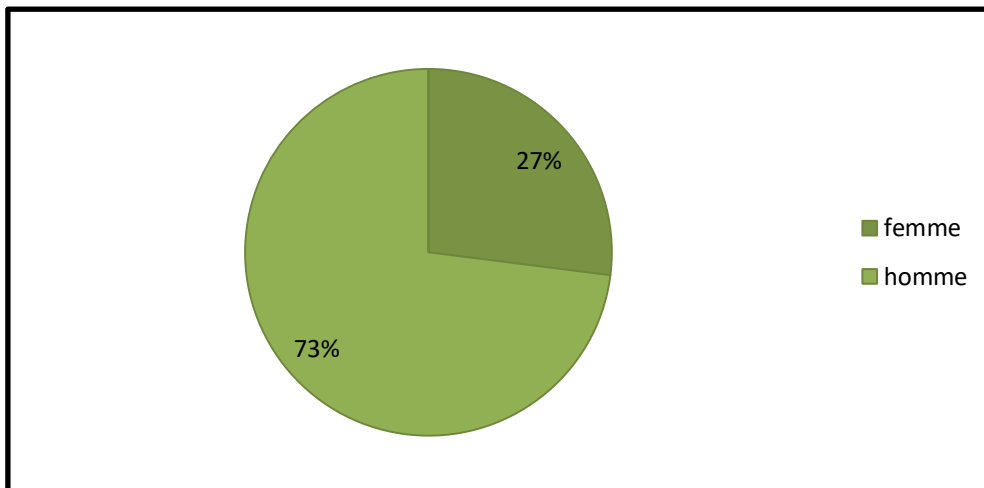


Figure 08:répartition des LLC selon le sexe.

2.1.6.3. Leucémie myéloïde chronique selon le sexe

La répartition des LMC selon le sexe indique une prédominance masculine, représentant 73% des patients atteints de LMC (sex-ratio : 2) ; avec un âge moyen de 51 ans.

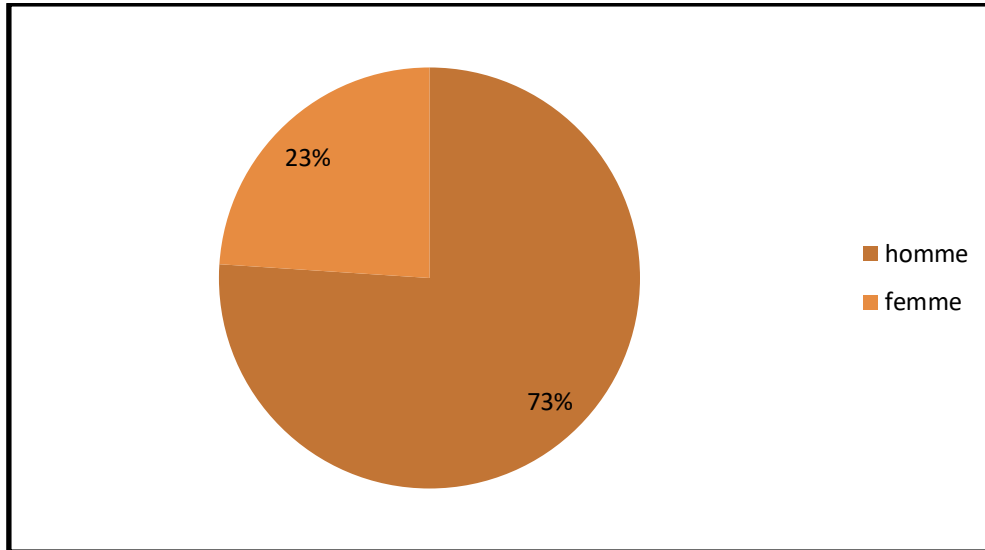


Figure 09:répartition des LMC selon le sexe.

2.1.6.4. Leucémie Aigue lymphoblastique selon le sexe

En ce qui concerne la LAL, 04 patients sont de sexe masculin et une seule patiente, avec une sex-ratio 4. L'âge moyen de la population étudiée est de 45.2 ans.

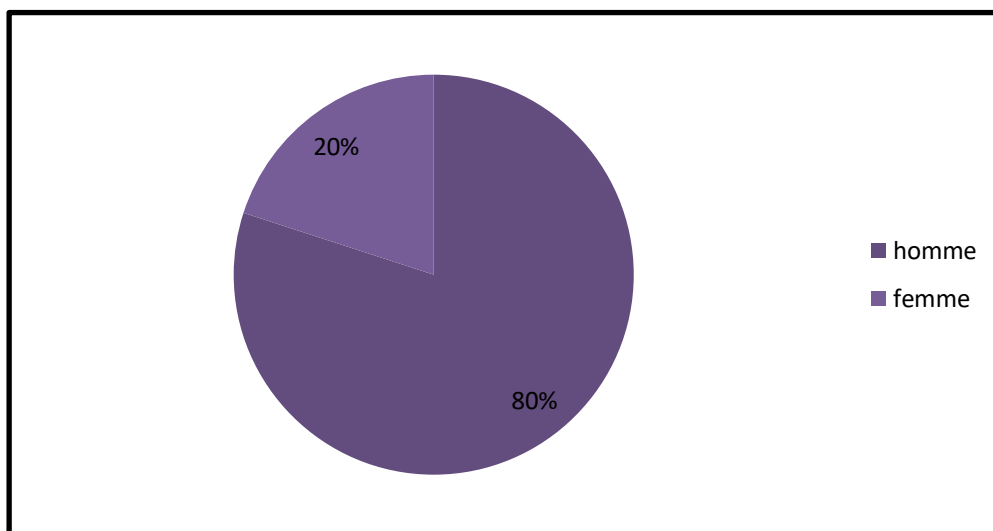


Figure 10:répartition des LAL selon le sexe.

2.2. Etude clinique

2.2.1. Antécédents

Dans cette étude, 34 patients, soit (26%), n'ont aucun antécédent pathologique ni Chirurgical, suivis de 16 patients (12%) hypertendus, puis par 13 cas (10%) diabétique le (Diabète type 1) et enfin 7 patients (5%) de diabète non insulino-dépendant (diabète type 2).

2.2.2. Habitudes toxiques

Notre étude note, que 90.1% n'ont aucune habitude toxique, 2.2% des patients sont des fumeurs, tabagiques et alcooliques et sont exposés aux produits toxiques.

Tableau 06:effectifs et pourcentages des patients et leurs habitudes toxiques.

Habitude Toxique	Effectif	pourcentage
RAS	82	90.1%
Tabac	7	7.7%
Tabac+ Alcool+ Exposition Aux produits Toxiques	2	2.2%

2.2.3. Syndrome anémique

Quel que soit le type de leucémie diagnostiquée, 47 patients présentent un syndrome Anémique se traduisant par une pâleur cutané muqueuse, une asthénie...etc. ; par contre rien N'a été signalé pour 4 cas. Le reste des patients ne présentaient pas ce syndrome.

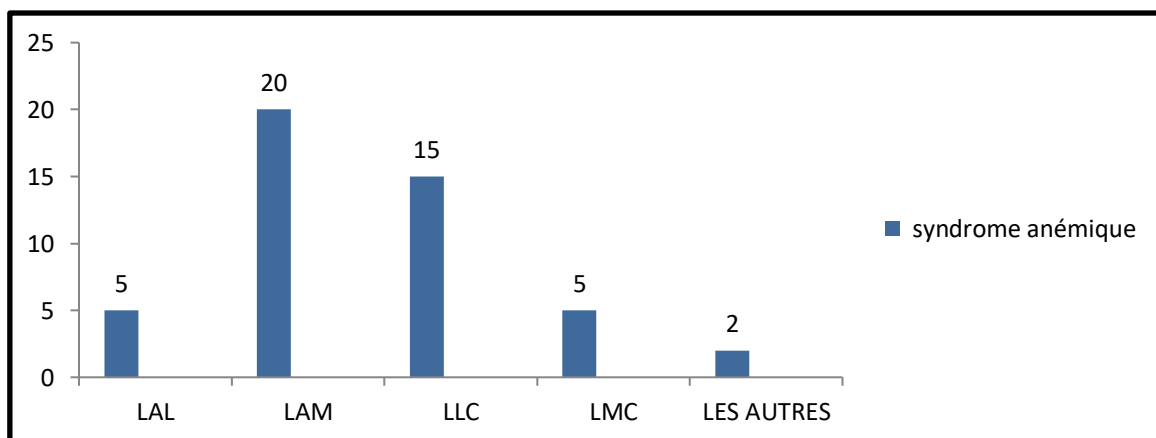


Figure 11:répartition des patients selon la présence ou l'absence du syndrome anémique.

2.2.4. Syndrome tumorale

Le syndrome tumoral se manifeste surtout chez les patients ayant une LLC (33 cas), suivi Par la LMC et la LAM 10 cas pour chacune et pour la LAL 6 cas.

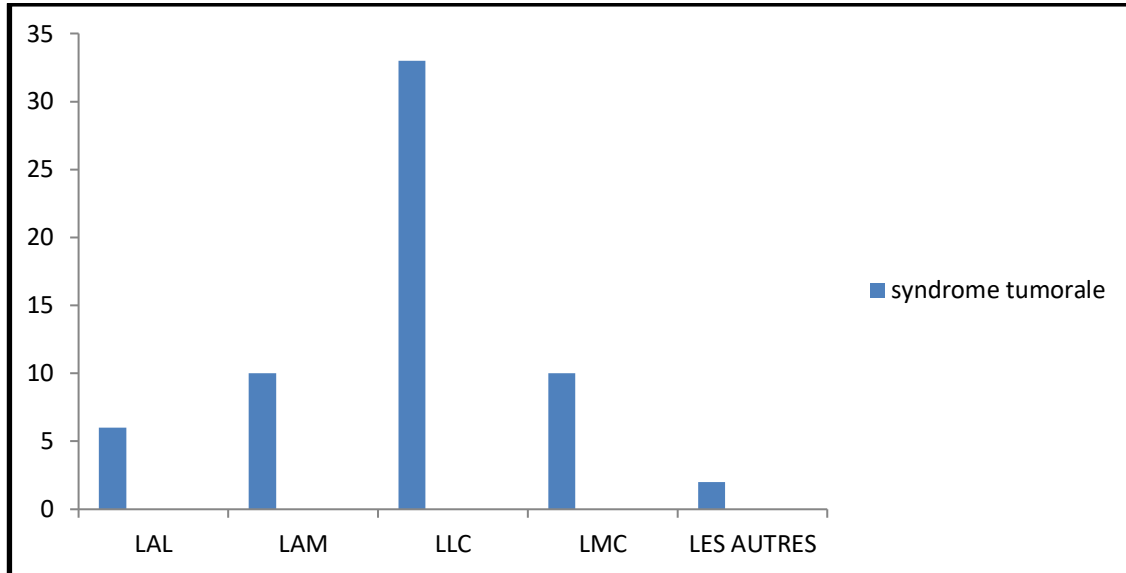


Figure 12:répartition des patients selon la présence po l'absence du syndrome tumoral.

2.2.5. Syndrome hémorragique

On constate que 73.6% de la population étudiée ne présente pas un syndrome hémorragique pour les quatre types de leucémies.

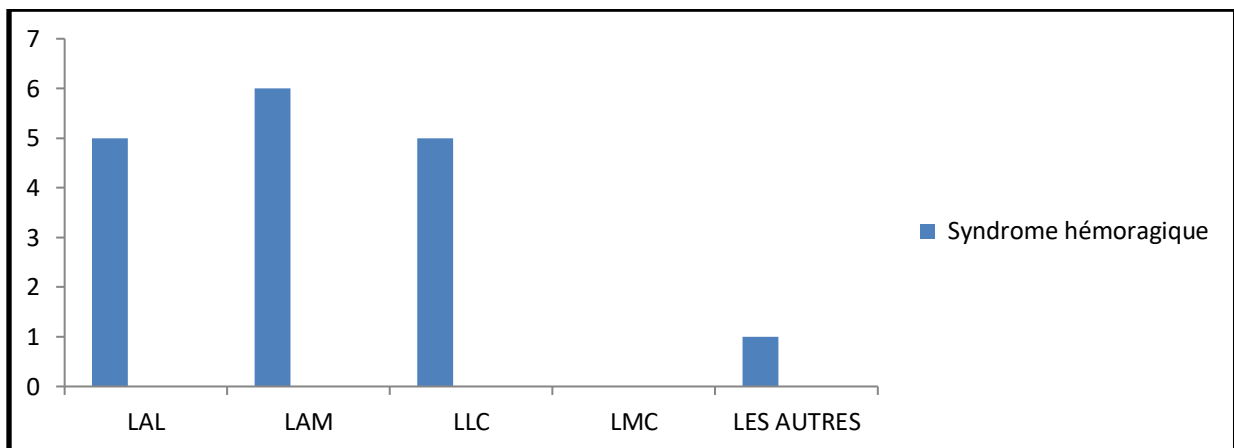


Figure 13:répartition des patients présentant un syndrome hémorragique.

2.2.6. Syndrome infectieux

Les données montrent que peu de patients avaient un syndrome infectieux (19 cas) dont 8 cas pour la LAM.

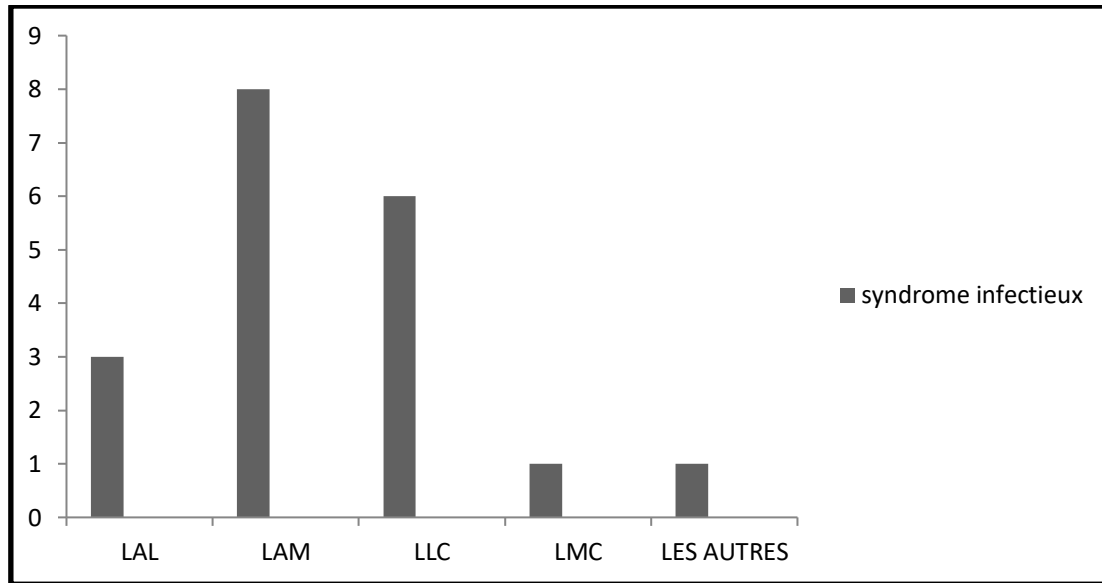


Figure 14:représentation des patients selon la présence ou l'absence du syndrome infectieux.

2.3. Etude biologique

2.3.1. Numération formule sanguine (FNS)

Cette analyse permet de connaître le nombre des globules rouges (hématies) ainsi que leur nature (volume, teneur en hémoglobine) ainsi que celui des globules blancs (leucocytes) et leur répartition en diverses catégories (neutrophiles, monocytes, basophiles, lymphocytes). La FNS a été étudiée à travers les trois axes suivants :

2.3.1.1. Taux des globules blancs (GB)

Une hyperleucocytose est observée chez 68 patients, dont 9 cas sont dans la fourchette physiologique (4000 à 10000 élément/mm³) et 05 cas ont une leucopénie (**fig 15**).

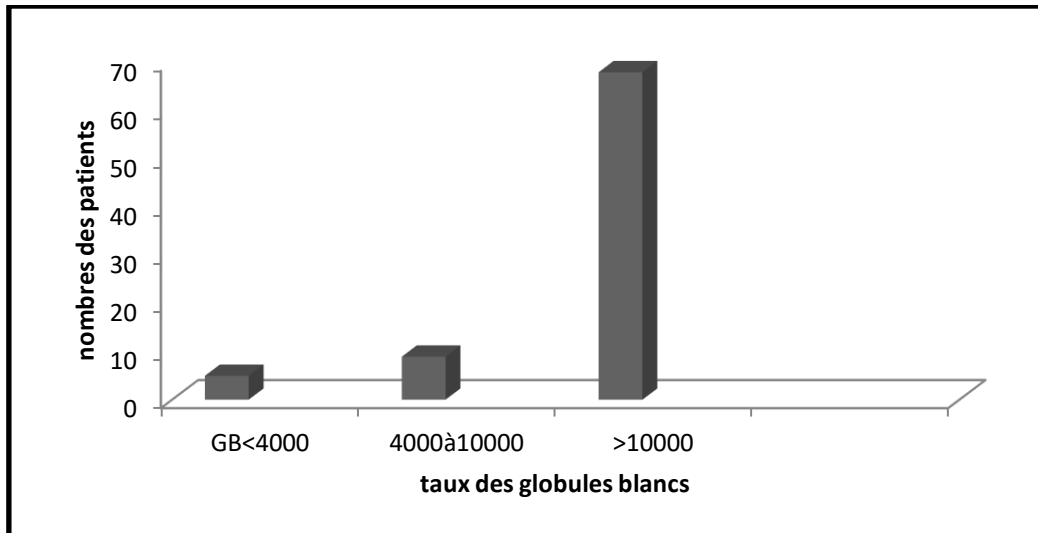


Figure 15 : Répartition des patients selon le taux des globules blancs.

2.3.1.2. Taux des plaquettes

On observe que 57 patients manifestent une thrombopénie, 3 cas ont une thrombocytose et 22 cas un taux plaquettaire normal.

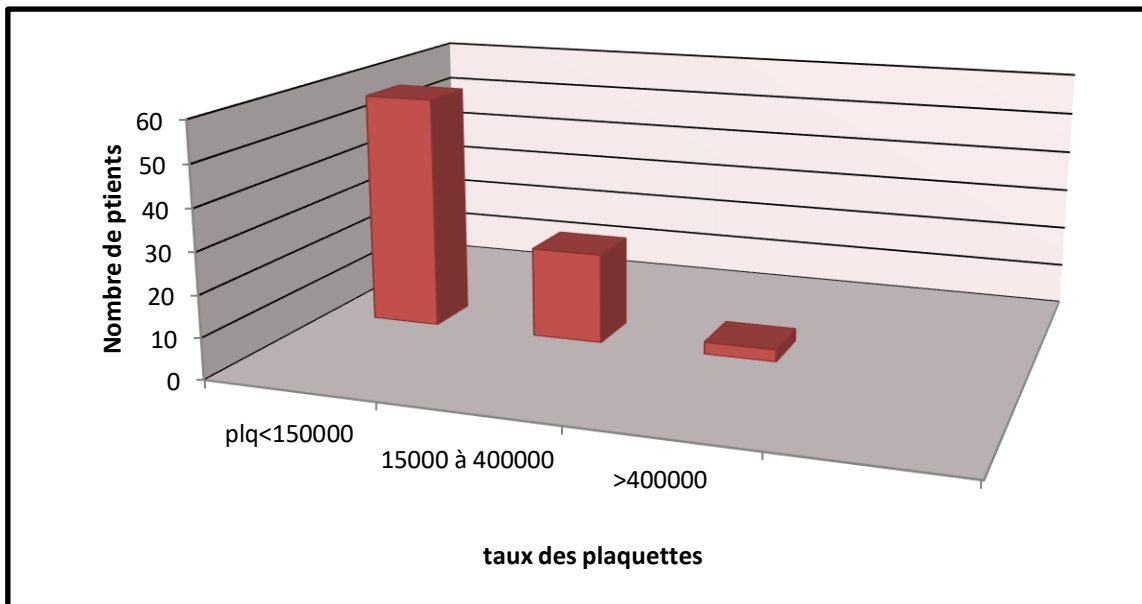


Figure 16: répartition des patients vis-à-vis leur taux plaquettaires.

2.3.1.3. Concentration de l'hémoglobine (HB)

La majorité des patients chez les deux sexes manifestent une anémie (53 hommes et 24 femmes), seulement 6 patients de notre population d'étude ont une concentration D'hémoglobine adéquate.

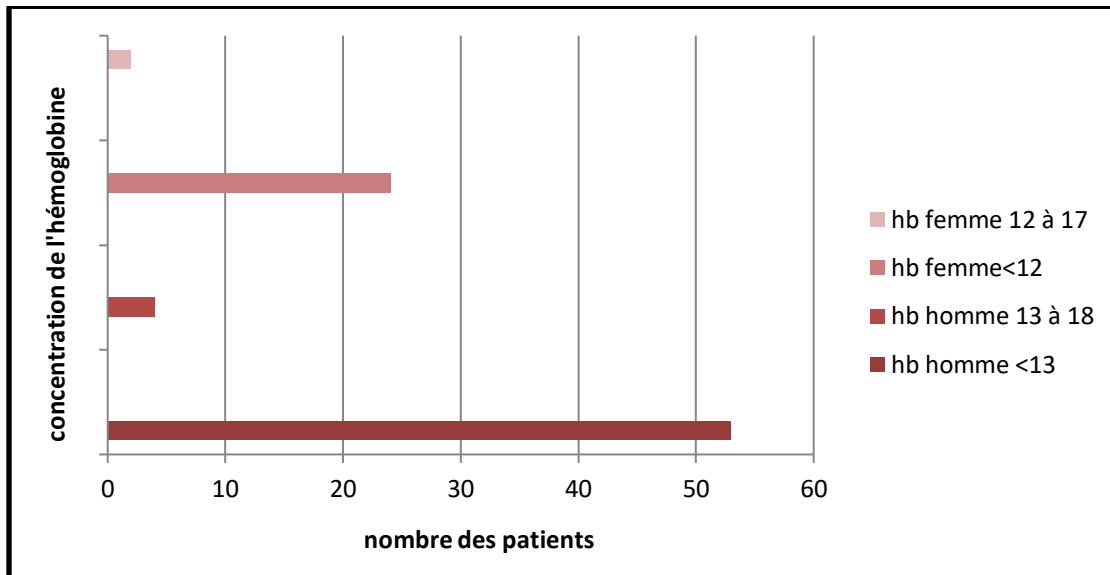


Figure 17:répartition des patients selon le sexe et la concentration d'hémoglobine.

2.3.2. Etude génétique

2.3.2.1. Extraction de l'ADN

Au cours de cette investigation, l'extraction de l'ADN s'est réalisée sur 03 malades et la manipulation a été pratiquée au niveau du laboratoire de biochimie à l'EPH Mostaganem.

3. Discussion

Dans notre étude, étant donné que la majorité des patients résident dans l'ouest de l'Algérie, nos résultats ne peuvent être concluants pour le territoire national et, par conséquent, ils restent spécifiques pour la région ouest. Selon LLC, il s'agit de la leucémie la plus courante dans les pays occidentaux, indépendamment du sexe et de la race. Dans notre étude épidémiologique, la LLC (leucémie lymphoïde chronique) est également la plus représentative des leucémies chez les patients dont l'âge varie entre 18 et 88 ans avec un pourcentage de 41 %. Les données analysées montrent que la LAM (leucémie aiguë myéloïde) représente 34 % de toutes les leucémies et la présence est de 75,60 % au sein de LA (leucémie aiguë). Nos résultats sont plus proches de la bibliographie car, selon l'AML, elle représente 80% des LA chez l'adulte. Au contraire, les résultats indiquent que la LAM affecte les patients plus précoces avec une moyenne d'âge de 55,16 ans, tout en publiant que l'âge médian au diagnostic est de 68 ans et la répartition par sexe continue d'être majoritairement masculine. À cet égard, le taux de LMC est de 12 % et un âge moyen de 51 ans. Ces deux critères demeurent autour de l'épidémiologie de la LMC.

Enfin, pour LAL, c'est la moins fréquente de toutes les leucémies (11 %) et elle représente 24,40% de LA. Les analyses génétiques (telles que la PCR) n'ont pas été effectuées en raison de l'absence de réactifs. Presque tous les patients avaient une hyperleucocytose (< 10000 éléments/mm³) Lors du premier diagnostic biologique (FNS), nos résultats convergent avec les citations bibliographiques la chute de l'hémoglobine se manifeste par un syndrome anémique.



Conclusion

4. Conclusion

A travers cette étude, il apparaît que l'incidence de la leucémie augmente significativement ces dernières années et touche une population plus âgée. Cela encourage le développement de stratégies de gestion adaptées à notre contexte Algérien et basée beaucoup plus sur la cytogénétique, la biologie moléculaire et FISH, pour mieux comprendre et traiter ces maladies du sang, souvent de mauvais pronostic. Le développement de registres nationaux peut donner des idées plus claires sur les données épidémiologiques des différentes leucémies ou des différentes maladies hématologiques (Incidence et prévalence). Sensibilisation des professionnels de santé et plus grande sensibilisation à l'échelle de la population générale peut réduire le temps nécessaire aux soins et améliorer indirectement le pronostic de ces pathologies.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

1. Metcalf D. (2007). Concise review: hematopoietic stem cells and tissue stem cells: current concepts and unanswered questions. *Stem Cells*25: 2390-5
2. Roufosse R et Beguin Y. (2010). Observance thérapeutique en hématologie : le cas particulier de la leucémie myéloïde chronique. *Med Liège*; 65: 5-6: 409-412....
3. Benosman Ch. (2010).Contrôle de la Dynamique de la Leucémie Myéloïde Chronique par Imatinib. Thèse de doctorat- Université Bordeaux.
4. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 48:198–206.
5. Brown PA, Wieduwilt M, Logan A, Deangelo DJ, Wang ES et Fathi A. (2019).Aperçu des lignes directrices : Leucémie lymphoblastique aiguës.17 :414-23.10.6004.
6. Bruno V. (2012).Hématologie. Principales maladie du sang ,3^e édition Lavoisier, 158-240.
7. Denis S et Jean-Luc D. (2002) .La leucémie lymphocytaire chronique : comment la prendre en charge?
8. Djouadi-Lahlou K. (2009). Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans (1994-2009).
9. François G. (2017). Résultats du traitement de la leucémie myéloïde chronique par inhibiteurs de tyrosine kinase seuls ou associés à l'interféron.201 :1-3 page (157-166).
10. G.perlemuter, D-Montani, G.perlemuter.
11. Germana G, Eliva P et Ugo T. (2019).thérapies émergents pour les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë ciblant l'Apoptose et le métabolisme mitochondrial. 11(2) :260.
12. Grever MR, Blachly JS et Andritsos LA. (2014). Leucémie à tricholeucocytes : mise à jour sur le profilage moléculaire et les avancées thérapeutiques. 28(5) :197-203.
13. Heraly B et Morrison VA. (2015). How I treat chronic lymphocytic leukemia in older patients.6; 333, 40
14. Hiroto I et Charles G. (2020) .leucémie aiguës lymphoblastique pédiatrique. 105(11) :2524-2539
15. Julio D, Ferran N, Dolores C et Elias C. (2020).leucémie lymphoïde chronique de la pathogènes moléculaire aux nouvelles stratégies thérapeutique-105(9) :22.05-2217.

Références bibliographique

16. Karlin L et Coman T. (2008). LIVRE D'hématologie. Collection sous la direction de G.Perlemuter, D-Montani, L.Perlemuter.
17. Laurent B. (2001). Mécanismes d'adhérence des leucocytes aux fibres synthétiques. Application à la filtration du sang. Biophysique. Université paris –Diderot- paris VII. Français.
18. Leguay T et Mahon F.X. (2005).Chronic myelogenous leukaemia. EMC-Hématologie. 2(3), 187-205.
19. -Martin RH et Peter JH, (2004), hématologie, Anatomie et physiologie. Leucémie, Elsevier, ,2-12.38-56.
20. Mel G. (2018).un mécanisme causal de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant .18 (8) :471-484
21. Nowell PC, Hungerford DA. (1960).A minute chromosome in human in chronic granulocytic leukemia .science, 132, 1497-15011960.
22. Prudhomme C. (2010). Livre d'oncologie d'hématologie. Collection dirigée par Jean-François d'ivernois. Paris.
23. Schmidt PM, Cornu P ET Angellilo-Sherrer A. (2013). Bases physiopathologiques en hématologie générale. Hématologie. Référentiels des collèges, Société Française d'hématologie, 3ème édition, 2018
24. Sébahoin G. (2005).Hématologie clinique et biologique.2 éme édition.Arnette.
25. Takahashi K et Yamanaka S. (2006). Induction de cellules souches pluripotentes à partir de cultures de fibroblastes embryonnaires et adultes de souris par des facteurs définis. *Cellule* 126, 663-676.
26. Tiacci E, Liso A, Piris M et Falini B. (2006).concepts en évolution dans la pathogenèse de la leucémie tricholeucocytes.6 :437-448.
27. Weissman IL. (2002). Cellules souches : unités de développement, unités de régénération et unités en. *Cellule* 100, 157-168.