

République Algérienne Démocratique et Populaire

Université Abdelhamid Ibn  
Badis-Mostaganem  
Faculté des Sciences de la  
Nature et de la Vie



جامعة عبد الحميد بن باديس  
مستغانم  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES

## MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**GAHEM AMEL**

Pour l'obtention du diplôme de

**Master en Sciences biologiques**

**Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée**

**THÈME**

*Cancer du sang ; étude phénotypique et biologique de la leucémie  
Lymphoïde chronique*

Soutenue le 26/06/2023

DEVANT LE JURY :

Président : BRAHAMI. N

Grade : MCA

U. Mostaganem

Examineur : BEN ALLIS

Grade : MAA

U. Mostaganem

Encadreur : GUEDOUAR Youcef

Grade : MCA

U. Mostaganem

*Année universitaire 2022/2023*

# *Dédicace*

**Je dédie ce travail à :**

**Ma chère maman**

**Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.**

**Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand**

**Support dans mes moments les plus difficiles.**

**Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement, je n'aurai**

**Pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.**

**Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.**



# Remerciements

Après avoir rendu grâce au Seigneur Le Tout Puissant, la réalisation de ce mémoire a été possible

Grâce à plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma reconnaissance.

Je tiens à exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères à mon encadrante

**Mr Geddouar youcef** pour m'avoir encadré et orienté avec une efficacité et une disponibilité Permanente et de m'avoir fait bénéficier de ses connaissances. Je le remercie également pour sa gentillesse, son patience, sa confiance, ses encouragements et ses précis conseils.

Je tiens à adresser mes vifs remerciements et l'expression de mon profond respect à Mr **Brahmi** et **Benali** qui m'ont fait l'honneur de présider le jury et d'examiner ce travail ainsi que pour l'aide que j'ai eu de leur part en qualité d'enseignants.

Je tiens à remercier tout le personnel de l'université de Mostaganem pour le grand travail que vous faites, et je suis très reconnaissante pour votre aide tout au long de notre parcours.

Je remercie toute l'équipe de la spécialité Génétique fondamentale et appliquée qui M'ont apporté leur support moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Enfin, je ne peux passer outre ma reconnaissance envers la plus chère personne : ma mère.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

**MERCI INFINIMENT.**

## Résumé

La leucémie lymphoïde chronique est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte en occident, avec une nette prédominance masculine. Elle résulte d'une prolifération avec accumulation monoclonale maligne de lymphocytes B mature avec envahissement médullaire, sanguin et des autres organes hématopoïétiques. La maladie est liée autant à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération excessive.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique comprenant les malades diagnostiqués au niveau de service hématologique CHU de Mostaganem sur une période de 3 ans (2020 – 2023) au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif sur 20 patients recrutés, nous avons noté une légère prédominance masculine (sexe ratio égale à 1,85) et La distribution des cas selon l'âge permet de noter une fréquence élevée pour la tranche d'âge de 40 à 50 ans pour les patients atteints de LLC, La situation familiale et le groupe sanguin (O+ positif 50%) n'a pas d'impact sur la pathologie, mais elle a une immense importance en matière de soutien moral pour ces patients.

Biologiquement le taux des lymphocytes est très élevé et cela chez tous les patients et pour les différents stades de la LLC, alors que les globules rouges et les plaquettes représentent un taux normal dans les premiers stades de la maladie, ce taux diminue au fur et à mesure que la maladie évolue ce qui conduit à une anémie et thrombopénie,

Cliniquement Au diagnostic 5 patients étaient au stade A de binet, 4 patients étaient au stade B, 11 patients étaient au stade C.

La leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une hémopathie avec une évolution clinique hétérogène : un tiers des patients ne nécessiteront jamais de traitement, un tiers est symptomatique et nécessite un traitement d'emblée et le dernier tiers sera traité au cours du suivi.

Cette hétérogénéité est liée aux caractéristiques de la cellule tumorale, en particulier

---

**Mots clés:** le score de Matute-classification de binet-leucémie lymphoïde chronique-prédominance masculine.

## Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is the most common leukemia in adults in the West, with a clear male predominance. It results from a proliferation with malignant monoclonal accumulation of mature B lymphocytes with invasion of the bone marrow, blood and other hematopoietic organs. The disease is linked as much to a lack of apoptosis as to excessive proliferation.

In our work, we carried out an epidemiological study including the patients diagnosed at the level of hematological service CHU of Mostaganem over a period of 3 years (2020 - 2023) by means of an exploitation sheet including epidemiological criteria, clinical, therapeutic and evolutionary out of 20 patients recruited, we noted a slight male predominance (sex ratio equal to 1.85) and The distribution of cases according to age allows us to note a high frequency for the age group from 40 to 50 years for patients with CLL, Family situation and blood group (O+ positive 50%) has no impact on the pathology, but it has an immense importance in terms of moral support for these patients.

Biologically, the rate of lymphocytes is very high and this in all patients and for the different stages of CLL, while red blood cells and platelets represent a normal rate in the early stages of the disease, this rate decreases progressively. as the disease progresses leading to anemia and thrombocytopenia,

Clinically At diagnosis, 5 patients were at binet stage A, 4 patients were at stage B, 11 patients were at stage C.

Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) is a blood disease with a heterogeneous clinical course: one third of patients will never require treatment, one third is symptomatic and requires treatment from the outset and the last third will be treated during follow-up.

This heterogeneity is related to the characteristics of the tumor cell, in particular

---

**Keywords:** The Matute score-binnet classification-chronic lymphoid leukemia-male predominance.

## المخلص

ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن هو أكثر أنواع اللوكيميا شيوعاً بين البالغين في الغرب ، مع غلبة واضحة الناضجة مع غزو نخاع العظام والدم B للذكور. إنه ناتج عن تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا الليمفاوية والأعضاء المكونة للدم الأخرى. يرتبط المرض بنقص الاستماتة بقدر ما يرتبط بالانتشار المفرط في عملنا. أجرينا دراسة وبائية شملت المرضى الذين تم تشخيصهم على مستوى خدمة أمراض الدم مستغانم على مدى 3 سنوات (2020-2023) عن طريق ورقة الاستغلال بما في ذلك المعايير الوبائية والسريية والعلاجية والتطورية من بين 20 مريضاً تم تجنيدهم ، لاحظنا غلبة طفيفة للذكور (نسبة الجنس تساوي 1.85) وتوزع الحالات حسب العمر يسمح لنا بملاحظة تكرار مرتفع للفئة العمرية من 40 إلى 50 عاماً ليس لهما تأثير (إيجابي 50% + O) ، والوضع العائلي وفصيلة الدم CLL للمرضى الذين يعانون من على علم الأمراض ، لكن له أهمية كبيرة من حيث الدعم المعنوي لهؤلاء المرضى من الناحية البيولوجية ، ، بينما CLL يكون معدل الخلايا الليمفاوية مرتفعاً جداً وهذا في جميع المرضى والمراحل المختلفة من تمثل خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية معدل طبيعياً في المراحل المبكرة من المرض ، وينخفض هذا binet المعدل تدريجياً. لفقر الدم ونقص الصفائح ، سريريًا عند التشخيص ، كان 5 مرضى في مرحلة (CLL) ، وكان 11 مريضاً في المرحلة اللوكيميا الليمفاوية المزمنة B ، وكان 4 مرضى في المرحلة A هي مرض دموي ذو مسار سريري غير متجانس: ثلث المرضى لن يحتاجوا إلى علاج أبداً ، وثلثهم أعراض ويتطلب علاجاً منذ البداية وسيتم علاج الثلث الأخير أثناء المتابعة يرتبط عدم التجانس هذا بخصائص الخلية السرطانية على وجه الخصوص

---

الكلمات المفتاحية : تصنيف ماتوت-بينيه-سرطان الدم الليمفاوي المزمن-غلبة الذكور.

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Schéma d'une moelle osseuse.....	4
<b>Figure 2.</b> schéma d'hématopoïèse .....	5
<b>Figure 3.</b> Stades de développement de la lymphopoïèse B chez 'Homme.....	6
<b>Figure 4.</b> Le développement des LT .....	7
<b>Figure 5.</b> Les principaux marqueurs pronostiques cytogénétiques qui peuvent être détectées chez 80% des patients dans LLC.....	20
<b>Figure 6.</b> Distribution des types de leucémies au Canada entre 1992 et 2008.....	22
<b>Figure 8.</b> Carte représente les limites de la wilaya de Mostaganem.....	23
<b>Figure 9.</b> Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge.	25
<b>Figure 10.</b> Représentation graphique de la population d'étude selon le sexe.....	26
<b>Figure 11.</b> Représentation graphique de la population d'étude selon le lieu de ...résidence.....	27
<b>Figure 12.</b> Répartition des patients selon leur groupe sanguin. ....	28
<b>Figure 13.</b> Représentation graphique de la population d'étude en fonction du taux D'hémoglobine.....	29
<b>Figure 14.</b> Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de GB au Diagnostic.....	30
<b>Figure 15.</b> Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de plaquettes Au diagnostic.....	31
<b>Figure 16.</b> Répartition graphique de la population d'étude selon l'existence ou non d'une Blastose sanguine.....	32
<b>Figure 17.</b> Répartition des patients en fonction du score de Matutes.....	33

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Différents oncogènes.....	8
<b>Tableau 2.</b> Classification des hémopathies malignes .....	11
<b>Tableau 3.</b> Classification clinique par stades des leucémies lymphoïdes chroniques ....	18
<b>Tableau 4.</b> Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude par Tranches d'âge .....	25
<b>Tableau 5.</b> Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.....	26
<b>Tableau 6.</b> Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le Taux de globules blancs. ....	27
<b>Tableau 7.</b> Répartition des patients selon la numération plaquettaire .....	30

## Liste des abréviations

**GB** : globule blanc.

**GR** : globule rouge.

**HB** : hémoglobine.

**HT** : hématocrite.

**LLC** : leucémie lymphoïde cornique.

**GM-CSF** : facteur de stimulation des colonies de granulocytes-monocytes.

**CSH** : cellules souches hématopoïétiques.

**LT** : Lymphocyte T.

**NK**: Natural Killer.

**DCs**: Digital Cellular System.

**TCR** : récepteur des cellules T

**BCR** : récepteur des cellules B

**LB** : Lymphocyte B.

**LAL** : Leucémie aigue lymphoblastique.

**LAM** : Leucémie aigue myéloblastique.

**LMC** : Leucémie myéloïde chronique.

**OMS** : L'Organisation mondiale de la santé

**MBL** : lymphocytose monoclonale des lymphocytes B.

**LNH** : lymphomes non hodgkiniens.

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire.

**EDTA** : Acide éthylène diamine tétra-acétique.

**IG** : antigène.

# Sommaire

<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
--------------------------	----------

## Chapitre I

I. Généralités.....	3
I.1 Sang ; Moelle et Hématopoïèse .....	3
I.1.1 Le sang.....	3
I.1.2 Moelle osseuse .....	4
I.1.2.1 Sa localisation.....	4
I. 1. 3 Hématopoïèse : .....	5
I. 1.4 Régulation de l'hématopoïèse.....	6
I.2 La lymphopoïèse.....	7
I.2.1 Les lignages lymphoïdes.....	7
I.2.1.1 La lymphopoïèse B.....	7
I.2.1.2 La lymphopoïèse T.....	8
I.3 Oncogènes .....	8
I.4 Hémopathies.....	9
I.4.1 Les cancers hématologiques.....	9
I.4.2 Les types de cancer hématologie .....	10
I.5 La leucémie.....	10
I.5.1 classification de leucémie.....	11
I.6 Leucémie aigüe.....	12
I.6.1 La leucémie aigüe lymphoblastique.....	12
I.6.2 Leucémie aigüe myéloblastique (LAM).....	13
I.7 leucémie chronique.....	13
I.7.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC).....	13
I.7.2 Leucémie lymphoïde chronique (LLC).....	14
I.7.3 Types de LLC.....	14
I.8 Epidémiologie.....	14
I.9 Les facteurs de risque .....	14

## Chapitre II

II. PROTOCOLES ACTUELS.....	15
II.1 Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique.....	15
II.2 Symptomatologie de la leucémie lymphoïde chronique.....	15
II.3 Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).....	16
II.4 Pronostic de la leucémie lymphoïde chronique.....	17
II.4.1 Classification et marqueurs pronostics.....	18
II.5 Evolution de LLC.....	19
II.6 Traitement de la leucémie lymphoïde chronique.....	20
A. Prise en charge en urgence.....	21
B. Chimiothérapie.....	21
C. Allogreffe de moelle.....	22
D. Radiothérapie.....	22
E. Immunothérapie.....	22

## Chapitre III : Matériels et méthodes

III.1. Présentation générale du contexte de l'étude.....	23
1.Etude épidémiologique.....	23
2 Analyse et traitement Statistique.....	24
3. Analyses hématologiques.....	24

## Chapitre IV : Résultats et interprétation

IV. Etude épidémiologique.....	23
IV.1 Les aspects épidémiologiques .....	23
1.Distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge.....	24
2. Distribution des patients de la population d'étude selon le sexe .....	24
3.Distribution de la population de notre étude selon le lieu de résidence.....	27
4. Analyse des données biologiques.....	28
4.1 Groupe sanguin.....	28
4.2 Le taux d'hémoglobine (Hb) au diagnostic de la LLC.....	29
4.3 Taux de globules blancs au diagnostic de LLC (GB).....	29
4.4 Taux de plaquettes au diagnostic de LLC.....	30
4.5 Etude du frottis sanguin coloré au MGG.....	30
4.6 L'immunophénotypage et score de Matutes.....	31
<b>Discussion .....</b>	<b>32</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>34</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>35</b>
<b>Annexe .....</b>	

# INTRODUCTION

## **Introduction**

Le cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde. Selon l'organisation mondiale de la santé, le nombre d'environ 14,1 millions de nouveaux cas de cancer et 8,2 million décès en 2012. On estime que 70 % des décès par cancer dans le monde en 2008 sont survenus dans les pays développés. Les taux de cancer pourraient augmenter de 50 % monde, 15 millions de nouveaux cas par an en 2020 (**Programme National Cancer 2015,2019**).

Les cancers hématologiques, se développent à partir de cellules du sang (globules blanc, rouge et les plaquettes), ils se divisent en 3 types : leucémie, lymphome, myélome. (**Chalandon et Schwaller, 2005**).

Les leucémies regroupent plusieurs types de cancers du sang, et touchent 9 000 à 10 000 personnes chaque année dans le monde.

L'âge médian au diagnostic diffère selon le type de leucémies. Les formes chroniques sont beaucoup plus fréquentes chez l'adulte, le type lymphoïde chronique atteignant principalement les séniors et la forme myéloïde chronique des adultes d'âge moyen. Chez l'enfant, la majorité des leucémies sont de type aigüe, en très grande majorité de type lymphoblastiques (**Vardiman et al., 2009**).

Cette maladie décrite pour la première fois par Rudolf Virchow, histologiste allemand renommé, est un cancer qui touche les cellules du sang, sous la forme d'une prolifération incontrôlée de cellules hématopoïétiques (**Nysten ,1858**). Selon L'OMS, les leucémies sont classées par leur mode évolutif : leucémie chronique et leucémies aigüe.

La Leucémie Aigüe (LA) est une hémopathie maligne avec une infiltration et une prolifération dans la moelle osseuse, le sang et les tissus, de cellules hématopoïétiques immatures que l'on appelle les blastes. Il s'agit d'une maladie grave qui entraîne la mort en quelques semaines en l'absence de traitement (**Kim et al., 2006**).

Dans cette étude, nous avons choisi une hémopathie maligne, la leucémie lymphocytaire Chronique.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) se caractérise par une infiltration de sang et de moelle osseuse l'os est constitué d'une population monoclonale de lymphocytes B matures. Est la forme la plus Fréquent dans la leucémie (**Dorgham,2015**). Rare avant l'âge de 40 ans, principalement chez les personnes âgées, les personnes âgées les hommes sont plus nombreux que les femmes. En pratique, le diagnostic de LLC repose sur la lymphocytose (**Siegel et al., 2014**).

En général, les facteurs de risque des cancers du sang restent mal connus, mais des associations possibles ont été décrites avec des facteurs génétiques, parentaux, les facteurs socio-économiques et environnementaux, tels que l'expression anormale de gènes normaux,

Exposition induite par la production aux rayonnements ionisants, au benzène et à l'essence

L'exposition professionnelle à long terme à cette substance toxique, le tabac, l'alcool peut provoquer une leucémie.

Notre objectif est d'une part d'analyser le profil épidémiologique de la population de Mostaganem touchée par les cancers du sang

Ce travail comprend deux parties :

- ✚ Une partie bibliographique, comporte une synthèse sur la leucémie lymphoïde chronique.
- ✚ Une partie pratique, qui consiste en une enquête épidémiologique rétrospective allant de 2020 à 2023 réalisée dans le service d'hématologie au centre hospitalo-universitaire de Mostaganem CHU, des résultats seront ensuite discutés et enfin une conclusion.

RAPPEL

BIBLIOGRAPHIQUE

## I. Généralités :

Le cancer englobe un vaste groupe de maladies qui peuvent apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, Le terme « cancer » englobe un groupe de maladies se caractérisant par la multiplication et la propagation anarchiques de cellules anormales. Si les cellules cancéreuses ne sont pas éliminées, l'évolution de la maladie va mener plus ou moins rapidement au décès de la personne touchée (**OMS,2009**).

Les cellules néoplasiques ont la capacité d'envahir des parties est due à une altération d'origine génétique ou épi génétique de l'ADN cellulaire, favorisée par un terrain héréditaire prédisposant et/ou des facteurs environnementaux très variés (**Stavropoulou et al., 2010**).

Un cancer peut être dû à des facteurs externes (mode de vie, facteurs environnementaux ou professionnels, infections), ou internes (mutations héréditaires, hormones, dérèglement du système immunitaire, etc.). Ces facteurs de risque peuvent agir ensemble ou de façon successive, et enclencher ou favoriser le développement du cancer (**Graux, 2011**).

Les cellules cancéreuses peuvent être diverses et hétérogènes ayant comme caractéristique commune de proliférer en dépit des contrôles cellulaires normaux. De adjacentes de l'organisme, puis essaimer dans d'autres organes (**DORGHAM,2015**).

### I.1 Sang ; Moelle et Hématopoïèse

#### I.1.1 Le sang :

C'est un tissu vital sous forme d'un liquide visqueux, circule dans les vaisseaux, le volume de ce tissu est compris entre 56 litres chez l'homme, 4-5 litres chez la femme et 250 ml chez le nouveau-né il est légèrement alcalin, son PH se situe entre (7,35-7,45), sa température est égale à 37°C (**Brunner, 2006**). Il se compose de plasma et de divers types de cellules et représente environ 7 à 10% du poids corporel total, ce liquide spécialisé sert à lier des divers organes (**Paubel et al, 1999**).

Ce liquide transporte le dioxygène (O<sub>2</sub>) et les éléments nutritifs nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus du corps, ainsi que les déchets, tels que le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) ou les déchets azotés, vers les sites d'évacuation (reins, poumons, foie, intestins). Il permet également d'acheminer les cellules et les molécules du système immunitaire vers les tissus, et de diffuser les hormones dans tout l'organisme (**Christian Lacroix ,2010**).

Chez l'adulte, c'est la moelle osseuse qui produit les cellules sanguines au cours d'un processus appelé l'hématopoïèse.

Le volume sanguin est constitué par des cellules, pour près de sa moitié (érythrocytes, encore appelés hématies ou globules rouges ; leucocytes, ou globules blancs ; thrombocytes, ou plaquettes), et par le plasma.

### I.1.2 Moelle osseuse :

La moelle osseuse est un tissu situé au centre des os est composée de plusieurs types de cellules pouvant se reproduire elles-mêmes et ainsi former de nouvelles cellules qui pourront à leur tour se développer en un type cellulaire bien spécifique (Cavazzana-Calvo et al, 2007).

#### I.1.2.1 Sa localisation :

La moelle osseuse hématopoïétique est localisée dans les os plats, sternum, côtes, vertèbres ou os iliaques et dans les épiphyses des os longs. Cependant, jusque l'âge de 5 ans, tous les os ont une activité hématopoïétique.

La moelle osseuse se divise en moelle jaune, adipeuse et involuée, et en moelle rouge, siège préférentiel de l'hématopoïèse, La moelle osseuse rouge, où les cellules du sang sont produites (l'hématopoïèse), et la moelle osseuse jaune, surtout composée de graisse (Murre, 2000). Elle est composée principalement de deux types de cellules souches multipotentes : les cellules souches hématopoïétiques et les cellules souches mésenchymateuses.

La moelle osseuse rouge produit tous les différents types de cellules du sang :

- ✚ **Les globules rouges** (nécessaire au transport de l'oxygène des poumons vers les cellules et du dioxyde de carbone des cellules vers les poumons).
- ✚ **Les globules blancs** (les cellules qui protègent le corps des substances étrangères).
- ✚ **Les plaquettes** (les cellules qui s'accumulent lors d'une blessure pour arrêter une hémorragie).

La moelle osseuse est le lieu de l'hématopoïèse. Dans ce compartiment se trouvent les cellules souches hématopoïétiques, dont dérivent tous les leucocytes (Katia Mayol,2021).

Les lymphocytes B se développent dans la moelle osseuse, où ils sont soumis comme les lymphocytes T dans le thymus à un double processus de sélection.

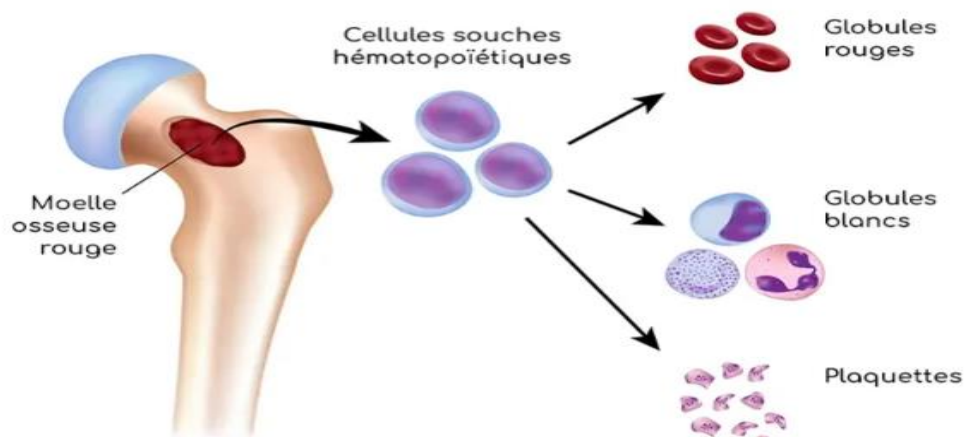
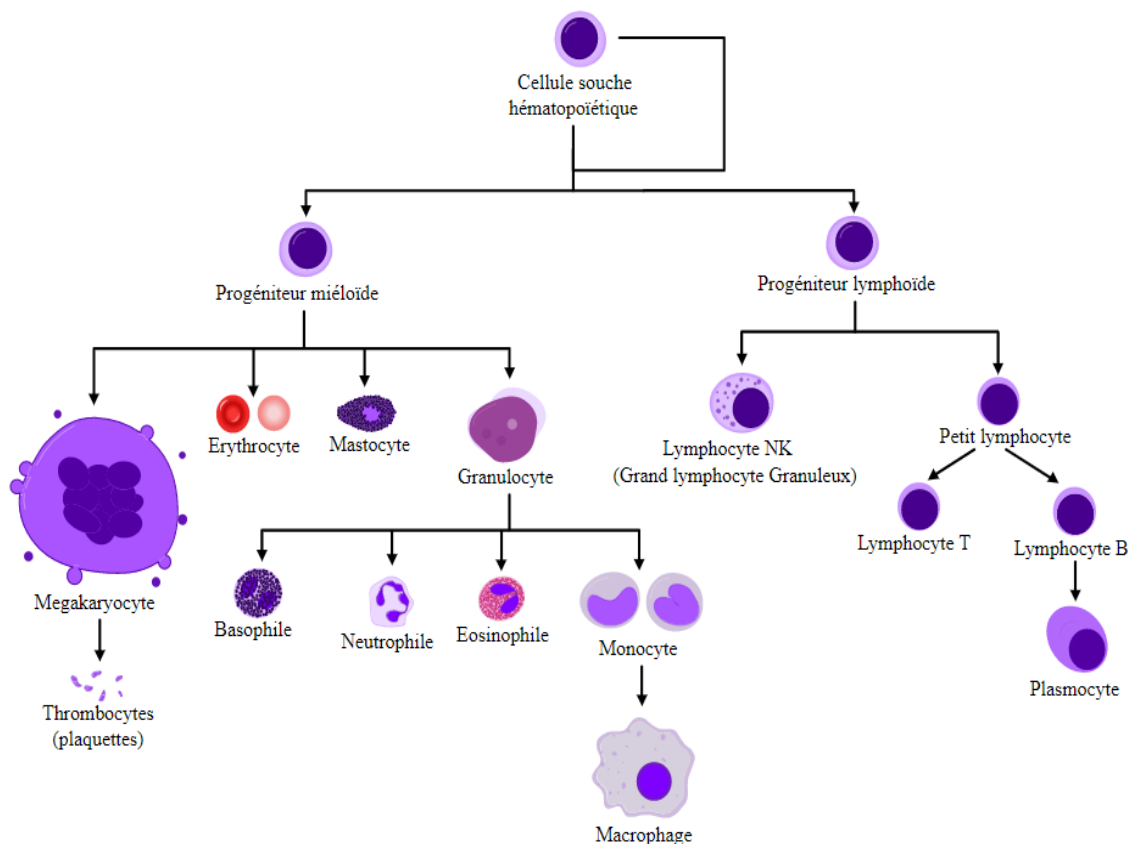


Figure 1 : Schéma d'une moelle osseuse (Le Figaro ,2022).

### I.1. 3 Hématopoïèse :

L'hématopoïèse (CSH) 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 (infections, hémorragies, etc). Ce système cellulaire est un système hiérarchisé composé de trois compartiments : **(Benosman, 2010).**

- Les cellules souches pluripotentes.
- Les progénitures.
- 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 **(Ferkowicz & Yoder, 2005 ; Palis et al, 1999).**
- Les progénitures hématopoïétiques sont pour la plupart déterminés vers une seule lignée et sont capables après quelques mitoses (3 à 20) de donner des cellules matures.



**Figure 2** : schéma d'hématopoïèse (Figure adaptée de **Sankaran et Weiss, 2015**).

### I.1.4 Régulation de l'hématopoïèse

Il existe plusieurs facteurs indispensables participent au maintien d'une hématopoïèse normale. Ils interviennent également plus tardivement au niveau des compartiments des progénitures et des précurseurs (**Schofield, 1978**).

Deux catégories de facteurs existent :

1. Les facteurs extrinsèques présents dans le microenvironnement cellulaire : molécules d'adhésion ou d'ancrage, cytokines, chimiokines, facteurs de croissance, hormones et molécules chimiques diverses (**Scadden, 2006**).
2. Les facteurs intrinsèques capables de réguler l'hématopoïèse au niveau de la cellule elle-même, principalement au niveau moléculaire avec les facteurs de transcription. (**De Pater et al, 2013**).

### I.2 La lymphopoïèse

La lymphopoïèse est le processus de développement hématopoïétique, dans lequel les lymphocytes et les cellules Natural Killer (cellules NK) sont formés à partir d'une cellule souche hématopoïétique. Elle résulte de la différenciation et de l'implication progressive des CSH en cellules progénitrices intermédiaires, puis en cellules LB, LT, NK et DCs. Dans cette étude, un petit sous-ensemble de la population CD34+ aucune expression CD19 est un marqueur spécifique des lymphocytes B matures, exprimant l'enzyme 'terminal La désoxynucléotidyl transférase (TdT) est caractérisée par cytométrie en flux. TdT est une ADN polymérase impliquée dans le réarrangement du "récepteur des cellules T" (TCR) et récepteur des cellules B (BCR). La lymphopoïèse s'installe chez l'Homme dans le plexus lymphatique et le thymus à partir de 9 semaines de gestation (**Chabaane et al, 2021**).

#### I.2.1 Les lignages lymphoïdes

##### I.2.1.1 La lymphopoïèse B

La lymphopoïèse B est un processus de différenciation et de maturation qui se fait étape par étape jusqu'à la production de LB matures et fonctionnels, producteurs d'anticorps (**Busslinger, 2004**). Les progénitures B émergent à partir des LMPPs /ELPs suivi des CLPs et les différentes étapes de progénitures et précurseurs B aux LB immatures, Différents marqueurs de surface ont été identifiés chez l'Homme pour distinguer les différentes phases du développement B notamment CD45RA/B220, CD19, CD24, CD43, BP-1, CD20, IgM et IgD (**Hardy et al, 2012 ; Doulatov et al, 2010 ; Li et al, 1996**).

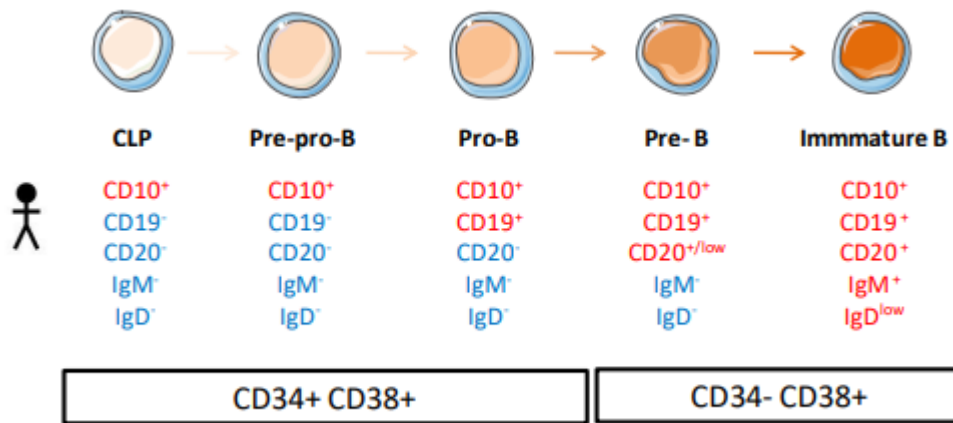


Figure 3 : Stades de développement de la lymphopoïèse B chez l’Homme.

### I.2.1.2 La lymphopoïèse T

Les thymocytes ne se développent pas dans la MO mais dans un environnement spécialisé, le thymus. Toutefois, les LT, comme toutes les cellules sanguines, se différencient à partir des CSHs présentes dans la MO. Au cours de la vie de l’individu, le thymus est alimenté par des précurseurs spécifiques qui proviennent de la MO. Différentes études rapportent l’identification des progéniteurs lymphoïdes colonisateurs du thymus (Ciofani et al, 2004).

Chez l’Homme, les ETPs possèdent le phénotype CD34+CD1aet parmi les progéniteurs donnant naissance aux ETPs nous pouvons retrouver les précurseurs T fœtaux CD34+CD45RAhiCD7+ (Zeponi et al, 2015).

Les progéniteurs lymphoïdes multipotentes post-nataux CD34+CD45RAhiCD10+CD24-, les MLPs, les LMPPs (Kohn et al, 2012 ; Six et al, 2007). Ces précurseurs subissent une maturation progressive en passant par divers stades marqués par l’acquisition de différents marqueurs.

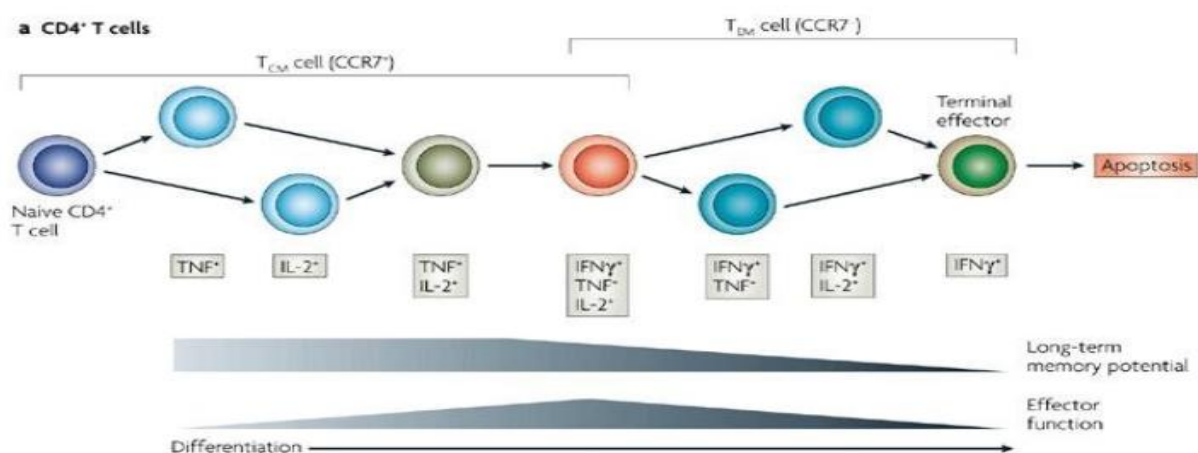


Figure 04. Le développement des LT

Notre organisme est composé d'environ 1014 cellules réparties dans plus de 200 types cellulaires différents qui composent les tissus. La prolifération cellulaire au sein de ces tissus est rigoureusement contrôlée au cours de notre vie étant perpétuellement en cours de multiplication. Le contrôle se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre facteurs activateurs (stimulateurs de la division cellulaire) et facteurs inhibiteurs (freins de la division cellulaire). Toute altération de cet équilibre, ou homéostasie cellulaire, peut faire pencher la balance soit du côté inhibiteur, dans ce cas la cellule meurt et disparaît, soit du côté activateur et la cellule se divise de façon incontrôlée et peut donner naissance à un cancer.

### I.3 Oncogènes

Les oncogènes ont une fonction bien définie, distincte des gènes d'importance prédominante, qui sont exprimés de manière dérégulée ou lorsque leur conformation normale est altérée contribue à l'hérédité altérée des globules. Présentement encore pour 100 oncogènes ont été décrits sur les hémopathies malignes humaines, il y a trois grandes catégories de gènes associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de réparation de l'ADN (**Gisselbrecht, 2022**).

Les protooncogènes sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire. Ils deviennent hyperactifs et leur modification (en oncogène) est dominante car il suffit qu'un des deux allèles soit muté. On a identifié actuellement plus de 100 protooncogènes. Parmi les plus connus, on trouve les gènes **Ha-ras**, **myc** et **abl**.

En général, on considère qu'il existe trois grands types de modifications génétiques qui peuvent altérer un protooncogène : les mutations, les translocations et les amplifications géniques.

**Tableau 01.** Différents oncogènes.

Nom	Cancer (*)	Type d'altération (**)
<b>HRAS / KRAS et NRAS</b>	Pratiquement tous les cancers humains	Mutations ponctuelles au niveau des codons 12 et 13
<b>Her2 (ErbB2 ou neu)</b>	Cancer du sein (30 %)	Amplification du gène
<b>Hdm2</b>	Sarcomes	Amplification du gène
<b>N-Myc</b>	Neuroblastomes (20 %)	Amplification du gène
<b>TAL1</b>	Leucémie à cellules T (30 % des ALL-T)	Réarrangement du gène
<b>Fli-1</b>	Sarcome d'Ewing (80 %)	Translocation chromosomique
<b>MLL</b>	Leucémies d'origines diverses	Translocation chromosomique
<b>CCND1 (cycline D1)</b>	Cancers du sein (15 %), Tête et cou (30 %)	Amplification du gène
<b>RET</b>	Cancer médullaire de la thyroïde (35 %)	Translocation chromosomique
<b>PML</b>	Leucémie aiguë promyélocytaire	Translocation chromosomique
<b>Beta caténine</b>	Cancer du côlon	Mutations ponctuelles
<b>Abl</b>	Leucémie Myéloïde Chronique (95 %)	Translocation chromosomique
<b>c-myc</b>	Pratiquement tous les cancers humains	Translocation chromosomique, amplification du gène

## I.4 Hémopathies

La dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique est à l'origine des hémopathies qui peuvent être due à l'expression inadaptée de certains gènes, ou à des anomalies structurelles telles que les translocations chromosomiques. Les hémopathies sont toutes caractérisées par l'accumulation de cellules hématopoïétiques qui sont bien différenciées peuvent se développer une maladie à évolution lente dite « chronique », ou immature caractéristique d'une maladie à évolution rapide dite « aiguë ». Selon le site initial de son développement, il se classe en deux principaux groupes (leucoses ou leucémies et syndromes d'immunoprolifératifs) (**ALI CHERIF. LASHAB ,2013**).

Il existe plusieurs types des cancers hématologiques. Ces cancers touchent les cellules sanguines, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ainsi que d'autres parties du système lymphatique.

### I.4.1 Les cancers hématologiques

Les cancers du sang (leucémies) également appelés hémopathies malignes (hemo du grec ancien haïma, signifiant sang), de la moelle osseuse (myélome, macroglobulinémie), ou des ganglions (lymphomes) représentent aujourd'hui environ 5% de l'ensemble des cancers. (**Espoir**).

Les cellules souches forment une catégorie de cellules qui ont la capacité de se transformer en divers types de cellules spécialisées, comme les globules rouges, les globules blancs ou les plaquettes. La plupart des cancers du sang sont causés par quatre origines possibles à leur survenue (**Corinne, 2016**) :

1. Par une mutation acquise (contrairement à une mutation génétique ou héritée) de l'ADN d'une cellule souche qui produit des cellules lymphatiques ou hématopoïétiques. Chez les personnes atteintes d'un cancer du sang, les cellules anormales se multiplient dans l'anarchie beaucoup plus rapidement, et sont moins susceptibles de mourir naturellement, que les cellules saines. L'accumulation de cellules anormales dans la moelle osseuse, le sang et/ou les tissus lymphatiques a pour conséquence d'affecter la production et le bon fonctionnement des cellules suivantes (**Stavropoulou et al., 2010**).
2. Une origine virale (tel le virus HILV1 pour certaines leucémies aiguës, ou le virus EB pour certains lymphomes).
3. Une origine physique, liée aux irradiations, (certaines leucémies myéloïdes, certains lymphomes)

4. Une origine chimique, (benzène, hydrocarbures, pesticides etc...) probablement pour un plus grand nombre d'entre elles (certaines leucémies, certains lymphomes, le myélome etc...).

#### **I.4.2 Les types de cancer hématologie :**

- La leucémie
- Le lymphome hodgkinien et le lymphome non hodgkinien
- Le myélome
- D'autres cancers moins courants, tels que les syndromes myélodysplasiques et les Syndromes myéloprolifératifs (**Corinne, 2016**).

#### **I.5 La leucémie**

Les leucémies regroupent plusieurs types de cancers du sang, et touchent 9 000 à 10 000 personnes chaque année est une maladie touchant le mécanisme de production des cellules du sang dans la moelle osseuse, c'est-à-dire l'hématopoïèse. Chez les individus sains, les cellules souches hématopoïétiques se différencient en deux types cellulaires majeurs : la lignée myéloïde et la lignée lymphoïde. Ensuite, les cellules myéloïdes progénitrices se différencient en globules rouges, plaquettes, granulocytes et monocytes et parallèlement, les cellules lymphoïdes précurseurs se différencient en lymphocytes B et T et en cellules natural killer(NK) (**Comité consultatif de la Société canadienne du cancer**) Chez les patients leucémiques, l'hématopoïèse est interrompue, conduisant à une expansion clonale de cellules peu différenciées. Les leucémies sont divisées en deux grandes familles selon le type cellulaire atteint (myéloïdes ou lymphoïdes) et également selon la vitesse d'apparition des symptômes. La leucémie aiguë est caractérisée par une accumulation rapide de cellules peu différenciées, appelées blastes, alors que la leucémie chronique, à évolution plus lente, implique des cellules plus matures. La leucémie lymphoblastique chronique est la plus fréquente. Les leucémies de type lymphoblastique peuvent affecter, soit les cellules T, soit les cellules B. La leucémie de type T est plus agressive, mais dans 85 % des cas la différenciation des cellules B est touchée (**Tasian, S.K et al.,2015**).

##### **I.5.1 classification de leucémie**

Selon L'OMS les leucémies classées par leur mode évolutif en :

- ✚ La leucémie aiguë.
- ✚ La leucémie chronique.

Ces deux groupes de leucémies sont à leur tour classée en sous-groupe en fonction de l'origine des cellules tumorale :

**Tableau N°2 : Classification des hémopathies malignes (Mehta et Hoftbrand. Victor, 2003).**

	<b>Leucémie chronique (LC)</b>	<b>Leucémie aigüe (LA)</b>
	-Évolution plus lente -Une prolifération monoclonale Médullaire de cellules souche -accumulation de leucocytes différenciés.	-Installation rapide, progressant très vite. -Une prolifération monoclonale Médullaire -Accumulation de leucocytes immatures
<b>Type</b>	<b>chronique</b>	<b>Aiguë</b>
<b>Lymphoïde</b>	-Leucémie -lymphocytaire chronique) (LLC) et variantes. -Lymphome non hodgkinien(LNH) -Lymphome de hodgkin(LH) -Myélome multiple et variantes	Leucémie lymphoblastique aigue (LLA) et sous types.
<b>Myéloïde</b>	-Leucémie chronique(LMC) Et variantes. -Myélodysplasie (MDS) -Affections -Myéloprolifératives	-Leucémie myéloïde. -Leucémie aigüe(LMA) et sous types

Il existe plusieurs types de leucémie, la classification est basée sur :

- ✚ Le taux de progression de la maladie (aiguë ou chronique).
- ✚ Les cellules souches de la moelle osseuse (moelle osseuse ou lymphoïde) dans lesquelles elle se développe.

### **I.6 Leucémie aigüe :**

Caractérisé par l'accumulation incontrôlée et clonale de cellules blastiques dans le sang de la Moelle osseuse et les tissus corporels Mortel en quelques mois s'il n'est pas traité (**Touzar, 2009**).

### **I.6.1 La leucémie aiguë lymphoblastique**

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le sous-type de leucémie le plus répandu chez les enfants. Dans la majorité des LAL, un arrêt sélectif de la différenciation cellulaire est observé à un niveau précoce de la maturation des lymphocytes B, conduisant à une accumulation anormale de cellules B précurseurs (pré-B) (**Sankaran, V.G et al.,2015**).

Les facteurs de risque sont mal connus, hormis l'exposition à de fortes doses de radiations, est plus fréquente chez le jeune enfant que chez l'adulte, avec un pic entre 2 et 5 ans (**Espoir**).

Des recherches intensives ces deux dernières décennies, ont fourni des preuves convaincantes que la leucémie aiguë est le produit d'un processus en plusieurs étapes associées à l'acquisition de multiples altérations génétiques (**Arber et al, 2016**).

### **I.6.2 Leucémie aigue myéloblastique (LAM)**

Les Leucémies Aiguës Myéloblastique concernent essentiellement les adultes. C'est une maladie maligne clonale caractérisée par l'accumulation de cellules myéloïdes immatures et une incapacité de la MO pour produire des quantités suffisantes de cellules sanguines matures (**Swerdlow et al., 2008**).

Ce phénomène est accompagné d'une insuffisance de production des éléments normaux du sang par la moelle osseuse et des proliférations tumorales qui est responsable des complications (neutropénie, hémorragies) (**Carole, 2007 ; Jean-Marie, 1997**).

### **I.7 leucémie chronique :**

Les leucémies chroniques concernent essentiellement l'adulte. Il y a deux types de leucémies chroniques, selon la nature des cellules sanguines concernées :

- a) Les Leucémies Lymphoïdes Chroniques (LLC).
- b) Les Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC).

#### **I.7.1 Leucémie myéloïde chronique (LMC)**

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 (due à une translocation réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 ((t :9 ;22) (q34 ; q11)) » (**MEFTAHI, 2016**).

#### **I.7.2 Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**

La LLC engendre la multiplication et l'accumulation de cellules lymphoïdes anormales dans le sang, les ganglions, la rate et la moelle osseuse, ce qui explique dans votre cas l'augmentation de ces cellules dans le sang et éventuellement l'augmentation de volume d'un ou de plusieurs de ces organes (**Société Française d'Hématologie. 2009**).

La LLC est une affection lymphohématologique chronique classé parmi les lymphomes non Hodgkiniens à petites cellules mature b selon la classification OMS et d'origine monoclonale dans le sang (lymphocytose supérieure à  $4 \times 10^9/L$ ) et la moelle osseuse, présentant un phénotype caractéristique (**Leporrier, 2008**).

La LLC est l'un des types les plus courants de leucémie chez l'adulte. Elle est très rare chez l'enfant.

L'origine de la maladie n'est pas claire la LLC présente deux caractéristiques principales :

Les phénomènes auto-immuns sont fréquents, ciblant principalement les cellules Hématopoïétiques

Les déficits immunitaires sévères, notamment l'hypogammaglobulinémie, qui s'aggrave au cours de la maladie.

### I.7.3 Types de LLC

Elle comporte 2 types :

**1) Leucémie prolymphocytaire (LPL) :** Ce type de leucémie se caractérise par un nombre très important de lymphocyte B (100 G/L). Il est associé également à une splénomégalie où les cellules sont de grande taille et à noyau excentré.

**2) Leucémie tricholeucocytaire (LTC) :** Cette forme se caractérise par la présence des leucocytes présentant de CD25 et CD103 associée à la forte densité des immunoglobulines

Membranaires (**ALI CHERIF, LASHAB S.2013**).

### I.8 Epidémiologie

La leucémie lymphoïde chronique est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, avec 3.5 nouveaux cas/100 000 habitants par an aux Etats Unis d'Amérique et 4000 nouveaux cas /an (**ZEROUALI, SALAH EDDINE, 2019**).

L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2022, il y aura environ 20 000 nouveaux cas de leucémie lymphoïde chronique et environ 4400 décès ; la plupart des cas et presque tous les décès seront chez l'adulte. L'âge moyen d'un patient atteint de leucémie lymphoïde chronique est de 70 ans. La leucémie lymphoïde chronique est extrêmement rare chez l'enfant. Aux États-Unis, le risque moyen au cours de la vie pour la leucémie lymphoïde chronique dans les deux sexes est d'environ 0,57% (1 sur 175).

Sa fréquence augmente avec l'âge. Dans la série prospective du groupe français, l'âge médian était de 64 ans, et la répartition était la suivante : moins de 40 ans : 1 %, 40-50 ans : 23,7 %, 50-60 ans : 40,7 %, 60-70 ans : 23,7 %, 70 ans et plus : 8,8 %.

51-60 ans : 23 %, 61-70 ans : 37 %, 71 -75 ans : 18%, plus de 75 ans : 14%. La répartition par sexe est respectivement de 65 % et 35 % (**Leporrier, 2008**). L'incidence annuelle en Algérie est d'environ 0.66/100 000 habitants. C'est une maladie du sujet âgé de plus de 50ans, d'évolution lente et indolente, avec un pic de fréquence à 65 ans. Le sexe ratio met en évidence une prédominance masculine de 2H/1F (**Bouide Ghaghen, Teghbit, 2018**).

### **I.9 Les facteurs de risque :**

#### **a) Les facteurs génétiques :**

- L'expression anormale des gènes normaux.
- L'expression des gènes anormaux soit par mutation, soit par fusion entre deux gènes.
- La disparition des gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus Mutagène (**GUETNI, SAHRAOUI .2019**).
- trisomie 21 : le risque de LA est 20fois /la normale.
- Anémie de Fanconi : 9%
- Syndrome de Schwachman
- Syndrome de Bloom (**Benkerrache, et al 2015**).

#### **b) Les facteurs environnements :**

- Exposition aux radiations ionisantes, rayons X et à des substances radioactives naturelles minerais...) ou artificielles (générateurs de rayons X).
- L'utilisation des agents pharmacologiques comme les Alkylants Cyclophosphamides, sont responsables d'une augmentation de fréquence des leucémies.
- les expositions agricoles et les produits chimiques professionnels, puissent augmenter le risque de LLC.

**c) Le sexe masculin.**

**d) L'âge avancé.**

**e) L'ascendance blanche.**

**f) Les antécédents familiaux d'hémopathie maligne (**Goldin, et al, 2009**).**

## II. PROTOCOLES ACTUELS

Actuellement, les résultats des traitements permettent une rémission des LLC de 20% chez l'enfant et de 80% chez l'adulte environ. En l'absence de traitement, la LLC est mortelle en quelques semaines à cause des complications hémorragiques ou infectieuses.

### II.1 Physiopathologie de la leucémie lymphoïde chronique

Dans la leucémie lymphocytaire chronique, les cellules B CD5+ subissent une transformation maligne. Les cellules B sont activées en permanence par l'acquisition de mutations qui induisent une lymphocytose monoclonale à cellules B. L'accumulation supplémentaire d'anomalies génétiques et la transformation oncogénique ultérieure des cellules B monoclonales conduisent à la leucémie lymphoïde chronique Il s'agit de la prolifération d'un clone malin caractérisé sur le plan phénotypique par l'expression quasi constante de marqueurs CD5, CD23, CD19, CD20, CD79b et d'immunoglobulines de surface (IgM ou D). Les lymphocytes s'accumulent initialement dans la moelle osseuse, puis diffusent dans les ganglions lymphatiques et d'autres tissus lymphoïdes, induisant finalement une splénomégalie, une hépatomégalie (**Le Manuelle MSD,2022**).

La leucémie lymphoïde chronique peut évoluer en leucémie prolymphocytaire à cellules B et se transformer en un cancer de grade supérieur. Lymphome non hodgkinien. Environ 2 à 10% des cas de LLC se transforment en lymphome (**Aurrant, et al, 2013**).

### II.2 Symptomatologie de la leucémie lymphoïde chronique

À un stade précoce de la LLC, la plupart des patients sont asymptomatiques et la maladie n'est diagnostiquée que lorsqu'une élévation de la numération des globules blancs est mise en évidence. Les symptômes plus tardifs peuvent comprendre :

- ✚ Ganglions lymphatiques hypertrophiés
- ✚ Fatigue
- ✚ Perte d'appétit
- ✚ Perte de poids
- ✚ Sueurs nocturnes
- ✚ Essoufflement lors d'une activité physique
- ✚ Une sensation de lourdeur abdominale résultant d'une hypertrophie de la rate
- ✚ Plus de 50% des patients ont des adénopathies. Les adénopathies peuvent être localisées (les ganglions cervicaux et supra claviculaires sont les plus souvent touchés) ou généralisées. Une splénomégalie et une hépatomégalie sont moins fréquentes que les adénopathies.

- ✚ À mesure que LLC progresse, les troubles de l'hématopoïèse induisent une anémie, une neutropénie, une thrombopénie et une diminution de la production d'immunoglobulines. Une hypogammaglobulinémie peut survenir chez jusqu'à deux tiers des patients, ce qui augmente le risque de complications infectieuses.

### II.3 Diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique repose sur la mise en évidence chez un adulte, d'une augmentation permanente des lymphocytes B CD5 positifs dans le sang et la moelle.

#### A. Analyses de sang

- NFS et frottis périphérique
- Cytométrie de flux du sang périphérique
- Immunophénotype

#### B. Un examen de la moelle osseuse

N'est pas nécessaire pour le diagnostic de la LLC, mais, s'il est réalisé, il révèle souvent une augmentation du nombre de lymphocytes.

Le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique est suspecté pour la première fois lorsqu'une lymphocytose périphérique absolue  $> 5000/\text{mcL}$  ( $> 5 \times 10^9/\text{L}$ ) est observée (**Zeggai, S.2016**). La cytométrie de flux sanguin périphérique peut confirmer la clonalité des cellules B en circulation. Les lymphocytes en circulation doivent exprimer les chaînes légères CD5, CD19, CD20, CD23 et kappa ou lambda (**Le Manuelle MSD,2022**). Les patients qui ont un nombre absolu de lymphocytes  $< 5000/\text{mcL}$  ( $< 5 \times 10^9/\text{L}$ ) mais des signes de clonalité sont diagnostiqués comme ayant une lymphocytose monoclonale à cellules B. Environ 1 à 2% des cas de lymphocytose monoclonale à cellules B évoluent vers la leucémie lymphoïde chronique chaque année (1). Le myélogramme et la biopsie de moelle osseuse ne sont pas nécessaires pour le diagnostic de leucémie lymphoïde chronique. Cependant, s'ils sont effectués, la moelle osseuse présente souvent  $> 30\%$  de lymphocytes (**Rawstron AC et al.,2008**).

### II.4 Pronostic de la leucémie lymphoïde chronique

'évolution de la LLC est généralement lente, La survie varie de 2 à  $> 20$  ans, avec une médiane d'environ 10 ans. L'espérance de vie des patients au stade 0 a II de la classification de Rai au moment de la présentation est de 5 à 20 ans sans traitement.

La stadification est basée sur plusieurs facteurs, notamment (**Mougalian,2011**).

- Nombre de lymphocytes dans le sang
- Nombre de lymphocytes dans la moelle osseuse

- Taille de la rate
- Taille du foie
- Nombre de globules rouges dans le sang
- Nombre de plaquettes dans le sang
- Temps de doublement des lymphocytes est le nombre de mois nécessaires pour doubler le nombre absolu de lymphocytes. Les patients non traités dont le temps de doublement des lymphocytes est < 12 mois ont une évolution clinique plus agressive.
- Anomalies génétiques spécifiques à haut risque comprennent del (17p) et del(11q). Les autres caractéristiques pronostiques défavorables comprennent un gène de chaîne lourde d'immunoglobuline variable non muté, la présence de CD38 sur la cytométrie de flux et l'expression de ZAP-70.

#### II.4.1 Classification et marqueurs pronostics

Si le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ne présente plus de difficultés significatives, le caractère évolutif très variable de cette pathologie rend difficile son approche pronostique du fait des techniques d'immunophénotypage en cytométrie en flux. L'enjeu des marqueurs pronostiques est double : mieux distinguer les formes sévères au diagnostic et ouvrir des voies de recherche thérapeutique, puisque le seul traitement actuellement disponible est l'allogreffe (Leblanc, 2010).

##### A. Classification pronostique de Binet et de Rai

La classification clinico-biologique de Binet est la plus utilisée. Elle permet de classer la LLC en 3 stades pronostiques. Il existe également la classification de Rai, qui permet quant à elle de classer la LLC en 5 stades (de 0 à IV).

**Tableau 03.** Classification clinique par stades des leucémies lymphoïdes chroniques. (Leblanc, 2010).

Classification et stade <i>Rai</i>	Description
<b>Stade 0</b>	Lymphocytose absolue > 10 000/mcL (> 10 × 10 <sup>9</sup> /L) dans le sang et ≥ 30% de lymphocytes dans la moelle osseuse
<b>Stade I</b>	Stade 0 plus présence d'adénopathies
<b>Stade II</b>	Stade 0 plus hépatomégalie ou splénomégalie
<b>Stade III</b>	Stade 0 plus une anémie avec une hémoglobine < 11 g/dL (< 110 g/L)
<b>Stade IV</b>	Stade 0 plus thrombopénie avec plaquettes < 100 000/mcL (< 100 × 10 <sup>9</sup> /L)
Les stades 0 et I ont une survie > à 120 mois, le stade II à 70 mois, les stades III et IV à 19 mois.	

Classification et stade Binet	Description
<b>Stade A</b>	Lymphocytose absolue $> 10\ 000/\text{mcL}$ ( $> 10 \times 10^9/\text{L}$ ) dans le sang et $\geq 30\%$ de lymphocytes dans la moelle osseuse Hémoglobine $\geq 10\ \text{g/dL}$ ( $\geq 100\ \text{g/L}$ ) Plaquettes $\geq 100\ 000/\text{mcL}$ ( $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ) sites impliqués* $2 \geq$
<b>Stade B</b>	Identique au stade A, mais entre 3 et 5 sites concernés
<b>Stade C</b>	Identique aux stades A ou B, mais avec une hémoglobine $< 10\ \text{g/dL}$ ( $< 100\ \text{g/L}$ ) ou des plaquettes $< 100\ 000/\text{mcL}$ ( $100 \times 10^9/\text{L}$ ) anémie inférieure à $11\ \text{g/dl}$ ou thrombopénie inférieure à $100 \times 10^9$
<b>Sites considérés: ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux; le foie; et la rate.*</b>	

### B. Autres éléments pronostiques

Certains éléments évolutifs échappent aux classifications anatomo-cliniques, ou peuvent les compléter (Boyd S.D et Joshi.,2014) :

1. Les formes anciennement à infiltrat diffus dense à la biopsie ostéo-médullaire et les formes CD23 négatif sont de mauvais pronostic.
2. Les cancers, les lymphomes (Richter) peuvent par contre apparaître quel que soit le stade.
3. La non réponse au traitement cytostatique est elle aussi péjorative.

### C. Les principaux marqueurs pronostiques biologiques

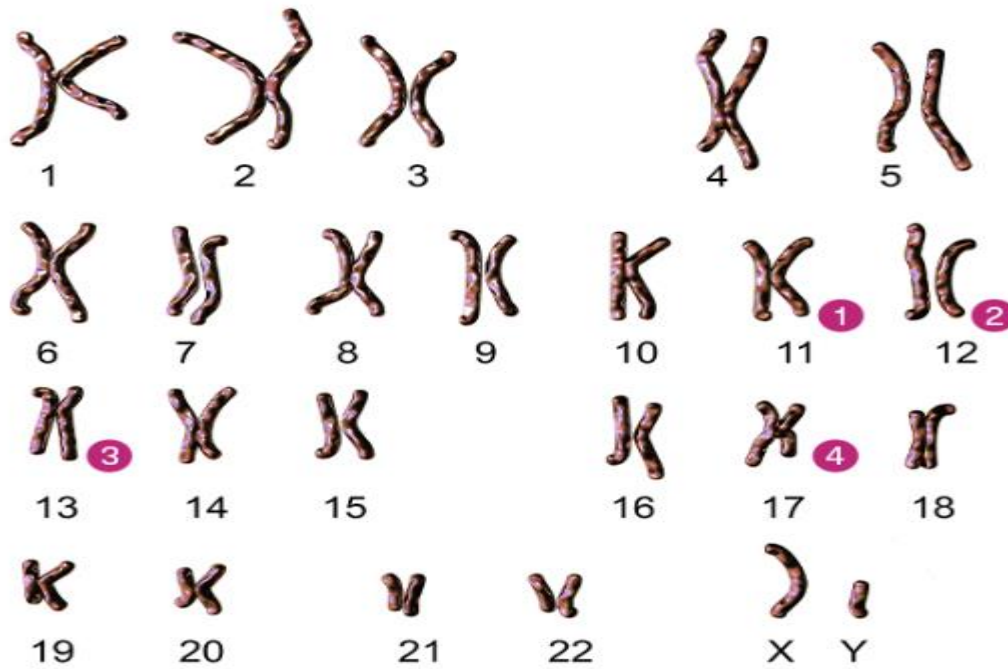
1. La présence ou l'absence de mutations des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) est un marqueur de l'évolution de la LLC.
2. Les patients avec un gène IgVH muté ont un pronostic plus favorable que ceux avec un gène non muté (Hallek M et al.,2018).

### D. Les principaux marqueurs pronostiques cytogénétiques

1. **Délétion 11q** : Présente dans environ 10% des cas.
2. **Trisomie 12** : Présente dans 10 à 20% des cas.
3. **Délétion 13q** : Présente dans environ 55% des cas.
4. **Délétion 17p** : Présente dans 5 à 8% des cas

Marqueur de très mauvais pronostic, associé à une maladie agressive et une survie courte. Plus de 80% des patients ayant une délétion 17p sont également porteurs de mutations dans l'allèle TP53 ( Rai KR et al.2018).

Ces mutations TP53 sont associées à une évolution agressive de la maladie.



**Figure 05.** Les principaux marqueurs pronostiques cytogénétiques qui peuvent être détectées chez 80% des patients dans LLC (Shanafelt TD,2019).

### II.5 Evolution de LLC :

Son évolution clinique est hétérogène avec une durée de vie qui peut varier de 2 à 20 ans en fonction du moment du diagnostic (Sharman JP et al.,2020) En l'absence de traitement, le pronostic vital peut être engagé pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique aux stades avancés. Dans 5 à 10% des cas, une transformation en lymphome B diffus à grandes cellules ou syndrome de Richter peut survenir. Il s'agit d'un lymphome agressif, le pronostic des patients est alors très péjoratif, avec une médiane de survie abaissée à 4 mois. L'atteinte est localisée au niveau d'un territoire ganglionnaire dont la taille évolue rapidement (Id, 2021).

### II.6 Traitement de la leucémie lymphoïde chronique

L'évolution clinique de la LLC étant hétérogène, la décision de traiter un patient dépend de Considérez le stade de la maladie. Les patients stables et sans progression n'ont pas reçu de traitement et nécessitent une surveillance simple. Les patients actifs se verront proposer un traitement. Traiter dépend fortement de l'utilisation de l'immunochimiothérapie ou de la thérapie ciblée, selon La biologie de la maladie, l'âge et la santé du patient. Les récurrences sont fréquentes, De nouveaux traitements sont nécessaires. À ce jour, il n'existe aucun remède contre la LLC (Ashkan Emadi ,2023).

### 1) Prise en charge en urgence

La prise en charge en urgence nécessite une hospitalisation en secteur protégé stérile si la Neutropénie est profonde (inférieur à 500/mm<sup>3</sup>) car le risque infectieux est important.

La prise en charge en urgence est symptomatique.

Les soins de support comprennent (M. Z. Kambri et al.,2011).

- Transfusion de culots de globules rouges en cas d'anémie
- Transfusions de plaquettes en cas de saignements associés à la thrombopénie
- Antimicrobiens pour les infections bactériennes, fongiques ou virales

Thérapie initiale L'objectif de ce traitement est de :

- Soulager les symptômes
- Induire des rémissions durables
- Prolonger la survie

### 2) Chimiothérapie

La chimiothérapie est débutée par une préphase de corticoïde à forte dose durant 8 à 10 jours. Cette préphase sert à déterminer si la LAL est cortico sensible ou non. Si la LAL répond à l'administration de corticoïde (c'est-à-dire s'il y a une réduction significative des blastes) alors le pronostic sera favorable. Dans le cas contraire, si aucune réduction des cellules blastiques n'est observée suite à l'administration de corticoïde, le pronostic sera plus réservé et la chimiothérapie sera plus intensive (Baudino B. et al.,2021) La chimiothérapie comporte 3 phases :

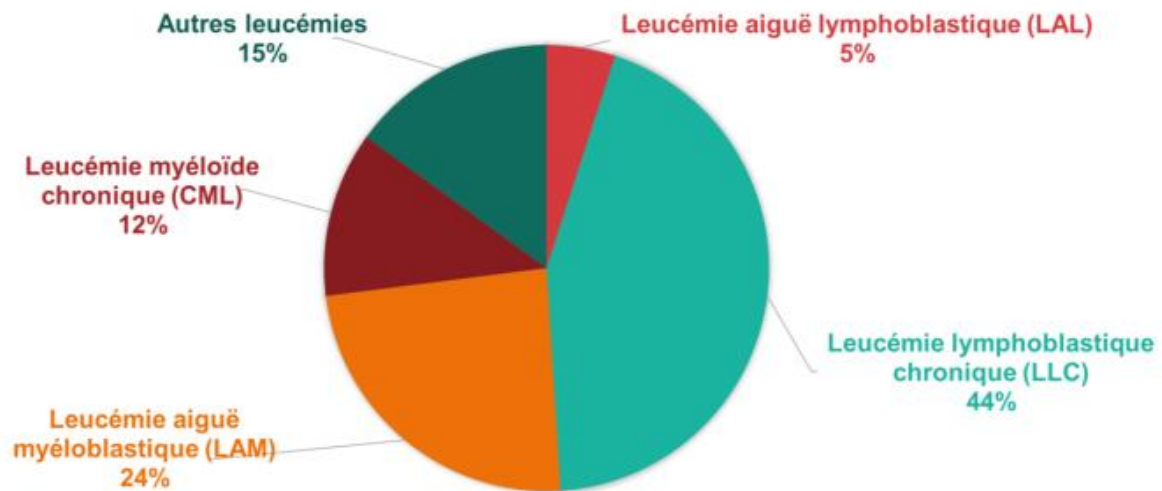
- Une phase D'induction.
- Une phase de consolidation
- Une phase d'entretien.

### 3) Allogreffe de moelle

L'allogreffe de moelle est le seul traitement réellement curatif et le plus efficace contre le risque de rechute L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques est un traitement qui peut être proposé pour LLC Elle peut être réalisée à partir d'une moelle osseuse ou de cellules souches périphériques issues d'un donneur vivant Sa réalisation nécessite un conditionnement préalable par une chimiothérapie intensive ce qui permet de réduire la masse tumorale et favorise la prise du greffon (J. Bordes et al .,2008).

#### 4) Radiothérapie

Une irradiation palliative peut être administrée sur des adénopathies, la rate ou le foie qui ne répondent pas à la chimiothérapie. L'irradiation corporelle totale à petites doses permet parfois d'améliorer temporairement les symptômes.



**Figure 6.** Distribution des types de leucémies au Canada entre 1992 et 2008.

Figure adaptée de Statistiques canadiennes sur le cancer 2016.

#### 5). Immunothérapie :

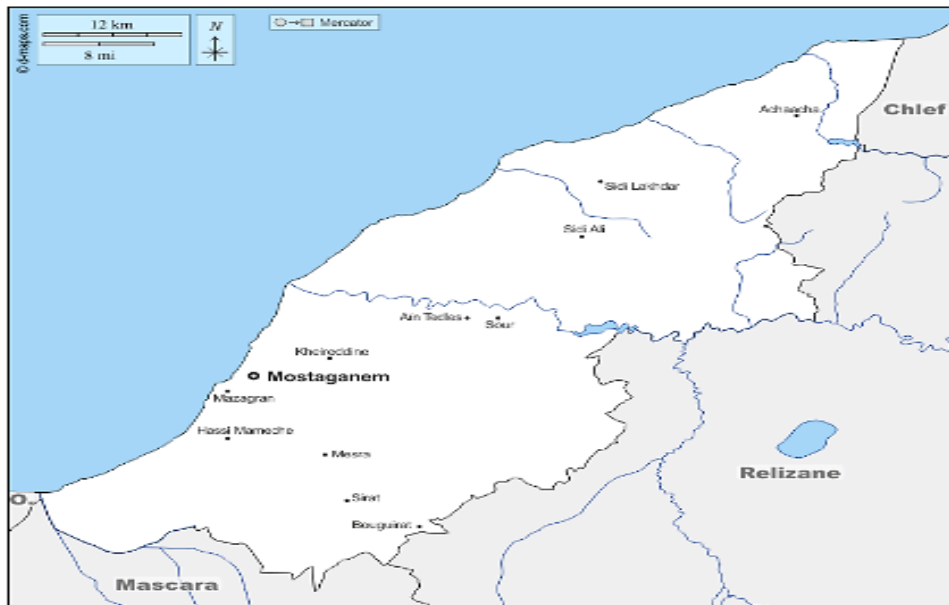
L'immunothérapie est basée sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux contre des antigènes spécifiques des cellules tumorales, induit une cytotoxicité dépendante des anticorps. Le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab (GA101) ciblent le CD20, un antigène spécifique des lymphocytes B. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé contre Cible CD52 (une glycoprotéine principalement exprimée à la surface des lymphocytes B et T). La thérapie ciblée est de moins en moins utilisée depuis son apparition chez les patients p53 est anormal. (Ibid., 2021).

# **Matériels et méthodes**

### III.1 Présentation générale du contexte de l'étude

#### 1. Etude épidémiologique

- a. Structures sanitaires :** La wilaya de Mostaganem dispose d'un potentiel important en matière de santé, que ce soit en personnel médical et paramédical, en infrastructure et en équipement. Le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Mostaganem, est un hôpital public qui rassemble des fonctions de soins, d'enseignement et de recherche médicale.



**Figure 7 :** Carte représente les limites de la wilaya de Mostaganem.

#### b. Objectif d'étude :

Notre objectif d'une part et d'analyser le profil épidémiologique de la population de Mostaganem atteinte de la leucémie lymphoïde chronique (**LLC**) prise en charge par le service d'hématologie du CHU de Mostaganem.

#### C. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive rétrospective basée sur les données et les résultats des tests sanguins sur le cancer.

#### D. Lieu d'étude :

Notre étude a été réalisée au niveau du Laboratoire D'ANALYSES MEDICALES EL AMANE Mesra.

#### Recueil des données :

Le recueil des données pour chaque patient est réalisé à partir des dossiers médicaux où tout est noté sur une fiche d'exploitation comprenant les critères d'ordre épidémiologique,

Clinique, thérapeutique et évolutif. Son objectif principal est de fournir une base des données statistique sur la leucémie dans la wilaya de Mostaganem et de donner son profil épidémiologique.

## **2. Analyse et traitement Statistique**

Nous avons enregistré 20 cas de leucémie lymphoïde chronique au cours des années Précédentes [2020-2023]. Toutes les analyses (incidence, fréquence, graphe) ont été réalisées par Excel 2010.

Les résultats sont présentés sous forme de valeurs et de pourcentages pour les variables qualitatives et de moyennes pour les variables quantitatives.

## **3. 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 antérosupérieure ou de préférence postérosupérieure, l'os y étant moins résistant.

# RÉSULTATS

#### IV. Etude épidémiologique

Les données épidémiologiques des malades ont été obtenu à partir de service hématologique d'CHU Mostaganem-Mazagran, Notre population d'étude est constituée de 20 patients de différents états diagnostiqués au niveau de service hématologique, dont 7 femmes et 13 hommes, âgés entre 42 et 79ans.

Les résultats sont exposés selon les critères suivants :

- ✓ Sexe.
- ✓ Age.
- ✓ Groupe sanguin et recrutement annuel des patients LLC.

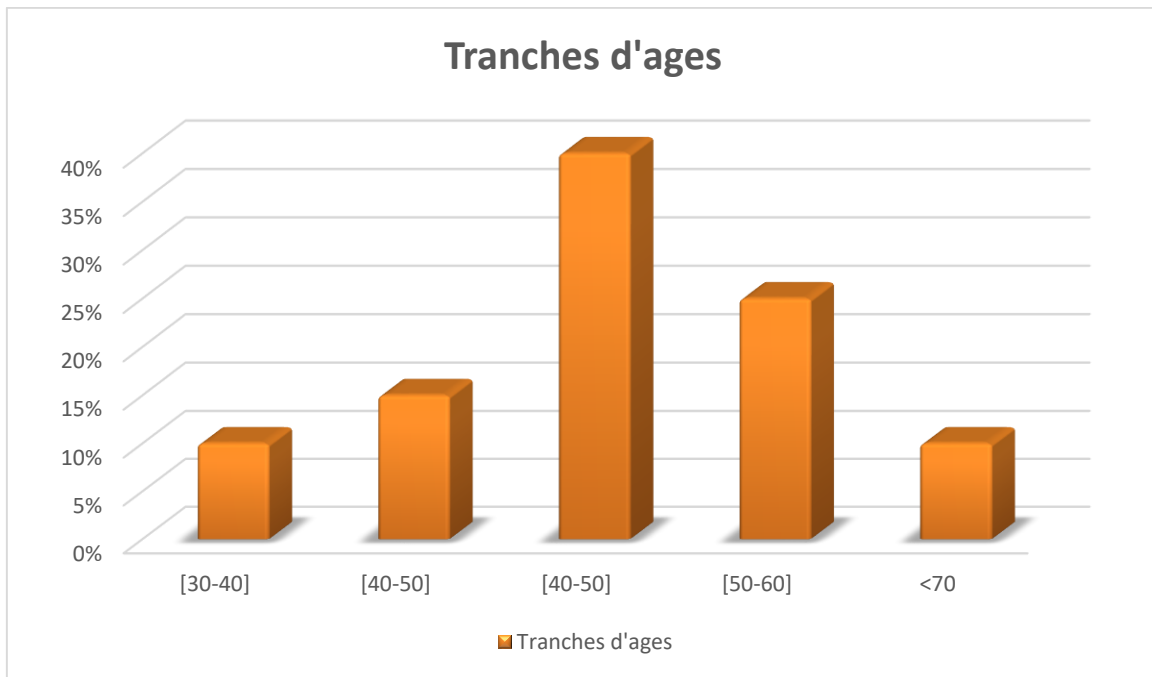
##### IV.1 Les aspects épidémiologiques

###### 1. Distribution de la population d'étude selon les tranches d'âge

Notre population d'étude comprend 20 patients adultes dont l'âge moyen est de : 59 ans avec des extrêmes allant de 30 ans à 79 ans avec une prédominance des cas dont la tranche d'âge est entre 50 à 60 ans avec un pourcentage de 45%, suivi par la tranche d'âge entre [60-70] pour un pourcentage de 30 %

**Tableau 04:** Distribution des cas de leucémies chroniques de la population d'étude par Tranches d'âge

Tranches d'âge (ans)	[30-40]	[40-50]	[50-60]	[60-70]	>70	Totale
Effectifs	2	3	9	6	2	<b>20 Patients</b>
Pourcentage	10%	15%	45%	30%	10%	<b>100%</b>

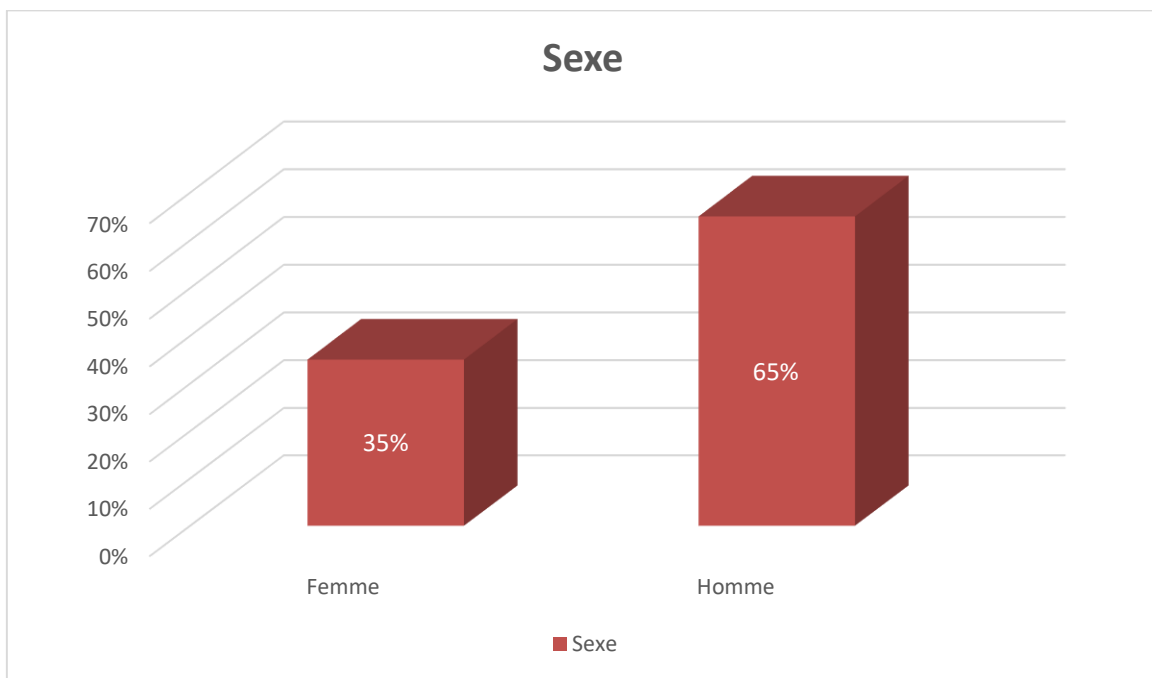


**Figure 08** : Représentation graphique de la population d'étude selon les tranches d'âge.

**2. Distribution des patients de la population d'étude selon le sexe**

Notre série d'étude comprend 7 patients de sexe masculin et 13 patients de sexe féminin, soit respectivement 65 % et 35 % de l'ensemble des cas.

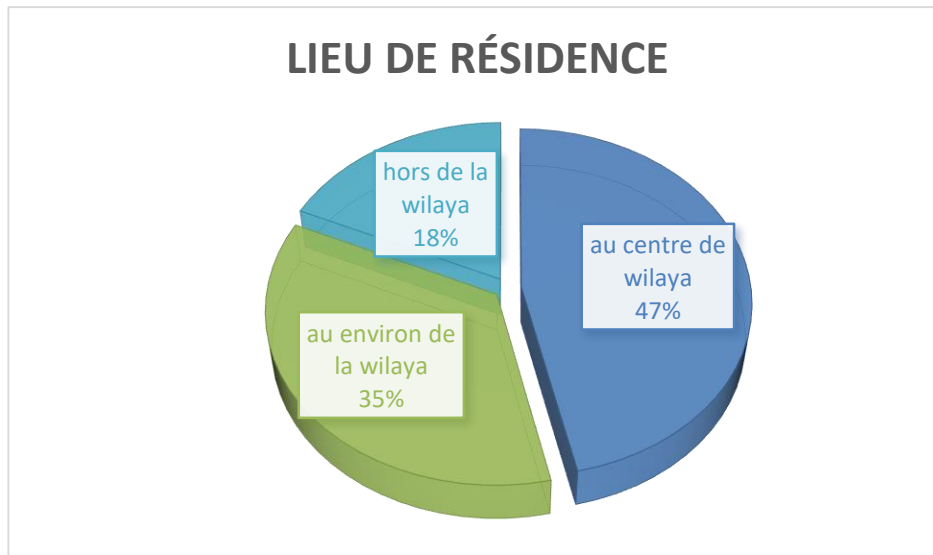
Le sex-ratio Hommes (H) / Femmes (F) :  $H/F = 1,85$ . Une légère prédominance masculine est constatée. En général, il y a une prédominance chez les hommes que chez les femmes. Où le nombre de cas pour les hommes est de 13 cas et 7 cas pour les femmes.



**Figure 09** : Représentation graphique de la population d'étude selon le sexe.

### 3. Distribution de la population de notre étude selon le lieu de résidence

La distribution de la population d'étude en fonction de leur lieu de résidence retrouve les résultats suivants : Les patients résidant dans le centre de la wilaya de Mostaganem avec un taux de 46,50% contre 35,30% de patients résidants au environ de la wilaya, hors wilaya de Mostaganem (18,20%).

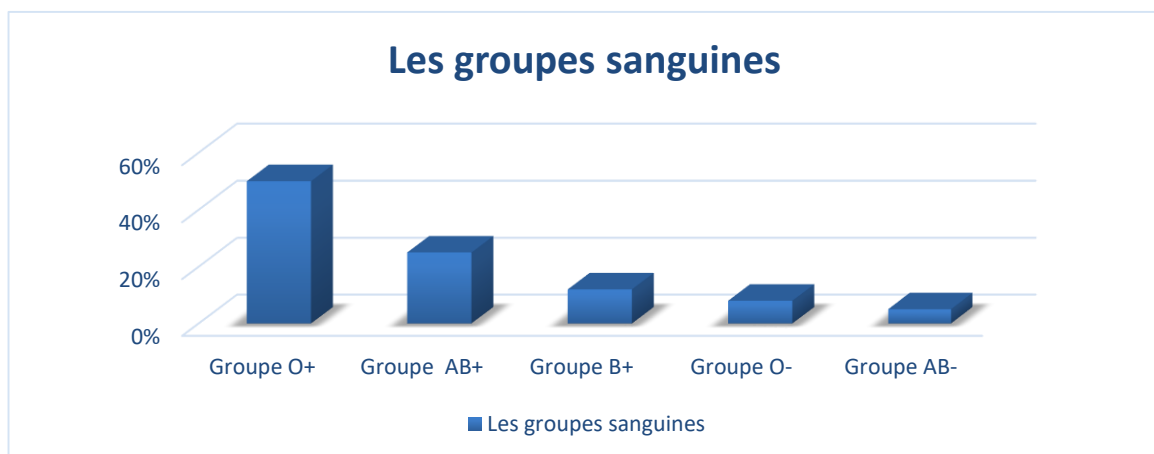


**Figure 10:** Représentation graphique de la population d'étude selon le lieu de résidence.

### 4. Analyse des données biologiques

#### 4.1 Groupe sanguin

La figure montre que dans les 20 Patients, le groupe sanguin O+positif est majoritaire avec une fréquence de 50% (10 cas), suivi par le groupe sanguin AB+ positif avec une fréquence de 25% (5cas). Les groupes sanguins B+, O-, AB- sont représentés respectivement par un faible score 12% ,8 % et 5 %. Absence des groupes sanguins A-, et A+, B- dans les groupes étudiés.



**Figure 11 :** Répartition des patients selon leur groupe sanguin.

#### 4.2 Le taux d'hémoglobine (Hb) au diagnostic de la LLC

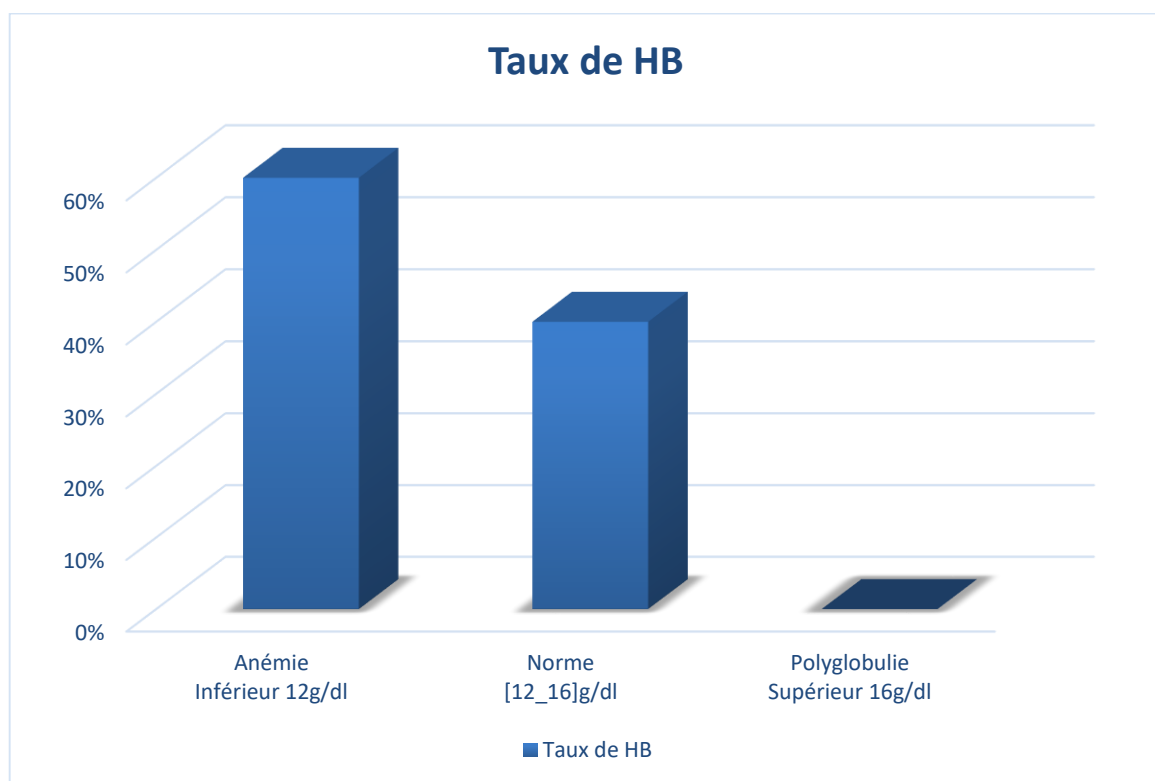
Le taux d'hémoglobine été normal chez 8 patients avec un pourcentage de 40 % par contre chez 12 patients le taux d'hémoglobine été faible avec un pourcentage de 60 %.

Au diagnostic de la LLC, les taux d'hémoglobine ont varié entre 4,4 g/dl et 15,5 g/dl avec une moyenne de 8,1 g/dl

La majorité des patients de la population étudiée ont présenté une anémie qui reste modérée Avec un taux d'hémoglobine variant de 7-11 g/dl au moment du diagnostic.

**Tableau 5 :** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine.

Taux d 'Hémoglobine	Anémie <12g/dl	Norme [12_16]g/dl	Polyglobulie > 16g/dl
Nombre des cas	12	8	0
Pourcentage %	60%	40%	0%



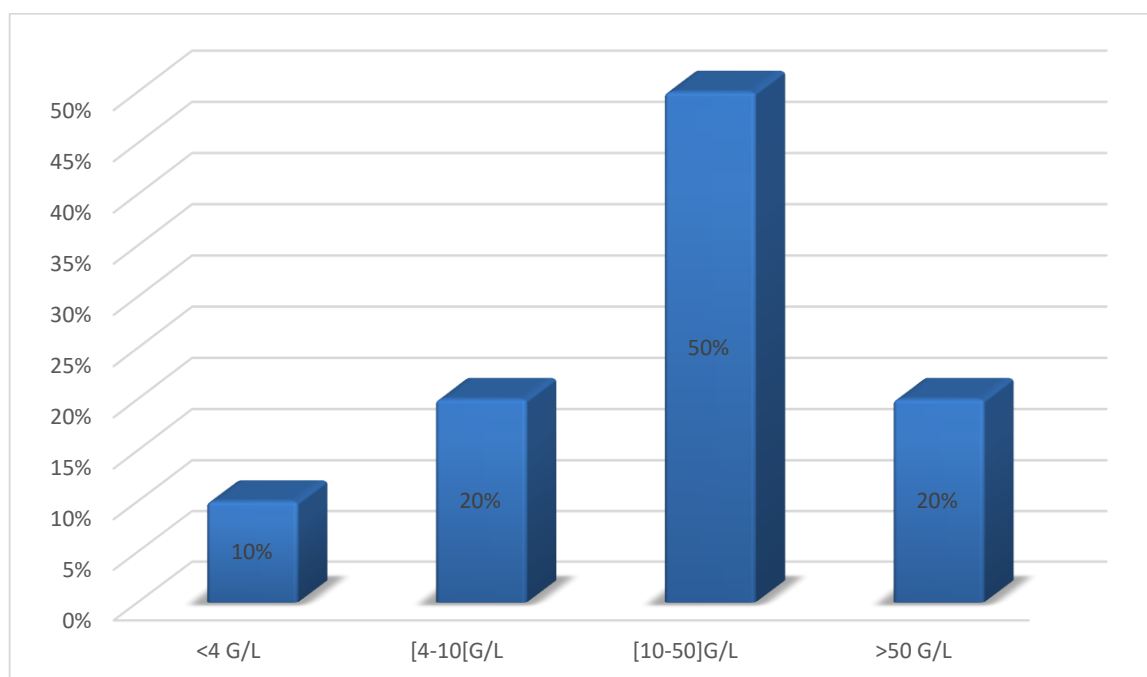
**Figure 12:** Représentation graphique de la population d'étude en fonction du taux D'hémoglobine

#### 4.3 Taux de globules blancs au diagnostic de LLC (GB)

Le taux de GB a varié entre 0,3 G/L et 288 G/L ; avec une moyenne de 49 G/L. On note que la majorité de la population d'étude 9/20 cas soit 45% a présenté une hyperleucocytose ne dépassant pas 50G/L.

**Tableau 6 :** Distribution des cas de leucémies aiguës de la population d'étude selon le Taux de globules blancs.

Taux de GB G/L	<4 G/L	[4-10]G/L	[10-50]G/L	>50 G/L
Effectifs	2	4	9	5
Pourcentage	10%	20%	45%	25%



**Figure 13:** Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de GB au Diagnostic.

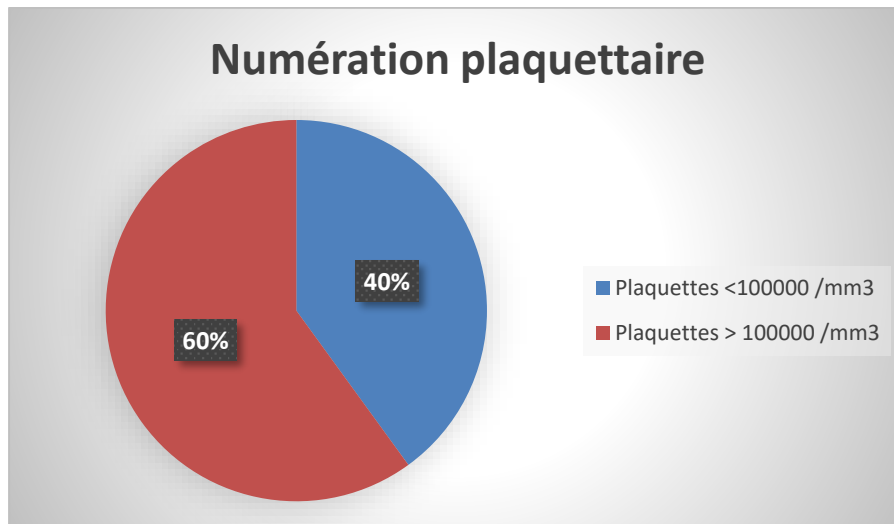
#### 4.4 Taux de plaquettes au diagnostic de LLC

Le taux de plaquettes a varié de 1 G/L à 363 G/L, avec une moyenne de 53 G/L. La majorité des patients sont thrombopéniques au diagnostic.

On observe que 14 cas avaient un thrombocyte noté avec 70% supérieure à  $> 100000 /\text{mm}^3$  et 6 cas représentent une valeur de plaquette normale inférieure à  $< 100000 /\text{mm}^3$ .

**Tableau 07 :** Répartition des patients selon la numération plaquettaire

numération plaquettaire	Plaquettes $< 100000 /\text{mm}^3$	Plaquettes $> 100000 /\text{mm}^3$
Nombre des cas	6	14
Pourcentage	40%	70%

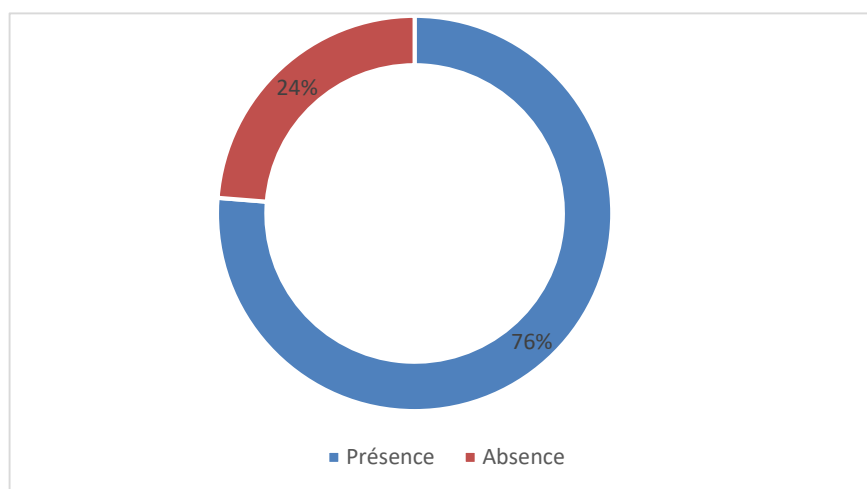


**Figure 14:** Répartition graphique de la population d'étude selon le taux de plaquettes

Au diagnostic

#### 4.5 Etude du frottis sanguin coloré au MGG

20 patients soit 76,5 % des cas ont présenté une blastose sanguine. Le taux de blastes circulant chez notre population d'étude a varié entre 02 % et 100 %, avec une moyenne de 69%.



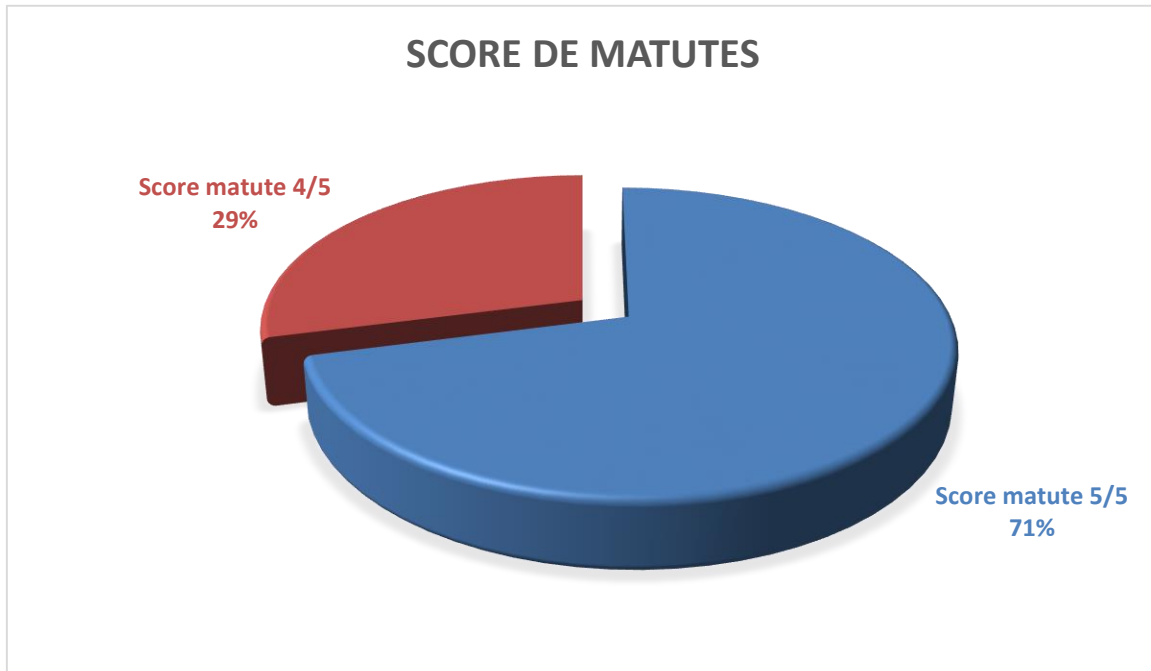
**Figure 15 :** Répartition graphique de la population d'étude selon l'existence ou non d'une

Blastose sanguine.

#### 4.6 L'immunophénotypage et score de Matutes

Tous les patients au début de diagnostic subissent un immunophénotypage lymphocytaire. Les marqueurs positifs ou négatifs pour CD5, CD23, CD22, CD79b et FMC7 ont été déterminés par le score de Matutes.

Ce dernier était scoré 5 chez (71%) des patients et score 4 chez (18.33%) des patients (29%). L'analyse de l'immunophénotypage des lymphocytes montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19, CD20 et CD22 positif) avec Co-expression du CD23+ et du CD5+.



**Figure 16 :** Répartition des patients en fonction du score de Matutes.

Le niveau d'expression de l'antigène CD79b/CD22 de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible avec une variation d'expression du FMC7. La majorité des patients ont reçu un score de 5/5.

# DISCUSSION

### VI. Discussion

Après avoir analysé les résultats obtenus dans notre mémoire concernant la distribution des nombres de cas de leucémie lymphoïde chronique LLC et selon les facteurs suivants : Age, Sexe, le bilan d'analyse au niveau de Mostaganem.

Dans notre étude, malgré que la majorité des patients résident dans le Nord-Ouest algérien, nos résultats ne peuvent pas être concluants pour le territoire national et restent donc spécifiques pour la région Nord-Ouest.

Durant la période d'étude ,20 cas de leucémie lymphoïde chronique ont été pris en charge au niveau du CHU de Mostaganem.

D'après nos résultats, les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ils ont L'âge moyen de 59 ans (extrêmes : 30-78) était comparable aux études sénégalaises (**Sall A, Touré AO,2016**), et éthiopiennes (**Koffi KG, Nanho DC,2009**) qui ont trouvé respectivement un âge moyen de 56 et 55 ans. Nous pensons qu'en Algérie la LLC atteint les patients à un plus jeune âge que les patients occidentaux. Ces données peuvent conforter l'idée selon laquelle des facteurs environnementaux (restants ou non encore identifiés) pourraient être impliqués. Selon certains auteurs, la survenue précoce de la LLC en Afrique serait une conséquence du paludisme récurrent et d'autres infections, entraînant une prolifération polyclonale des cellules B qui dans une forme extrême donne une splénomégalie paludéenne hyperactive (**Fleming AF,2019**).

Selon les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique sont des hommes prédominant avec un sex-ratio de 1,85. La maladie est plus fréquente chez les hommes que de femmes, à titre de comparaison, plusieurs études transversales, Des études observationnelles menées en France montrent que la dominance masculine 56,5% des cas ont été observés chez l'homme (**Jacque, & Leblond, 2019**).

Les facteurs génétiques n'ont eu aucun effet sur la leucémie lymphoïde dans notre étude Chronique parce qu'il n'y a pas d'antécédents familiaux de cancer. La plupart des cas ont un Groupe sanguin O+, suivi du type AB+ et du type B+. Nos résultats sont en partie cohérents avec Celles rapportées par (**COULIBALY. 2018**).

Sur le plan biologique, on notait une lymphocytose sanguine périphérique importante qui était associée à une hyper lymphocytose médullaire (> 30%). Le diagnostic de LLC était ainsi retenu avec comme argument complémentaire les caractéristiques cytologiques des clones lymphocytaires malgré l'absence d'immunophénotypage des lymphocytes circulants.

## Discussion

---

La majorité des patients étaient au stade C de la classification de Binet avec un taux d'hémoglobine <100 g/l chez 12 patients associée à un nombre de plaquettes <100 000/mm<sup>3</sup> chez 6 patients. Ceci serait probablement lié à un retard de consultation et à un manque d'information par rapport aux centres de référence (**Kuéviakoé IMD,2012 ; Kmukiibi JM,2014**). Les hommes se présentaient plus au stade C de Binet dans notre étude mais la significativité statistique de cette différence était insuffisante probablement du fait de l'effectif limité de notre série. Nos résultats sont équivalents à ceux de **Sall et al.2016** au Sénégal Par contre d'autres auteurs avaient rapporté l'influence du sexe sur le profil évolutif des patients. **Catovsky et al.2014** avaient rapporté que les signes cliniques étaient plus pauvres chez la femme que chez l'homme.

# CONCLUSION

## Conclusion

---

### Conclusion

La LLC, un syndrome lymphoprolifératif relativement rare constitue une réalité sur Algérie. Toute hyperlymphocytose sanguine chez l'adulte doit faire suspecter le diagnostic de syndrome lymphoprolifératif en particulier la leucémie lymphoïde chronique dans notre contexte. Cette étude nous a permis de définir les caractéristiques de la LLC sur la wilaya de Mostaganem. Il existe une prédominance masculine et l'âge moyen de survenue est de 58 ans avec un syndrome tumoral important et une lymphocytose sanguine élevée. Les patients sont vus en majorité au stade C de Binet

La réalisation systématique chez tous les patients de l'immunophénotypage sur sang périphérique et des nouveaux paramètres pronostiques doivent nous permettre un meilleur suivi et une meilleure évaluation de la survie afin d'améliorer le pronostic.

Les facteurs qui favorisent le développement de la leucémie lymphoïde chronique n'ont pas été explorés D'autre part, élaborer des registres de manière systématique et exhaustive à travers notre étude Les données épidémiologiques peuvent être vues plus clairement.

Sensibiliser les professionnels de santé et le grand public Sensibilité dans la population générale, qui peut réduire le temps de traitement et améliorer Cibler indirectement les résultats de ces conditions.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

### Références Bibliographiques

- **Agrawal S, Smith SA, Tangye SG, Sewell WA (2013).** Transitional B cell subsets human bone marrow. *Clinical and experimental immunology* 174: 53-59.
- **A. Babakhouya, M. Hbib, S. Abourazzak, F.Z. Souilmi, S. Chaouki, A. Bouharrou, M. Hida** Une manifestation osseuse rare révélant une leucémie aiguë chez l'enfant : le tassement vertébral. *Archives de pédiatrie*, volume 17, Issu 6, supplément 1, June 2010, Page 161
- **Alhaj Hussien K, Vu Manh TP, Guimiot F, Nelson E, Chabaane E, Delord M, Barbier M, Berthault C, Dulphy N, Alberdi AJ, Burlen-Defranoux O, Socie G, Bories JC, Larghero J, Vanneaux V, Verhoeyen E, Wirth T, Dalod M, Gluckman JC, Cumano A, Canque B (2017),** Molecular and Functional Characterization of Lymphoid Progenitor Subsets Reveals a Bipartite Architecture of Human Lymphopoiesis. *Immunity* 47: 680-696 e688.
- **Artis D, Spits H (2015),** The biology of innate lymphoid cells. *Nature* 517: 293-301.
- **Ali Cherif Nour El Houda, LASHAB Sarra.2013.** Contribution à l'étude de la leucémie dans la région est algérienne.
- **Beaudin AE, Boyer SW, Forsberg EC (2014),** Flk2/Flt3 promotes both myeloid and lymphoid development by expanding non-self-renewing multipotent hematopoietic progenitor cells. *Experimental hematology* 42: 218-229 e214.
- **Benkerrache abd elkhalek, Abed youcef chams eddine ,Mokaddem Oussama 2015,** Mémoire de fin d'étude , l'leucémie aigue lymphoblastique, Université Abou Bekr Belkaïd Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb (7<sup>ème</sup> année médecine).
- **Benosman Chahrazed , 2011.** thèse présentée à l'université BORDEAUX1 Contrôle de la dynamique de la leucémie myéloïde chronique par Imatinid .
- **Chabaane, A., & Paris, U. (2021).** Étapes précoces de la lymphopoïèse humaine Amna Chabaane To cite this version : HAL Id : tel-03176140.
- **Dorgham Samia 2015 :** thèse de doctorat Etude de l'implication des polymorphismes des gènes MTHFR, ABCB1 et XRCC1 dans la survenue de la leucémie myéloïde chronique et exploration de la mutation FLT3-ITD dans la leucémie myéloïde aigue dans la population Algérienne.
- **Hallek M.2015.** Chronic lymphocytic leukemia update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015 May;90(5):446–60. [PubMed] [Google Scholar]

- **Lebois M, Sim SA, Cannon P, Corbin J, Gangatirkar P, Hyland CD, Moujalled D, Rutgersson A, Yassinon F, Kile BT, Mason KD, Ng AP, Alexander WS, Josefsson EC (2017).** Altered B-lymphopoiesis in mice with deregulated thrombopoietin signaling. *Scientific reports* 7: 14953.
- **La Fondation contre le Cancer :** Les leucémies aiguës de l'adulte dans La Fondation contre le Cancer tél. : + 32 2 736 99 99. [info@cancer.be](mailto:info@cancer.be). [www.cancer.be](http://www.cancer.be)
- **Laurent.D ,2005 :**Un pionnier de la médecine scientifique. Alfred Donne Médecine/Sciences .
- **Leblanc, R. M.(2010).** Which place for prognostic markers of chronic lymphoid leukemia in 2010. *Option/Bio*, 432, 16–17. [https://doi.org/10.1016/s0992-5945\(10\)70389-5](https://doi.org/10.1016/s0992-5945(10)70389-5).
- **Leporrier, M. (2008).** Leucémie lymphoïde chronique. *Revue Du Praticien*, 58(17), 1861–1867. [https://doi.org/10.1016/s1155-1984\(06\)74756-2](https://doi.org/10.1016/s1155-1984(06)74756-2).
- **Leroux, D., Lefebvre, C., & Callanan, M. (2003).** Genetic changes in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Pathologie Biologie*, 51(6), 366–374. [https://doi.org/10.1016/S0369-8114\(03\)00083-X](https://doi.org/10.1016/S0369-8114(03)00083-X).
- **Kim I, Yilmaz OH, Morrison SJ (2005).** CD144 (VE-cadherin) is transiently expressed by fetal liver hematopoietic stem cells. *Blood* 106: 903-905.
- **Kueviakoe Irenée Messanh, Padaro Eshohana, Agbetiafa Kossi, Layibo Yao, Kolou Malewè, Vovor Ahoefa, et al.2015.** Hematological Malignancies: Analysis of Myelogram Results over 21 Years in Lome Teaching Hospitals. *Clinical Medicine Research*. 2015;4(4):111–115. [Google Scholar]
- **Moriyama, T., M.V. Relling, and J.J. Yang, Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. Blood, 2015.** 125(26): p. 3988-95.
- **Paulsson, K.,2016.** High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia: Chromosomal gains as the main driver event. *Mol Cell Oncol*, 2016. 3(1): p. e1064555.
- **Sall A, Touré AO, Sall FB, Ndour M, Fall S, Sène A, et al.2016.** Characteristics of chronic lymphocytic leukemia in Senegal. *BMC Hematol*. Apr 23; 16:10. [Article PMC gratuit] [PubMed] [Google Scholar].
- **feil AM, Imfeld P, Pettengell R, Jick SS, Szucs TD, Meier CR, et al.2015.** Trends in incidence and medical resource utilisation in patients with chronic lymphocytic leukaemia: insights from the UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD) *Ann Hematol*. 94(3):421–9. [PubMed] [Google Scholar]

- **Taylor E, Taoudi S, Medvinsky A (2010).** Hematopoietic stem cell activity in the aorta-gonad mesonephros region enhances after mid-day 11 of mouse development. *The International journal of developmental biology* 54: 1055-1060.
- **Site internet :** Hémogramme indication et interprétation. Item 316 université de Montpellier. Disponible à l'url suivante : [http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle\\_2/MIB/Referentiel\\_national\\_Hemato/316](http://www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Referentiel_national_Hemato/316).
- **Yang CM, Lee H, Pal S, Jove V, Deng JH, Zhang W, Hoon DSB, Wakabayashi M, Forman S, and Yu H. B,2013.** Cells Promote Tumor Progression via STAT3 Regulated Angiogenesis. *Plos One*, 2013. 8(5). DOI: 10.1371/journal.pone.0064159.
- **Zouaoui.Z, 2016 :** Etude épidémiologique nationale des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte : travail coopératif du groupe algérien d'étude des LAL sur une période de 04 ans( jan2010- dec 2013 ) *Revue Algérienne d'Hématologie* N°12- Décembre 2016.
- **Zhang Y, Eliav Y, Shin SU, Schreiber TH, Podack ER, Tadmor T, and Rosenblatt JD. B,2013.** lymphocyte inhibition of anti-tumor response depends on expansion of Treg but is independent of B-cell IL-10 secretion. *Cancer Immunology Immunotherapy* : 62(1): p. 87-99. DOI: 10.1007/s00262-012-1313-6.

# ***Annexe***

## Annexe

### Fiche d'exploitation

**Nom :**

**Prénom :**

**Age :**

**Profession :**

**Origine :**

**Statut matrimonial :**

**Nombre d'enfants :**

**Antécédents :**

**Habitudes toxiques :**

**Diagnostic :**

**Année :**

**Examen clinique initial : Etat général : Bon moyen altéré Score OMS :**

**Syndrome anémique :**

**Syndrome tumoral :**

**Syndrome hémorragique :**

**Syndrome infectieux :**

**Autres :**

**Examens complémentaires :**

**FNS :**

**GB=**

**Hb=**

**PLQ =**

**FS :**

**Myélogramme :**

**Biopsie/siège :**

**Autres :**

**Examen de certitude :**

**Traitement :**

**Evolution :**

## Abstract

Chronic lymphocytic leukemia is the most common leukemia in adults in the West, with a clear male predominance. It results from a proliferation with malignant monoclonal accumulation of mature B lymphocytes with invasion of the bone marrow, blood and other hematopoietic organs. The disease is linked as much to a lack of apoptosis as to excessive proliferation.

In our work, we carried out an epidemiological study including the patients diagnosed at the level of hematological service CHU of Mostaganem over a period of 3 years (2020 - 2023) by means of an exploitation sheet including epidemiological criteria, clinical, therapeutic and evolutionary out of 20 patients recruited, we noted a slight male predominance (sex ratio equal to 1.85) and The distribution of cases according to age allows us to note a high frequency for the age group from 40 to 50 years for patients with CLL, Family situation and blood group (O+ positive 50%) has no impact on the pathology, but it has an immense importance in terms of moral support for these patients.

Biologically, the rate of lymphocytes is very high and this in all patients and for the different stages of CLL, while red blood cells and platelets represent a normal rate in the early stages of the disease, this rate decreases progressively. as the disease progresses leading to anemia and thrombocytopenia,

Clinically At diagnosis, 5 patients were at binet stage A, 4 patients were at stage B, 11 patients were at stage C.

Chronic Lymphoid Leukemia (CLL) is a blood disease with a heterogeneous clinical course: one third of patients will never require treatment, one third is symptomatic and requires treatment from the outset and the last third will be treated during follow-up.

This heterogeneity is related to the characteristics of the tumor cell, in particular

---

**Keywords:** The Matute score-binet classification-chronic lymphoid leukemia-male predominance.

## المخلص

ابيضاض الدم الليمفاوي المزمن هو أكثر أنواع اللوكيميا شيوعاً بين البالغين في الغرب ، مع غلبة واضحة الناضجة مع غزو نخاع العظام والدم B للذكور. إنه ناتج عن تكاثر خبيث وحيد النسيلة للخلايا الليمفاوية والأعضاء المكونة للدم الأخرى. يرتبط المرض بنقص الاستماتة بقدر ما يرتبط بالانتشار المفرط في عملنا. أجرينا دراسة وبائية شملت المرضى الذين تم تشخيصهم على مستوى خدمة أمراض الدم مستغانم على مدى 3 سنوات (2020-2023) عن طريق ورقة الاستغلال بما في ذلك المعايير الوبائية والسريية والعلاجية والتطورية من بين 20 مريضاً تم تجنيدهم ، لاحظنا غلبة طفيفة للذكور (نسبة الجنس تساوي 1.85) وتوزع الحالات حسب العمر يسمح لنا بملاحظة تكرار مرتفع للفئة العمرية من 40 إلى 50 عاماً ليس لهما تأثير (إيجابي 50% + O) ، والوضع العائلي وفصيلة الدم CLL للمرضى الذين يعانون من على علم الأمراض ، لكن له أهمية كبيرة من حيث الدعم المعنوي لهؤلاء المرضى من الناحية البيولوجية ، ، بينما CLL يكون معدل الخلايا الليمفاوية مرتفعاً جداً وهذا في جميع المرضى والمراحل المختلفة من تمثل خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية معدل طبيعياً في المراحل المبكرة من المرض ، وينخفض هذا binet المعدل تدريجياً. لفقر الدم ونقص الصفائح ، سريريًا عند التشخيص ، كان 5 مرضى في مرحلة (CLL) ، وكان 11 مريضاً في المرحلة اللوكيميا الليمفاوية المزمنة B ، وكان 4 مرضى في المرحلة A هي مرض دموي ذو مسار سريري غير متجانس: ثلث المرضى لن يحتاجوا إلى علاج أبداً ، وثلثهم أعراض ويتطلب علاجاً منذ البداية وسيتم علاج الثلث الأخير أثناء المتابعة يرتبط عدم التجانس هذا بخصائص الخلية السرطانية على وجه الخصوص

---

الكلمات المفتاحية : تصنيف ماتوت-بينيه-سرطان الدم الليمفاوي المزمن-غلبة الذكور.

## Résumé

La leucémie lymphoïde chronique est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte en occident, avec une nette prédominance masculine. Elle résulte d'une prolifération avec accumulation monoclonale maligne de lymphocytes B mature avec envahissement médullaire, sanguin et des autres organes hématopoïétiques. La maladie est liée autant à un défaut d'apoptose qu'à une prolifération excessive.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique comprenant les malades diagnostiqués au niveau de service hématologique CHU de Mostaganem sur une période de 3 ans (2020 – 2023) au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif sur 20 patients recrutés, nous avons noté une légère prédominance masculine (sexe ratio égale à 1,85) et La distribution des cas selon l'âge permet de noter une fréquence élevée pour la tranche d'âge de 40 à 50 ans pour les patients atteints de LLC, La situation familiale et le groupe sanguin (O+ positif 50%) n'a pas d'impact sur la pathologie, mais elle a une immense importance en matière de soutien moral pour ces patients.

Biologiquement le taux des lymphocytes est très élevé et cela chez tous les patients et pour les différents stades de la LLC, alors que les globules rouges et les plaquettes représentent un taux normal dans les premiers stades de la maladie, ce taux diminue au fur et à mesure que la maladie évolue ce qui conduit à une anémie et thrombopénie,

Cliniquement Au diagnostic 5 patients étaient au stade A de binet, 4 patients étaient au stade B, 11 patients étaient au stade C.

La leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une hémopathie avec une évolution clinique hétérogène : un tiers des patients ne nécessiteront jamais de traitement, un tiers est symptomatique et nécessite un traitement d'emblée et le dernier tiers sera traité au cours du suivi.

Cette hétérogénéité est liée aux caractéristiques de la cellule tumorale, en particulier

---

**Mots clés:** le score de Matute-classification de binet-leucémie lymphoïde chronique-prédominance masculine.