

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة الدكتور مولاي الطاهر، سعيدة
UNIVERSITÉ MOULAY TAHAR, SAÏDA



N° d'Ordre

كلية العلوم
FACULTÉ DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master

En Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie
Thème

***Etude épidémiologique rétrospective de la leucémie dans la
région de Saïda durant la période 2017-2022***

Présenté par :

- ***Melle : Allou Nadjét***
- ***Melle : Otmani Zouaouia***

Soutenu le : 24 /06/2023

Devant le jury composé de :

Président :	Mr AMMAM Abdelkader	(MCA)	Université de Saïda
Examineur :	Mme GHOUTI Dalila	(MCB)	Université de Saïda
Encadreur :	Mme HOUAMRIA Moufida	(MCB)	Université de Saïda

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ
اقْرَأْ



Remerciement

Tout d'abord, nous remercions Dieu pour la bonne santé et la patience qu'il nous a données pour réaliser notre projet de fin d'étude

*On voudrait tout d'abord adresser toute notre reconnaissance à notre professeur Mme : **HOUAMRIA Moufida** pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses conseils qui ont contribué dans le concept et élaboration de ce travail.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Mr. AMMAM Abdelkader** et **Mme. Ghouti Dalila** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.*

Nous avons eu la chance et le plaisir d'effectuer ce travail de recherche à l'hôpital Ahmed Medeghri de Saïda.

Nous tenons aussi à remercier sans exception tous les enseignants de l'université Dr. Moulay taïer département de Biologie, et surtout ceux de notre spécialité Biochimie.

Dédicace

Louange à Dieu, avec la grâce de qui de bonnes actions sont accomplies, et que la prière et la paix soient sur le maître des messagers et des prophètes, notre maître Muhammad, ainsi que sur toute sa famille et ses compagnons.

Quant à après :

À mes parents :

À ma mère adorée : **OTMANI Fatiha**

À mon cher père : **OTMANI Bensakran** Je voue mes salutations les plus chaleureuses, à celui qui a exaucé tous mes besoins , à celui qui m'a élevé et bien élevé. Et mon amour et mon appréciation éternels pour les sacrifices que vous avez tous les deux faits pour facturer mon éducation et mon bien-être. Ce travail, qui est très humble devant vos innombrables sacrifices. Que Dieu vous accorde santé, bien-être et bonheur. Que Dieu vous bénisse dans votre vie et que Dieu vous bénisse dans la mienne. Si dieu le veut.

A mes frères:

A mon frère **OTMANI Mhammed**, et à ma soeur **OTMANI Nihad**, je vous offre mes salutations et salutations, et je vous souhaite succès et bonheur, que Dieu vous accorde le succès dans ce que vous aimez et dont vous êtes satisfait. Si dieu le veut.

À mes amis:

nadjet, houda, sabah, rquaya ,setti et tous. Je dédie mes salutations et salutations à mes amis les plus chers qui m'ont accompagné dans ma vie depuis l'enfance jusqu'à maintenant, et à tous ceux qui avaient une place dans ma vie et mon cœur. J'ai passé mes meilleurs jours avec vous, et la vie universitaire n'aurait pas été meilleure qu'elle ne l'est sans vous. Je vous souhaite succès et bonheur.

A mes juges:

Je vous adresse mes sincères remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et pour les enseignements que vous nous avez dispensé durant ces années.

Veuillez trouver dans cet ouvrage le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A mon encadreur :

mon cher professeur **madame dahani**. Je suis fier d'avoir terminé cette mémoire sous votre direction, mon cher professeur, je vous souhaite encore plus de succès. Vous avez tout le respect et l'appréciation.

À ma binôme : **Nadjét Allou:**

Heureux de vous avoir choisi comme partenaire dans ce travail, j'ai apprécié chaque instant de travailler avec vous cette mémoire.

À moi-même:

Je suis fier de ce que je suis maintenant et fier de ce que j'ai accompli jusqu'à présent, et j'espère que ce travail sera un bon début pour d'autres succès, si Dieu le veut.

OTMANI Zouaouia

Dédicace

*Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU
De m'avoir donné la force et le courage de mener
à bien ce modeste travail.*

*avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma
remise de diplôme et ma joie à mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma
joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié, maman
BENTOUIS*

*Celui qui m'a fait une femme, ma source de vie, d'amour et d'affection à mon support qui
était toujours à mes cotés pour me soutenir et m'encourager, à mon roi papa **TAMDI***

*À mes chers frères : **Mohammed, Ahmed***

*Merci pour vos soutiens moral, vos confiances et vos conseils précieux, qui m'ont aidé dans
les moments difficiles.*

*À mes Sœurs : **Rekja, Fatiha, Houda, Israa, Oum el khir**, pour tous ce que nous avons
partagés et partagerons encore. Merci pour votre soutien de tous les jours, je vous aime.*

À tout les membres de ma grande famille, mes tantes et mes cousines

*Enfin, je remercie mes amis **Sétti, Miyassa, hadil, Sabah, Faima zohra** qui ont toujours été
là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande
aide.*

*À mon encadrant Mme **HOUAMRIA Moufida***

*Sans oublier mon binôme **zouaouia** pour son soutien moral sa patience et sa compréhension
tout au long de ce projet*

À tous mes collègues de promotion de master 2 Biochimie

À tout ce qui ont participé à ma réussite et à tous qui m'aiment.

Allou Nadjét

Liste des abréviations

MO :	Moelle Osseuse
GMP :	Progéniteurs Granulocytaire Monocytaire
EMP :	Progéniteurs Erythro-Myéloïdes
BFU :	Burst Forming Unit
CSH :	Cellule Souche Hématopoïétique
ADN :	Acide DésoxyriboNucléique
EPO :	Erythropoïétine
IL-6 :	Interleukine 6
IL-7 :	Interleukine 7
IL-4 :	Interleukine 4
IL-1 :	Interleukine 1
IL-3 :	Interleukine 3
NFS :	Numération-Formule Sanguine
TPO :	Thrombopoïétine
IWCLL :	International Workshop on CLL
G-SCF :	Granulocyte Colony-Stimulating Factor
GM-CSF :	Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
FAB :	Franco-Américano-britannique
SCF :	Stem Cell Factor
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
LA :	Leucémie Aiguë
LAM :	Leucémie Aiguë Myéloïde
LAL :	Leucémie Aiguë Lymphoïde
LC :	Leucémie Chronique
LLC :	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMC :	Leucémie Myéloïde Chronique
NK :	Natural killer
CD :	Cluster of Differentiation
BCR-ABL :	Breakpoint Cluster Region ABeLson
HTLV-1 :	virus T-lymphotrope humain de type 1
EBV :	Virus <i>Epstein-Barr</i>

P53 :	Protéine 53
ATP :	Adénosine TriPhosphate
BCR :	B-Cell Receptor
ITK :	Inhibiteurs de Tyrosine Kinase
PH :	Le potentiel hydrogène
Kg :	Kilogramme
ML :	Millilitre
°C :	Degré Celsius
CSHP :	Cellule Souche Hématopoïétiques Pluripotent
PCLs :	Progéniteurs Communs de Cellules Lymphoïdes.
PCMs :	Progéniteurs Communs de Cellules Myéloïde
GMP :	Progéniteurs Granulocytaire Monocytaire
EMP :	Progéniteurs érythroïdes,
BFU :	Burst Forming Unit
Egil :	European Group for the Immunological characterisation of Leukemia.
Tab :	Tableau.
Fig:	Figure.
DCD :	Décédé
NDC :	Non Décédé.

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification internationale FAB (Franco-Américano-britannique).....	19
Tableau 02 : Distribution des patients selon le sexe.....	30
Tableau 03: Distribution des patients selon l'âge.....	32
Tableau 04 : Distribution des cas selon le type de leucémie.....	34
Tableau 05 : Répartition de la leucémie selon le sexe.....	36
Tableau 06 : Répartition de la leucémie myéloïde chronique selon l'âge.....	38
Tableau 07 : Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'âge.....	40
Tableau 08 : Répartition de la leucémie aigüe selon l'âge.....	42
Tableau 09 : Répartition de la leucémie aigue myéloïde selon l'âge.....	44
Tableau 10 : Répartition de la leucémie aigüe lymphoïde selon l'âge.....	46
Tableau 11 : Taux de prévalence annuelle des leucémies 2017-2022.....	48
Tableau 12 : Taux de prévalence annuelle de leucémie myéloïde chronique 2017-2022.....	50
Tableau 13 : Taux de mortalité.....	52

Liste des figures

Figure 1 : Les cellules sanguines et leurs composantes.....	4
Figure 2 : Développement des cellules sanguines.....	6
Figure3 : Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique.....	7
Figure 4 : Représentation schématique des principales étapes cibles des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse.....	11
Figure 5 : Représente la différence entre le sang normale et le sang contient la leucémie.....	13
Figure 6 : Quatre grands types de leucémies.....	18
Figure 7: Différents types des leucémies aiguës.....	20
Figure 8 : Distribution des patients selon le sexe.	30
Figure 9 : Distribution des patients selon l'âge.	32
Figure 10 : Distribution des cas selon le type de leucémie.	34
Figure 11 : Répartition de type de la leucémie selon le sexe.....	36
Figure 12: Répartition de la leucémie myéloïde chronique selon l'âge.....	38
Figure 13 : Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'âge.	40
Figure 14 : Répartition de la leucémie aigüe selon l'âge.....	42
Figure 15 : Répartition de la leucémie aigüe myéloïde selon l'âge.....	44
Figure 16 : Répartition de la leucémie aigüe lymphoïde selon l'âge.	46
Figure 17 : Taux de prévalence annuelle de leucémie 2017-2022.....	48
Figure 18 : Taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique 2017-2022.....	50
Figure 19 : Taux de mortalité.	52

Résumé

La leucémie est l'une des maladies qui menacent la vie des enfants comme des adultes, et malgré les méthodes de traitement modernes, on en constate une large diffusion au niveau locale et mondiale. Par conséquent, la sensibilisation et le diagnostic restent des facteurs importants pour détecter cette maladie et réduire sa gravité et sa propagation excessive.

Notre étude consacrée aux aspects épidémiologiques de la leucémie, est rétrospective sur 2192 cas des malades diagnostiqués au service de l'hématologie de l'hôpital « Ahmed Medeghri » de la région de Saïda pendant 6 ans de 2017 à 2022. Durant cette période, la leucémie a connu une régression remarquable de leur taux de prévalence annuel en passant de 475 cas soit 21,67% en 2018 à 227 cas soit 10,35% en 2022. Les hommes sont les plus atteints que les femmes avec un sex-ratio (H/F) de 1,16. Notre résultat a montré que la tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre [63-74] avec un pourcentage de 28,14% suivie de 23,67% pour l'âge entre [52-63 ans]. Sur la totalité des cas étudiés, (LMC) est la plus fréquente avec un pourcentage de 53,42% suivie par (LLC) par 15,92% ; la leucémie aiguë lymphoïde (LLA) est la moins fréquente soit 5,15%. On a enregistré également que Les leucémies chroniques sont plus fréquentes chez les personnes âgées et de moyen âge plus de 41 ans, contrairement aux leucémies aiguës qui sont fréquentes chez les adultes à partir de 19 ans.

Mots clés : Leucémie, étude épidémiologique rétrospective, sexe, âge, région Saïda.

Abstract

Leukemia is one of the life-threatening diseases of both children and adults, and despite modern treatment methods, it is widely spread locally and globally. Therefore, awareness and diagnosis remain important factors in detecting this disease and reducing its severity and excessive spread.

Our study dedicated to the epidemiological aspects of leukaemia, is retrospective on 2192 cases of patients diagnosed in the department of haematology of the hospital «Ahmed Medeghri» of the region of Saida for 6 years from 2017 to 2022. During this period, leukemia experienced a remarkable decline in its annual prevalence rate from 475 cases, or 21.67% in 2018, to 227 cases, or 10.35% in 2022. Men are most affected than women with a sex ratio (H/F) of 1.16. Our result showed that the age group most affected is the one between [63-74] with a percentage of 28.14% followed by 23.67% for the age between [52-63]. Of all cases studied, (CML) is the most common with 53.42% followed by (CLL) by 15.92%; acute lymphoid leukemia (ALL) is the least common at 5.15%. Chronic leukemia has also been reported to be more common in older and middle-aged people over the age of 41, in contrast to acute leukemia, which is common in adults aged 19 and over.

Key words: leukaemia, retrospective epidemiological study, sex, age, Saida region.

ملخص

سرطان الدم هو أحد الأمراض التي تهدد حياة الأطفال والبالغين على حد سواء، وعلى الرغم من طرق العلاج الحديثة، إلا أنه ينتشر على نطاق واسع محليًا وعالميًا. لذلك، يظل الوعي والتشخيص عاملين مهمين في اكتشاف هذا المرض وتقليل شدته وانتشاره المفرط.

دراستنا المخصصة للجوانب الوبائية لسرطان الدم، هي بأثر رجعي على 2192 حالة لمرضى تم تشخيصهم في قسم أمراض الدم بمستشفى «أحمد مدغري» بمنطقة سعيذة لمدة 6 سنوات من 2017 إلى 2022. خلال هذه الفترة، شهد سرطان الدم انخفاضًا ملحوظًا في معدل انتشاره السنوي من 475 حالة، أو 21.67٪ في عام 2018، إلى 227 حالة، أو 10.35٪ في عام 2022. الرجال هم الأكثر تضررًا من النساء مع نسبة الجنس (H/F) من 1.16. أظهرت نتائجنا أن الفئة العمرية الأكثر تضررًا هي الفئة العمرية بين [63-74] بنسبة 28.14٪ تليها 23.67٪ بالنسبة للعمر بين [52-63]. من بين جميع الحالات التي تمت دراستها، (CML) هي الأكثر شيوعًا بنسبة 53.42٪ تليها (CLL) بنسبة 15.92٪ ؛ ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد (ALL) هو الأقل شيوعًا بنسبة 5.15٪. كما تم الإبلاغ عن أن سرطان الدم المزمن أكثر شيوعًا لدى كبار السن ومتوسطي العمر الذين تزيد أعمارهم عن 41 عامًا، على عكس سرطان الدم الحاد، وهو أمر شائع لدى البالغين الذين تبلغ أعمارهم 19 عامًا أو أكثر.

الكلمات المفتاحية : ابيضاض الدم ، دراسة وبائية بأثر رجعي ، الجنس ، العمر ، منطقة سعيذة.

Tables des matières

Introduction	1
--------------------	---

Chapitre I : Le sang

I. Le sang.....	4
I.1 Définition.....	4
I.2 La moelle osseuse.....	5
I.3 L'hématopoïèse.....	7
I.3.1 Définition	7
I.3.2 Localisation de l'hématopoïèse.....	8
I.3.3 Régulation de l'hématopoïèse.....	8
I.3.3.1 Le microenvironnement médullaire.....	9
I.3.3.2 Les vitamines et oligoéléments.....	9
I.3.3.3 Les facteurs de croissance.....	9

Chapitre II : La leucémie

II. la leucémie.....	13
II.1 Définition des leucémies	13
II.2 Epidémiologie des leucémies.....	14
II.2.1 Dan le monde.....	14
II.2.2 En Algérie	14
II.3 Facteurs du risque de la leucémie.....	14
II.4 Diagnostic de la leucémie.....	16
II.4.1 L'hémogramme	16
II.4.2 Frottis sanguin	16
II.4.3 Myélogramme	16
II.4.4 Immunophénotypage	16
II.4.5 Examen cytogénétique.....	17
II.5 Classification des leucémies.....	17
II.5.1 Classification OMS	17
II.5.2 Classification FAB	18
II.5.3 Classification Egil.....	19
II.5.4 Classification Rai et Binet	19

II.6 Les leucémies aiguës (LA)	20
II.6.1 Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	20
II.6.1.1 Définition	20
II.6.2 Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	21
II.6.2.1 Définition.....	21
II.7 Les leucémies chroniques.....	21
II.7.1 Leucémie lymphoïde chronique	21
II.7.1.1 Définition.....	21
II.7.2 Leucémie myéloïde chronique	22
II.7.2.1 Définition.....	22
II.8 Traitement des leucémies.....	22
II.8.1 Principes du traitement du LLC.....	22
II.8.2 Principes du traitement du LMC.....	23
II.8.3 Principes du traitement du LAL.....	24
II.8.4 Principes du traitement du LAM	25

Partie pratique :

Méthodologie

1. But du travail.....	28
2. Population d'étude	28
3. Type de l'étude.....	28
4. Recueils des données	28

Résultats et discussion

Résultats et Discussion.....	30
I. Analyse de l'aspect socio démographique.....	30
I.1 Distribution selon le sexe.....	30
I.2 Distribution selon l'âge	32
II. Distribution des cas selon le type de leucémie.....	34
III. Répartition de type de leucémie selon le sexe.....	36
IV. Répartition de type de leucémie selon l'âge.....	38
IV.1. Répartition de leucémie myéloïde chronique selon l'âge.....	38
IV.2. Répartition de leucémie lymphoïde chronique selon l'âge.....	40
IV.3. Répartition de leucémie aiguë selon l'âge.....	42

IV.4. Répartition de leucémie aigüe myéloïde selon l'âge.....	44
IV.5. Répartition de leucémie aigüe lymphoïde selon l'âge.....	46
V. Taux de prévalence annuelle des leucémies de 2017 à 2022.....	48
V.1.Taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique de 2017-2022..	50
VI. Taux de mortalité	52
Conclusion.....	55
Références bibliographiques.....	57



Introduction

Introduction

L'hémopathie est l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes, caractérisés par la présence des cellules malignes dans le sang, un ganglion et la moelle osseuse, elles touchent l'adulte comme l'enfant et peuvent engendrer des maladies très graves. Elles résultent d'une prolifération des cellules sanguines matures qui sont responsables d'hémopathies à évolution lente ou chronique, ou immatures en entraînant des hémopathies à évolution rapide ou aiguë (**Bousquet M, 2008**)

L'apparition de la leucémie peut être aiguë (apparition soudaine) ou chronique (apparition lente). Dans la leucémie aiguë, les cellules cancéreuses se multiplient rapidement. Dans la leucémie chronique, la maladie progresse lentement et les premiers symptômes peuvent être très légers. Les leucémies sont également classées en fonction du type de cellules qui sont touchées. Les leucémies impliquant des cellules myéloïdes sont appelées leucémies myéloïdes ou myélogènes. Les cellules myéloïdes sont des cellules sanguines immatures qui deviennent normalement des granulocytes ou des monocytes. La leucémie impliquant des lymphocytes est appelée leucémie lymphocytaire. (**Beghil, K et al, 2022**). Il existe quatre principaux types de leucémie : LAL, LAM, LMC et LLC.

Les statistiques indiquent que 362 808 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués en 2020 entre l'Afrique, l'Asie, et l'Europe, représentant 76,4% du total des cas dans le monde. L'Afrique occupe la troisième place avec le taux d'incidence le plus bas estimé à 9% du nombre total des cas, avec un total de 32 138 cas, 17 841 cas pour les hommes et 14 297 pour les femmes. Nous notons que les régions de l'Afrique de l'Est et du Nord enregistrent des valeurs égales de 10 747 et 10 794 cas respectivement, suivies de l'Afrique de l'Ouest 5 967 cas, puis de l'Afrique du Sud et centrale, qui ont enregistré deux valeurs similaires, estimées à 2027 et 2603. (**Leknouche S, Djeziri D. 2020**). Cependant en Algérie représente 1683 cas en 2020. La leucémie a causé la mort de 1115 cas en même année (**Globacon 2020**).

Dans la majorité des cas, la cause de la leucémie reste inconnue, mais des facteurs étiologiques peuvent favoriser le développement de la maladie : des facteurs liés au mode de vie par la consommation élevée d'alcool, le tabagisme, la mauvaise alimentation, le manque d'exercice physique, des facteurs physiques (exposition aux radiations, l'explosion atomique),

des facteurs génétiques et des facteurs chimiques (respire du benzène et d'autres personnes peuvent être en contact avec du formaldéhyde au travail).

C'est dans cette perspective que nous avons voulu conduire ce travail qui a pour but de préciser les aspects épidémiologiques des leucémies recrutées au niveau de service d'Hématologie de l'Hôpital Ahmed Medaghri de la wilaya de Saida, Notre étude a trois objectifs spécifiques :

- Déterminer l'incidence des leucémies en fonction de l'âge et de sexe et le type de leucémie le plus fréquent.
- Déterminer la prévalence des leucémies rencontrées dans le service d'hématologie de l'Hôpital Ahmed Medaghri de la wilaya de Saida de l'année 2017 à 2022.
- Déterminer le taux de mortalité sur une période de 6 ans.

Chapitre I :
Le Sang

I. Le sang

I.1 Définition

C'est un tissu vital sous forme d'un liquide visqueux plus épais et plus dense que l'eau, de couleur rouge, circule dans les vaisseaux, le volume de ce tissu est compris entre 5- 6 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. 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 ; il achemine l'oxygène absorbé par les poumons et les nutriments absorbés par le tractus gastro-intestinal vers les cellules, où ils seront soumis au métabolisme cellulaire. Il transporte également les déchets que produit le métabolisme cellulaire vers les poumons, la peau, le foie et les reins, mais aussi les hormones, les anticorps et d'autres substances (Paubel P et al, 1999 ; Brunner et Suddarth, 2006).

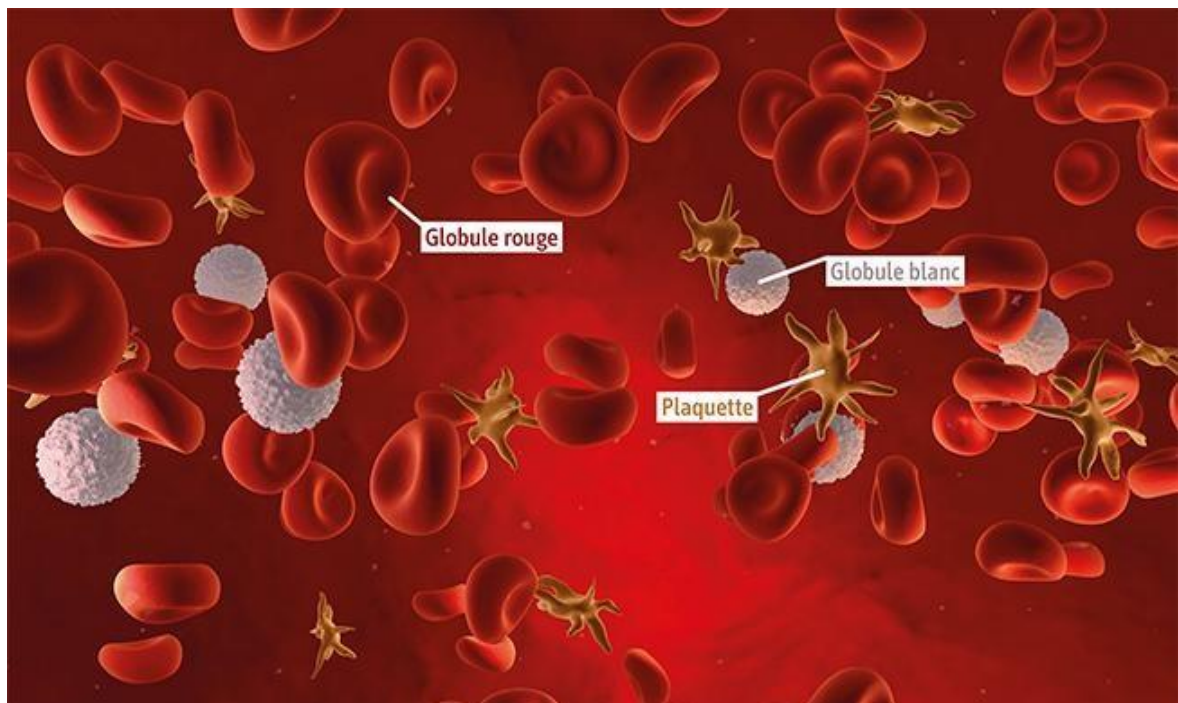


Figure 1 : Les cellules sanguines et leurs composantes.

I.2 La moelle osseuse

La moelle osseuse (MO) est une substance qui se trouve à l'intérieur des os. C'est un organe ayant un poids compris entre 1,6 kg et 3 kg chez l'adulte. Une partie de la MO, dite moelle rouge ou tissu hématopoïétique, produit les différentes cellules du sang à partir des cellules souches hématopoïétiques qui la constituent. Ce processus est appelé hématopoïèse. Chez l'adulte, cette moelle rouge est essentiellement située dans les os courts et plats comme ceux de la colonne vertébrale, du crâne, des côtes, du sternum et du bassin **(Belgacem N, Boucif S. 2021)**.

La MO comprend un tissu spécialisé exerçant plusieurs fonctions, dont la principale fonction est l'hématopoïèse qui consiste à la formation des trois types de cellules sanguines (les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes)

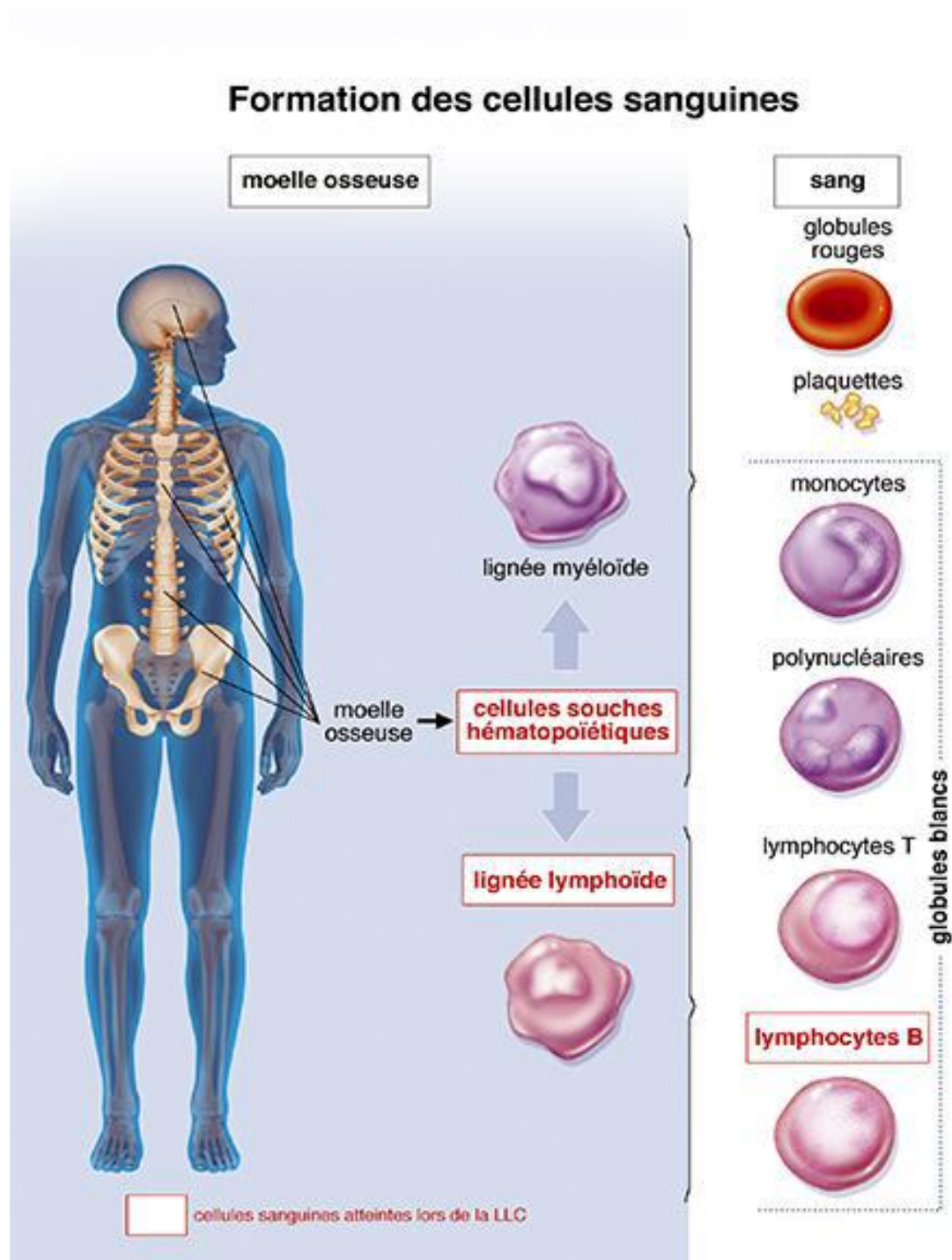


Figure 2 : Développement des cellules sanguines (Institut National du cancer, 2019).

I.3 L'hématopoïèse

I.3.1 Définition

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes de prolifération et de différenciation qui conduisent à la production continue et régulée des différents types de cellules sanguines : les globules rouges (érythrocytes), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes (Thrombocytes). L'hématopoïèse comporte 4 compartiments cellulaires : les cellules souches hématopoïétiques pluripotentes (CSHP), les progéniteurs, les précurseurs et les cellules matures. Les CSH sont des cellules capables d'autorenouveaulement et de différenciation en cellules de toutes les lignées hématopoïétiques (Cheung A et al, 2006). En se divisant, la CSHP conduit à la formation de progéniteurs communs de cellules Lymphoïdes (PCLs) et de progéniteurs communs de cellules myéloïdes (PCMs). La différenciation et maturation des PCLs conduit à la production des différents types de cellules lymphoïdes, à savoir les lymphocytes B et T et les *natural killers* (NK), et des granulocytes/monocytes, les plaquettes et les érythrocytes dans le cas des PCMs (Fig. 3) (Fey MF, 2007).

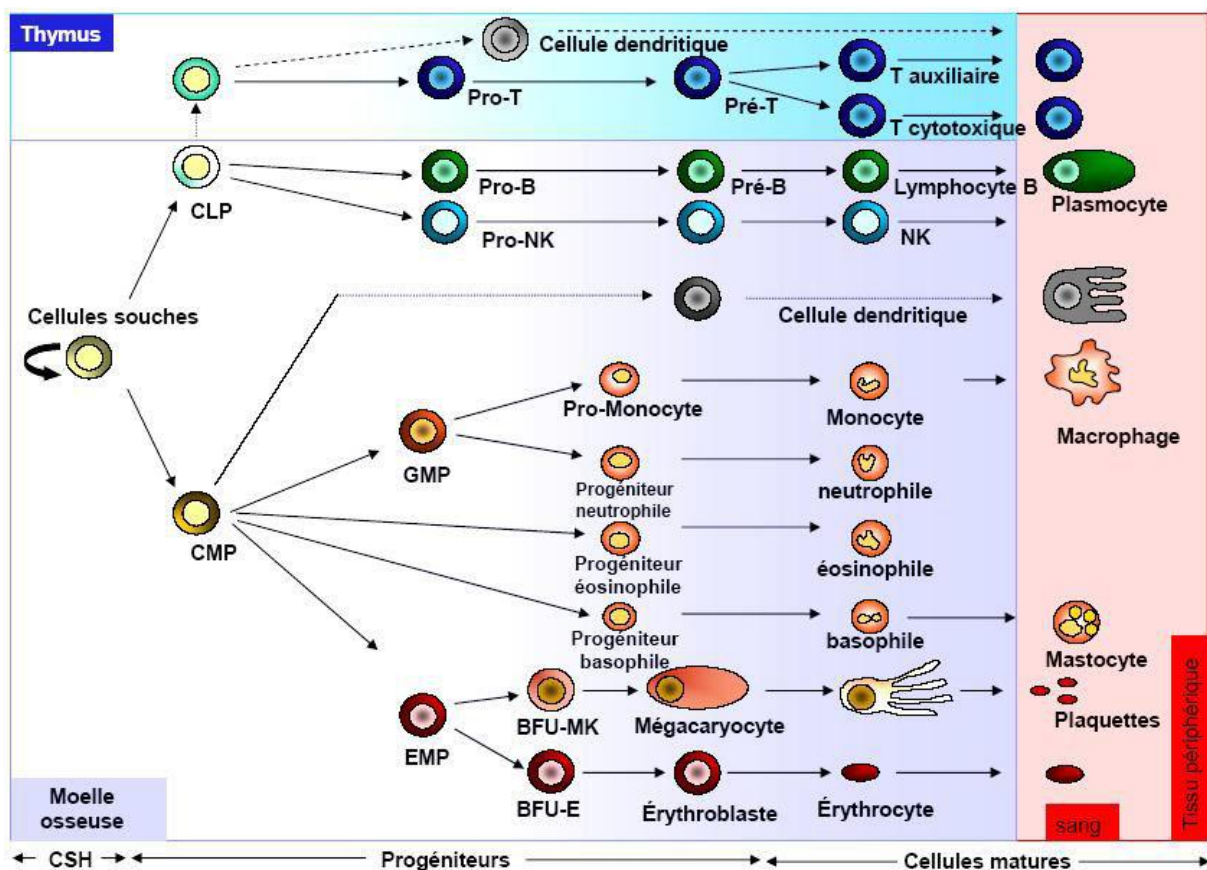


Figure 3: Représentation schématique des différents compartiments du système hématopoïétique (Lacombe C. 2005 – 2006). GMP : progéniteurs granulocytaire monocyttaire, EMP : progéniteurs érythroïdes, BFU : Burst Forming Unit.

I.3.2 Localisation de l'hématopoïèse

Au cours de la vie embryonnaire, fœtale et adulte, l'hématopoïèse s'effectue dans différents sites et passe par plusieurs stades :

- a. **stade primitif mésodermique (hématopoïèse vitelline)** : il apparaît au seizième jour dans la paroi du sac vitellin, diminue dès la cinquième semaine et disparaît à la neuvième semaine.
- b. **stade hépatosplénique** : il se déroule du deuxième au huitième mois de la vie intra utérine.

L'hématopoïèse hépatique commence à la fin de la cinquième semaine du développement (orientation des précurseurs vers l'érythropoïèse), après le troisième mois, l'hématopoïèse est complète. Par ailleurs, la rate est le siège d'une hématopoïèse du troisième au sixième mois.

- c. **stade médullaire** : à partir de la quinzième semaine, la MO prend le relais du foie et devient hématopoïétique. Toutes les lignées myéloïdes et lymphoïdes sont identifiables dès la vingtième semaine et la production médullaire est presque dominante à la fin du septième mois (**Macé B, 2008**).

I.3.3 Régulation de l'hématopoïèse

Pour assurer leur survie, leur différenciation, leur multiplication, leur maturation et donc une hématopoïèse efficace, les CSH ont besoin d'un microenvironnement médullaire spécifique, de vitamines et d'oligoéléments comme les vitamines B9 et B12 mais surtout de facteurs de croissance spécifiques (**Marieb E, 2008**). Les cellules souches de la moelle constituent la base indispensable à une hématopoïèse efficace. Trois éléments jouent également un rôle important pour obtenir une hématopoïèse correcte et régulée: le microenvironnement médullaire, certaines vitamines et oligoéléments, les facteurs de croissance (**Pommier Y, Kohn K, 2003**).

I.3.3.1 Le microenvironnement médullaire

Il participe à l'organisation générale de la moelle. Il donne aux cellules souches les conditions anatomiques et intercellulaires satisfaisantes pour assurer l'hématopoïèse. Le stroma médullaire est formé de différents types de cellules: fibroblastes, cellules endothéliales, macrophages, cellules épithéliales et adipocytes. Ces cellules du stroma sont organisées au sein des logettes hématopoïétiques. Elles sécrètent des matrices extracellulaires et des facteurs de croissance. Les matrices extracellulaires permettent l'adhésion des cellules souches en particulier grâce au collagène (**Pommier Y, Kohn K. 2003**).

I.3.3.2 Les vitamines et oligoéléments

Ce sont des éléments indispensables à l'hématopoïèse: certains agissent sur l'ensemble des lignées cellulaires. C'est le cas de la vitamine B12 et de l'acide folique qui sont nécessaires à la synthèse de l'ADN et donc à la division cellulaire. Ces vitamines sont dites anti mégaloblastiques. Leur déficit entraîne des anomalies de formation dans toutes les lignées. D'autres sont nécessaires à la fabrication de protéines spécifiques de lignées. C'est le cas du fer, indispensable à l'érythropoïèse pour la synthèse de l'hémoglobine (**Pommier Y, Kohn K. 2003**).

I.3.3.3 Les facteurs de croissance

L'étude des cellules souches par culture de moelle in vitro a montré la nécessité de facteurs de croissance hématopoïétique pour la survie, la différenciation, la multiplication et la maturation des cellules hématopoïétiques. Le 1^{er} facteur connu a été l'érythropoïétine (EPO) et de nombreux autres facteurs ont été découverts, clonés et synthétisés. Leur rôle exact dans l'hématopoïèse est de mieux en mieux défini et permettent de grands espoirs dans le traitement des maladies de l'hématopoïèse et certains sont déjà utilisés en thérapeutique. Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont des glycoprotéines de poids moléculaire entre 300-4000 daltons et agissent comme des hormones hématopoïétiques. Cependant, à l'exception de l'EPO, ils sont synthétisés par un grand nombre de cellules présentes dans divers organes (cellules endothéliales, fibroblastes, monocytes, macrophages et lymphocytes). Ils portent le nom de cytokines, de lymphokines et d'interleukines (IL). Ces cytokines reconnaissent leurs cellules cibles par l'intermédiaire de récepteurs membranaires spécifiques appelés « clusters de différenciation » « CD ». L'action régulatrice se fait par voie endocrine (humorale), paracrine (par contiguïté) et autocrine (par sécrétion ou directement en

intracellulaire). On distingue schématiquement 3 types de facteurs de croissance selon leur lieu d'action au cours de l'hématopoïèse (**Liesner RJ et Goldstone AH, 2001**) :

- a. **Les facteurs multipotents**, principalement l'IL3 ou SCF et le GM-CSF qui agissent sur les cellules souches les plus immatures, les progéniteurs les plus différenciés voire sur les cellules les plus matures (**Marieb E, 2008**).
- b. **Les facteurs de promotion** comme l'IL1, l'IL4, l'IL6 et LIF (Leukemia inhibitory factor) potentialisent l'effet des CSF. Ils augmentent le nombre de cellules souches en cycle cellulaire (facteur de prolifération et de différenciation) et sensibilisent les cellules souches totipotentes à l'action des autres facteurs de croissance (**Cumano A et Godin I, 2005**).
- c. **Les facteurs restreints** agissent sur les cellules souches engagées, favorisent la multiplication cellulaire et la maturation des précurseurs. Ce sont principalement : le G-CSF, le M-CSF, IL5 et IL4 stimulent les LT et les macrophages, IL6 méga, EPO, TPO thrombopoïétine, L'IL2 active les lymphocytes T après s'être fixée sur son récepteur spécifique le CD25. Elle stimule les lymphocytes NK et les LB (**Weinberg O et al., 2009**).

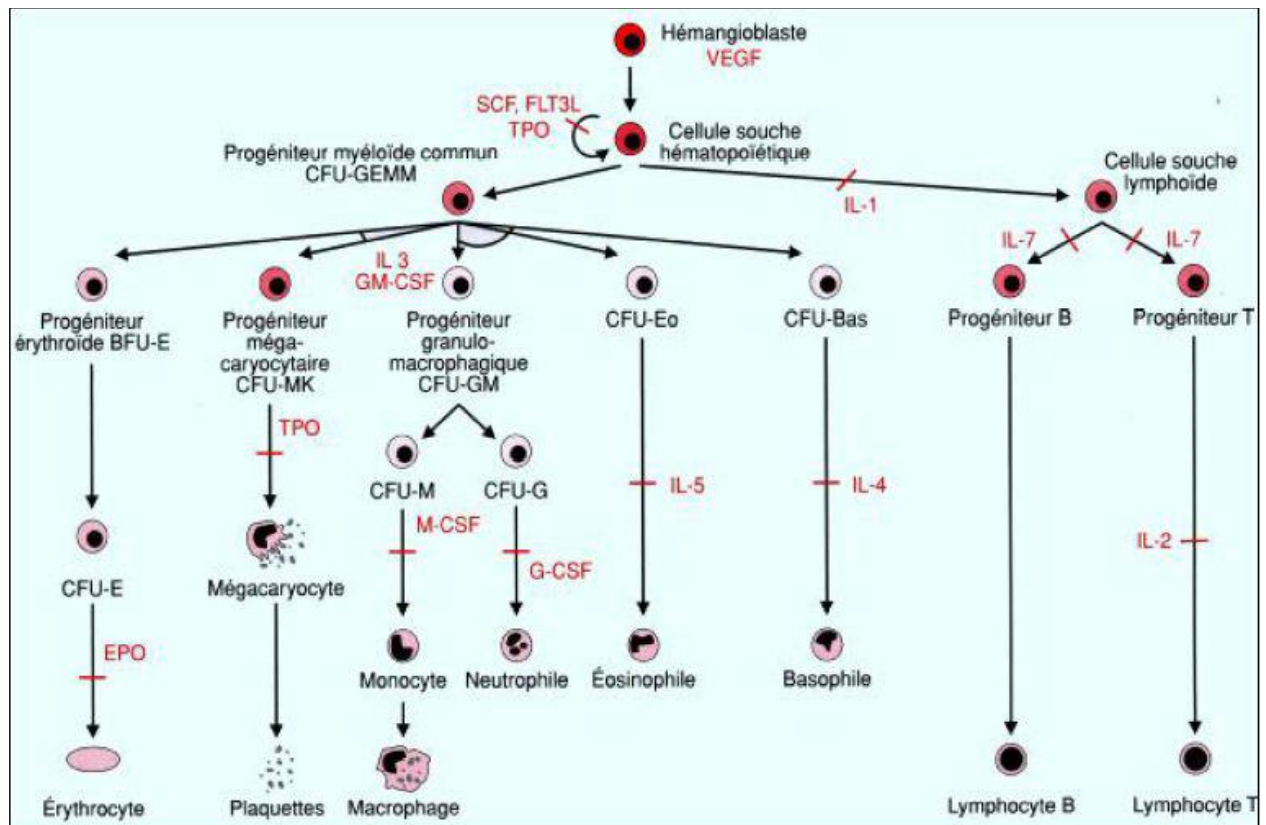
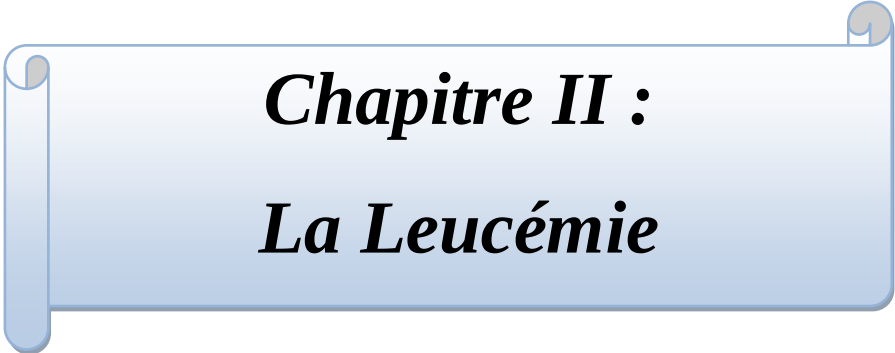


Figure 4 : Représentation schématique des principales étapes cibles des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse (**Lacombe C.2006**). VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, EPO : Erythropoïétine, TPO : Thyroperoxydase, CFU : Unité Formant Colonie



Chapitre II :

La Leucémie

II. La leucémie

II.1 Définition des leucémies

Les cellules souches du sang, en se développant, deviennent des cellules blastiques (blastes), qui sont des cellules sanguines immatures. Dans le cas de la leucémie, il y a une surproduction de cellules balistiques (**fig.5**). Ces dernières se développent anormalement et ne deviennent pas des cellules sanguines matures. Avec le temps, les cellules blastiques prennent la place des cellules sanguines normales, les empêchant ainsi d'accomplir leurs tâches. Il existe de nombreux types différents de leucémies. Elles sont d'abord classées selon le type de cellule souche du sang à partir duquel elles se développent. La leucémie lymphoïde (aussi appelée leucémie lymphoblastique) prend naissance dans les cellules souches lymphoïdes anormales. La leucémie myéloïde (aussi appelée leucémie myéloblastique) provient des cellules souches myéloïdes anormales (**Lanz S, 2011**). Les types de leucémies sont ensuite subdivisés en fonction de la rapidité à laquelle la maladie se développe et évolue. La leucémie aiguë débute de manière soudaine et se développe en quelques jours ou quelques semaines, alors que la leucémie chronique se développe lentement au fil des mois ou même des années. Les 4 types principaux de leucémies sont (**LAL**), (**LAM**), (**LLC**) et (**LMC**) (**Vardiman GWet al., 2009**).

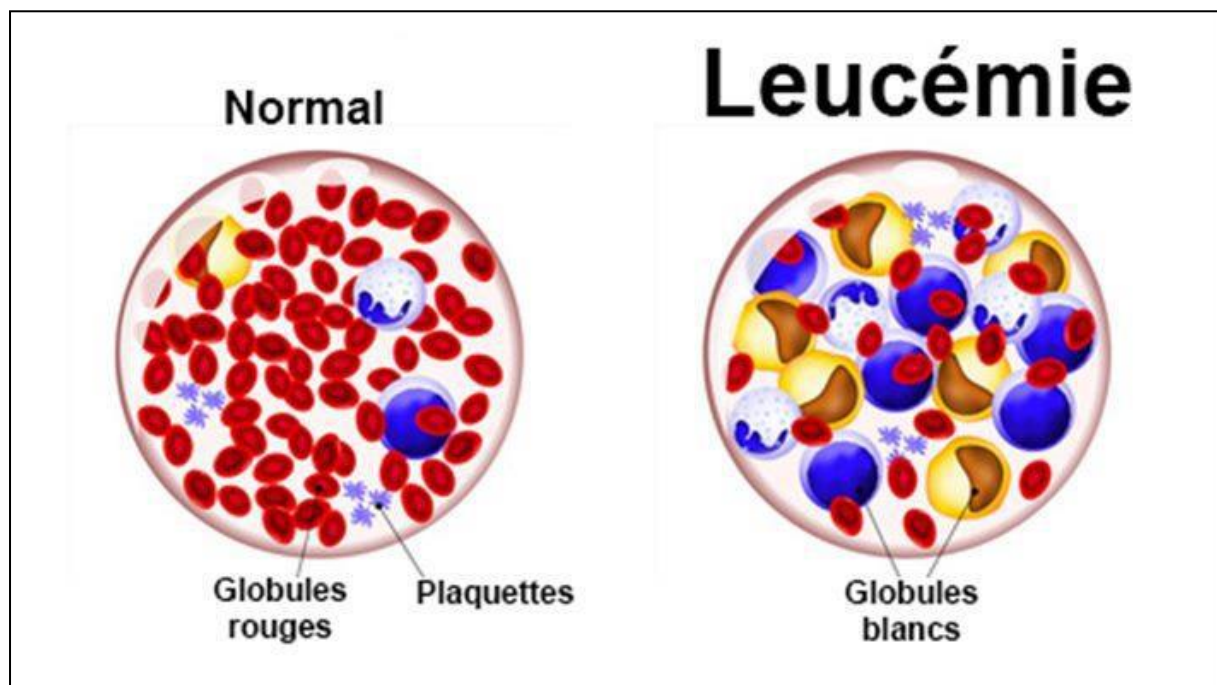


Figure 5: Représente la différence entre le sang normale et le sang qui contient la leucémie (**Amitay EL, Keinan-Bouker L 2015**).

II.2 Epidémiologie des leucémies

II.2.1 Dans le monde

La leucémie représente 3% de l'ensemble de tous les cancers, elle représente environ 195 000 décès dans le monde chaque année. L'incidence de ce cancer est plus élevée aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ces taux sont généralement plus de deux fois inférieures dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie. On estime qu'il y aura 4000 nouveaux cas au Canada et 32 810 aux États-Unis et que plus de la moitié vont en décéder. De plus, les hommes seraient plus fréquemment touchés que les femmes. Ce cancer est toutefois plus important chez les enfants puisqu'il représente 26 % des cas de cancer et est la deuxième cause de mortalité après les accidents. Cependant, une réduction importante de ce taux de mortalité, en particulier chez les enfants, est observée depuis les années 1960 grâce aux nombreux progrès pharmaceutiques. **(Canada, 2013).**

II.2.2 En Algérie

L'incidence de la leucémie en Algérie représente 1683 cas en 2020. La Leucémie a causé la mort de 1115 cas en même année. **(Globacon 2020).**

II.3 Facteurs du risque de la leucémie

Dans la majorité des cas, la cause de la leucémie reste inconnue, mais des facteurs étiologiques peuvent favoriser le développement de la maladie :

a. Facteur physiques :

- Exposition aux radiations ionisantes, rayons X et à des substances radioactives naturelles (minerais...) ou artificielles (générateurs de rayons X).
- Extraction, traitement et transport de minerais ou des déchets radioactifs en secteur nucléaire.
- Préparation de substances radioactives, de produits chimiques ou pharmaceutiques radioactifs.
- L'explosion atomique et les manipulations directes de radioéléments.

- Fabrication, maintenance et utilisation d'appareils de radiodiagnostic et de radiothérapie.
- Mesures des substances radioactives et des rayons X qui sont utilisés pour l'enseignement et la recherche (dans les laboratoires de physique et chimie) (**Brugère J et al, 2006**).

b. Facteurs génétiques :

Ces anomalies génétiques acquises sont généralement les trois mécanismes principaux de la transformation maligne qui sont identifiées à partir d'anomalies chromosomique :

-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 (**Bousquet M, 2008**).

c. Facteurs chimiques

La responsabilité du benzène dans les leucémies a été clairement établie sur des arguments expérimentaux et épidémiologiques. Le rôle des solvants organiques autres que le benzène dans la LAL, comme le trichloréthylène, a été largement étudié (**Bennet, 2003**). Plusieurs études ont montré une faible corrélation entre les pesticides (y compris les insecticides, herbicides et fongicides) et LAL par rapport à d'autres tumeurs malignes hématopoïétiques. Cependant, certaines études récentes ont suggéré un lien plus fort entre l'exposition de la mère lors de son travail aux pesticides durant la grossesse et la leucémie chez l'enfant (**Chen Y et al. 2005**).

c. Agents infectieux

Le rôle des agents infectieux a très souvent été évoqué et parfois confirmé dans l'apparition des hémopathies malignes d'origine lymphoïde. Les agents infectieux responsables sont très divers mais on peut les regrouper en deux catégories selon leur mécanisme d'action : ceux qui sont responsables d'une activation lymphocytaire par le biais du récepteur à l'antigène et ceux qui contournent ce récepteur pour activer des mécanismes intrinsèques au lymphocyte. Parmi les premiers, on retrouve des bactéries comme *Helicobacter pylori* ou des virus comme le virus de l'hépatite C. Dans la seconde catégorie, il

s'agit exclusivement de virus comme le HTLV-1 et l'EBV qui s'intègrent dans la cellule et qui se répliquent avec elle (**Baldi I et al, 2008**).

II.4 Diagnostic de la leucémie

Une série d'examens s'impose pour poser le diagnostic le plus exact possible qui repose sur l'analyse du sang et de la moelle.

II.4.1 L'hémogramme

L'hémogramme est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Ce type de diagnostique permet aux spécialistes de détecter les anomalies de l'un des composants du sang tels qu'une simple prise du sang suffit pour cet examen qui consiste à compter le nombre et à observer la forme des cellules sanguines. En présence d'une leucémie, certaines valeurs peuvent varier fortement comme le nombre élevé de globules blancs qui représente une signe caractéristique d'une leucémie, en revanche de la leucémie aiguë qui se traduit par une diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes, et parfois même le nombre de globules blancs (**Broccard N et Durrer A, 2005; Harald T 2006**).

II.4.2 Frottis sanguin

L'examen d'un frottis sanguin permet d'établir le premier type des cellules qui ont une origine leucémique où il s'agit de préciser le sous-groupe des globules blancs anormaux, mais également le stade de maturation auquel l'anomalie apparaît pour pouvoir déterminer le type de leucémie (**Lanz S, 2011**).

II.4.3 Myélogramme

L'analyse du sang ne donne pas toujours une vision suffisamment précise de la maladie c'est pour cette raison qu'une analyse de la moelle osseuse est indispensable en réalisant un myélogramme ou un examen cytologique (**Nagamaï Bele oli C, 2010**).

II.4.4 Immunophénotypage

Cette technique consiste à prélever des cellules du sang ou de la moelle osseuse afin d'identifier des marqueurs de surface présents sur les cellules leucémiques. Cette méthode permet de déterminer les sous-groupes des leucémies et de cibler le traitement. Elle consiste également à chercher des divers antigènes membranaires ou intracytoplasmiques, mais aussi

confirme le stade de différenciation ce qui est indispensable pour le diagnostic, la classification et l'évaluation des traitements des hémopathies malignes particulièrement les leucémies aiguës (**Lanz S, 2011**).

- **Profil des cellules leucémiques :**

L'analyse des données fournies par la cytométrie en flux permet de montrer des cellules leucémiques qui se différencient de celles qui sont normales et qui sont en cours de maturation. On peut distinguer trois grands types d'anomalies :

- Absence d'expression de marqueurs présents au stade de maturation de la lignée dont elle issue la cellule leucémique.

- Niveau d'expression anormale (hypo ou hyper expression) d'un marqueur présent pour un stade de maturation donné.

- Expression anormal de marqueurs d'autres lignées par les cellules leucémiques (**Husson B, 2002**).

II.4.5 Examen cytogénétique

Il consiste à analyser les chromosomes des cellules cancéreuses tels qu'il est possible de détecter des anomalies génétiques comme le chromosome Philadelphie (**Lanz S, 2011**)

II.5 Classification des leucémies

II.5.1 Classification OMS (organisation mondiale de la santé)

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

- Leucémie aiguë (LA), d'installation rapide, progressant très vite ; elles se caractérisent par une prolifération monoclonale médullaire avec accumulation de leucocytes immatures. Elle aboutit à un dérèglement aiguë du fonctionnement normal de la moelle osseuse hématopoïétique.

- Leucémies chroniques (LC), d'évolution plus lente ; elles se caractérisent par une prolifération monoclonale médullaire de cellules souches avec accumulation de leucocytes différenciés. Elle aboutit à un dérèglement progressif du fonctionnement normal de la moelle osseuse hématopoïétique.

Ces deux groupes de leucémies sont à leur tour classés en sous-groupes en fonction de l'origine des cellules tumorales :

- Cellules lymphoïdes : leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et leucémie lymphoïde chronique (LLC).
- Cellules myéloïdes : leucémies aiguë myéloblastiques (LAM) et leucémie myéloïde Chronique (LMC) (**fig.6**) (**Swerdlow SH et al , 2016**).

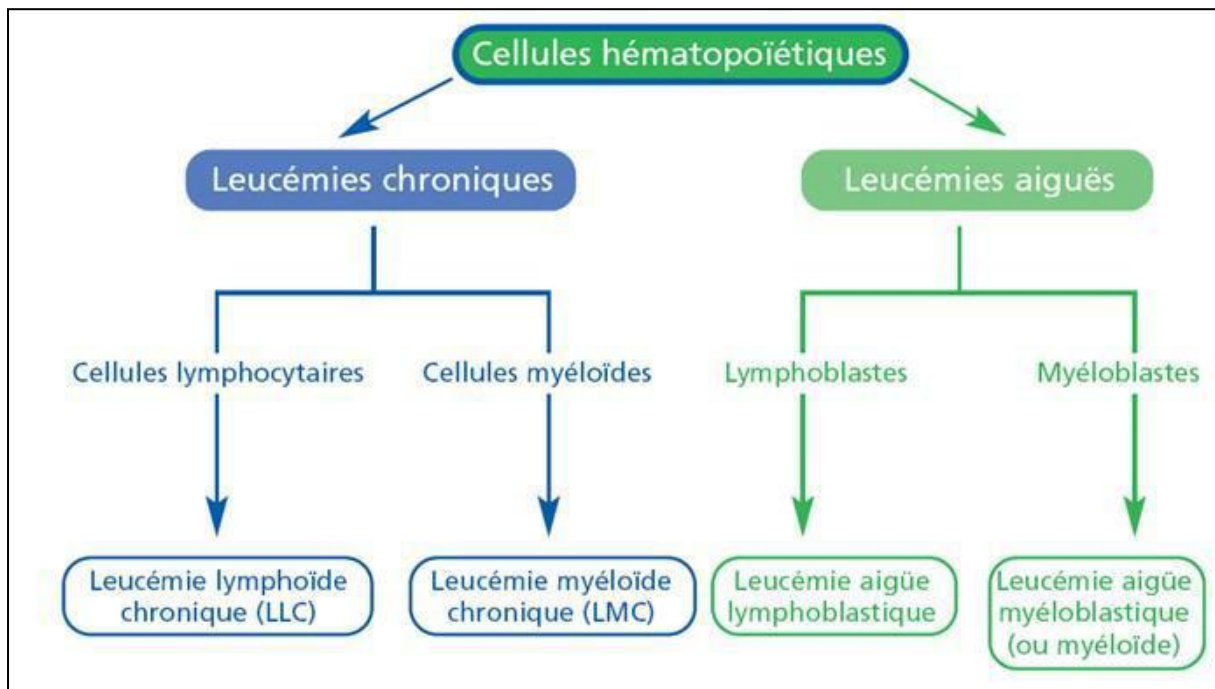


Figure 6 : Quatre grands types de leucémies (**Valensi F, 2003**).

II.5.2 Classification FAB (French American-British)

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser la classification Franco Américano Britannique (FAB) (**Vardiman JW et al, 2009**). C'est une classification cytologique publiée en 1976, qui se base sur des caractères cytologiques, immunologiques et cytogénétique (**Sainty D, 2006**). Le système de classification FAB se base surtout sur l'apparence des cellules leucémiques, ou blastes, observées au microscope. Il classe la LAM en fonction du type de cellule à partir duquel la leucémie s'est développée et du degré de maturité des cellules.

Tableau 01 : Classification internationale FAB (Franco-Américano-britannique). (**Aurore P, 2009**).

LAM 0	Indifférenciée
LAM 1	Myéloblastique peu différenciée
LAM 2	Myéloblastique bien différenciée
LAM 3	Promyélocytaire avec troubles de coagulation
LAM 4	Myélomonocytaire, lysozyme sanguin et urinaire élevé
LAM 5	Monoblastique « a » bien différenciée, et « b » à moindre différenciation
LAM 6	Erythroleucémie (rare)
LAM 7	Mégacaryoblaste (rare), avec myélofibrose Indifférenciée

II.5.3 Classification Egil (European Group for the Immunological Characterisation of Leukemia)

C'est une classification basée sur des critères d'immunophénotypes, cytométrie en flux et des marqueurs cellulaires, c'est la classification la plus utilisée aujourd'hui tels qu'elle classe les leucémies aiguës lymphoïdes en quatre sous groupes (**Bene MC et al, 1995**).

II.5.4 Classification Rai et Binet :

Elle fonde sur l'examen clinique des territoires ganglionnaires, de la rate et du foie ainsi que sur le taux d'hémoglobine et le nombre de plaquettes circulants. Elle distingue 3 stades de leucémie A, B et C qui correspondent successivement aux formes débutantes, aires ganglionnaires sans cytopénies et en fin cytopénie défini par anémie (**Smaili F, 2011**).

II.6 Les leucémies aiguës (LA)

La leucémie aiguë est la conséquence d'une prolifération clonale et maligne de la cellule souche hématopoïétique. Selon la différenciation de cette cellule, la leucémie sera soit myéloïde (LMA), soit lymphoblastique (LLA) (**Fig.7**). La leucémie aiguë se caractérise par l'accumulation dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou les autres tissus, de cellules hématopoïétiques immatures avec arrêt de la maturation (**Jakob R et al, 2023**)

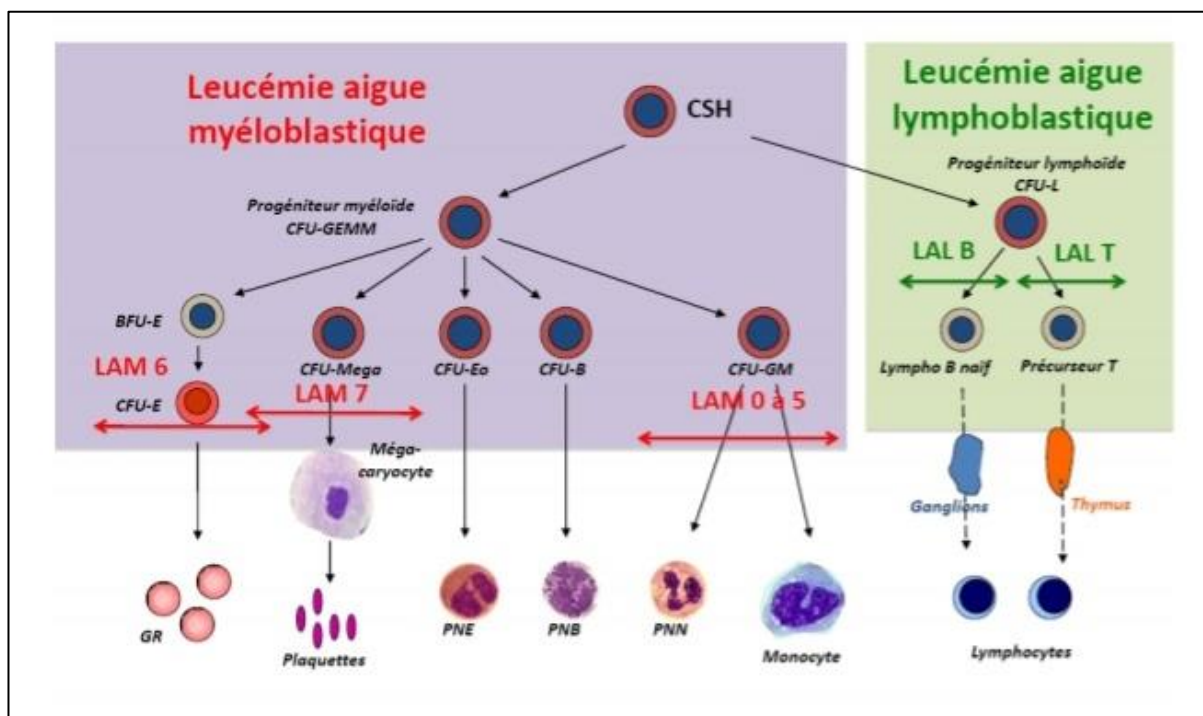


Figure7: Différents types des leucémies aiguës (**Vaubourdolle M, 2007**).

II.6.1 Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

II.6.1.1 Définition :

C'est une affection médullaire caractérisée par une prolifération clonale de lymphoblastes malins. Il s'agit en fait d'un groupe hétérogène d'affections hématologiques avec des sous groupes de pronostic différent, définis par leurs caractéristiques cliniques et biologiques (**Boissel N, 2006. Thomas X, 2007**).

Tous les cas de leucémie lymphoblastique aiguë surviennent chez des enfants, avec une incidence maximale entre 2 et 5 ans; un deuxième pic survient après 50 ans. La leucémie lymphoblastique aiguë est le cancer le plus fréquent chez l'enfant et représente environ 75% des leucémies de l'enfant de < 15 ans et constitue la deuxième cause de décès chez les enfants

de < 15 ans Le risque diminue lentement jusqu'au milieu de la vingtaine, puis recommence à augmenter lentement après 50 ans. Les leucémies aiguës lymphoblastiques correspondent à près de 20% de l'ensemble des leucémies de l'adulte (**Marieb E, 2008**).

II.6.2 Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

II.6.2.1 Définition :

Les LMA ont plusieurs caractéristiques reliées à des mécanismes complexes. Elles sont caractérisées par une accumulation du nombre de cellules myéloïdes immatures (précurseurs de granulocytes ou monocytes) dans la moelle osseuse bloquées à un stade précoce de la différenciation et sont incapables d'atteindre une maturation terminale (**Puccetti E et al., 2005**). Ainsi, on se retrouve avec des cellules hématopoïétiques malignes généralement appelées "blastes" qui sont non fonctionnelles et n'apportent aucun soutien à l'organisme (**Tenen DG, 2003**). Ces cellules immatures sont responsables d'un défaut plus ou moins marqué de la production normale des globules rouges, des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes selon le type de la maladie et son évolution.

II.7 Les leucémies chroniques

Les leucémies chroniques ont des cellules plus matures que les leucémies aiguës. Elles se présentent généralement sous la forme d'une hyperleucocytose avec ou sans cytopénie dans un contexte par ailleurs asymptomatique. Les caractéristiques de la maladie et la prise en charge thérapeutique diffèrent significativement entre la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

II.7.1 Leucémie lymphoïde chronique

II.7.1.1 Définition

La leucémie lymphoïde chronique est une hémopathie lymphoïde de type B caractérisée par une accumulation progressive dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques et rate) de petits lymphocytes B monoclonaux de phénotype mature. La LLC est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé et sur les critères de l'IWCLL 2018 comme une hyperlymphocytose supérieure à 5 Giga/L persistant au-delà de 3 mois (**Ait B, Kocella M. 2022**).

II.7.2 Leucémie myéloïde chronique

II.7. 2.1 Définition

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un cancer hématologique rare qui se traduit par une prolifération importante et anarchique de cellules granulocytaires dans la moelle osseuse sans qu'elles ne perdent leur capacité de se différencier. Cette production excessive de granulocytes par la moelle osseuse entraîne leur accumulation ainsi que celle de certains de leurs précurseurs : des cellules blastiques (cellules immatures et non fonctionnelles) dans la moelle osseuse, dans le sang périphérique et partout où le sang circule, ce qui entraîne les symptômes de la pathologie. (Muselli, F. 2020).

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif associé à la présence du chromosome Philadelphie ou la fusion des gènes BCR/ABL1 (Dine G, et al.2013). Elle est caractérisée par une prolifération clonale excessive de la lignée myéloïde associée à une réduction de l'apoptose (Chomel JC, 2017)

II.8 Traitement des leucémies

II.8.1 Principes du traitement du LLC

L'évolution clinique de la LLC étant hétérogène, les décisions de traiter les patients tiennent compte du stade de la maladie. Les patients stables et non évolutifs ne reçoivent aucun traitement et nécessitent une simple surveillance. Le traitement sera fourni aux patients actifs. Le traitement repose en grande partie sur le recours à l'immunochimiothérapie ou à la thérapie ciblée, selon la biologie de la maladie, l'âge et l'état de santé du patient. Les rechutes sont fréquentes et nécessitent de nouveaux traitements. À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif de la LLC.

a. Chimiothérapie

Les chimiothérapies utilisées dans la LLC comprennent :

- **Les analogues des purines** (la fludarabine, la pentostatine et la cladribine). Ce sont des analogues fluorés de l'adénine à action anti-tumorale par inhibition de la synthèse de l'ADN. Les patients porteurs d'une anomalie de la voie p53 (mutation de TP53 ou

Délétion 17p) sont systématiquement résistants aux analogues des purines, la voie de réponse au dommage de l'ADN n'étant pas fonctionnelle.

- **Les agents alkylants** (le chlorambucil, la bendamustine et le cyclophosphamide) qui induisent une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. Ils sont peu efficaces en monothérapie et sont souvent associés à un anticorps monoclonal et/ou un analogue des purines. La bendamustine a également des propriétés anti-métaboliques. (Lazarian, G.2020).

b. Immunothérapie

L'immunothérapie repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène spécifique des cellules tumorales, induisant une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps. Le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab (GA101) sont dirigés contre le CD20, un antigène spécifique des lymphocytes B. L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52 (glycoprotéine principalement exprimée à la surface des lymphocytes B et T). Il est de moins en moins utilisé depuis l'arrivée des thérapies ciblées chez les patients présentant une anomalie de p53 (Lazarian, G.2020).

c. Thérapies ciblées

L'arsenal thérapeutique de la LLC s'est considérablement modifié au cours des 5 dernières années grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie qui ont permis le développement de thérapies ciblant spécifiquement des voies cruciales dans la biologie de la LLC. Ces inhibiteurs ciblent la voie du BCR et de l'apoptose. Ils représentent une avancée majeure pour les patients porteurs d'une mutation de TP53 et/ou délétion 17p chez qui ils sont efficaces, puisqu'ils contournent la voie de p53 (Lazarian, G.2020).

II.8.2 Principes du traitement du LMC

Le traitement de la LMC a changé de manière progressive depuis sa découverte, passant d'une chimiothérapie avisée symptomatique à une thérapie ciblée c'est à dire le ciblage de l'anomalie génétique à l'origine de la maladie (Goldberg AD, Allis CD .2007).

a. Thérapeutique ciblée

La LMC a été un modèle pour le développement des thérapies ciblées. Son pronostic a été radicalement transformé par la découverte des ITK. Ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs de l'ATP et bloquent l'activation de la kinase BCR-ABL1. Trois générations d'ITK ont été développées pour une prise en charge de la LMC en première ou se condeline (Goldberg AD, Allis CD .2007):

- ITK de première génération(ITK1)
- ITK de deuxième génération(ITK2)
- ITK de troisième génération(ITK3)

II.8.3 Principes du traitement du LAL

a. Chimiothérapie

La chimiothérapie des leucémies aiguës lymphoblastiques comprend différentes phases. La première phase est la phase d'induction dont le but est d'obtenir une rémission complète, correspondant à l'obtention d'un myélogramme normocellulaire contenant moins de 5 % de cellules blastiques, associée à l'absence d'infiltration cellulaire leucémique patente extramédullaire et à une numération-formule sanguine normale. Suite à cette phase d'induction, le traitement comprend une phase d'intensification ou consolidation et/ou une phase d'entretien. À ces différentes phases s'ajoute un traitement prophylactique du système nerveux central. (Thomas X, et al , 2000).

- Chimiothérapie d'induction.
- Traitement de consolidation.
- Traitement d'entretien.
- Prophylaxie du système nerveux central.

b. Allogreffe de cellules souches médullaires

La greffe de moelle osseuse est l'une des stratégies thérapeutiques permettant l'éradication de la maladie résiduelle après obtention d'une rémission complète dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Elle remplace généralement le traitement de consolidation ainsi que le traitement d'entretien.

- Greffe de moelle osseuse à partir de donneurs familiaux identiques.
- Greffe à partir d'un donneur non apparenté. (Thomas X et al , 2000)

c. Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques

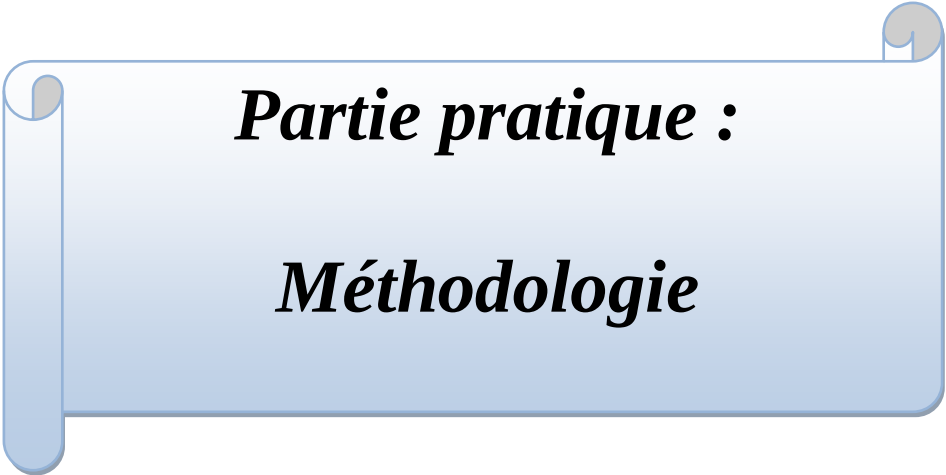
Il s'agit d'une alternative thérapeutique qui peut être utilisée chez l'adulte jeune comme chez le sujet plus âgé. Les cellules souches hématopoïétiques peuvent être d'origine médullaire. Elles peuvent aussi être recueillies dans le sang circulant par cytophérèses, après recrutement par administration d'un facteur de croissance hématopoïétique. L'autogreffe entraîne une faible mortalité liée au traitement (de l'ordre de 5 %). Le principal inconvénient est le taux important de rechutes (de l'ordre de 50 %) probablement liées à la réinjection de cellules leucémiques, mais aussi à l'absence d'effet immunologique lié au greffon. Des essais de purge par des agents physiques, chimiothérapiques ou immunologiques (anticorps monoclonaux) ont été réalisés dans le but de réduire les cellules leucémiques résiduelles et ont permis une réduction de la masse tumorale des leucémies aiguës lymphoblastiques (Thomas X et al , 2000)

II.8.4 Principes du traitement du LAM

La chimiothérapie est le traitement principal de la LMA. On peut aussi avoir recours au traitement ciblé et à la greffe de cellules souches. Le traitement de la LMA est souvent divisé en phases :

- **L'induction** comporte une chimiothérapie intense. Le but de l'induction est de débarrasser le sang et la moelle osseuse des cellules leucémiques, appelées cellules blastiques ou blastes, et d'engendrer une rémission, ou réponse complète. On peut également administrer un traitement ciblé si les cellules cancéreuses sont porteuses de certaines mutations génétiques.
- **La consolidation** on l'appelle aussi traitement post-rémission. Le but de la consolidation est de continuer à débarrasser le corps des cellules leucémiques qui restent après l'induction. On y a recours pour maintenir une rémission complète et prévenir la rechute. La consolidation comporte habituellement une chimiothérapie ou une greffe de cellules souches. On peut également administrer un traitement ciblé en présence de certaines mutations génétiques.

- **L'entretien** est la troisième phase du traitement à laquelle on peut avoir recours chez les personnes qui ne recevront pas de greffe lors de la phase de consolidation et qui présentent des changements chromosomiques à risque moyen ou défavorable. Il comporte une chimiothérapie d'intensité moins forte, qu'on administre sur une plus longue période.
- **Traitement ciblé** Le traitement ciblé a recours à des médicaments pour cibler des molécules spécifiques, comme des protéines, présentes à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses dans le but d'interrompre la croissance et la propagation du cancer. **(Société canadienne du cancer, 2022)**



Partie pratique :

Méthodologie

1. But du travail

Notre but de travail est contribué à l'étude de l'aspect épidémiologique de la leucémie a travers les cas recrutées au niveau de service d'Hématologie de l'Hôpital « **Ahmed Medaghri** » de la wilaya de Saida, à fin de déterminer l'incidence des leucémies en fonction de l'âge et de sexe, le type de leucémie le plus fréquent et le taux de mortalité sur une période de 6 ans.

2. Population d'étude

Cette étude a été menée sur **2192** patients atteints de leucémie diagnostiqués au niveau de **service d'Hématologie de l'Hôpital de Saida** ; qui couvre les six daïras (Saida, Ain El Hadjar, Sidi Boubekour, El Hassasna, Oulad Brahim, Youb). Ces patients sont âgés entre **19** et **85** ans. La présence de cancer chez ces patients a été prouvée par des examens cliniques et biologiques.

3. Type de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective portant sur l'analyse des données recueillies à partir des dossiers des malades disponibles dans les archives de service. L'étude couvre une période de **6 ans** allant de **01 Janvier 2017** jusqu'au **31 Décembre 2022**.

4. Recueils des données

Le recueil des données a été réalisé à l'aide d'un registre et les dossiers des malades disponibles dans les archives de service d'Hématologie.

Les données recueillies étaient :

- L'âge.
- Le sexe.
- Le type de leucémie.
- Décès.

Les données ont été saisies dans une base de données conçue à l'aide du logiciel Microsoft Excel2007.

Partie pratique :
Résultats et discussion

Résultats et Discussion

Dans ce travail où les manifestations hémato cliniques et les aspects thérapeutiques des leucémies sont exclus, l'accent a été porté sur le profil de ces affections en fonction de l'aspect socio démographique ainsi que le type de cette hémopathie sur une période de 6 ans.

I. Analyse de l'aspect socio démographique

I.1 Distribution selon le sexe :

Tableau 02 : distribution des patients selon le sexe

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme(H)	1178	53,74%
Femme(F)	1014	46,26%
Total	2192	100%

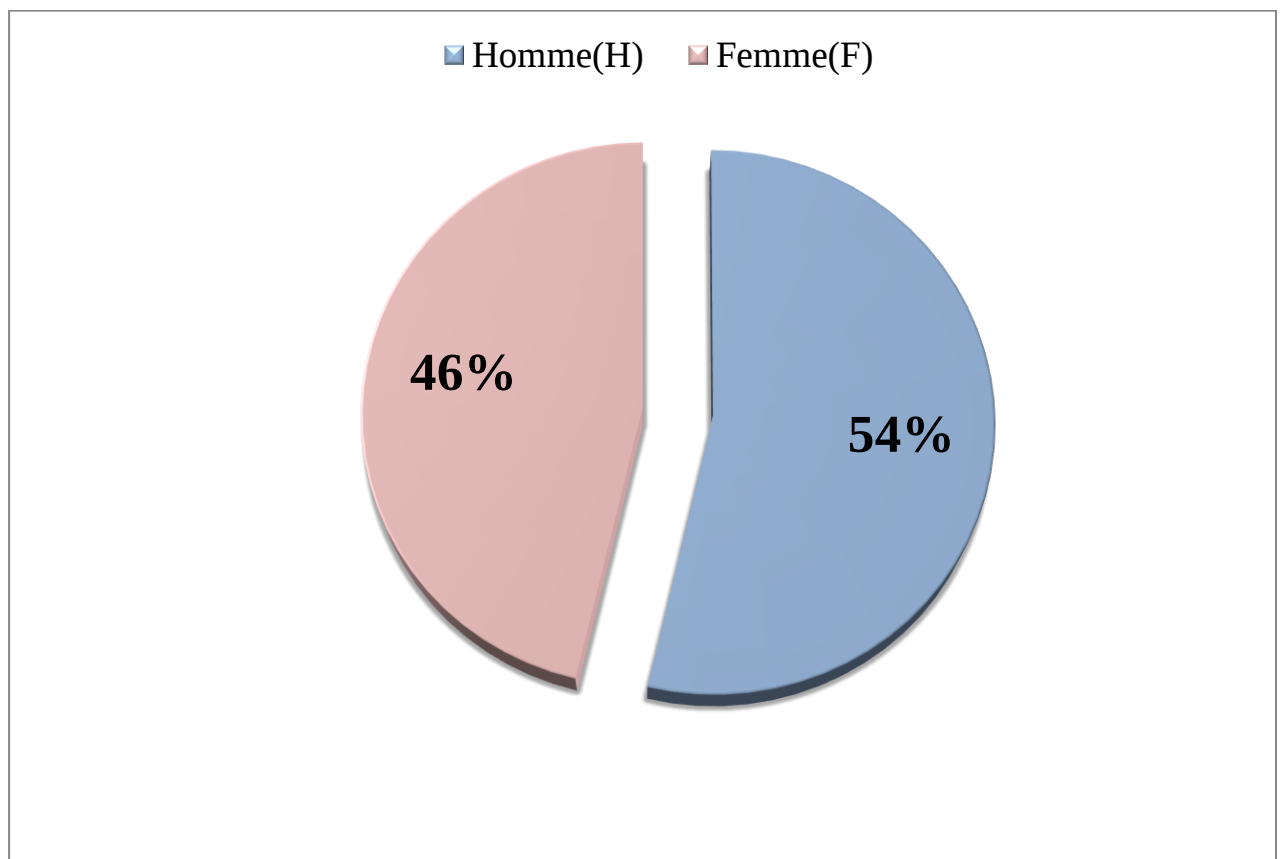


Figure 08 : distribution des patients selon le sexe

Le tableau 2 et la figure 08 illustrent la répartition des patients atteints par des leucémies en fonction du sexe. On remarque que les deux sexes sont concernés avec une prédominance masculine mentionnée de 53,74% soit 1178 patients homme contre 1014 patients femme. Où le sex-ratio (H/F) est équivalent à 1,16. Ces résultats rejoignent ceux obtenus par **(Bendjamaa R et Saci M, 2020)** avec un taux de 67.4% et contrairement à **(Agharbi F, 2008)** qui ont noté une prédominance féminine avec un sex-ratio variant entre 1.4 et 2.2, cette prédominance masculine est expliquée par la protection des femmes par le chromosome X ce qui a été confirmé par les travaux de **(Khalile A, 2010)**.

I.2 Distribution selon l'âge

Tableau 03 : distribution des patients selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre	58	67	443	519	617	488	2192
Pourcentage(%)	2,64%	3,05%	20,20%	23,67%	28,14%	22,26%	100%

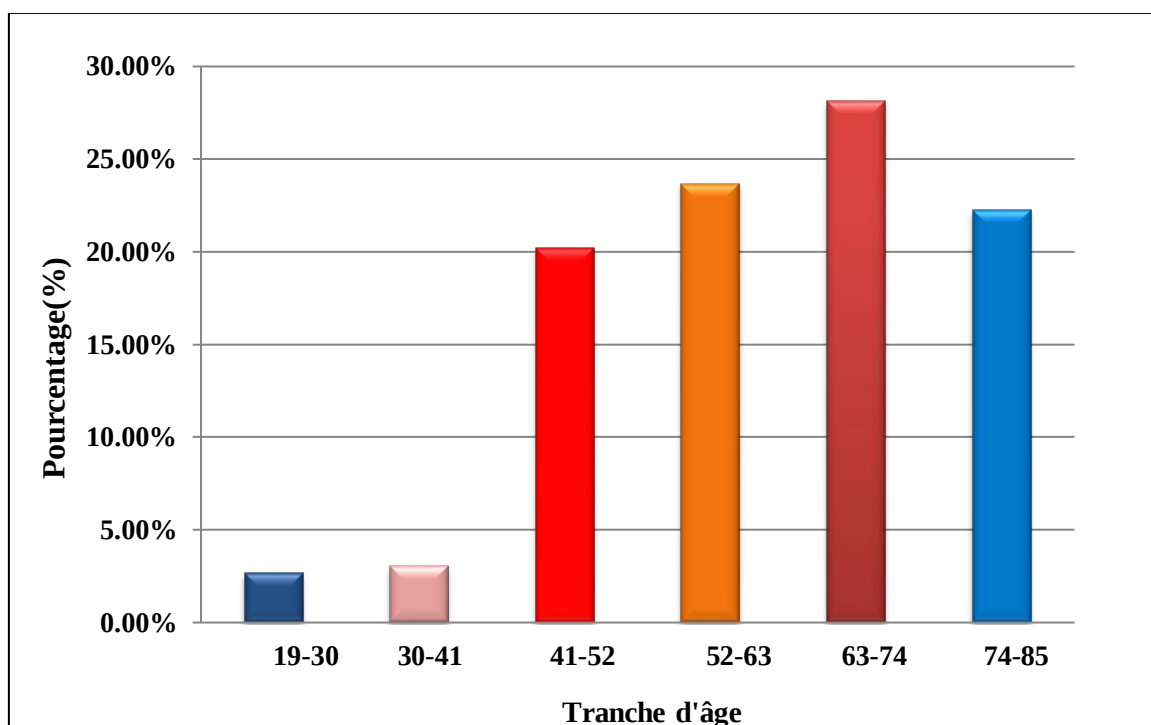


Figure 09: distribution des patients selon l'âge

Les patients ont été répartis par tranches d'âge d'un intervalle de 10 ans selon la règle de Sturge et Yule. La moyenne d'âge de la population étudiée est estimée à 52 ans, allant de 19 à 85 ans. Les résultats montrent que les tranches d'âge les plus touchées sont celles comprises entre [63-74 ans] et [52-63 ans] avec des fréquences de 28,14% et 23,67% respectivement. La tranche d'âge la moins touchée est celle de [19-30 ans] avec une fréquence de 2,64%. Nous n'avons trouvé aucun cas entre l'âge de 1 à 19 ans dans notre étude ce ci est probablement lié à la spécialité du service dont il recrute essentiellement les adultes (Tab. 03, Fig. 09).

Dans une autre étude menée dans les années 2009-2013 révèle une moyenne d'âge à 51 ans (extrêmes 16-89 ans). La répartition par tranche d'âge retrouve un pic de fréquence dans la tranche d'âge [50-59 ans], suivie par la tranche d'âge [40-49], cependant la tranche d'âge [16-19] est la moins fréquente (**Djouadi L et al, 2009-2013**). Par contre une étude faite par (**Bouziani M, Aouffen N, 2020**) sur la population de Tlemcen entre (2012-2015) montre que la leucémie est plus fréquentes chez les enfants moins de 15ans suivi par la tranche d'âge de [15à 59] ans alors que la moins touchée est celle de plus de 60 ans.

II. Distribution des cas selon le type de leucémie

Tableau 04 : distribution des cas selon le type de leucémie

Type de leucémie	Nombre	Pourcentage
LA	259	11,81%
LAM	300	13,70%
LAL	113	5,15%
LMC	1171	53,42%
LLC	349	15,92%
Total	2192	100%

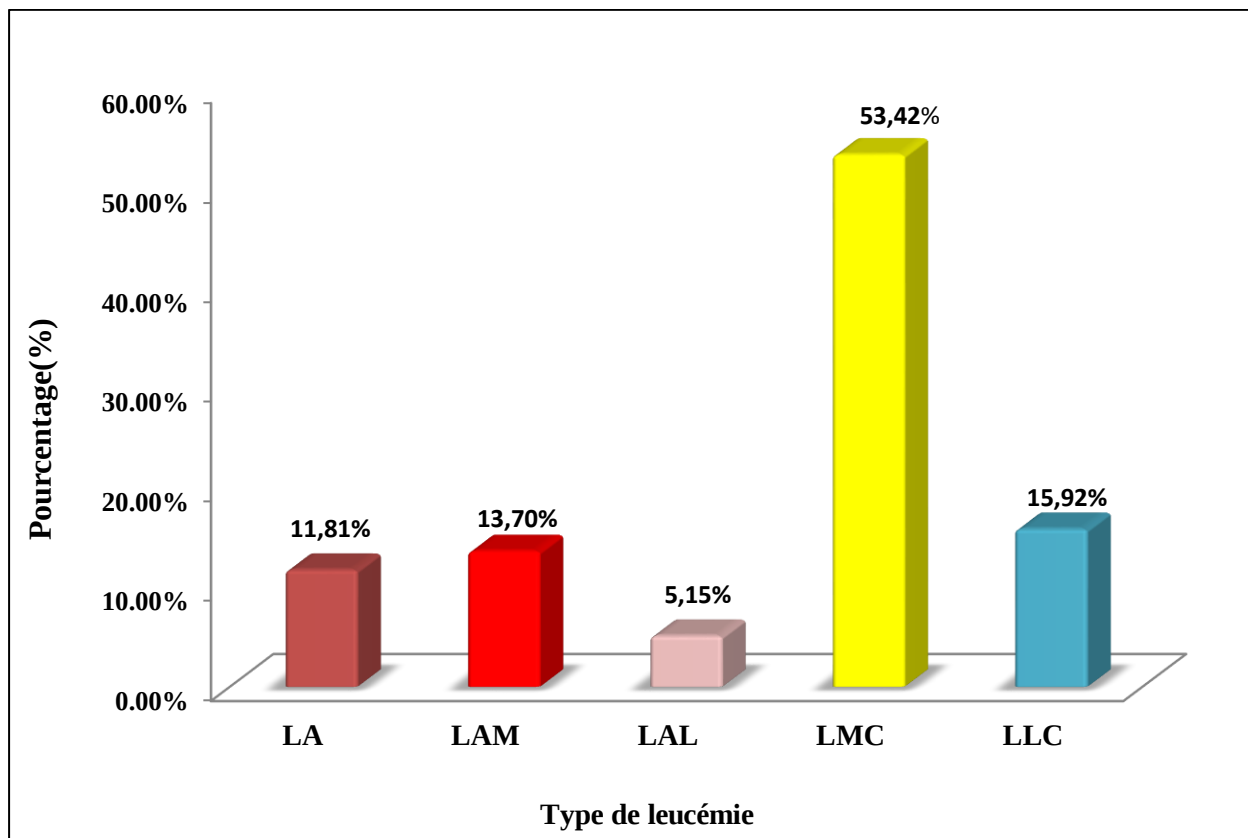


Figure 10 : distribution des cas selon le type de leucémie

Les résultats obtenus montrent que la leucémie chronique myéloïde (LMC) occupe la première place des leucémies avec un pourcentage important atteint 53,42%, suivi par la leucémie chronique lymphoïde (LLC) 15,92%. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) touche une portion importante de la population avec un taux de 13,68% alors que la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) est la moins fréquente, elle représente 5,15% de la totalité des leucémies. Ce résultat est confirmé par l'étude de **(Ali Cherif N et Lashab S, 2013)** où la leucémie myéloïde chronique (LMC) était la plus fréquente durant l'année 2009 à l'hôpital Ibn Badis de Constantine. En revanche, les résultats de **(Kessouf E, 2018)** indiquent que la leucémie la plus fréquente était la LLC (40%) suivie par la LAM (34%), la LMC (12%) et la LAL (10%).

III. Répartition de type de leucémie selon le sexe

Tableau 05 : Répartition de type de leucémie selon le sexe

	LA	LAM	LAL	LMC	LLC	Total
Hommes	140	136	113	564	225	1178
Femmes	119	164	0	607	124	1014
Total	259	300	113	1171	349	2192

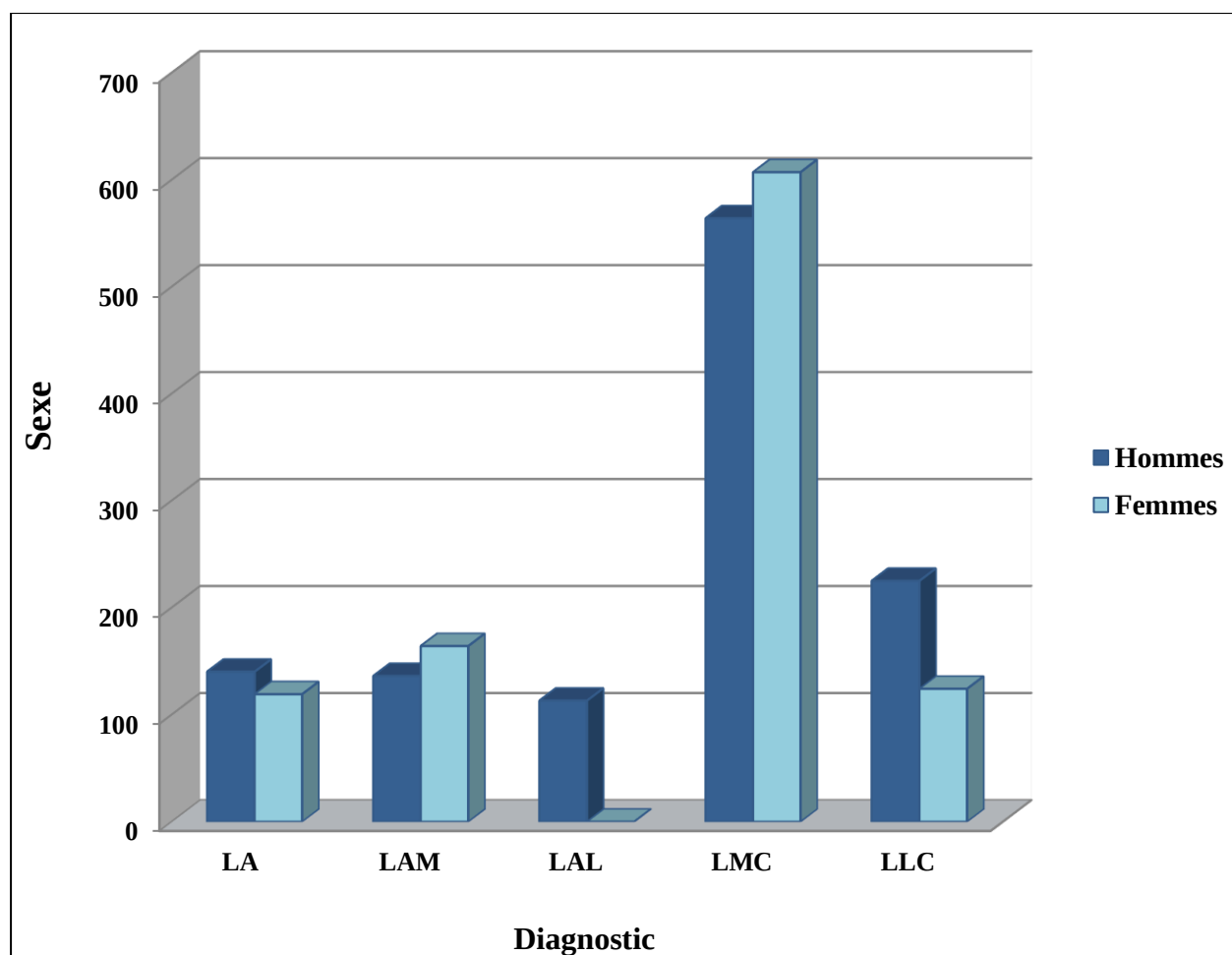


Figure 11: répartition de type de la leucémie selon le sexe

Nos résultats enregistrés montrent que LMC est la plus diagnostiquée parmi les autres types, que ce soit pour les hommes (564) ou les femmes (607) avec un nombre des cas très proche, et c'est ce que nous remarquons aussi en ce qui concerne LAM, la différence dans le nombre des cas entre les hommes (136 cas) et les femmes (164 cas) est également faible. Cependant, on note que la LLC est plus élevé chez les hommes (225 cas) que chez les femmes (124 cas). Quant à LAL, le nombre des cas femmes est inexistant contrairement à 113 cas hommes.

Nos résultats ne s'accordent pas avec une étude réalisée dans le service d'hématologie à l'hôpital militaire de Constantine de 2010 à 2017 et qui indique une prédominance masculine de divers type de la pathologie (LMC 73% cas homme), (LAM 71%) et (LAL 80%) (**Kikaia F, Arar R. 2017**).

IV. Répartition de type de leucémie selon l'âge

IV.1. Répartition de leucémie myéloïde chronique selon l'âge

Tableau 06: Répartition de leucémie myéloïde chronique selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre (LMC)	5	25	237	322	374	208	1171
Pourcentage (LMC %)	0,43%	2,13%	20,24%	27,50%	31,94%	17,76	100%

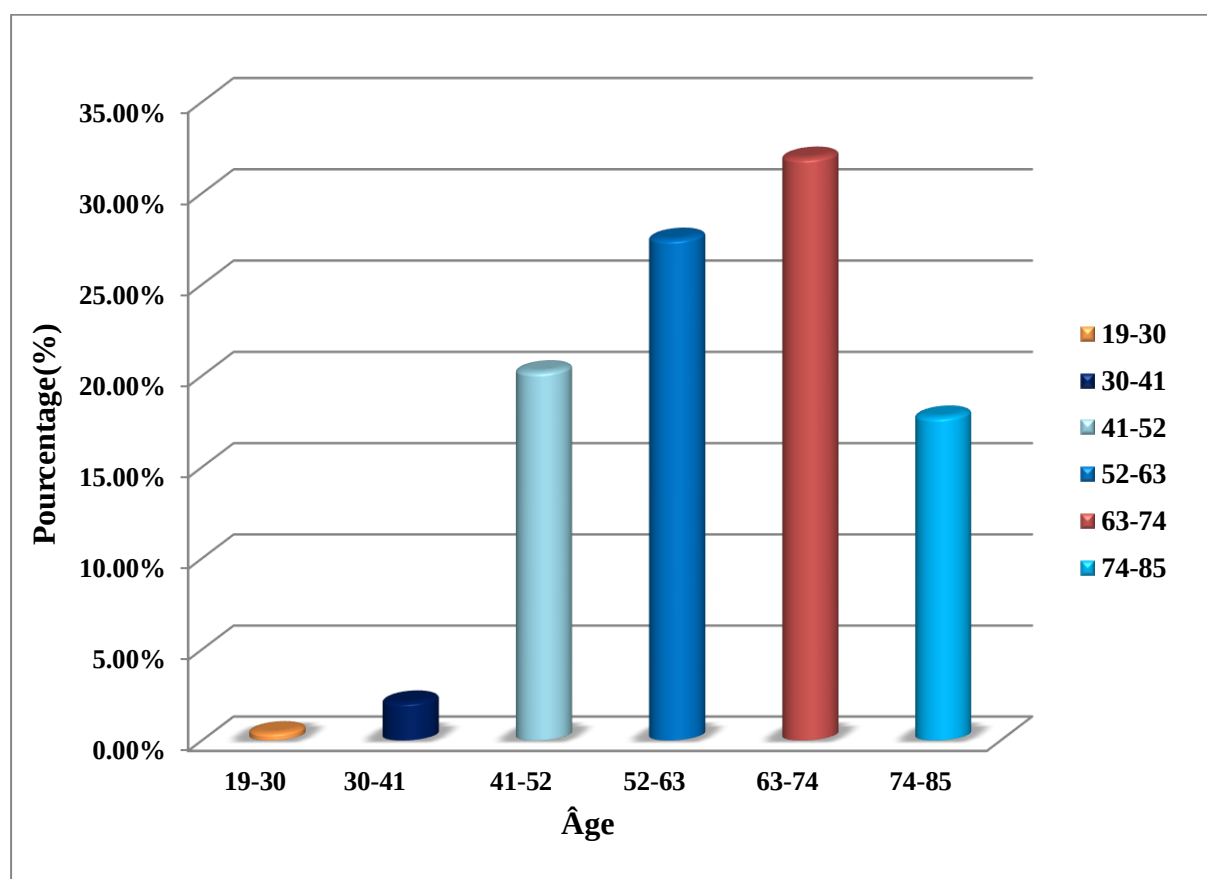


Figure 12: répartition de la leucémie myéloïde chronique selon l'âge

Au sein de la LMC, la répartition selon les tranches d'âge retrouve deux pics de fréquence dans la tranche allant de 63 à 74 ans avec un nombre de 374 cas soit 31,94% et de 52 à 63ans soit 27,50% suivi par deux autres pics de [41-52an] et [74-85an] soit 20,24% et 17,76% respectivement. Deux autres pics on été enregistrés l'un entre 26 et 35 ans : 449 cas soit 23.63% et l'autre entre 56 et 65 ans : 438 cas (23.05%). La tranche d'âge de 19 à 30 ans est la moins fréquente (0,43%). En comparons avec l'étude de **(Djahoudi-Lahlou K.2010)** l'âge de LMC s'est abaissée jusqu'a 36 à 45 ans avec un nombre de 544 cas (28.63%).

IV.2. Répartition de leucémie lymphoïde chronique selon l'âge

Tableau 07: Répartition de leucémie lymphoïde chronique selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre (LLC)	0	8	21	45	100	175	349
Pourcentage (LLC %)	0,00%	2,29%	6,02%	12,89%	28,65%	50,14%	100%

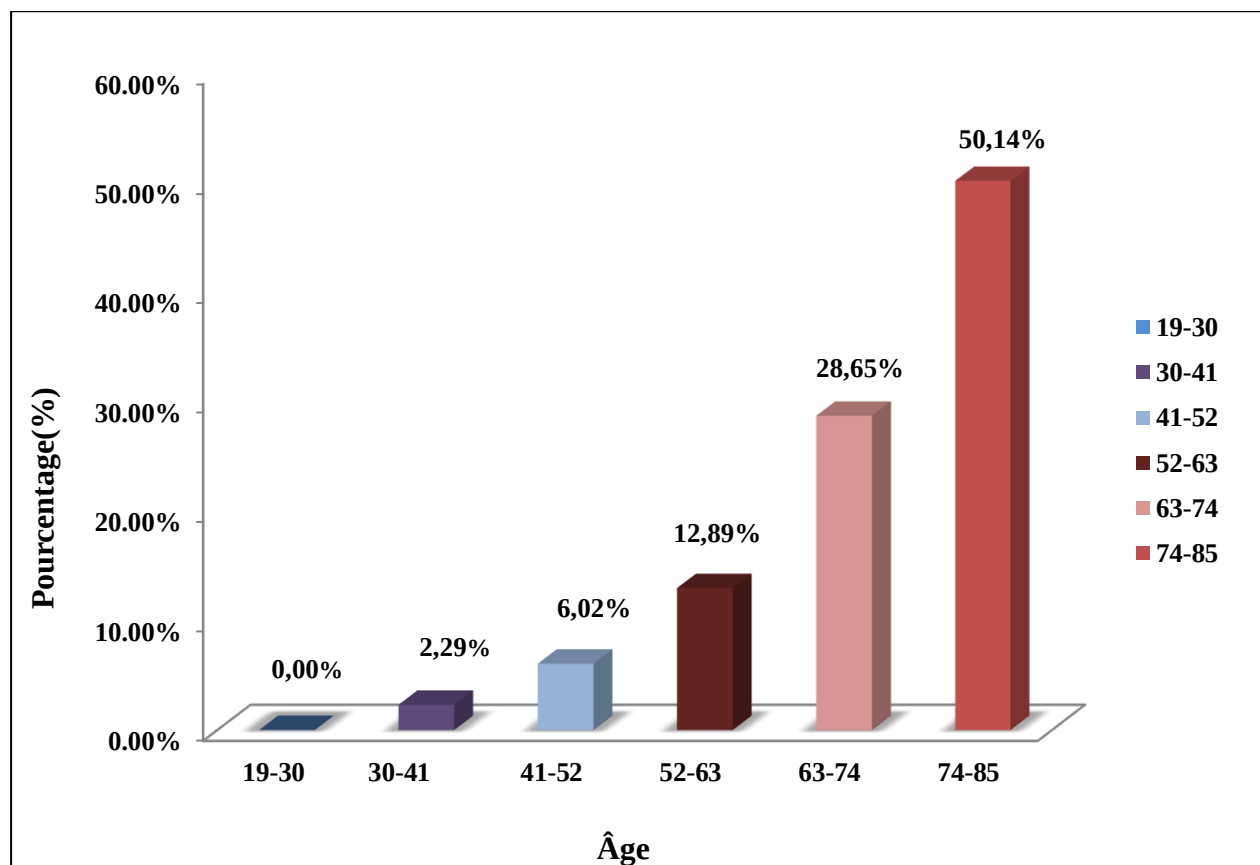


Figure 13: répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'âge

Les résultats obtenus montrent une relation proportionnelle entre la fréquence de la LLC et les tranches d'âges. On remarque que le nombre des cas de LLC diagnostiqués augmente avec l'avancé d'âge il est plus élevé chez les patients allant de 63 à 85 ans avec une prédominance des cas dont la tranche d'âge [74-85] avec un pourcentage de 50,14%. Les tranches d'âge moins de 41 ans sont les moins touchés.

Notre résultat ne concorde pas avec celle de (**kerdagh F. 2022**) qui montre une prédominance des cas dont la tranche d'âge entre 50 à 60 ans avec un pourcentage de 32%.

IV.3. Répartition de la leucémie aigüe selon l'âge

Tableau 08: Répartition de la leucémie aigüe selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre (LA)	10	7	98	75	50	19	259
Pourcentage (LA%)	3,86%	2,70%	37,84%	28,96%	19,30%	7,33%	100%

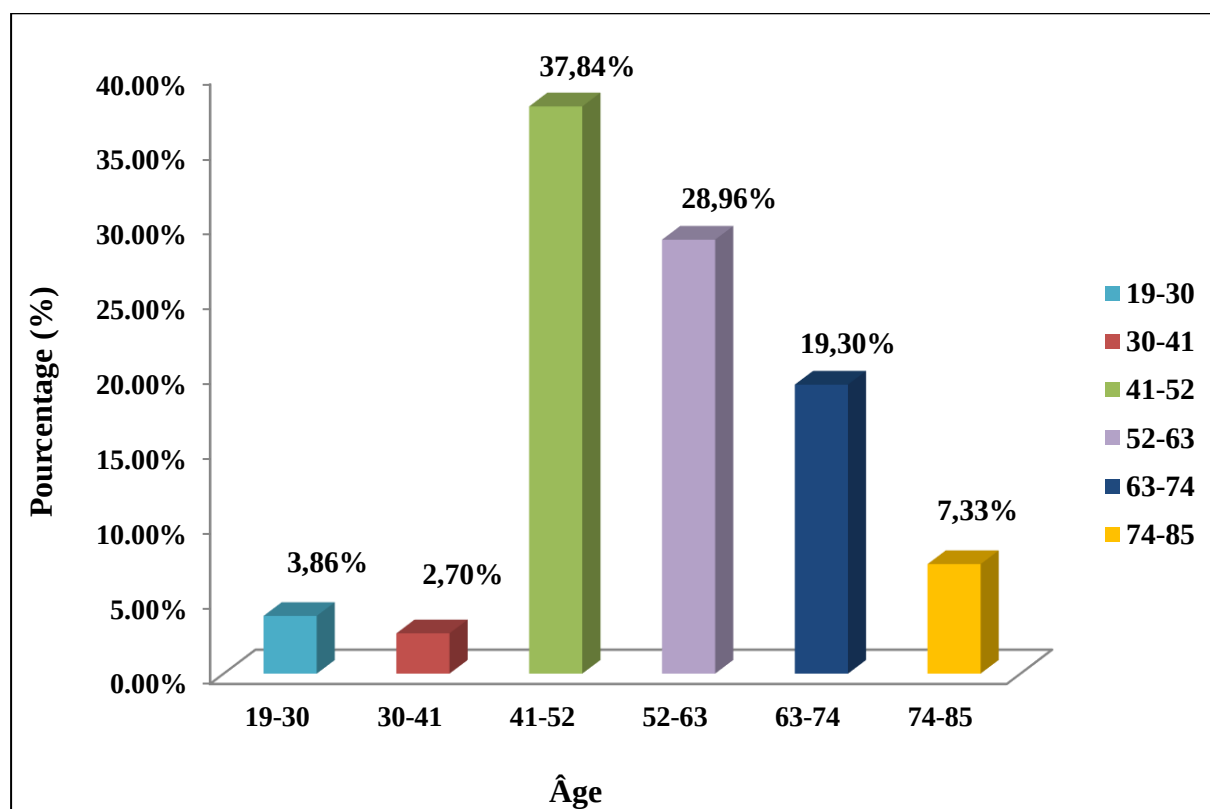


Figure 14: répartition de la leucémie aigüe selon l'âge

A l'encontre de nos résultats de la leucémie chronique obtenus, la leucémie aigüe est nettement remarquable chez les patients de moyen âge de 41 à 52 (37,84%) et elle diminue progressivement avec l'âge pour atteindre 7,33% chez les personnes de 74 à 85. La fig.14 et le tab. 08 indiquent également une fréquence faible chez les jeunes patients entre 19 à 30 ans et de 30 à 41 ans soit 3,86% et 2,70% respectivement.

IV.4. Répartition de la leucémie aigüe myéloïde selon l'âge

Tableau 09: Répartition de la leucémie aigüe myéloïde selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre(LAM)	19	15	62	58	60	86	300
Pourcentage (LAM%)	6,33%	5%	20,66%	19,33%	20%	28,66%	100%

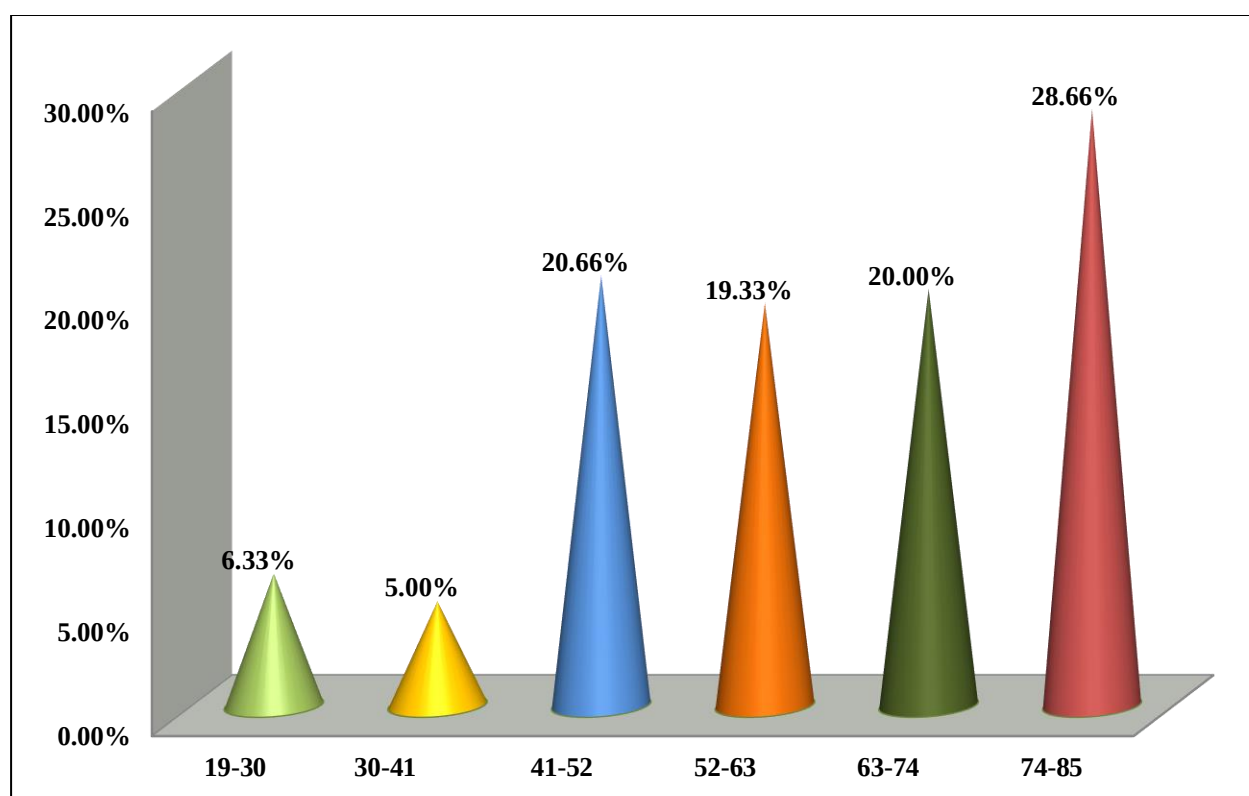


Figure 15: répartition de la leucémie aigüe myéloïde selon l'âge

Une valeur maximale du taux de malades touchés par la leucémie aiguë myéloïde (LAM) était nettement remarquable chez les patients âgés de 74 à 85 ans, alors qu'une similitude d'incidence de ce type de leucémie était constatée pour les patients allant de 41 ans jusqu'à 74 ans. Une fréquence faible était observée chez les jeunes patients entre 19 à 41 ans, elle ne dépasse pas 6,33%.

L'étude de **(Mohamed A et al.1992-2021)** montre une augmentation de presque 4 ans de l'âge (de 46,5 ans jusqu'à 49 ans) au diagnostic des patients atteints de LAM en 10 ans entre (2011-2017) et (2018-2021) respectivement.

IV.5. Répartition de la leucémie aiguë lymphoïde selon l'âge

Tableau 10 : Répartition de la leucémie aiguë lymphoïde selon l'âge

Tranche d'âge (ans)	19-30	30-41	41-52	52-63	63-74	74-85	Total
Nombre (LAL)	24	12	25	19	33	0	113
Pourcentage (LAL %)	21,24%	10,62%	22,12%	16,81%	29,20%	0,00%	100%

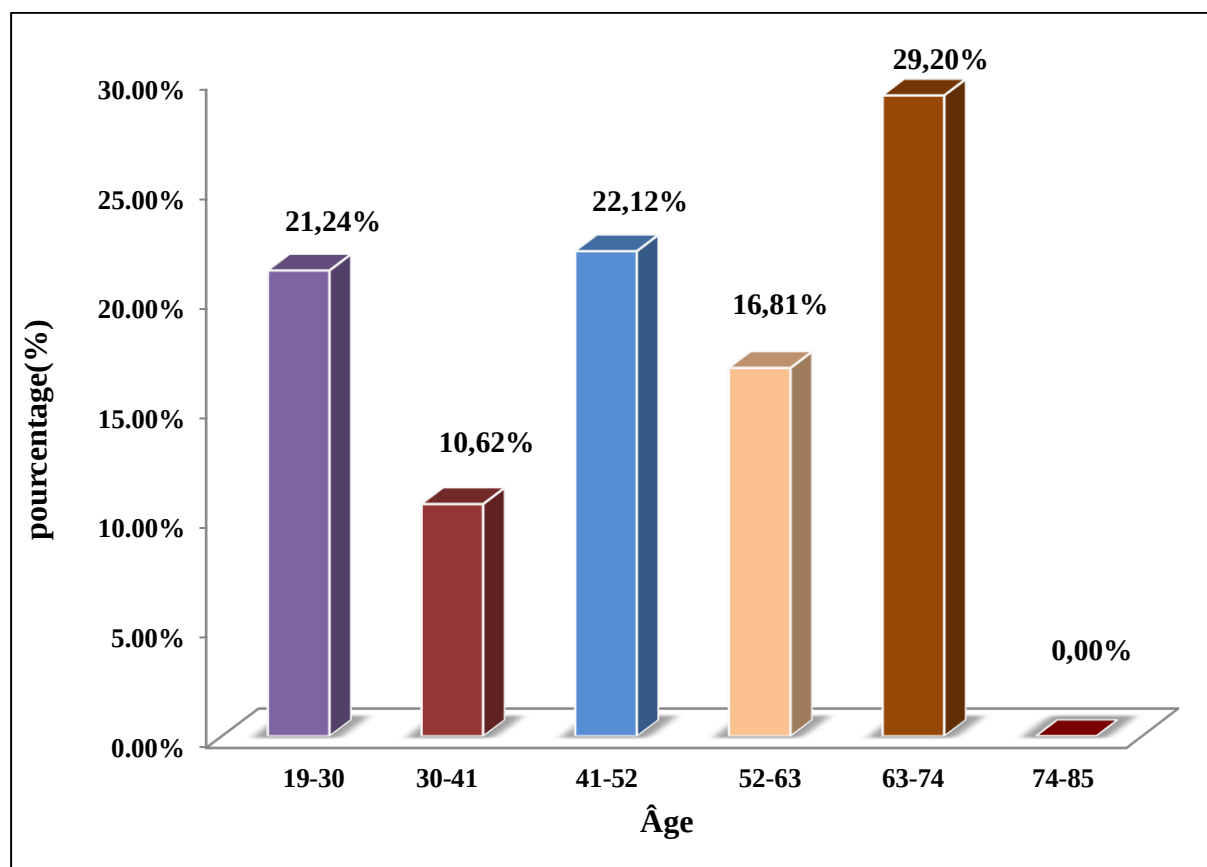


Figure 16: répartition de la leucémie aiguë lymphoïde selon l'âge

Notre résultat montre que la leucémie aiguë lymphoïde (LAL) touche toutes les tranches d'âges étudiés sauf les patients âgés de 74 à 85 ans, le pourcentage de la maladie varie entre 10,62% et 29,20%.

Selon la revue Algérienne d'hématologie de l'année 2016, 50% des malades ne dépassent pas 31 ans. La tranche d'âge la plus touchée est 20-29 ans (34%) suivie par celle de 30-39 ans (22%) ce qui est désaccord avec notre résultat **(De L'expérience, D. G. F & D'immunothérapie, G. A. N. A. 2016).**

V. Taux de prévalence annuelle de la leucémie de 2017 à 2022

Tableau 11: Taux de prévalence annuelle de la leucémie 2017-2022

Année	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Nombre	401	475	401	361	327	227	2192
Pourcentage(%)	18,29%	21,67%	18,29%	16,47%	14,92%	10,35%	100%

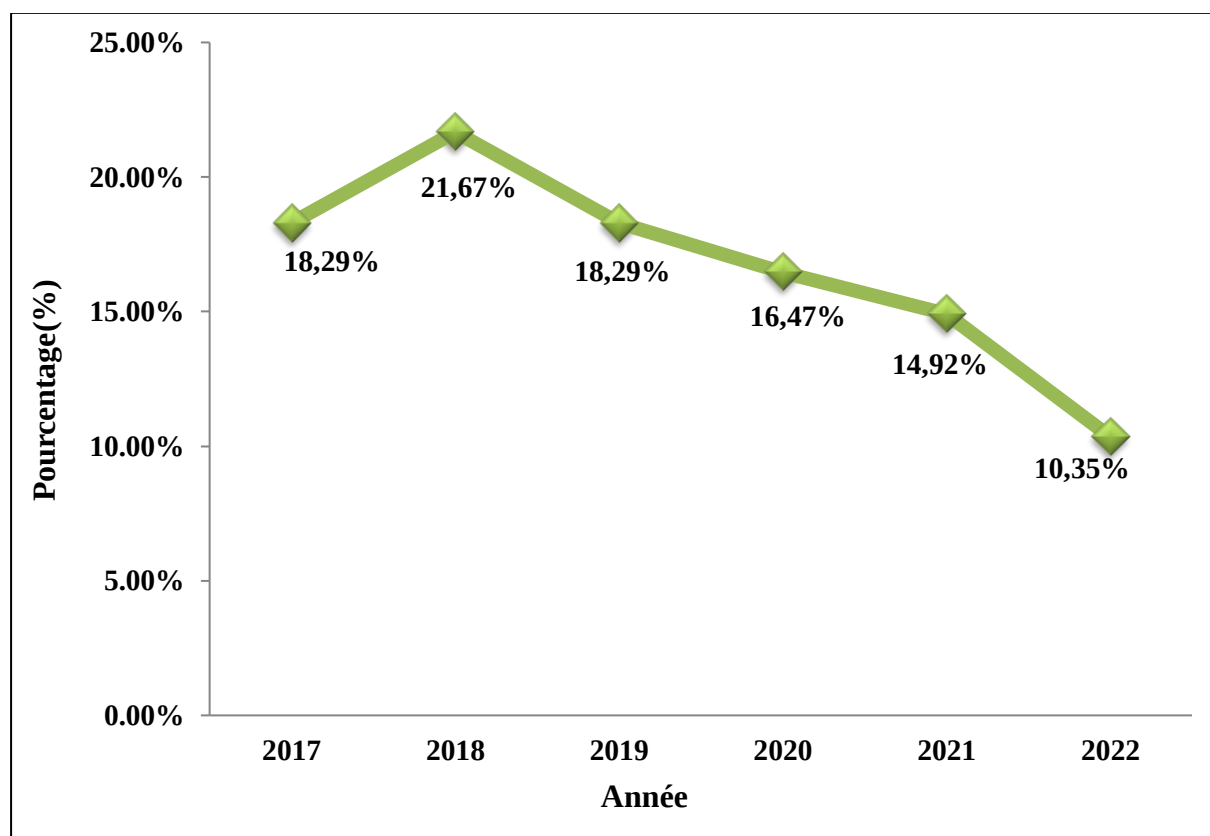


Figure 17: Taux de prévalence annuelle de la leucémie de 2017 à 2022

Notre travail qui s'appuie sur un recrutement rétrospectif de presque 6 ans a inclus **2192** cas des leucémies, donnant une moyenne de **200** cas par an. La prévalence annuelle des leucémies de 2018 à 2022 est apparue en diminution régulière dans notre étude en passant de **475** cas en **2018** à **227** cas en **2022**. Alors que selon une enquête épidémiologique sous l'égide de la société algérienne d'hématologie et de transfusion sanguine la prévalence de la LMC en Algérie a pratiquement doublé entre 2004 et 2009, en passant de 472 cas en 2004 à 806 cas en décembre 2009, Cette augmentation franche pourrait s'expliquer par l'augmentation de la population, le caractère jeune de cette dernière et la meilleure couverture sanitaire dans le domaine de l'hématologie (**Revue Algérienne d'Hématologie, 2010**)

V.1. Taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique de 2017-2022

Tableau 12: Taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique de 2017-2022

Année	2017	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Nombre(LMC)	191	220	184	206	192	118	1171
Pourcentage (LMC%)	16,31%	18,79%	15,71%	17,59%	16,40%	15,20%	100%

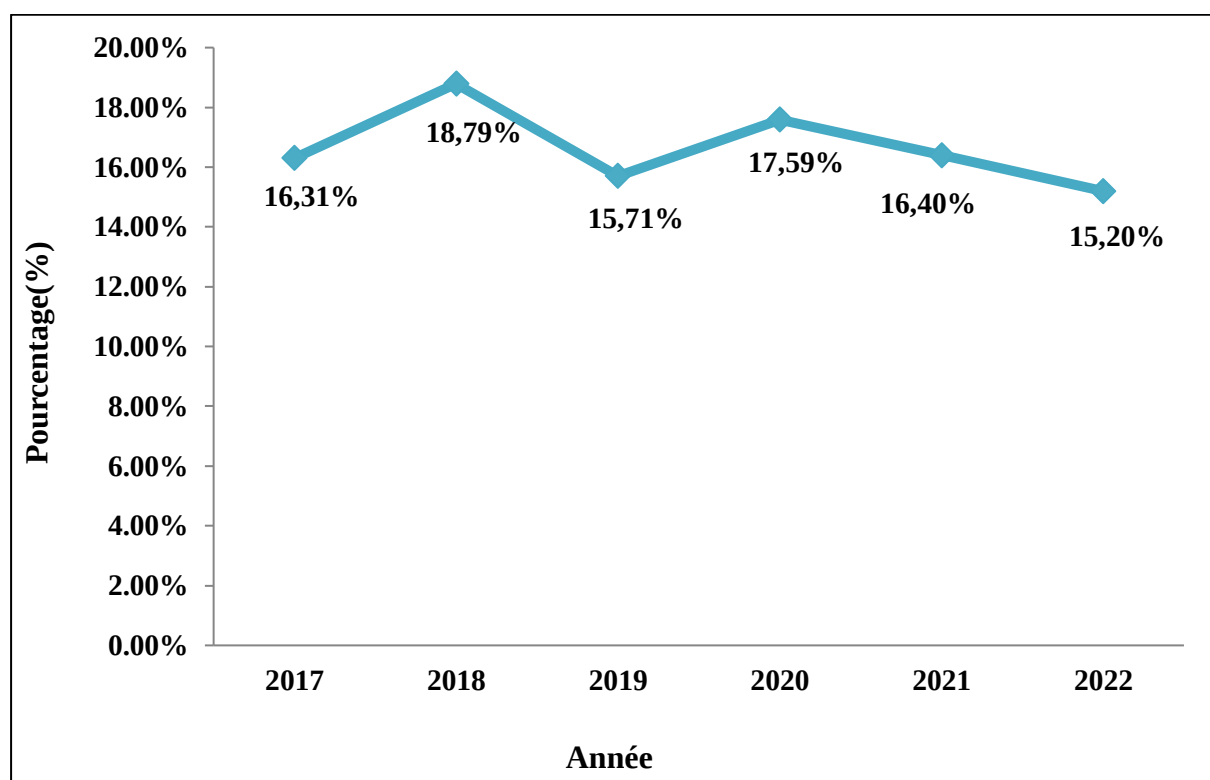
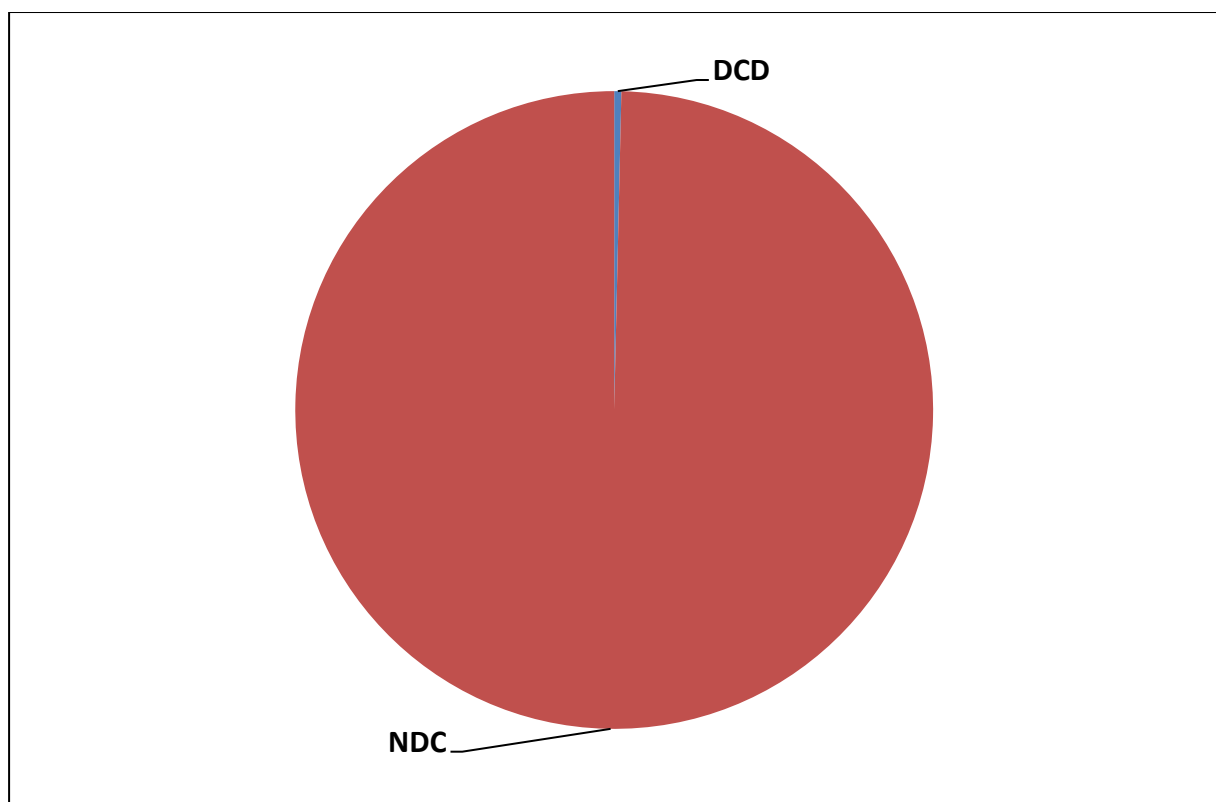


Figure 18: Taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique de 2017 à 2022

La figure 18 montre nettement que le taux de prévalence annuelle de la leucémie myéloïde chronique (LMC) ne varie pas grandement de 2017 à 2022, il est compris entre 15,20% et 16,40% avec deux pics en 2018 et 2020 de 18,79% et 17,59% respectivement.

VI. Taux de mortalité :**Tableau 13:** Le taux de mortalité à cause de la leucémie

	Nombre	Pourcentage(%)
Décédés (DCD)	8	0,36%
Non décédés (NDC)	2184	99,63%
Totale	2192	100%

**Figure 19 :** Taux de mortalité

Notre étude montre un taux de mortalité de 0,36% dans la totalité de patients étudiés soit 8 cas de décès contre 2184 cas vivants sur un nombre total de 2192 (**Tab. 13, Fig. 19**). Cette faible mortalité varie en fonction du type de leucémie et de la durée de l'étude.



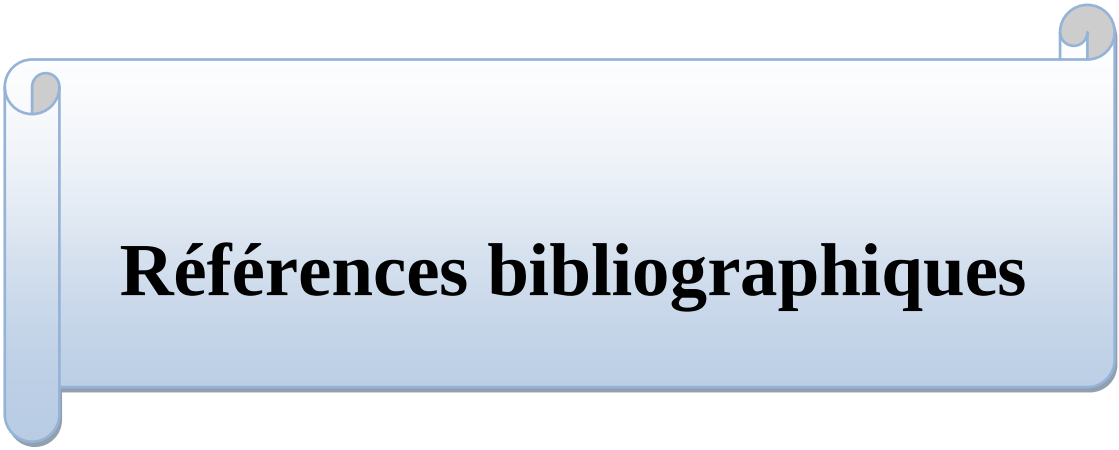
Conclusion

Conclusion

L'étude rétrospective, effectuée 2192 patients atteints des leucémies recrutées au service d'hématologie de l'hôpital de Saïda durant une période de 6 ans (2017-2022), fournit des informations concernant les caractéristiques épidémiologiques de cette pathologie. Nos résultats ont indiqué une diminution significative de la prévalence de ce cancer pendant ces dernières années, leur survenue à un âge plus adulte avec une prédominance masculine et un taux de mortalité presque nul, bien que l'étude ait été menée sur 6 ans. Cette étude a montré également que la leucémie myéloïde chronique (LMC) est la plus fréquente dans la région de Saïda.

Malheureusement, en Algérie et malgré les campagnes de sensibilisation, nous constatons que la négligence est une raison de l'accélération du rythme du cancer, en plus de certains facteurs externes tels que (le tabagisme, exposition continue à des produits chimiques tels que benzène, radiation....etc), et des facteurs internes tels que (mutations génétiques et états immunitaires).

Nous concluons que les leucémies doivent être considérées comme des problèmes de santé prioritaire et la plus grande importance devrait être accordée à l'amélioration des stratégies de diagnostic pour l'hématologie et l'oncologie car ce sont des problèmes majeurs en Algérie ainsi que dans le monde.



Références bibliographiques

Références bibliographiques

Agharbi Fatima-Zahra. (2008). La leucémie myéloïde chronique : avancées diagnostiques et thérapeutiques. Faculté de médecine de Fès 86-08.

Ait Belkacem, Koceila Massinissa. (2022).*Hétérogénéité fonctionnelle des sous-populations immunorégulatrices impliquées dans la progression de la leucémie lymphoïde chronique.* Thèse de doctorat. Paris 13.

Algeria-I'nternational agency for research on cancer. Available at:
<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/12-algeria-fact-sheets.pdf>.

EL HOUDA, Ali Cherif Nour et SARA, Lashab. (2013).Contribution à l'étude de la leucémie dans la région est algérienne.

Aurore P., (2009). Caractéristiques cliniques et évolutives des leucémies aiguës myéloïdes à cytogénétique défavorable. Docteur en médecine. Université Henri Poincare, faculté de médecine de Nancy. 23-25 p.

Baldi I, Bard D., Barouki R. Et Benhamou S. (2008)-Hémopathies malignes. In : Cancer et environnement. Paris: Inserm;P: 237-312.

Belgacem Nacéra, Boucif Souhila. (2021) . LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE (LLC).

Bene MC, Castoldi G, Knapp W, Ludwig.E.Matutes WD, Orfao A., (1995). Proposals for the classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of leukemias (EGIL). 1783-1786 p.

Boissel,N. 2006. Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës.

Bouziani M, Aouffen N, La recherche en cancérologie dans le contexte.(2020). National ALGERIAN JOURNAL OF HEALTH SCIENCES. VOL. 2 SUPPLÉMENT 2 S51-S60.

Broccard N, Durrer A., (2005). Les leucémies d'adultes. La ligue contre le cancer. 23 p.

Bousquet M., (2008). Identification et caractérisation de nouvelle translocation chromosomique observée dans les hémopathies malignes. Cancérologie. Université de Toulouse III- Paul Sabatier. 15-16-21 p.

Brugère J, Févotte J, Luce D, May-Levin F, Claude Pairon J, Pascual M, Thébaud A.,(2006). Leucémies. Cancers d'origine professionnelle. 20 p.

Beghil, K., Bendaikha, R., & Debane, S. (2022). *Étude de l'hémo-toxicité causé par la Chimiothérapie dans la région d'Alger (Exemple sur les patients atteints de cancer du sang)* (Doctoral dissertation, Université de Larbi Tébessi).

Bennet C. (2003)- Cours d'hématologie Faculté de médecine –Tours- 123p

Canada, S. (2013). Statistiques canadiennes sur le cancer. *Cancer*.

Chen Y., Rodrik V. et Foster A. (2005)-Alternative phospholipase D/mTOR survival signal in humanbreast cancer cells. *Oncogene*, 24(4), 672-679 p.

Cheung A., Kwong L., Liang R. and col, (2006). Stem Cell Model of Hematopoiesis. *Current Stem Cell Research & Therapy*; 1(3): 305-315.

CHomel, Jean-Claude. (2017). Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique: dernières avancées. *Revue Francophone des Laboratoires*, vol. 2017, no 492, p. 33-40.

Cumano A. et Godin I. (2005). Un nouveau modèle de production des cellules souches hématopoïétiques intra-embryonnaires. *médecine/sciences*, 21(5), 465-467 p.

DE L'EXPÉRIENCE, D. G. F., & D'IMMUNOTHÉRAPIE, G. A. N. A.2016. LA LEUCÉMIE AIGUË LYMPHOBLASTIQUE DE L'ADULTE JEUNE. *Revue Algérienne d'hématologie*.

Dine G, Rehn Y, Brahimi S, Ali Ammar N, Gaillard B, Bocq Y, et al. 2013 .Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno-Anal Biol Spéc.*;28(4):201-6.

Djouadi-Lahlou, K., Belhadri, F. Hamladji, R. M., Ahmed-Nacer, R., Oukid, S., Abad, M. T. &Ahmidatou, H. (2009-2013). APPROCHE EPIDEMIOLOGIQUE DE LA LEUCEMIE A TRICHOLEUCOCYTES EN ALGERIE TRAVAIL COOPERATIF ET MULTICENTRIQUE A PROPOS DE 34 CAS *Hématologie Revue Algérienne*.

DJAOUADI-LAHLOU. K. (2010).LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie. *Revue Algérienne Hématologie*. 2010 :<https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/revue/Revue-03.pdf>.

Fey MF. 2007 .Normal and malignant hematopoiesis.*Ann Oncol.*;18 Suppl 1:i9-i13.

Amitay, Efrat L. et KEINAN-BOKER, Lital. (2015).Breastfeeding and childhood leukemia incidence: a meta-analysis and systematic review. *JAMA pediatrics*, 2015, vol. 169, no 6, p. e151025-e151025.

Goldberg AD, Allis CD.2007. Bernstein E. Epigenetics: A landscape Takes Shape. *Cell*.

Harald T., (2000). Atalas de poche hématologie. Médecine science Flammarion. France. 2-4-6 p.

Husson B., (2002). Immunophénotypage des hémopathies malignes. 37 p.

Institut National du cancer, (2019). Développement des cellules sanguines. (2019).

Jakob R. Passweg, Photis B, Yves Ch, 2023. Thomas M, P.-A. Plan, Matti Aapro. ARTICLES THÉMATIQUES : CANCER3. *REVUE MÉDICALE SUISSE*.

Kassouf .ellie.(2018). Chronic lymphoid leukemia. Research to life : Centre hospitalier d'université de Montréal CHUM .59-70p.

Kerdagh Fatima Zohra. (2022). La Leucémie Lymphoïde Chronique dans la localité de Mostaganem. *Génétique Fondamentale et Appliquée*. Université d'Abdelhamid Ibn Badis.

Khalil Adel. (2010). Recherche de nouveaux biomarqueurs dans le diagnostic des cancers. 2010, Université de l'hadjlakhder, Batna.

Kikaia Falah, Arar Rania. Étude épidémiologique et génétique des leucémies. Université des Frères Mentouri Constantine. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. 2016/2017.

Lacombe C. D1 – Hématologie 2005 – 2006.

Lanz S. (2011). Les leucémies de l'adulte. Ligue suisse contre le cancer. 52 p.

Lanz S.(2011)- Les leucémies de l'adulte. Ligue suisse contre le cancer. 42 p.

Lazarian, G. (2020). *Études de l'impact des anomalies génétiques dans l'initiation, l'évolution et la résistance au traitement dans la leucémie lymphoïde chronique: exemple de la mutation d'IKZF3 p. L162R et des anomalies de TP53* (Doctoral dissertation, Université Paris-Nord-Paris XIII).

Leknouche, S., Djeziri, D. (2020). Etude théorique et statistique sur la leucémie : comparaison entre trois continents et connaître les facteurs responsables de sa propagation biochimie. Université des Frères Mentouri Constantine .

LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE Aspects épidémiologique, diagnostique et thérapeutique en Algérie. Revue Algérienne d'Hématologie Sous l'égide de la Société Algérienne d'Hématologie et de transfusion Sanguine. 2010.

Liesner RJ. et Goldstone AH. (2001)-Clinical haematology: the acute leukaemias. Br Med J 2001; 314: 733-743p.

Marieb E. (2008)- Biologie humain principes d'anatomie et de physiologie

Mohamed-Amine, B., Nadia, B., Selma, H. L., Mahdia, S., Khadidja, D., Hocine, A. A., ... & Rose-Marie¹³, H. Impact de l'âge et de la transition démographique sur les hémopathies malignes en Algérie: Étude de méta analyse portant sur une période allant de 1992 à 2021 (30 ans).

Muselli, F. (2020). *Nouvelles stratégies de sensibilisation des Cellules Souches Leucémiques en ciblant l'axe BCR-ABL/BMI1* (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur).

Nagamaï Bele Oli C., (2010). Aspects épidémiologiques, diagnostics, et thérapeutiques des leucémies aiguës chez l'enfant dans les trois centres hospitaliers universitaires (CHU) du Burkina Faso. Docteur en médecine. Université de Bamako faculté de médecine de pharmacie et d'odontostomatologie. 34-35-40 p.

Paubel. P, Sauvageon M, Wallet P., (1999). Sang, les médicaments dérivés du sang. Arnette. Paris. 395 p.

Pommier Y., Kohn K. 2003.. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. Médecine Sciences.;19(2):173-186

Puccetti, E., Zheng, X., Brambilla, D., Seshire, A., Beissert, T., Boehrer, S., Nurnberger, H., Hoelzer, D., Ottmann, O.G., Nervi, C., et al. (2005). The integrity of the charged pocket in the BTB/POZ domain is essential for the phenotype induced by the leukemia-associated t(11;17) fusion protein PLZF/RARalpha. Cancer research 65, 6080-6088.

Bendjmaa Roumaïssa, Saci Maroua, (2020). Profil épidémiologique, biochimique et hématologique des leucémies en Algérie.

Sainty D. (2006)- Leucémie aiguë lymphoïde. Hématologie clinique et biologique ouvrage. 148-64 p

Smaili F., (2011). Abrégé d'hématologie. Masson. France. 9-147-168-171-172 p.

Société canadienne du cancer, révision médicale : février 2022

Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R. Jaffe, E. S. (2016). The revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood, 127(20), 2375–2390.

Tenen, D.G. (2003). Disruption of differentiation in human cancer: AML shows the way. *Nature reviews* 3, 89-101.

Thomas X, 2007. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encyclopédie MédicoChirurgicale* (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie 13-018-G-40; 13p.

Thomas X, Saad H et Fièrè D, 2000. Pronostic et traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris,tous droits réservés), Hématologie, 13-018-G-4010 p.

Valensi F.(2003)-Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de L'Organisation mondiale de la santé, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale* 13-018-G-05p.

Vardiman JW., Thiele J., Arber DA., Brunning RD., Borowitz MJ.et Porwit A. (2009)- The revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloidneoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009 Jul30; 114(5):937–51p.

Vaubourdolle M. (2007)- Biochimie hématologie. Wolters Kluwer (Moniteur) France.3ème édition. 942-928-932 p.

Weinberg O., Seetharam M. et Ren K . (2009)- Clinical Characterization of acutemyeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 whoclassification system. *blood* 2009 Feb 26; 113(9):1906-8 p article

