

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

جامعة أبي بكر بلقايد - تلمسان

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –

Faculté SNV/STU



## **MEMOIRE**

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER**

**En** : Génétique des populations

**Présenté Par :**

**BENHABIB IBRAHIM**

**Sujet**

**Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen  
par le cancer hématologique : leucémie myéloïde chronique (2010-  
2021)**

Soutenu publiquement, le 26 / 06 / 2023 , devant le jury composé de :

Mme Aouar Amaria  
Mme Chabni Nafissa  
Mme Guerd Nadia  
Mme Bouazza Hayet

Professeur Université de Tlemcen  
Professeur Université de Tlemcen  
MCA Université de Tlemcen  
MCB Université de Tlemcen

Président  
Examineur  
Encadreur  
Co-Encadreur

**Année universitaire : 2022 / 2023**

# Remerciement

*Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant, sans sa miséricorde, ce travail n'aurait jamais pu aboutir.*

*J'adresse mes vifs remerciement et Je tiens à exprimer ma reconnaissance, ma haute considération, mon profond respect à mon encadreur Madame Guerd Nadia. Votre dévouement, votre patience et votre disponibilité constante ont été exemplaires. Vos conseils éclairés et vos encouragements ont été essentiels pour me guider dans mes recherches et me permettre d'atteindre mes objectifs.*

*Tous mes remerciements accompagnés de ma gratitude vont a ma Co-encadreur Madame Bouazza Hayet, je suis particulièrement reconnaissant de votre disponibilité et de votre engagement à répondre à mes questions et à m'offrir votre soutien.*

*Mes remerciements les plus sincères s'adressent a ma professeur Madame Aouar A, Professeur a la faculté SNV-STU de l'université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, Votre passion pour l'enseignement, votre patience et votre volonté de partager vos connaissances ont été une source d'inspiration pour moi. Vos cours stimulants, vos explications claires et vos conseils avisés m'ont permis de développer mes compétences et ma compréhension dans votre domaine d'expertise.*

*J'adresse également mes sincères remerciements a Madame Chabni Nafissa d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Merci à toute l'équipe du service d'hématologie du Centre de Lutte contre le Cancer de Tlemcen, ainsi qu'à Madame Belhadef.*

## Dédicace

*Au nom d'Allah le miséricordieux le très miséricordieux avant tout ,  
A Allah le tout puissant qui m'a inspiré et m'a guidé dans le bon  
chemin je lui dois ce que je suis devenu louanges et remerciements  
pour sa clémence et sa miséricorde.*

*Je dédie ce travail à vous, mes chers parents : maman et papa je suis  
infiniment reconnaissant pour tous les sacrifices que vous avez fait  
pour moi . Votre dévouement et votre soutien indéfectible ont été ma  
source d'inspiration constante, franchement je ne peux pas exprimer  
autour de tous ce qui m'ont fait dès mon enfance jusqu'à ce moment,  
que dieu les garde et les protège Inchaa Allah.*

*À toi, mon cher frère Mohamed, et à mes deux sœurs adorées Fatima  
Zohra, Soumia et ses petits enfants , vous avez toujours été là pour  
moi, m'encourageant et me motivant . Je suis honoré(e) d'avoir des  
frères et sœurs aussi incroyables, qui ont toujours cru en moi et qui ont  
été mes plus grands supporters.*

*Un merci spécial à toute ma famille Benhabib et Abou-Bekr Maasoum  
, mon cher ami Abderrahim , Mohammed et à tous mes amis.*

*Je suis également reconnaissant envers mes collègues de promotion,  
avec qui j'ai partagé des moments mémorables. Votre soutien mutuel  
et notre esprit de collaboration ont rendu cette expérience  
d'apprentissage encore plus gratifiante.*

# Table des matières

<b>Remerciement</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## **CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIE**

1- Généralité sur le Cancer .....	4
1-1- Définition .....	4
1-2- Types de cancer .....	4
1-3- Épidémiologie du cancer .....	5
2- Système hématopoïétique .....	7
2-1- Le sang & ses composants .....	7
2-2- Moelle osseuse .....	9
2-3- Hématopoïèse .....	10
2-4- Hémopathies .....	13
3- Cancer en hématologie (hémopathie maligne) .....	14
4- La leucémie .....	17
4-1- Les facteurs de risque .....	17
4-1-1- Les facteurs génétiques .....	17
4-1-2- Les facteurs environnements .....	18
4-2- Types des leucémie .....	19
4-2-1- Leucémie aigüe .....	20
4-2-2- Leucémie chronique .....	24
4-3- Leucémie myéloïde chronique (LMC) : Type de description .....	25
4-3-1- Définition .....	25
4-3-2- historique .....	26
4-3-3- Physiopathologie .....	27
4-3-4- Epidémiologie .....	28
4-3-5- Etiologie et facteurs de risque .....	29
4-3-6- Diagnostic.....	29
4-3-7- Evolution de la maladie .....	30
4-3-8- Traitement .....	33

## **CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES**

1- Objectif d'étude .....	36
2- Présentation du contexte de l'étude .....	36
2-1- Localisation géographique et démographie .....	36
2-2- Structure sanitaire .....	36

2-3- Type d'étude .....	37
2-4- Critères d'inclusion .....	37
2-5- Recueil des données.....	37
2-6- Analyse et traitement Statistique .....	37

### **CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION**

Résultats .....	39
1- Profil épidémiologique .....	39
1-1- Répartition des effectifs du LMC selon le sexe.....	39
1-2- Répartition des effectifs du LMC selon le sexe et les années .....	39
1-3- Répartition des effectifs du LMC par tranche d'âge .....	40
1-4- Répartition des effectifs du LMC par communes.....	41
1-5- Répartition des effectifs du LMC selon leur antécédent personnel .....	41
1-6- LMC et antécédent familiaux .....	42
2- Étude clinique .....	43
2-1- Examens clinique.....	43
2-1-1- Répartition des effectifs selon leur début de trouble .....	43
2-1-2- Circonstances de découverte de la LMC .....	44
2-1-3- Stades de splénomégalie .....	45
2-2- Examens biologique .....	46
2-2-1- Hémogramme (caractéristique biologique) .....	46
2-2-2- Diagnostic cytogénétique (caryotype).....	48
2-2-3- Apport de la biologie moléculaire .....	49
3- Évolution de la LMC .....	51
4- Score Pronostique .....	51
4-1- Score de Sokal .....	51
4-2- Score de ETLs .....	52
4-3- Score de Eutos .....	53
5- Traitement .....	53
5-1- Hydrea .....	53
5-2- Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) .....	54
6- Suivi de la maladie (réponse au traitement).....	55
6-1- Réponse hématologique a 3mois .....	55
6-2- Réponse moléculaire a 6mois .....	56
6-3- Réponse moléculaire a 12mois .....	57
6-4- Modification du traitement (switch) .....	57
<b>Discussion .....</b>	<b>59</b>
<b>Conclusion .....</b>	<b>67</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>70</b>

# Résumé

**عنوان:** التوصيف الوبائي الجيني لسكان تلمسان المصابين بالسرطان الدموي: ابيضاض الدم النخاعي المزمن.

**الملخص:** سرطان الدم هو نوع من السرطانات التي تؤثر على خلايا الدم ونخاع العظام. يتميز بالإنتاج المفرط لخلايا الدم البيضاء غير الناضجة أو غير الطبيعية، والتي تحل تدريجياً محل خلايا الدم الطبيعية. يحتوي هذا المرض على فئتين رئيسيتين: سرطان الدم الحاد والمزمن.

ابيضاض الدم النخاعي المزمن هو تمدد نقوي مستسخ للخلايا السلفية الأولية المكونة للدم. ابيضاض الدم النخاعي المزمن هو نتيجة (9; 22) t وهو انتقال كروموسومي متبادل بين ABL proto oncogene على الكروموسوم 9 وجين BCR على الكروموسوم 22.

الهدف من هذه الدراسة هو فحص الخصائص الوبائية والجينية وكذلك تحليل صورة سرطان الدم النخاعي المزمن لدى سكان تلمسان.

قمنا بإجراء دراسة وصفية رجعية باستخدام سجلات سرطان تلمسان للفترة من 2010 إلى 2021. تم تسجيل إجمالي 106 مريض. أظهر الملف الوبائي لجماعتنا غالبية طفيفة للإناث، مع نسبة الجنس تبلغ حوالي 1.07. كانت العمر المتوسط للمرضى هو 52 عامًا. سريريًا، الأعراض الرئيسية هي تضخم الطحال الذي تم اكتشافه لدى 81% من المرضى في دراستنا. كشف الملف البيولوجي عن وجود ارتفاع في تعداد الخلايا البيضاء لدى معظم مرضى السرطان النقي العظمي. تم العثور على فقر الدم لدى أكثر من 80% من المرضى. لاحظنا أيضًا اضطرابًا في عدد الصفائح الدموية لدى 42% من المرضى، والتي في الغالب كانت زيادة في عدد الصفائح، بينما كان 22.22% منهم يعانون من قلة الصفائح. تشمل الفحوصات الرئيسية المستخدمة حاليًا للتشخيص ومتابعة العلاج للمرض تحليل الصبغيات (الكاربوتايب)، حيث أجرى هذا التحليل الكروموسومي على 52 فردًا، ووجد أن 88% من هؤلاء الأفراد يحملون كروموسوم فيلادلفيا. وتحليل البيولوجيا الجزيئية (RT-PCR)، حيث خضع الـ 54 مريضًا المتبقين لهذا التحليل الجزيئي الذي أكد وجود المنتج الجزيئي الرئيسي b3a2 لدى جميع المرضى.

ابيضاض الدم النخاعي المزمن و نموذج أدى تسرطنه إلى ظهور العلاجات المستهدفة، مثل مثبطات تيروسين كيناز، مثل إيماتينيب، داساتينيب، نيلوتينيب، بوسوتينيب، وبوناتينيب، التي غيرت العناية العلاجية وغيرت توقعات النتائج بشكل كبير وتحسنت بشكل كبير.

**الكلمات الرئيسية:** السكان، سرطان الدم النخاعي المزمن، علم الأوبئة، سرطان الدم، أمراض الدم، مثبطات إنزيم التايروزين كيناز، مستشفى جامعة تلمسان.

**Titre :** Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer hématologique : La leucémie myéloïde chronique.

**Résumé :** La leucémie est un type de cancer qui affecte les cellules sanguines et la moelle osseuse. Elle se caractérise par une production excessive de globules blancs immatures ou anormaux, qui remplacent progressivement les cellules sanguines normales. Cette pathologie regroupe deux grandes catégories : les leucémies aiguës et les leucémies chroniques.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une expansion myéloproliférative clonale de cellules progénitrices hématopoïétiques primitives transformées. La LMC est le résultat d'une t(9;22) qui est une translocation chromosomique réciproque entre le proto oncogène ABL sur le chromosome 9 et le gène BCR sur le chromosome 22.

L'objectif de cette étude consiste à examiner les caractéristiques épidémiologiques et génétiques ainsi que l'analyse du profil de la leucémie myéloïde chronique au sein de la population de Tlemcen.

Nous avons entrepris une étude descriptive rétrospective en utilisant les registres du cancer de Tlemcen pour la période allant de 2010 à 2021. Nous avons recensé un total de 106 patients. Le profil épidémiologique de notre cohorte objective une légère prédominance féminine, avec un sexe ratio de l'ordre de 1,07. L'âge moyen des patients était de 52 ans. Cliniquement le maître symptôme est la splénomégalie retrouvée chez 81% des patients dans notre étude. Le profil biologique au diagnostic a révélé une hyperleucocytose quasi constante chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Une anémie a été retrouvée chez plus de 80% des patients. Nous avons également constaté une perturbation du taux de plaquettes chez 42% de nos patients, majoritairement une thrombocytose, tandis que 22,22% d'entre eux présentaient une thrombopénie. Les examens clés actuellement utilisés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la maladie comprennent l'étude cytogénétique (caryotype), dans notre étude seuls 52 individus ont subi cette analyse chromosomique, parmi ces individus 88% d'entre eux présentent le chromosome de Philadelphie. Et la biologie moléculaire (RT-PCR), Les 54 patients restant ont bénéficié de cette analyse moléculaire qui a confirmé la présence du transcrite majeur b3a2 chez tous les patients.

La LMC est un modèle type dont la cancérogenèse a suscité l'avènement des thérapies ciblées, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que l'Imatinib, le Dasatinib, le Nilotinib, le Bosutinib et le Ponatinib, qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et transformé son pronostic qui s'est considérablement amélioré.

**Mots clés :** Population, leucémie myéloïde chronique, épidémiologie, leucémie, hématologie, ITK, CHU de Tlemcen.



**Title:** Epidemiological-genetic characterization of the Tlemcen population by haematological cancer: Chronic myeloid leukemia.

**Abstract:** Leukemia is a type of cancer that affects blood cells and bone marrow. It is characterized by excessive production of immature or abnormal white blood cells, which gradually replace normal blood cells. This pathology has two main categories: acute and chronic leukemia.

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative expansion of transformed primary hematopoietic progenitor cells. CML is the result of a t(9;22) which is a reciprocal chromosomal translocation between the ABL proto oncogene on chromosome 9 and the BCR gene on chromosome 22.

The objective of this study is to examine epidemiological and genetic characteristics as well as analysis of the profile of chronic myeloid leukemia in the Tlemcen population.

We undertook a retrospective descriptive study using the Tlemcen cancer registries for the period 2010-2021. A total of 106 patients were identified. The epidemiological profile of our cohort objective a slight female predominance, with a sex ratio of the order of 1.07. The average age of the patients was 52 years. Clinically the main symptom is splenomegaly found in 81% of the patients in our study. The diagnostic biological profile revealed almost constant leukocytosis in patients with chronic myeloid leukemia. Anemia was found in more than 80% of patients. We also found a disruption in platelet levels in 42% of our patients, mostly thrombocytosis, while 22.22% of them had thrombocytopenia. The key examinations currently used for diagnosis and therapeutic monitoring of the disease include the cytogenetic study (karyotype), in our study only 52 individuals underwent this chromosomal analysis, 88% of these individuals have the Philadelphia chromosome. And molecular biology (RT-PCR), The remaining 54 patients benefited from this molecular analysis which confirmed the presence of the transcrit major b3a2 in all patients.

CML is a model model whose carcinogenesis has led to the advent of targeted therapies, tyrosine kinase inhibitors (ITK) such as Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib and Ponatinib, that have revolutionized therapeutic management and transformed its prognosis, which has improved considerably.

**Keywords:** population, chronic myeloid leukemia, epidemiology, leukemia, haematology, ITK, Tlemcen University Hospital.

## Liste des abréviations

**ABL1** : Abelson Murine Leukemia  
**AEG** : Altération de l'état général  
**B-ALL** : Leucémie aigüe lymphoblastique de type B  
**BCR** : Breakpoint Cluster Region  
**CHL** : Lymphome de Hodgkin classique  
**CSH** : Cellules souches hématopoïétiques  
**FAB** : Franco-Américano-Britannique  
**FISH** : Fluorescence in situ hybridization  
**G/L** : Gramme par litre  
**GB** : Globule blanc  
**HTA** : hypertension artérielle  
**ITK** : Inhibiteur de la tyrosine kinase  
**LA** : Leucémie aigüe  
**LAL** : Leucémie aigüe lymphoïde  
**LAM** : Leucémie aigüe myéloïde  
**LC** : Leucémie chronique  
**LH** : Lymphome de Hodgkin  
**LLC** : Leucémie chronique lymphoïde  
**LMC** : Leucémie chronique myéloïde  
**LNH** : Les lymphomes non hodgkiniens  
**LPL** : Leucémie prolymphocytaire  
**LPL-B** : Leucémie prolymphocytaire B  
**LPL-T** : Leucémie prolymphocytaire T  
**LTC** : Leucémie tricholeucocytaire  
**NK** : Natural killer  
**NLPHL** : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PH** : chromosome de Philadelphie  
**RHC** : Réponse hématologique complète  
**RM** : Réponse moléculaire  
**RT-PCR** : Reverse transcriptase-polymerase chain reaction

**Score EUTOS** : European Treatment and Outcome Study for chronic myeloid leukemia

**T-ALL** : Leucémie aigüe lymphoblastique de type T

## Liste des tableaux

**Tableau 1 :** Classification anatomopathologique des cancers

**Tableau 2 :** Sites dominants d'hématopoïèse à différents stades de développement

**Tableau 3 :** classification des hémopathies selon OMS

**Tableau 4 :** La classification de la leucémie aigüe myéloïde selon l'OMS 2016

**Tableau 5 :** La classification de la leucémie aigüe myéloïde selon FAB

**Tableau 6:** Classification des leucémies myéloïdes chroniques et des affections apparentées, basée sur la révision 2016 de la classification 2008 de l'OMS

**Tableau 7:** Les phases de la LMC selon le réseau européen LeukemiaNet

**Tableau 8:** Liste des critères pour la définition des phases, tels que recommandés par l'OMS

**Tableau 9:** Critère ELN 2013/ 2020

## Liste des figures

**Figure 1 :** Nombre de nouveaux cas en 2020 dans le monde, les deux sexes, tous âges

**Figure 2 :** Nombre de nouveaux cas en 2020 en Algérie, les deux sexes, tous âges

**Figure 3 :** le sang

**Figure 4 :** Composition du sang

**Figure 5 :** Tissus osseux, moelle rouge et moelle jaune

**Figure 6 :** Une représentation schématique l'hématopoïèse humaine de l'adulte

**Figure 7 :** différents types des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques

**Figure 8 :** Le chromosome de Philadelphie, der(22q), résulte de la translocation réciproque d'une partie du gène ABL1 sur le chromosome 9 à la bande q34 dans la région du gène BCR sur le chromosome 22 à la bande q11.2

**Figure 9 :** Schéma de la translocation (9 ;22)(q34 :q11) et conséquences moléculaires dans la LMC

**Figure 10 :** Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen

**Figure 11 :** La répartition des cas de LMC selon le sexe

**Figure 12 :** Répartition des patients LMC selon le sexe et les années

**Figure 13 :** Répartition des patients LMC par tranche d'âge

**Figure 14 :** Répartition des patients LMC par communes

**Figure 15 :** Patients LMC selon leurs antécédents personnels

**Figure 16 :** LMC et antécédent familiaux

**Figure 17 :** Répartition des patients selon leur début de trouble

**Figure 18 :** Circonstances de découverte de la LMC

**Figure 19 :** Les stades de splénomégalie chez les patients atteints de LMC

**Figure 20 :** Répartition des patients selon le taux de leucocyte

**Figure 21 :** Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe

**Figure 22 :** Répartition des patients selon le taux des plaquettes

**Figure 23 :** Répartition des cas de LMC selon la présence du chromosome Philadelphie

**Figure 24 :** Répartition des cas de LMC selon le (%) du transcrit BCR-ABL

**Figure 25 :** Répartition des cas de LMC selon le type de transcrit BCR-ABL

**Figure 26 :** Répartition des cas de LMC selon leur phases

**Figure 27 :** Répartition des cas de LMC selon le score de Sokal

**Figure 28 :** Répartition des cas de LMC selon le score de ETLs

**Figure 29** : Répartition des cas de LMC selon le score de Eutos

**Figure 30** : Répartition des cas de LMC selon le traitement hydrea

**Figure 31** : Répartition des cas de LMC selon le traitement utilisée

**Figure 32** : Résultats thérapeutiques pendant 3mois

**Figure 33** : Résultats thérapeutiques pendant 6mois

**Figure 34** : Résultats thérapeutiques pendant 12mois

**Figure 35** : Répartition des cas de LMC selon le switch



# **Introduction**

Les hémopathies malignes, définies comme des cancers qui affectent le sang, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques. Il existe différents types d'hémopathies malignes, les plus courants étant la leucémie, le lymphome et le myélome multiple.

Les leucémies constituent un groupe hétérogène de troubles néoplasiques des cellules sanguines. De façon simpliste, ils peuvent être définis comme aigües ou chroniques, selon le degré de différenciation des cellules hématopoïétiques sur présentation et la vitesse avec laquelle la maladie progresse, et myéloïdes ou lymphoïdes, selon la lignée cellulaire. Il existe différents types de leucémie, les principaux étant la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui sont des formes chroniques, ainsi que la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) et la leucémie myéloïde aigüe (LMA) qui sont des formes aigües (**Loke et al., 2022**).

La LMC est une hémopathie maligne rare fait partie des néoplasme myéloprolifératif selon la classification de l'OMS en 2008 et sa mise à jour en 2016, ne représentant que 2 à 3 % de toutes les leucémies chez les enfants et 9 % chez les adolescents, avec une incidence annuelle de 1 et 2,2 cas par million dans les deux groupes (**Moran et al., 2023**), et qui représente environ 7 à 15 % des cas de leucémie chez les adultes. La caractéristique de la LMC est le chromosome de Philadelphie (PH), t(9;22)(q34;q11.2), qui donne le gène chimérique BCR-ABL1. Cette fusion élimine un groupe de myristoyles qui a une fonction autorégulatrice, entraînant une tyrosine kinase activée constitutivement. Le transcrite de fusion BCR-ABL1 est une anomalie moléculaire qui permet d'établir le diagnostic de la maladie et de suivre la réponse au traitement au fil du temps. (**Kihel et al., 2020**).

L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) au début des années 2000 a été une avancée majeure. Ces médicaments ciblent spécifiquement l'oncoprotéine BCR-ABL1, responsable de la progression de la maladie. Grâce aux ITK, la survie et la qualité de vie des patients atteints de LMC ont connu une amélioration spectaculaire, indépendamment de leur âge. Cette amélioration des résultats thérapeutiques a eu un impact significatif sur la prévalence de la LMC (**Hannah et al., 2016**).

Le diagnostic de la LMC repose sur des critères cliniques tels que la présence d'une splénomégalie et des analyses hématimétriques (hyperleucocytose et myélémie). Cependant, pour confirmer le diagnostic, des tests spécifiques sont nécessaires. La recherche du chromosome Ph en cytogénétique est l'une des méthodes utilisées, la technique FISH



(hybridation in situ en fluorescence), qui permet de détecter non seulement les cas où le chromosome Ph est clairement visible, mais aussi les cas où il est masqué ou les

délétions d'ABL sont présentes ou par la biologie moléculaire par RT-PCR qualitative est une méthode fiable pour détecter avec certitude le transcrite de fusion bcr/abl.

L'incidence de la LMC dans le monde varie, allant de 0,7 à 2 cas pour 100 000 habitants par an. Cette incidence varie d'un pays à l'autre, avec les taux les plus bas enregistrés en Suède et en Chine, atteignant 0,7 cas pour 100 000 habitants par an, tandis que les taux les plus élevés, allant de 1,7 à 2 cas pour 100 000 habitants par an, ont été observés en Suisse et aux États-Unis.

Les données épidémiologiques en Algérie montrent une incidence relativement faible 0,4 /100 000 habitants en 2004 et à 0,46 /100 000 en 2009. l'incidence globale est de 0,53/100000 habitants, cette incidence est restée relativement stable de 2010 à 2014. Sa prévalence a augmenté à l'échelle mondiale depuis l'introduction des ITK, elle est estimée en 2014 de 1030 cas avec un taux de prévalence à 2,6/100000 habitants (**Djouadi et al., 2017**).

Notre objectif de travail consiste à analyser le profil épidémio-génétique des personnes atteints de cancer hématologique (LMC), au sein de la population de Tlemcen.

Afin de répondre à notre objectif, nous avons élaboré un plan de travail qui se divise comme suit :

- Chapitre I : Une synthèse bibliographique sur le cancer en général et le système hématopoïétique, puis sur la leucémie et leur facteur de risque. Enfin en réalisant une revue complète de la leucémie myéloïde chronique , en prenant en compte sa physiopathologie, son épidémiologie et les approches thérapeutiques utilisées pour la prise en charge de cette maladie.
- Chapitre II : Matériels et méthode
- Chapitre III : Résultats et discussion, Nous présenterons les résultats obtenus dans notre étude, puis nous entamerons une discussion approfondie en comparant nos résultats à ceux publiés dans la littérature.



# **Chapitre I**

## **Synthèse bibliographique**

**1- Généralité sur le cancer :****1-1- Définition :**

Le cancer est un terme utilisé pour décrire les maladies qui surviennent lorsque les processus normaux de régénération sont perturbés par une croissance cellulaire incontrôlée ou par la perte de la capacité des cellules à subir l'apoptose. Les cellules anormales continuent de se diviser et forment des tumeurs, qui peuvent ensuite se propager à d'autres tissus par invasion ou métastase. Le cancer peut apparaître presque partout dans le corps (**Frank, 2012**).

**❖ Selon l'OMS :**

Le mot « cancer » est un terme générique désignant un large groupe de maladies pouvant toucher n'importe quelle partie de l'organisme. On parle aussi de tumeurs malignes et de néoplasmes. L'un des traits caractéristiques du cancer est la multiplication rapide de cellules anormales à la croissance inhabituelle, qui peuvent ensuite envahir des parties voisines de l'organisme, puis migrer vers d'autres organes. On parle alors de métastases. La présence de métastases étendues est la principale cause de décès. (**Organisation mondiale de la santé, 2022**).

**1-2- Types de cancer :**

Le cancer peut-être la catégorie la plus complexe de maladies humaines et est en fait considéré comme une famille de maladies qui partagent un ensemble commun de caractéristiques telles que la reprogrammation du métabolisme énergétique, la croissance cellulaire incontrôlée, l'angiogenèse tumorale et l'évitement de la destruction immunitaire, que l'on appelle les caractéristiques du cancer.

Il existe différents types de cancers. En fonction de leur type cellulaire d'origine, les cancers sont classés en cinq catégories :

- **Le carcinome** : qui commence dans les cellules épithéliales , c'est-à-dire de la couche de cellules qui protège ou entoure les organes . Les formes de cancer les plus courantes dans ce groupe sont les cancers du poumon, du foie, colorectal, de l'estomac et du sein.

- **Le sarcome** : est un type de tumeur maligne des os ou des tissus mous (tissus adipeux, muscles, vaisseaux sanguins, nerfs et autres tissus conjonctifs qui soutiennent et entourent les organes). Les formes de sarcome les plus courantes sont le léiomyosarcome, le liposarcome et l'ostéosarcome.

- **Le lymphome la leucémie et le myélome** : se développent à partir des cellules hématopoïétiques .
- **Tumeurs des cellules germinales** : se développant, comme leur nom l'indique, à partir des cellules germinales.
- **Les neuroblastomes, gliomes, glioblastomes** et autres tumeurs dérivées des cellules du système nerveux central et périphérique et appelées tumeurs neuroectodermiques en raison de leur origine dans l'embryon précoce (**Wani et Malik, 2021**).

Tissus		Tumeurs
Epithélium	Glandulaire	Adénocarcinome
	Malpighien	Carcinome épidermoïde
	Urothélial	Carcinome urothélial
Conjonctif	Fibroblastique	Fibrosarcome
	Adipeux	Liposarcome
	Muscle strié	Rhabdomyosarcome
	Muscle lisse	Léiomyosarcome
Hématopoïétique		Leucémie, Lymphome
Germinal		Tératocarcinome
Neuroectodermique		Mélanome

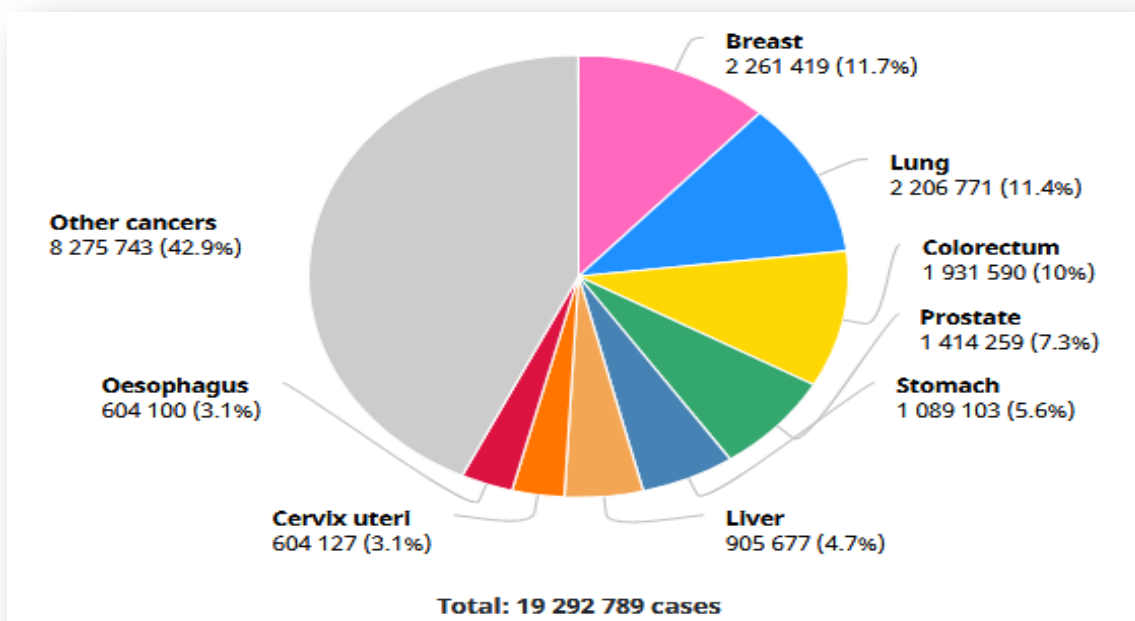
**Tableau 1** : Classification anatomopathologique des cancers (**Somogyi et al., 2007**)

### 1-3- Épidémiologie du cancer :

Le cancer est la deuxième cause de décès dans le monde après les maladies cardiovasculaires, il représente environ 1 décès sur 6 dans le monde. On estime qu'environ 10 millions de personnes dans le monde sont décédées d'un cancer en 2020, avec une incidence de cancer de plus de 19 millions de nouveaux cas dans le monde en 2020, soit une augmentation de plus de 28 % depuis 2010 (**Ferlay et al., 2020**).

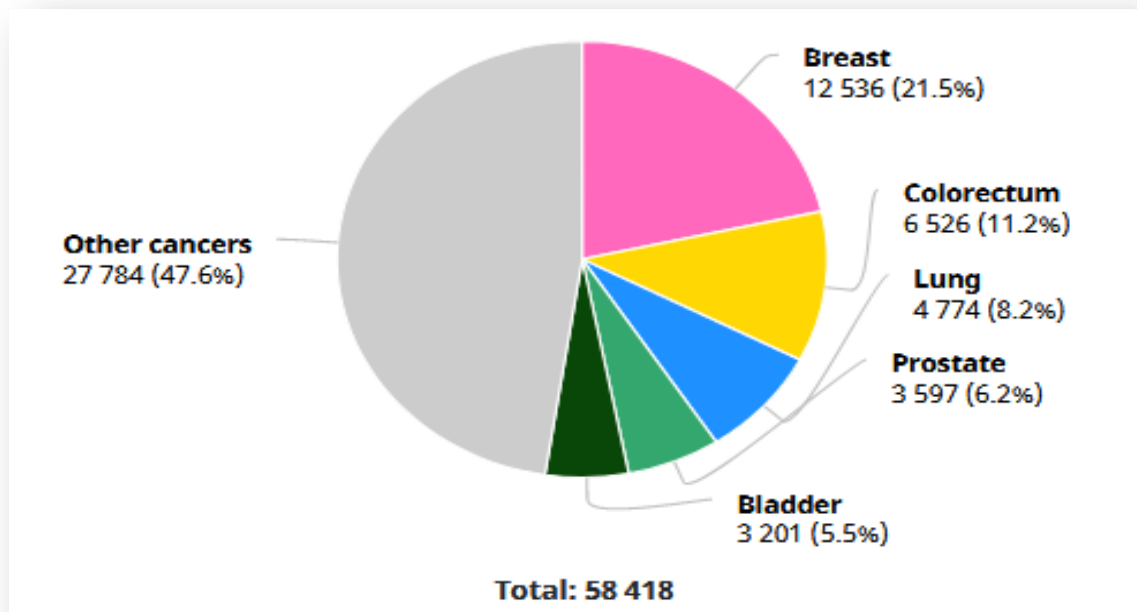
Chez l'homme, le cancer du poumon occupe la première place avec 14,3 % de l'ensemble des cancers dans le monde, suivi du cancer de la prostate (14,1 %) puis le cancer colorectal (10,6 %) et le cancer de l'estomac (7,1 %).

Chez la femme, le premier cancer est le cancer du sein (24,5 %) , il est aussi le plus meurtrier (685 000 décès en 2020) puis le cancer colorectal (9,4 %), ensuite le cancer du poumon (8,4 %) et le cancer du col de l'utérus (6,5%).



**Figure 1** : Nombre de nouveaux cas en 2020 dans le monde, les deux sexes, tous âges (Globocan, 2020)

En Algérie, le cancer du sein est toujours le cancer le plus fréquent en 2020 avec une incidence de 12 536 cas soit 21,5 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer , le cancer colorectal avec 6 526 cas (11,2 %) vient en deuxième position. Le premier cancer chez l'homme est le cancer du poumon avec une fréquence de (15,2 %) des cas, suivi par le cancer de la prostate (13,2 %) puis le cancer colorectal (12,7 %) et le cancer de la vessie (10 %). Chez la femme le premier cancer est le cancer du sein (40,3 %) suivi du cancer colorectal (9,9 %), ensuite le cancer de la thyroïde (5,7 %) puis le cancer du col de l'utérus (5,3 %) et le cancer de l'ovaire (3,4 %) (Hanba, 2022).



**Figure 2 :** Nombre de nouveaux cas en 2020 en Algérie, les deux sexes, tous âges (Globocan, 2020)

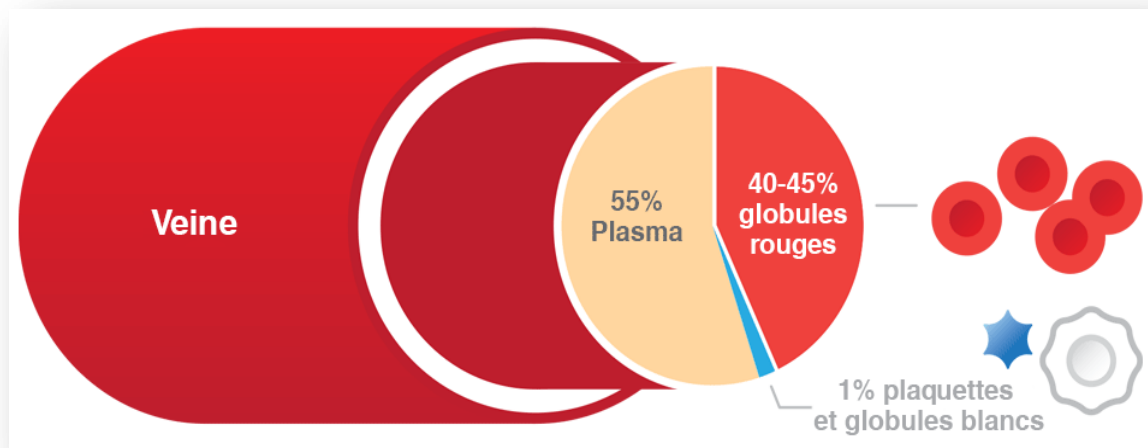
## 2- Système hématopoïétique :

### 2-1- Le sang & ses composants :

Le sang est un tissu fluide circulant dans les vaisseaux, d'odeur fade et de saveur salée. 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, se qui représente 7% à 8% du poids corporel total , son PH se situe entre (7,35-7,45), sa température est égale à 37°C (Paubel *et al.*, 1999). Le volume sanguin est constitué par des cellules , globules rouges , globules blancs , thrombocytes ou plaquettes et par le plasma (Tanner *et al.*, 1995).

#### Le sang est composé de :

- 45% de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes)
- 55% de plasma (partie liquide)



**Figure 3** : le sang

- **Composition du sang :**

Le sang est composé de globules rouges (érythrocytes ou hématies), de globules blancs (leucocytes) et de plaquettes qui baignent dans un liquide appelé plasma, il joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène, des nutriments, des anticorps et des hormones.

- ❖ **Les globules rouges (hématies ou érythrocytes) :**

Les globules rouges sont petits et biconcaves plus minces au centre d'une taille de 7 - 8  $\mu\text{m}$  et ne contiennent ni mitochondrie ni noyau une fois mature. Les globules rouges contiennent de l'hémoglobine qui donne au sang sa couleur rouge, ils ont pour rôle de transporter l'oxygène de nos poumons vers les autres organes du corps .

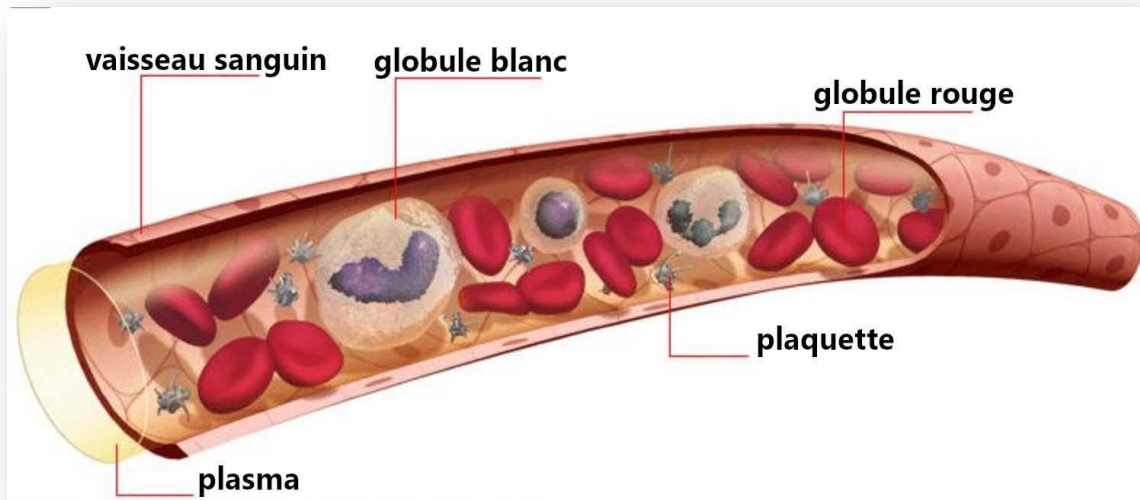
- ❖ **Les globules blancs (leucocytes) :**

Les leucocytes sont deux fois plus grands que les érythrocytes et possèdent un noyau cellulaire, leur taille varie entre 7 et 20  $\mu\text{m}$ , selon le type de cellule. Ils sont principalement impliqués dans des réponses immunitaires, ils reconnaissent et neutralisent les envahisseurs tels que les bactéries et les virus (Abul *et al.*, 2017).

- ❖ **Les plaquettes (thrombocytes) :**

Les plaquettes sanguines, aussi appelées "thrombocytes", sont issues des mégacaryocytes, grosses cellules produites par la moelle osseuse , leur diamètre est de 2 à 4  $\mu\text{m}$  .

Sont des composants sanguins incolores et non nucléés (petites cellules sans noyau), qui jouent un rôle majeur dans l'hémostase, phénomène intimement lié à la coagulation sanguine. Elles ont également un rôle primordial dans l'immunité innée mais aussi adaptative (Del Bano, 2021 )



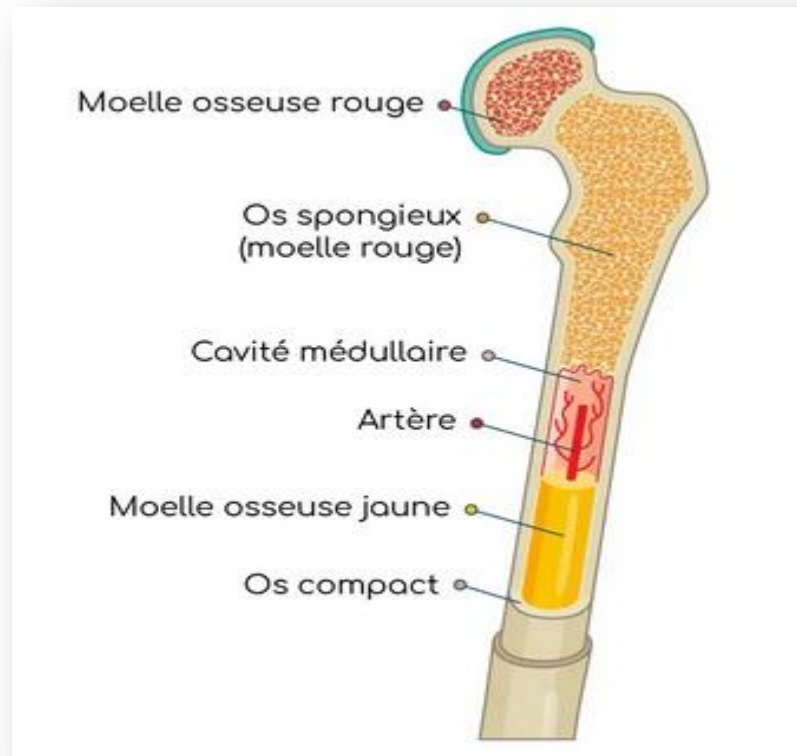
**Figure 4 :** Composition du sang

### 2-2- Moelle osseuse :

La moelle osseuse est une substance qui se trouve à l'intérieur des os. On distingue deux sortes de moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune.

La partie 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 (Karim Maloum, 2020).





**Figure 5 :** Tissus osseux , moelle rouge et moelle jaune

### 2-3- Hématopoïèse :

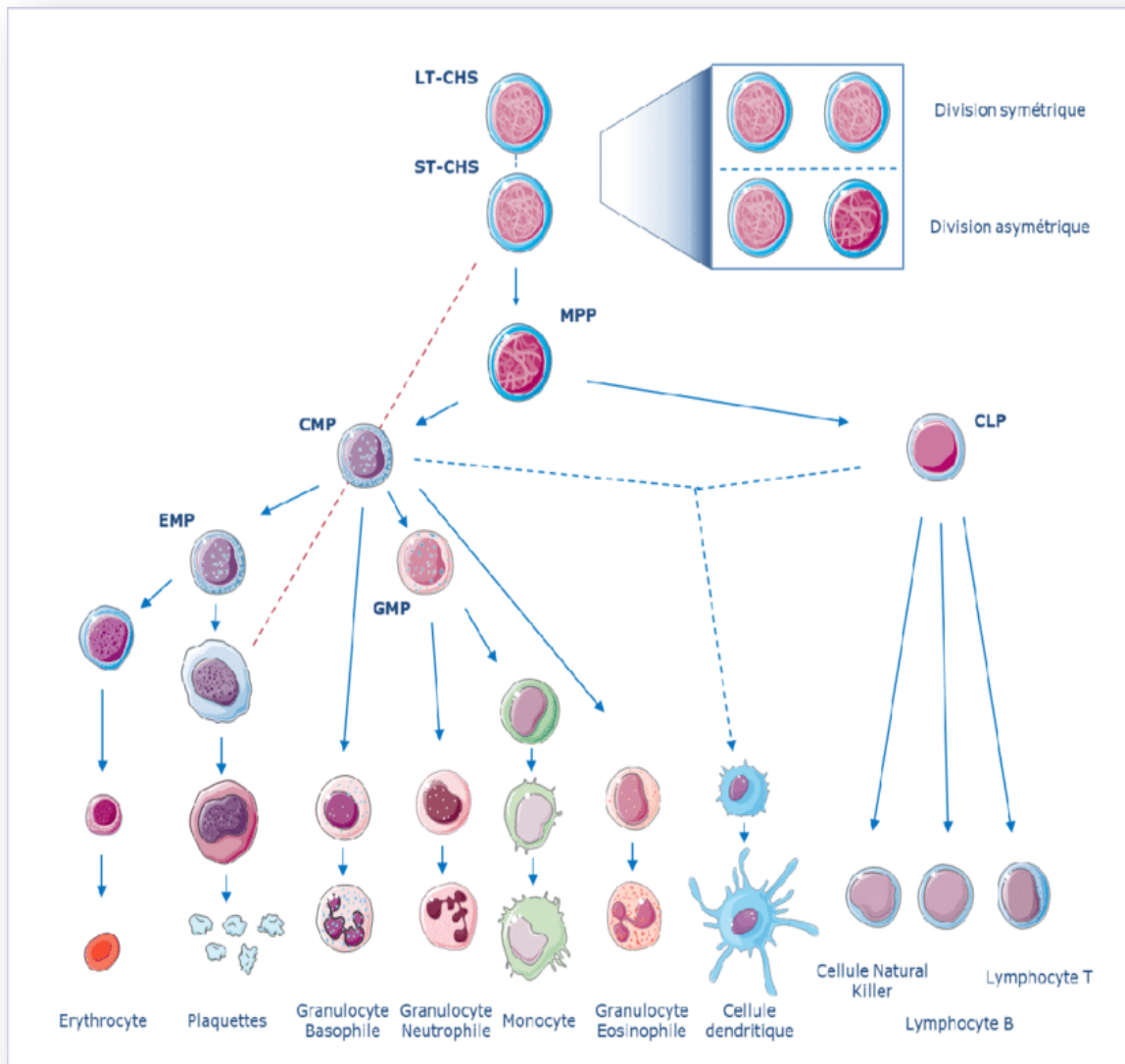
L'hématopoïèse (hemato, sang ; poiesis, fabriquer) est un processus hautement organisé qui aboutit à la génération de tous les éléments cellulaires du sang pour répondre aux besoins en oxygène, à la coagulation et aux défenses immunitaires de l'hôte. Des mécanismes complexes régulent l'hématopoïèse non seulement pour maintenir l'homéostasie (génération de nouveaux éléments pour remplacer les cellules mourantes), mais aussi pour s'adapter au stress physiologique, et ce pendant toute la durée de vie d'un organisme. De plus, comme la demi-vie des cellules sanguines est courte, allant de quelques heures (granulocytes) environ 7 à 10 jours pour les plaquettes et jusqu'à 120 jours pour les globules rouges, les besoins physiologiques de l'hématopoïèse doivent générer des milliards de cellules sanguines par jour.

L'hématopoïèse est capable d'atteindre ces objectifs et de maintenir l'homéostasie grâce à ses caractéristiques uniques : une ontogenèse et une physiologie distinctes, une anatomie complexe avec des organes médullaires (moelle rouge des os axiaux) et extramédullaires (rate, foie, thymus, ganglions lymphatiques), une structure hiérarchique qui suit une

différenciation ordonnée de la tige au progéniteur, du précurseur aux cellules matures, et des réseaux de régulation étroits qui font correspondre les exigences physiologiques à la production de cellules matures (**Lazarus et Schmaier, 2019**).

Elle est le processus dynamique par lequel les cellules souches auto-renouvelables (CSH) génèrent une progéniture qui se différencie en cellules progressivement restreintes de la lignée érythroïde, myéloïde ou lymphoïde (**Paul *et al.*, 2015**).

L'hématopoïèse peut être définie comme l'ensemble des mécanismes qui assurent le remplacement continu et régulé des différentes cellules sanguines. Il s'agit d'un système cellulaire complexe qui aboutit à ajuster très précisément la production cellulaire aux conditions de base et aux agressions extérieures à l'organisme (infections, hémorragies, etc). Ce système cellulaire est un système hiérarchisé composé de trois compartiments : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs et les cellules en cours de maturation terminale (**William et Frédéric, 1997**).



**Figure 6 :** Une représentation schématique l'hématopoïèse humaine de l'adulte

❖ **Siège de l'hématopoïèse :**

Le siège de l'hématopoïèse varie au cours de la vie :

Fœtus	0-2 mois (sac vitellin) 2-7 mois (foie, rate) 5-9 mois (moelle osseuse)
Nourrissons	Moelle osseuse (presque tous les os); diminution de la contribution post-parturition du foie/rate qui cesse dans les premiers mois de la vie
Adultes	Vertèbres, côtes, sternum, crâne, sacrum et bassin, extrémités proximales du fémur

**Tableau 2** : Sites dominants d'hématopoïèse à différents stades de développement  
(Hoffbrand *et al.*, 2019)

#### 2-4- Hémopathies :

Les hémopathies (le terme hém vient du grec ancien haïma qui signifie le sang) sont des pathologies qui affectent les cellules et les protéines sanguines. Il existe des hémopathies bénignes, comme les anémies ou certaines hémoglobinopathies, et des hémopathies malignes (Chantal, 2015).

L'origine des hémopathies c'est la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique 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 » (Albert *et al.*, 1993).

### 3- Cancer en hématologie (hémopathie maligne):

Les cancers du sang également appelés hémopathies n'apparaissent pas dans les organes comme les autres cancers. Ce sont des proliférations anormales et anarchiques de cellules hématopoïétiques à point de départ médullaire ou périphérique (**Condé et al., 2023**).

Les hémopathies malignes peuvent concerner tous les types de cellules dérivées d'une cellule souche pluripotente de la moelle osseuse et à ce titre comprennent les néoplasmes des lignées lymphoïdes, myéloïdes, mastocytes, histiocytaires et dendritiques. Les plus fréquentes sont toutefois celles issues des lignées lymphoïdes et myéloïdes. Les cancers du sang sont dues à Des anomalies (une mutation ou une altération) de la moelle osseuse et des cellules sanguines qui favorisent leur prolifération. Ces anomalies peuvent survenir à différents stades de maturation des cellules qui composent le sang (globules rouges, blancs et plaquettes) : cela explique la grande diversité des cancers du sang (**Maylis et al., 2020**).

Il existe 137 types de cancers du sang et d'affections connexes. Ces cancers affectent les cellules sanguines, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ainsi que d'autres parties du système lymphatique. Les principaux cancers du sang sont : La leucémie, le lymphome et le myélome multiple.

D'autres cancers moins courants, tels que les syndromes myélodysplasiques et les syndromes myéloprolifératifs (**Corinne et al., 2016**).

#### ❖ Leucémie :

La leucémie est un type de cancer qui affecte la moelle osseuse et le sang périphérique et qui est causé par une prolifération maligne des précurseurs des globules blancs. On a plusieurs types de leucémie selon le type de cellule souche atteinte, myéloïde ou lymphoïde et selon la rapidité du processus cancérogène, aigu ou chronique (**Hyun-Chang et Chang-Sung, 2014**).

#### ❖ Lymphome :

Le terme « lymphome » désigne une atteinte maligne du tissu lymphoïde, présente essentiellement dans les ganglions lymphatiques mais aussi dans de nombreux tissus, se caractérise par la prolifération excessive des lymphocytes (B le plus souvent ou T) (**Gueneau et Fagnoni, 2020**). Il représente l'hémopathie maligne la plus fréquente et constitue un groupe de maladies hétérogènes avec plus de 80 sous-types individualisés (**Camille, 2023**).

On distingue deux types de lymphome : le lymphome hodgkinien ou maladie de Hodgkin et les lymphomes non hodgkiniens. Environ 80 % des cas de lymphomes sont classés comme des lymphomes non hodgkiniens.

▪ **Lymphome de Hodgkin :**

Décrit pour la première fois par Thomas Hodgkin et Samuel Wilks au début du XIXe siècle, le lymphome de Hodgkin (LH) est depuis longtemps considéré comme une entité distincte au sein des hémopathies malignes. Le LH est la tumeur maligne lymphoïde la plus fréquente chez les patients de moins de 40 ans (**Lazarus et Schmaier, 2019**).

Le LH est une hémopathie lymphoïde B de cause inconnue caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg (CRS). Il s'agit d'une affection rare représentant 0,5% des cancers avec une incidence de 2,4 nouveaux cas/100.000 habitants par an (**Diallo et al., 2022**).

La classification OMS distingue deux types de LH : le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire (NLPHL) et le LH classique (CHL) avec ses quatre sous types qui sont :

- LH classique scléro-nodulaire.
- LH classique à cellularité mixte.
- LH classique riche en lymphocytes.
- LH classique à déplétion lymphocytaire (**Medjamia et al., 2022**).

▪ **Lymphome non hodgkinien :**

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent un ensemble hétérogène de pathologies impliquant une prolifération monoclonale maligne de cellules lymphoïdes du système lymphoréticulaire. Les LNH se développent à partir de cellules du système lymphatique, les lymphocytes( type de globules blancs impliqués dans les réactions de défense de l'organisme ), ils sont le plus souvent ganglionnaires mais peuvent également apparaître dans un autre organe comme l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau (lymphome extra-ganglionnaire) (**Martin et al., 2022**).

Il existe plusieurs types différents du LNH, par ce que ils peuvent se développer à partir de diverses cellules anormales, telles que les cellules B (80 à 85% des LNH proviennent des lymphocytes B), les cellules T (lymphocytes T) ou les cellules NK (Natural Killer). Parmi eux on distingue 2 grandes catégories : les lymphomes indolents et les lymphomes agressifs. Les

premiers se développent plus lentement et engendrent moins de symptômes, les deuxièmes ont une croissance plus rapide (Thierry, 2022). Il est important de préciser que les LNH représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70 environ 5% par année (Condé *et al.*, 2023).

❖ **Myélome multiple :**

Le myélome multiple (MM) est une hémopathie maligne définie par la prolifération d'un clone plasmocytaire envahissant la moëlle hématopoïétique et sécrétant le plus souvent une immunoglobuline monoclonale non IgM, c'est-à-dire IgG, IgA ou rarement IgD dans la majorité des cas (Mélanie *et al.*, 2023). Le MM représente 1 % des cancers et 10 % des hémopathies malignes (Benalaya *et al.*, 2022).

La classification OMS des hemopathies permet de distinguer plusieurs grands groupes :

Au niveau myeloïde	Au niveau lymphoïde
<ul style="list-style-type: none"> <li>- les leucémies aiguës myéloblastiques</li> <li>- les néoplasies myéloprolifératives</li> <li>- les syndromes myélodysplasiques</li> <li>-les syndromes myéloprolifératifs /myélodysplasiques.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- les hémopathies du précurseur lymphoblastique B : leucémie aiguë lymphoblastique</li> <li>lymphome lymphoblastique</li> <li>- les hémopathies du précurseur lymphoblastique T : leucémie aiguë lymphoblastique</li> <li>lymphome lymphoblastique</li> <li>- les hémopathies du lymphocyte B mature :</li> <li>leucémie lymphoïde chronique</li> <li>lymphome lymphocytaire</li> <li>maladie de Waldenström</li> <li>lymphome lympho-plasmocytaire</li> <li>myélome multiple</li> <li>lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien qui comporte au moins une trentaine d'identités</li> <li>- les hémopathies du lymphocyte T mature :</li> <li>lymphome non hodgkinien T , syndrome de Sezary/mycosis fungoïde.</li> </ul>

**Tableau 3 :** classification des hemopathies selon OMS (Gueneau et Fagnoni, 2020)

#### 4- La leucémie :

La leucémie est un néoplasme malin des tissus hématopoïétiques qui prend naissance dans la moelle osseuse, caractérisé par la prolifération incontrôlée de cellules sanguines immatures (blastes) qui ne fonctionnent pas normalement et deviennent cancéreuses et ne peuvent plus se différencier. Les cellules anormales peuvent s'accumuler dans la moelle osseuse et interférer avec la production de cellules sanguines normales, entraînant une anémie, des infections et des problèmes de saignement. La leucémie peut être classée en différents sous-types en fonction du type de cellule sanguine affectée et de la vitesse de progression de la maladie (**Hoffman *et al.*, 2018**).

##### 4-1- Les facteurs de risque :

La plupart des hémopathies malignes n'ont pas d'étiologie identifiée mais l'on identifie les facteurs de risques (facteurs génétiques et environnementaux). Elles résultent probablement de mutations ou de translocation qui se produisent dans un clone cellulaire, suite à des accidents survenus sur l'ADN lors de sa duplication au cours des mitoses.

##### 4-1-1- Les facteurs génétiques :

Les facteurs génétiques jouent un rôle crucial dans le développement de la leucémie. Dans certains cas des anomalies chromosomiques spécifiques, telles que les translocations, les délétions ou les amplifications, peuvent conduire à l'activation des oncogènes ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur, entraînant une croissance et une division cellulaire incontrôlées.

- Anomalies chromosomiques : Certaines anomalies chromosomiques ont été associées à la leucémie, comme le chromosome de Philadelphie, qui est une translocation entre les chromosomes 9 et 22 que l'on trouve couramment dans la leucémie myéloïde chronique (LMC).
- Mutations génétiques héréditaires : Certaines personnes héritent de mutations génétiques qui augmentent leur risque de développer une leucémie. Par exemple, les personnes atteintes de certains troubles génétiques héréditaires, comme le syndrome de Li-Fraumeni ( TP53) causé par des mutations hétérozygotes germinales dans le TP53 , présentent un risque plus élevé de leucémie (**Meredith *et al.*, 2020**).



- Mutations génétiques : Des mutations dans certains gènes ont été associées à la leucémie, comme le gène FLT3, qui est couramment muté dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA).
- Predisposition héréditaire : Dans certains cas, la leucémie peut être héréditaire par la constitution génétique d'une famille. Certaines mutations génétiques héréditaires, comme celles des gènes BRCA1/2, ont été associées à un risque accru de leucémie.
- le syndrome de Bloom ( Il est causé par des mutations dans le gène BLM qui est impliqué dans la réparation de l'ADN endommagé ).
- Syndrome de Down également connu sous le nom de trisomie 21.
- Anémie de Fanconi : est une maladie autosomique récessive caractérisée par des manifestations cliniques, notamment des anomalies congénitales, une insuffisance progressive de la moelle osseuse et une propension aux cancers hématologiques et solides.
- Syndrome de Shwachman–Diamond (**Elliot *et al.*, 2013**).

#### **4-1-2- Les facteurs environnements :**

Parmi les expositions les plus fréquemment identifiées comme étant des facteurs de risque de leucémie nous avons les facteurs environnements :

- Rayonnement : L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur de risque connu de leucémie. Cela peut se produire à la suite de traitements médicaux (comme la radiothérapie pour d'autres types de cancer), de l'exposition professionnelle ou de l'exposition à des sources environnementales de rayonnement (comme les accidents nucléaires) (**Robert, 2023**)

- Produits chimiques : Certains produits chimiques ont été associés à un risque accru de leucémie, comme le benzène (présent dans l'essence et d'autres produits pétroliers), le formaldéhyde (utilisé dans certains matériaux de construction) et les pesticides.
- Infections virales : Certaines infections virales ont été associées à un risque accru de leucémie, comme le virus lymphotrope à cellules T humain de type 1 (HTLV-1) et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).
- Facteurs liés au mode de vie : Certains facteurs liés au mode de vie peuvent également contribuer au développement de la leucémie, comme le tabagisme et la consommation d'alcool (**Jordan et al., 2020**).

Bien que certaines expositions aient été associées à des leucémies spécifiques, les facteurs de risque les plus notables ont une incidence sur plusieurs sous-types.

#### **4-2- Types des leucémies :**

La leucémie est un type de cancer qui affecte les tissus sanguins, notamment la moelle osseuse et le système lymphatique. Il existe plusieurs types de leucémie qui sont classés en fonction du type de cellule sanguine affectée ( la nature des cellules anormales ) et de la rapidité d'évolution de la maladie ( vitesse d'évolution ) sont les deux principaux critères.

##### **❖ La nature des cellules anormales :**

La leucémie peut être classée en types lymphoïdes ou myéloïdes, selon que les cellules cancéreuses proviennent respectivement de lymphocytes ou de cellules myéloïdes.

La leucémie lymphoïde (aussi appelées lymphoblastique) se réfère à la transformation des cellules progénitrices de moelle qui deviennent des lymphocytes, y compris les cellules NK (natural killer), les lymphocytes B, les lymphocytes T. Dans la leucémie myéloïde , la transformation maligne se produit dans les cellules progénitrices de la moelle qui mûrissent dans les cellules de la lignée myéloïde, qui comprend les monocytes, mastocytes, basophiles, neutrophiles, éosinophiles, érythrocytes et thrombocytes.

##### **❖ Vitesse d'évolution :**

La leucémie peut être classée en types aigus ou chroniques, selon la rapidité avec laquelle la maladie progresse. Les leucémies aiguës sont des tumeurs malignes de cellules

hématopoïétiques immatures, et en revanche les leucémies chroniques sont caractérisées par la transformation de cellules hématopoïétiques partiellement matures. En général, la leucémie chronique progresse plus lentement que les cas aigus (progresse rapidement et nécessite un traitement immédiat), s'il n'est pas traité, peut entraîner la mort en quelques semaines (**Travis et al., 2018**).

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe la leucémie en quatre grands types en fonction du type cellulaire et du stade de différenciation. Les quatre principaux types de leucémie sont :

- Leucémie aigüe lymphoïde
- Leucémie aigüe myéloïde
- Leucémie chronique lymphoïde
- Leucémie chronique myéloïde

#### **4-2-1- Leucémie aigüe :**

La leucémie aigüe (LA) est une maladie clonale maligne des cellules souches hématopoïétiques (CSH). Dans la LA, des cellules primordiales et immatures anormales (cellules leucémiques) de la moelle osseuse prolifèrent, s'accumulent et inhibent la fonction hématopoïétique normale. Il existe deux principaux types de leucémie aigüe : Leucémie aigüe lymphoïde peuvent également être appelée la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) et la leucémie aigüe myéloïde ou leucémie aigüe myéloblastique (LAM). Le LAL est plus courant chez les enfants, tandis que la LAM est plus fréquente chez les adultes (**Li Zhang et al., 2022**).

#### **❖ Leucémie aigüe lymphoblastique :**

La leucémie aigüe lymphoblastique (LAL) est un type de néoplasme hématologique qui affecte les cellules précurseurs des souches B, T et NK, avec une incidence plus élevée en pédiatrie ( la maladie maligne la plus courante chez les enfants, représentant environ 25 % de tous les cancers infantiles). La physiopathologie de la LAL est caractérisée par des anomalies chromosomiques et des altérations génétiques impliquées dans la différenciation et la prolifération des cellules précurseurs lymphoïdes (**Thiago et al., 2021**).

Selon la cellule d'origine, LAL peut être subdivisé en leucémie aigüe lymphoblastique de type B (LAL-B) et en leucémie aigüe lymphoblastique de type T (LAL-T) . En clinique, B-

ALL est responsable d'environ 80 % de la leucémie pédiatrique, où elle est de loin la malignité la plus courante, avec un pic d'incidence autour de 2 à 5 ans , mais ne représente que 20 % de la leucémie adulte. En revanche, LAL-T représente 10 à 15 % et 25 % chez les enfants et les adultes respectivement (**Zixi *et al.*, 2021**).

❖ **Leucémie aigüe myéloblastique :**

La leucémie aigüe myéloblastique (LAM) est un trouble clonal malin, caractérisé par une prolifération de blastes myéloïdes ( cellules myéloïdes immatures ) avec expansion et blocage de la différenciation, conduisant à une hématopoïèse normale inefficace, et entraînant des cytopénies menaçant le pronostic vital et une dépendance transfusionnelle (**Courtney, 2023**).

▪ **Classification :**

La classification actuelle de l'OMS de la LAM a été introduite en 2016, incluant des changements dans plusieurs catégories de maladies. L'approche de l'OMS aboutit à des catégories de maladies définies par une combinaison de caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et génétiques dans le but de définir des entités biologiques cliniquement pertinentes. Bien que la classification de l'OMS trouve son origine dans la classification franco-américano-britannique (FAB) de 1976, elle a été périodiquement mise à jour par l'incorporation d'un grand nombre de données et de contributions de la part des diagnosticiens et des cliniciens qui étudient et traitent la LAM.

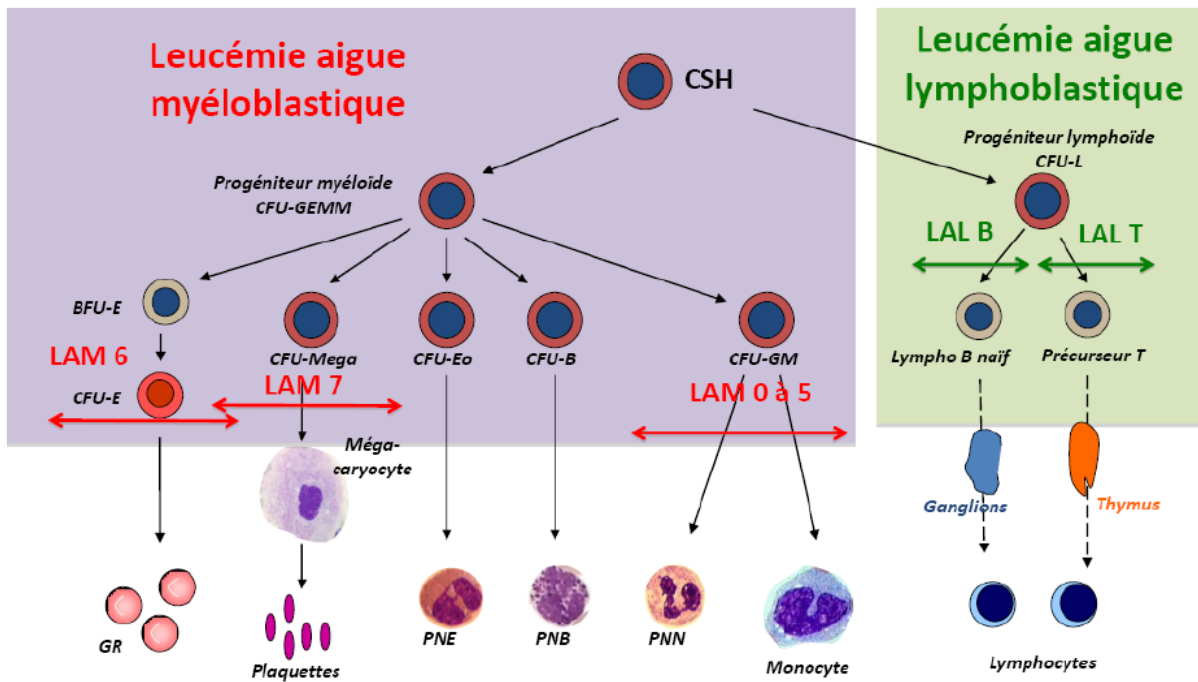
LAM avec anomalies génétiques récurrentes
LAM avec t(8;21)(q22;q22.1);RUNX1-RUNX1T1
LAM avec inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22);CBFB MYH11
LPA avec PML-RARA
LAM avec t(9;11)(p21.3;q23.3);KMT2A-MLLT3
LAM avec t(6;9)(p23;q34.1);DEK-NUP214
LAM avec inv(3)(q21.3q26.2) ou t(3;3)(q21.3;q26.2) ; GATA2, MECOM
LAM (mégacaryoblastique) avec t(1;22)(p13.3;q13.3);RBM15-MKL1
Entité provisoire : LAM avec BCR-ABL1
LAM avec NPM1 muté
LAM avec mutations bialléliques de CEBPA
Entité provisoire : LAM avec mutation de RUNX1
LAM avec modifications liées à la myélodysplasie
Néoplasmes myéloïdes liés à la thérapie
LAM, non spécifiée ailleurs
LAM avec différenciation minimale
LAM sans maturation
LAM avec maturation
Leucémie myélomonocytaire aiguë
Leucémie aiguë monoblastique/monocytaire
Leucémie érythroïde pure
Leucémie aiguë mégacaryoblastique
Leucémie aiguë basophile
Panmyélose aiguë avec myélofibrose
Sarcome myéloïde
Proliférations myéloïdes liées au syndrome de Down
Myélopoïèse anormale transitoire (MAT)
Leucémie myéloïde associée au syndrome de Down

**Tableau 4 :** La classification de la leucémie aiguë myéloïde selon l'OMS 2016 (Daniel, 2019)

Le système de classification FAB de la LAM a été développé en 1976 et est basé sur l'apparence des cellules au microscope et sur les comités de classification français, américain et britannique. Le système FAB divise la LAM en huit sous-types, qui sont identifiés par la morphologie, la cytochimie et l'immunophénotype des cellules leucémiques.

M0	LAM Indifférenciée
M1	LAM à maturation minimale
M2	LAM avec maturation
M3	Leucémie promyélocytaire aiguë
M4	Leucémie myéломonocytaire aiguë
M4 eos	Leucémie myéломonocytaire aiguë avec éosinophilie
M5	Leucémie monocytaire aiguë
M6	Leucémie érythroïde aiguë
M7	Leucémie aiguë mégacaryoblastique

**Tableau 5** : La classification de la leucémie aiguë myéloïde selon FAB (American Cancer Society)



**Figure 7 :** différents types des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques (Carole, 2007)

#### 4-2-2- Leucémie chronique :

La leucémie chronique (LC) caractérisé par une prolifération lente et progressive de cellules leucémiques matures, qui peut se développer sur plusieurs mois ou années. Cette prolifération peut se manifester sous la forme d'une hyperleucocytose, c'est-à-dire une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang, avec ou sans cytopénie, une diminution du nombre de globules rouges ou de plaquettes. Ces symptômes peuvent être présents dans un contexte asymptomatique, c'est-à-dire en l'absence d'autres manifestations cliniques. La classification de la LC est basée sur la distinction de deux types principaux, à savoir la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) (Kristen *et al.*, 2023).

##### ❖ Leucémie lymphoïde chronique :

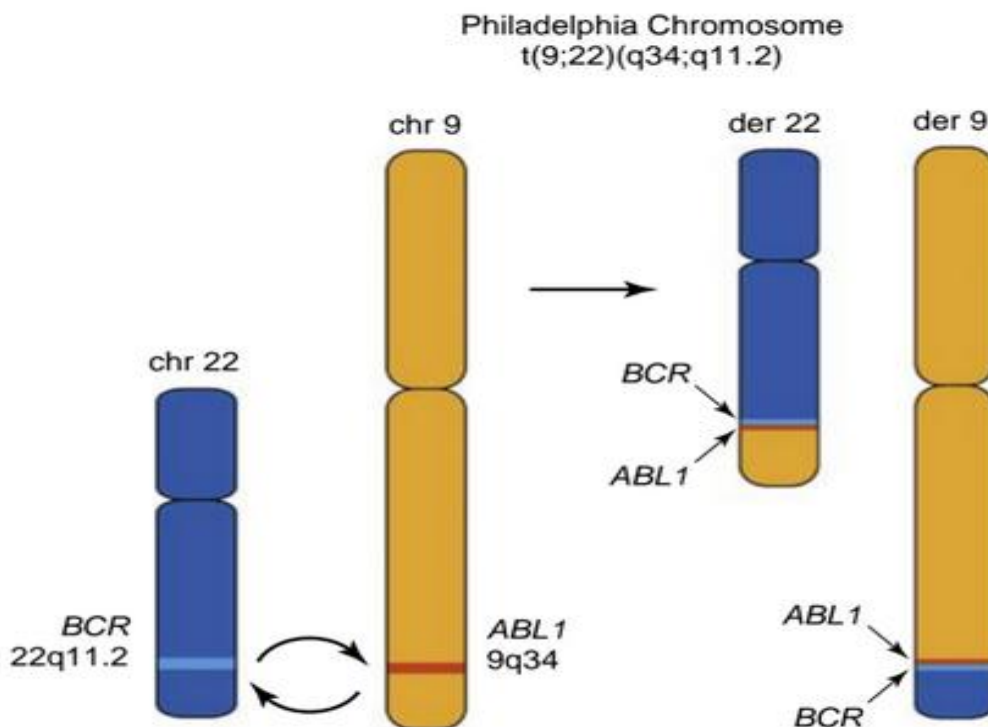
La LLC est une maladie proliférative clonale des lymphocytes B matures, caractérisée par l'agrégation de petits lymphocytes matures dans le sang périphérique, la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques. En outre, la LLC est une maladie hétérogène dont la présentation clinique et l'évolution sont variables. La LLC a généralement une évolution chronique et indolente avec une progression lente (Xin Wan *et al.*, 2022).

Les cellules associées à la LLC sont souvent quiescentes et se trouvent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, la rate et le sang circulant. Les divers micro-environnements dans lesquels résident les cellules de la LLC exigent d'elles une grande capacité d'adaptation à l'état d'oxygénation et aux signaux moléculaires provenant du stroma (Travis *et al.*, 2018).

### 4-3- Leucémie myéloïde chronique (LMC) : type de description

#### 4-3-1- Définition :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une maladie clonale des cellules souches hématopoïétiques. Elle se caractérise par une surproduction de cellules myéloïdes, résultant d'une prolifération excessive et d'une apoptose réduite. Les signes cliniques sont la fatigue, la splénomégalie, la leucocytose et l'anémie. La LMC est définie par la présence d'une anomalie cytogénétique caractéristique, le chromosome Philadelphie (Ph), une translocation équilibrée réciproque entre les bras longs des chromosomes 9 et 22,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ . Il en résulte un gène de fusion BCR-ABL1, qui a un lien de causalité avec la physiopathologie de la maladie (Hagop *et al.*, 2019).



**Figure 8 :** Le chromosome de Philadelphie, der(22q), résulte de la translocation réciproque d'une partie du gène ABL1 sur le chromosome 9 à la bande q34 dans la région du gène BCR sur le chromosome 22 à la bande q11.2 (Fred, 2021).



▪ **Classification :**

Néoplasmes myéloprolifératifs

Leucémie myéloïde chronique, chromosome Philadelphie positif (t(9;22)(q34.1;q11.2), BCR-ABL1 positif).

Leucémie neutrophile chronique.

Leucémie chronique à éosinophiles, non spécifiée par ailleurs.

Néoplasmes myélodysplasiques/myéloprolifératifs

Leucémie myélomonocytaire chronique

Leucémie myéloïde chronique atypique, BCR-ABL1-négative

Leucémie myélomonocytaire juvénile

Néoplasmes myéloïdes/lymphoïdes avec éosinophilie et anomalies de PDGFRA, PDGFRB ou FGFR1 ou avec PCM1-JAK2

Tumeurs myéloïdes (et lymphoïdes) avec réarrangement PDGFRA

Tumeurs myéloïdes (et lymphoïdes) avec réarrangement PDGFRB

Tumeurs myéloïdes (et lymphoïdes) avec réarrangement FGFR1

Tumeurs myéloïdes (et lymphoïdes) avec PCM1-JAK2

**Tableau 6:** Classification des leucémies myéloïdes chroniques et des affections apparentées, basée sur la révision 2016 de la classification 2008 de l'OMS (**Barbara, 2017**)

**4-3-2 Historique :**

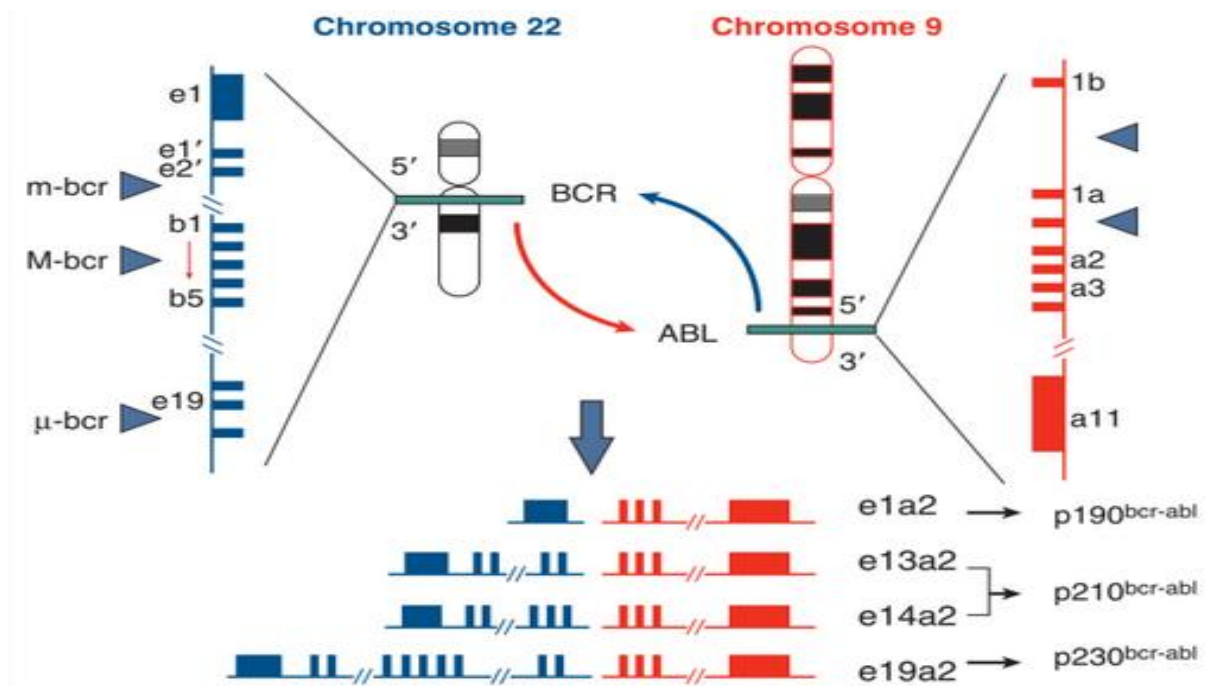
- 1<sup>ère</sup> description en 1845
- 1960: découverte chromosome (PH)
- 1973: t(9,22)
- 1987: la découverte de l'activité thyrosine kinase.

- 1990: les inhibiteurs du BCR-ABL
- 1992: 1<sup>er</sup> lot d'imatinib
- 1996: 1<sup>er</sup> patient traité par Imatinib
- 2001: AMM de l'imatinib
- 2010: ITK 2eme génération

#### 4-3-3- Physiopathologie :

Le chromosome de Philadelphie (PH) est formé par une translocation réciproque t(9;22)(q34;q11) entre les bras longs des chromosomes 9 et 22. Elle entraîne la juxtaposition des gènes BCR (Breakpoint Cluster Region) et ABL1 (Abelson Murine Leukemia). Le gène de fusion BCR-ABL1 est constitué de l'extrémité 5' du gène BCR et de l'extrémité 3' du gène ABL1. La localisation des points de rupture génomiques BCR et ABL1 est très variable (**Naranie *et al.*, 2021**).

Les gènes ABL1 et BCR normaux comportent respectivement 11 et 23 exons. Dans le cas d'ABL1, les points de rupture sont répartis dans l'intron entre les exons 1b et 1a, ou dans l'intron entre 1a et 2. Quels que soient les points de rupture d'ABL1, les deux premiers exons alternatifs (1a et 1b) sont toujours épissés. Les exons communs 2-11 d'ABL1 sont ensuite fusionnés à différents ensembles d'exons de BCR. Dans le BCR, trois régions de points de rupture sont caractérisées : majeure (M-BCR), mineure (m-BCR) et micro ( $\mu$ -BCR), correspondant à trois protéines de fusion désignées comme P210, P190 et P230, respectivement. Les trois protéines de fusion BCR-ABL1 contiennent les domaines ABL1 communs. En fonction des points de cassure BCR, les protéines de fusion peuvent contenir tout ou partie des domaines BCR. Les sous-types de transcrits e13a2 (b2a2) et e14a2 (b3a2), qui codent pour P210, sont observés dans environ 98 % de tous les cas de LMC. La fréquence totale des autres transcrits mineurs est d'environ 2 % (**Ting Zhou *et al.*, 2018**).



**Figure 9** : Schéma de la translocation (9 ;22)(q34 :q11) et conséquences moléculaires dans la LMC (Hagop *et al.*, 2019).

#### 4-3-4- Epidémiologie :

La LMC survient avec une incidence annuelle de 1,0 à 1,5 pour 100 000, sans différences raciales ou géographiques significatives, mais avec une légère prédominance masculine d'environ 1,5. L'âge médian au moment du diagnostic de la LMC est supérieur à 60 ans dans les pays développés, mais inférieur dans les pays en voie de développement, ce qui reflète des différences dans l'accès aux soins médicaux ou, ce qui est beaucoup moins probable, dans la biologie de la maladie. La LMC est généralement rare chez les enfants, mais des cas ont été rapportés même chez des nourrissons. Des cas familiaux ont été observés, mais il n'existe aucune preuve d'une prédisposition familiale générale. Le seul facteur de risque bien documenté est le rayonnement ionisant. Chez les survivants des bombardements atomiques au Japon, l'incidence de la LMC a augmenté, atteignant son maximum 8 à 10 ans après l'exposition. Des taux élevés de LMC ont également été observés chez les patients traités par radiothérapie pour une spondylarthrite ankylosante et chez ceux exposés au thorotrast, un produit de contraste émetteur d'alpha largement utilisé dans les années 1930 et 1940. En revanche, il n'existe aucun lien entre l'exposition au benzène et la LMC. En raison de l'amélioration considérable de la survie offerte par les inhibiteurs de la tyrosine kinase, la prévalence de la LMC aux États-Unis devrait passer de 70 000 en 2010 à 180 000 en 2050. La

LMC deviendra alors le néoplasme myéloïde le plus répandu, ce qui aura des conséquences considérables sur les coûts des soins de santé (Michael, 2022).

#### 4-3-5- Etiologie et facteurs de risque :

En général, aucun agent étiologique n'est connu dans la LMC. L'exposition aux rayonnements ionisants chez les survivants des explosions de la bombe atomique au Japon en 1945 a augmenté le risque de LMC. Le pic d'incidence se situe entre 5 et 12 ans après l'exposition et est lié à la dose. Les radiologues qui travaillaient sans protection adéquate avant 1940 étaient plus susceptibles de développer une leucémie myéloïde. Aucune augmentation du risque de LMC n'a été constatée chez les personnes travaillant dans les installations nucléaires. L'incidence de la LMC augmente avec l'âge (Jahangir *et al.*, 2022).

#### 4-3-6- Diagnostic :

Le diagnostic de la LMC est établi par la pathologie, la cytogénétique et la détection du transcrite BCR-ABL1 par la réaction en chaîne de la polymérase de la transcriptase inverse (RT-PCR), ou du chromosome Ph par l'hybridation in situ de la fluorescence (FISH).

La RT-PCR est également utilisée pour suivre la réponse au traitement par l'évaluation de la réponse moléculaire (RM), qui est définie comme le rapport entre les transcrits BCR-ABL1 et ABL1 selon l'échelle internationale (IS). Une  $RM \leq 1\%$  est considérée comme une rémission cytogénétique complète, tandis qu'une  $RM \leq 0,1\%$  indique une réponse moléculaire majeure (RMM) ou une RM3, et une MR4.5 signifie un  $Bcr-abl \leq 0,0032\%$ , et une RM 5 qui est définie par des transcriptions  $BCR-ABL1 < 0,001\%$  (Valentina *et al.*, 2021).

L'analyse par FISH repose sur la colocalisation de grandes sondes génomiques spécifiques des gènes BCR et ABL. La comparaison d'échantillons simultanés de moelle et de sang par analyse FISH montre une grande concordance. Les études FISH peuvent avoir un taux de faux positifs de 1 % à 5 % en fonction des sondes utilisées.

La RT-PCR amplifie la région autour de la jonction d'épissage entre BCR et ABL1. Elle est très sensible dans la détection de la maladie résiduelle minimale. Le test PCR peut être qualitatif (QPCR), fournissant des informations sur la présence du transcrite BCR-ABL1, ou quantitatif, évaluant la quantité de transcrite BCR-ABL1. La PCR qualitative est utile pour diagnostiquer la LMC ; la PCR quantitative est idéale pour surveiller la maladie résiduelle (Elias *et al.*, 2018).

Le caryotype est une analyse essentielle pour le diagnostic de la LMC, elle est réalisée sur un échantillon de la moelle osseuse. Elle révèle la présence du chromosome Philadelphie dans 95% des cas, qui est normalement présent dans toutes les cellules. En plus de confirmer le diagnostic, cette analyse permet de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées, ce qui permet de préciser la phase de la maladie.

- **L'hémogramme :** L'examen le plus important pour évoquer le diagnostic est l'hémogramme ou la numération-formule sanguine (NFS), qui peut à lui seul fournir des indices significatifs pour identifier la maladie.

L'hyperleucocytose est franche, avec un taux supérieur à  $20 \times 10^9/l$ , principalement constituée de polynucléaires neutrophiles, accompagnée d'une basophilie et d'une éosinophilie.

L'anémie modérée et peu courante, de type normocytaire et normochrome.

On observe habituellement une thrombocytose, avec des taux souvent supérieurs à 500 000/mm<sup>3</sup>.

- **Myélogramme :** Le myélogramme révèle une augmentation de la richesse cellulaire de la moelle, caractérisée par une hyperplasie granuleuse marquée et une blastose médullaire inférieure à 10% en phase chronique. Il peut également mettre en évidence une basophilie ou une éosinophilie, ainsi qu'une augmentation en nombre et en petite taille des mégacaryocytes. Inutile pour le diagnostic de LMC, cet examen permet de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial (**Leguay et al., 2005**)

#### 4-3-7- Evolution de la maladie :

L'évolution typique de la LMC non traitée est biphasique ou triphasique. La plupart des patients sont diagnostiqués en phase chronique. Bien que la phase chronique soit généralement indolente, si elle n'est pas traitée de manière appropriée, elle évolue vers les phases accélérée et blastique, cette dernière étant généralement fatale. Avant la découverte du mésylate d'imatinib, un inhibiteur sélectif de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL1, la survie médiane des patients atteints de LMC en phase chronique était de 3 à 4 ans avec l'hydroxyurée et de 6 à 7 ans avec l'interféron- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ). L'imatinib a entraîné un changement radical dans le pronostic de la LMC et est associé à un taux de survie à 10 ans estimé à 85 %. Les ITK agissent en bloquant l'activité de la protéine BCR-ABL. Cette action conduit à la

mort des cellules leucémiques et ralentit la progression de la leucémie de la phase chronique vers les phases plus avancées ( phase accélérée ou blastique ) (**Hagop *et al.*, 2019**).

❖ **Phase chronique (ou myélocytaire) :**

Pendant cette phase les symptômes initiaux sont souvent peu spécifiques et leur apparition peut être progressive. les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic , environ la moitié des patients ne présentent qu'un ensemble limité de symptômes (asthénie, amaigrissement modéré). Cette phase peut se prolonger pendant une période allant jusqu'à 5 à 6 ans.

❖ **Phase accélérée :**

En général, la durée de cette phase est d'environ 12 à 18 mois. Le traitement est considéré comme un échec, aggravation de l'anémie, aggravation progressive de la thrombopénie ou de la thrombocytose, ou encore de la splénomégalie. D'autres signes, évolution clonale, augmentation des basophiles dans le sang ou des blastes osseux peuvent également être observés.

❖ **Phase blastique ( phase de transformation aigüe) :**

La phase blastique peut entraîner des complications évolutives rapides similaires à celles observées dans la leucémie aigüe et des signes cliniques tels que de la fièvre, des douleurs osseuses, une anémie, une thrombopénie, une hyperleucocytose et une augmentation de plus de 30 % des blastes dans le sang et la moelle osseuse.

<p><b>Phase chronique</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cellules blastiques : &lt;15% du total dans le sang.</li><li>- Cellules blastiques et promyélocytes : &lt;30% du total dans le sang et la moelle osseuse.</li><li>- Basophiles : &lt;20% du total dans le sang et la moelle osseuse.</li><li>- Plaquettes : <math>&gt;100 \times 10^9</math> cellules par L.</li><li>- Aucune autre anomalie chromosomique au moment du diagnostic.</li></ul>
<p><b>Phase accélérée</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cellules blastiques : <math>\geq 15\%</math> du total dans le sang ou la moelle osseuse.</li><li>- Blastos et promyélocytes : <math>\geq 30\%</math> du total du sang ou de la moelle osseuse.</li><li>- Basophiles : <math>\geq 20\%</math> du total dans le sang ou la moelle osseuse.</li><li>- Thrombocytopénie persistante (<math>&lt;100 \times 10^9</math> plaquettes par L) non liée au traitement.</li><li>- Anomalies chromosomiques clonales dans les cellules positives pour le chromosome de Philadelphie, voie principale, sous traitement.</li></ul>
<p><b>Phase blastique</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cellules blastiques : <math>\geq 30\%</math> du total dans le sang ou la moelle osseuse</li><li>- Maladie extramédullaire avec des cellules blastiques immatures</li></ul>

**Tableau 7:** Les phases de la LMC selon le réseau européen LeukemiaNet (**Jorge et al., 2021**).

Phase	Critères de l'OMS
Phase accélérée	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastes dans le sang ou la moelle osseuse 10-19%</li> <li>- Basophiles dans le sang <math>\geq 20\%</math></li> <li>- Thrombopénie persistante (<math>&lt;100 \times 10^9/L</math>) sans lien avec le traitement CCA/Ph1 sur le traitement</li> <li>Thrombocytose (<math>&gt;1000 \times 10^9/L</math>) non réactive au traitement</li> <li>Augmentation de la taille de la rate et du nombre de globules blancs non sensibles au traitement</li> </ul>
Phase blastique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blastes dans le sang ou la moelle épinière <math>&gt; 20\%</math></li> <li>- Prolifération extramédullaire, à l'exception de la rate</li> <li>- Gros foyers ou grappes de blastes dans la biopsie de moelle osseuse</li> </ul>

**Tableau 8:** Liste des critères pour la définition des phases, tels que recommandés par l'OMS (Baccarani *et al.*, 2013)

#### 4-3-8- Traitement :

La LMC demeure une maladie de pronostic grave, ayant heureusement bénéficié des progrès récents réalisés en hématologie.

Il s'agit d'un modèle qui possède un marqueur des cellules leucémiques représenté par le chromosome Ph et son équivalent moléculaire. Les progrès réalisés dans la compréhension de cette maladie ont révolutionné la prise en charge thérapeutique.

Le but est d'obtenir une rémission : hématologique, cytogénétique et moléculaire complète et durable. Prévenir et traitement des complications, et vise à maintenir une rémission



moléculaire après arrêt thérapeutique. Le traitement de la LMC a été radicalement modifié par les thérapeutiques ciblées récentes. Les ITK sont très efficaces dans la phase chronique et constituent le premier traitement de choix si le patient se trouve dans cette phase et ne présente pas de symptômes. Ils comprennent le bosutinib, le Dasatinib, l'Imatinib, le nilotinib et le ponatinib. Ces médicaments sont parfois utilisés pendant la phase accélérée ou blastique en association à d'autres chimiothérapies.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques n'est effectuée que chez les patients atteints de LMC en phase accélérée ou blastique, ou si la maladie ne répond pas aux ITK. Le traitement n'est curatif que lorsque la greffe de cellules souches réussit. Certains patients peuvent éventuellement arrêter les inhibiteurs de la tyrosine kinase et rester en rémission (**Jahangir et al., 2022**).

	Optimale		Alerte		Echec	
<b>Diagnostic</b>	NA	NA	HR Sokal, Euro, EUTOS Ph+ voie Maj	Haut risque ELTS ACA/Ph+ voie Maj	NA	NA
<b>M3</b>	BCR-ABL ≤ 1% 1%	BCR-ABL ≤ 1%	BCR-ABL > 1% 5%	BCR-ABL > 1%	Absence de RHC %	BCR-ABL > 1% confirmé + tard
<b>M6</b>	BCR-ABL < 1%	BCR-ABL ≤ 1% 1%	BCR-ABL 1-1% %	BCR-ABL > 1-1% %	BCR-ABL > 1% 1%	BCR-ABL > 1%
<b>M12</b>	BCR-ABL ≤ 0.1%	BCR-ABL ≤ 0.1%	BCR-ABL 0.1%-0.5%	BCR-ABL > 0.1-0.5%	BCR-ABL > 1% >0%	BCR-ABL > 1%
<b>Ensuite, à tout moment</b>	BCR-ABL ≤ 0.1%	BCR-ABL ≤ 0.1% A tout moment (RM4) si objectif de TFR	ACA/Ph- (-7, 7q-) ≤ 0.1%	BCR-ABL > 0.1-0.5% Perte de RMM (L > 0.1%) Switch si > 0.1% fois	Perte de RHC RCyC Perte de RMM dont 1 Mutation	BCR-ABL > 1% Mutations voie Maj Perte de RMM R

Tableau 9: Critère ELN 2013/ 2020



# **Chapitre II**

## **Matériel et méthodes**

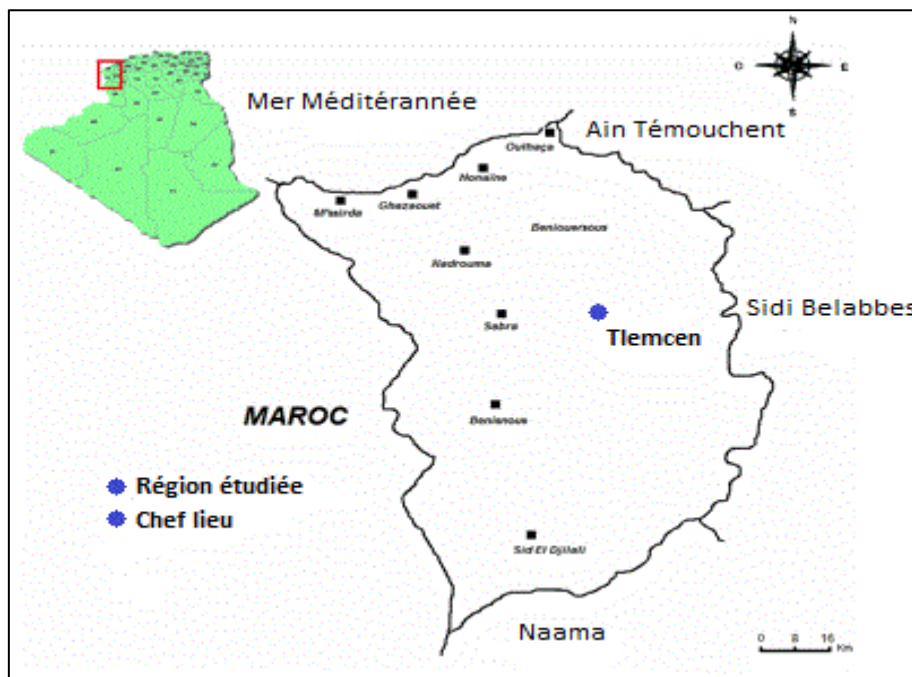
### 1- Objectif d'étude :

L'objectif de notre travail est de procéder à l'analyse du profil épidémiogénétique des personnes atteintes de cancer hématologique (LMC) dans la population de Tlemcen .

### 2- Présentation du contexte de l'étude :

#### 2-1- Localisation géographique et démographie :

La wilaya de Tlemcen est une wilaya algérienne située à l'extrême nord-ouest du pays, dans la partie occidentale de l'Oranie. Elle s'étend du littoral au nord jusqu'à la steppe au sud, et compte une façade maritime de 120 km sur la Méditerranée, sa superficie est de 9 017,69 km<sup>2</sup>. La wilaya de Tlemcen est géographiquement délimitée par la mer Méditerranée au nord, le royaume du Maroc à l'ouest, les wilayas de Ain-Témouchent et de Sidi Bel-Abbés au nord-est et à l'est, et enfin par la wilaya de Naâma au sud. Le Chef-lieu de la wilaya est située à 432 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle compte environ 949 135 habitants (**Annuaire Statistique de l'Algérie n° 31, 2014**).



**Figure 10** : Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen (Aouar *et al.*, 2012)

#### 2-2- Structure sanitaire :

La wilaya de Tlemcen dispose d'un réseau de structures sanitaires relativement développé pour répondre aux besoins de la population. On y trouve des hôpitaux, des cliniques, des centres de santé, des dispensaires, des maternités, des centres de transfusion sanguine et des

centres spécialisés dans le traitement de certaines maladies. Le centre hospitalo-universitaire (CHU) de Tlemcen, situé dans la ville de Tlemcen, est un établissement public qui regroupe plusieurs fonctions essentielles dans le domaine de la santé. Il combine des fonctions de soins médicaux, d'enseignement et de recherche médicale, est également chargé de former les étudiants et les internes en médecine.

**2-3- Type d'étude :**

Une étude descriptive rétrospective à partir des données du service d'hématologie au niveau du Centre de Lutte contre le Cancer à Tlemcen . Pour cette étude, nous avons retenu les données relatives aux cas de cancer de la LMC sur une période allant de 2010 à 2021.

**2-4- Critères d'inclusion :**

Pour cette étude, nous avons sélectionné tous les individus atteints de LMC de la wilaya de Tlemcen, sans distinction de sexe ni d'âge (tout confondus), qui figuraient dans la base de données du Registre des cancers de Tlemcen.

**2-5- Recueil des données :**

Les données ont été recueillies à partir de la base de données du service d'hématologie au niveau du Centre de Lutte contre le Cancer à Tlemcen, durant la période allant de 2010 à 2021 à l'aide d'un questionnaire préétabli, avec une collecte active à partir des dossiers des malades pour compléter les informations au niveau de centre de lutte contre le cancer à Tlemcen. Celles-ci ont été réparties par âge, sexe, date de diagnostic, profession, les phases de la LMC, les caractéristiques biologiques et cliniques et le score pronostic.

**2-6- Analyse et traitement Statistique :**

Les données ont été collectées dans un fichier Excel, tandis que le traitement du texte et les tableaux ont été effectués à l'aide de Word. Toutes les analyses, y compris les calculs de fréquence et la création de graphiques, ont été réalisées à l'aide d'Excel.



# **Chapitre III**

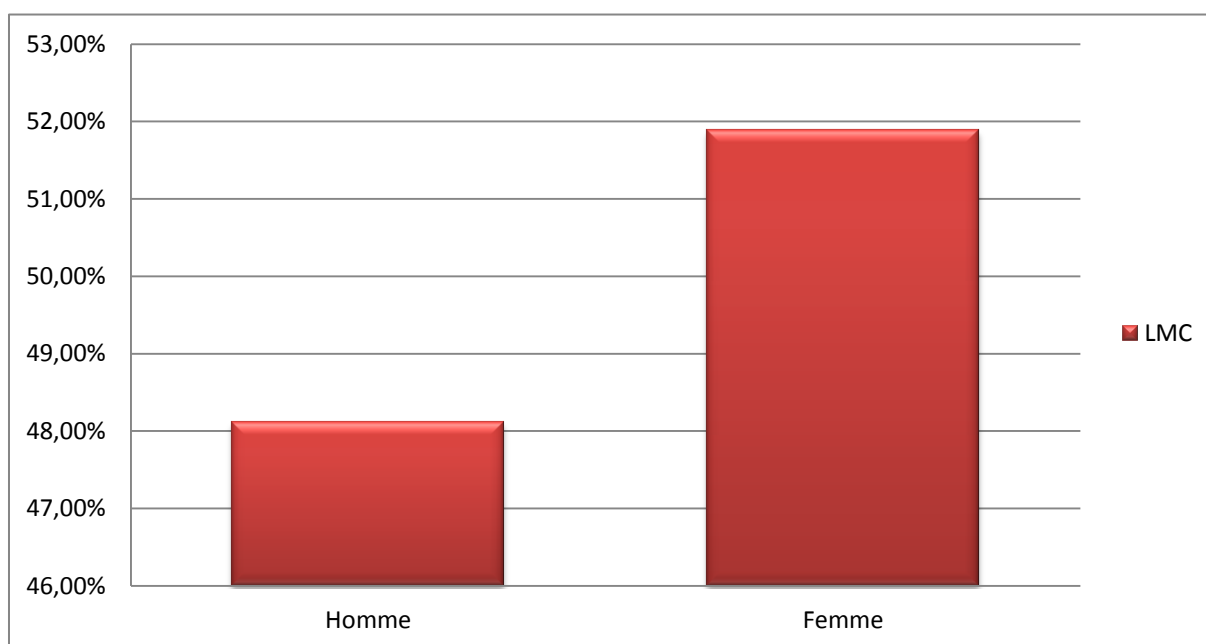
## **Résultats et discussion**

**Résultats :****1- Profil épidémiologique :****1-1- Répartition des patients LMC selon le sexe :**

Nous avons notifié 106 cas de la LMC. En examinant la répartition de ces cas selon le sexe, nous avons remarqué une légère prédominance féminine, qui représentent 51,88% des cas (55 femmes), tandis que les hommes représentent 48,11% des cas (51 hommes). Sexe ratio 1,07. (Tableau 6, figure 11).

Sexe	H	F	Total
Effectif	51	55	106
Fréquence %	48,11	51,88	100

**Tableau 6 :** La répartition des cas de LMC selon le sexe



**Figure 11 :** La répartition des cas de LMC selon le sexe

**1-2- Répartition des patients LMC selon le sexe et les années :**

Nous pouvons constater d'après la **figure 12** que le sexe masculin est légèrement plus représenté que le sexe féminin au cours des années 2010, 2015, 2018, 2020 et 2021, avec une prédominance plus marquée en 2017. En revanche, le sexe féminin domine les années 2011, 2012, 2013 et 2014, et présente une légère supériorité pour les années 2016 et 2019.

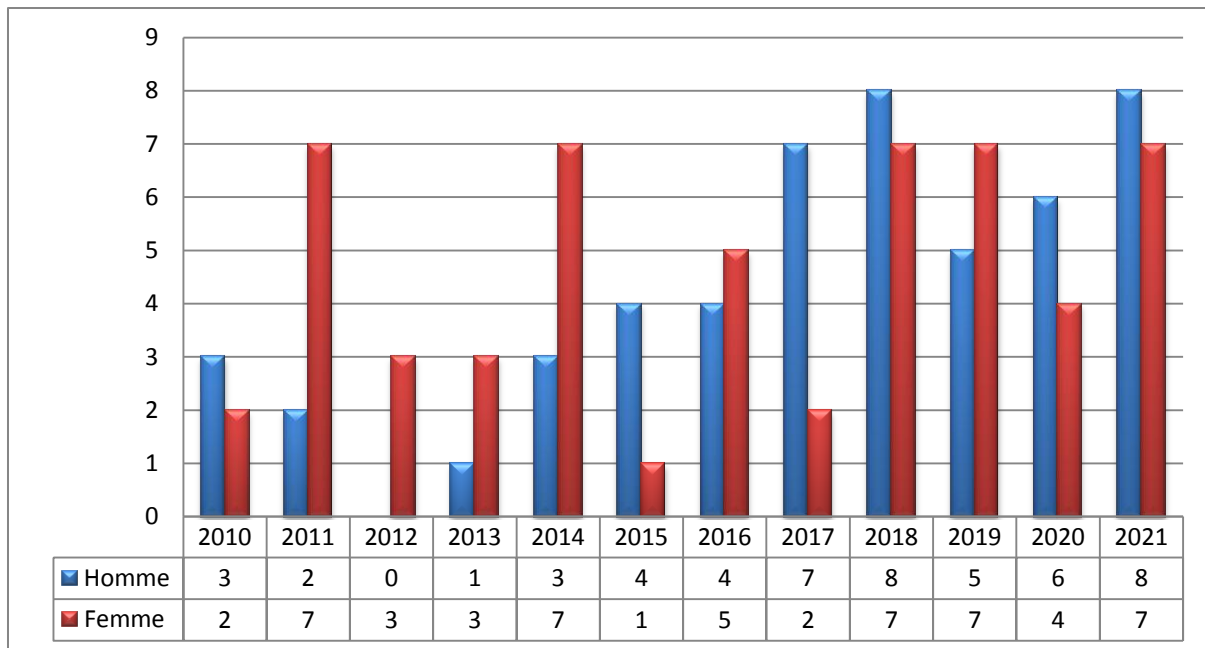


Figure 12 : Répartition des patients LMC selon le sexe et les années

**1-3- Répartition des patients LMC par tranche d'âge :**

L'âge moyen des patients LMC au diagnostic est de 52 ans avec des extrêmes de [12- 87] ans. En ce qui concerne la répartition par tranches d'âge, on observe un pic de fréquence dans la tranche 45-49 ans, qui compte 13 cas, soit 12,26% du total. Deux autres pics sont également présents, l'un dans la tranche 40-44 ans et l'autre dans la tranche 55-59 ans, avec un nombre comparable de cas (12 cas, soit 11,32% chacun).

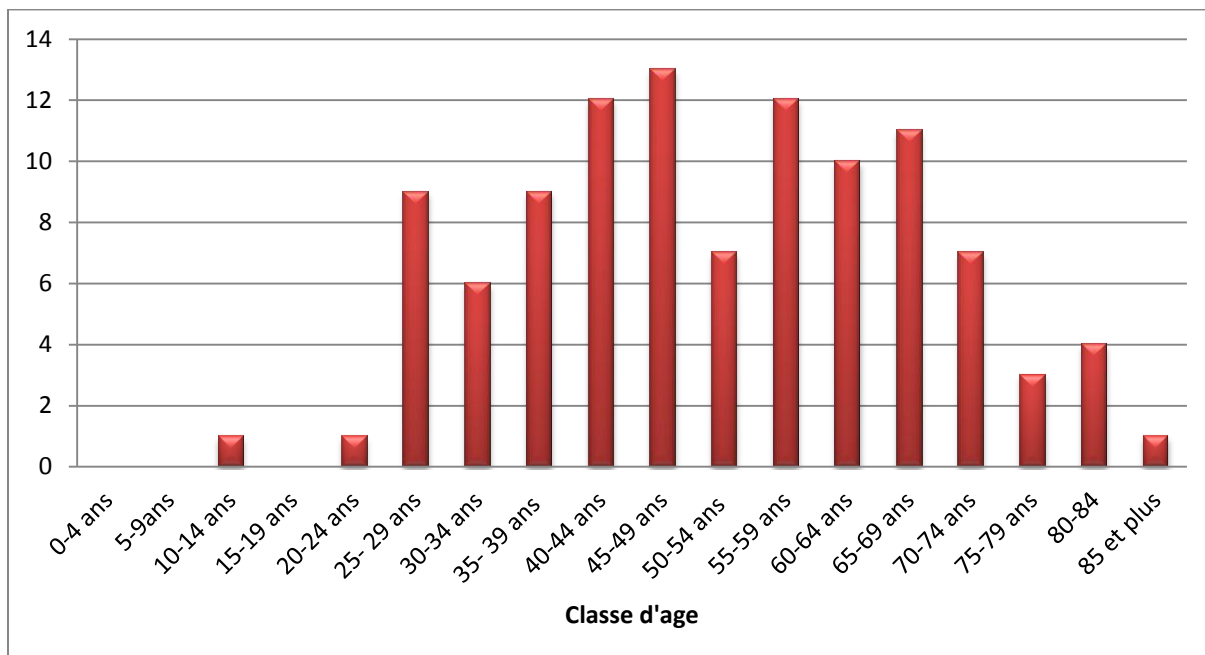
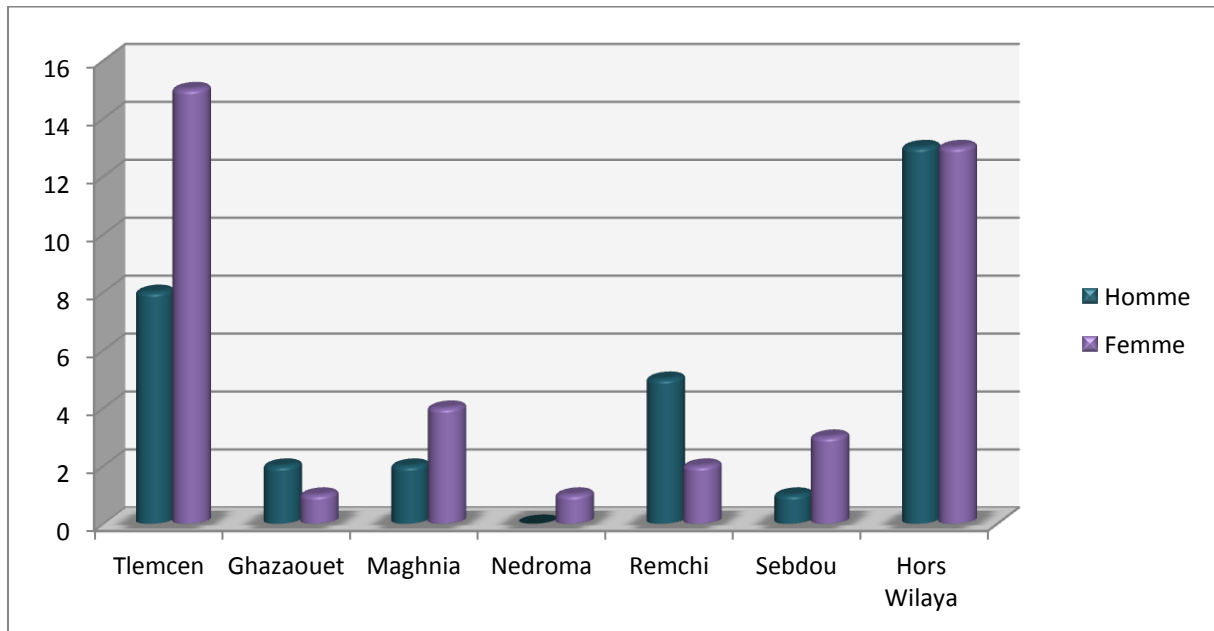


Figure 13 : Répartition des patients LMC par tranche d'âge

#### 1-4- Répartition des patients LMC par communes :

Nous avons sélectionné les communes les plus représentatives. D'après la **figure 14**, Les résultats mettent en évidence une prévalence extrêmement élevée de la LMC dans la commune de Tlemcen chef lieu (18.86%) par rapport aux d'autres communes. Il est également important de noter qu'il y a 36 patients dont la provenance n'est pas connue.



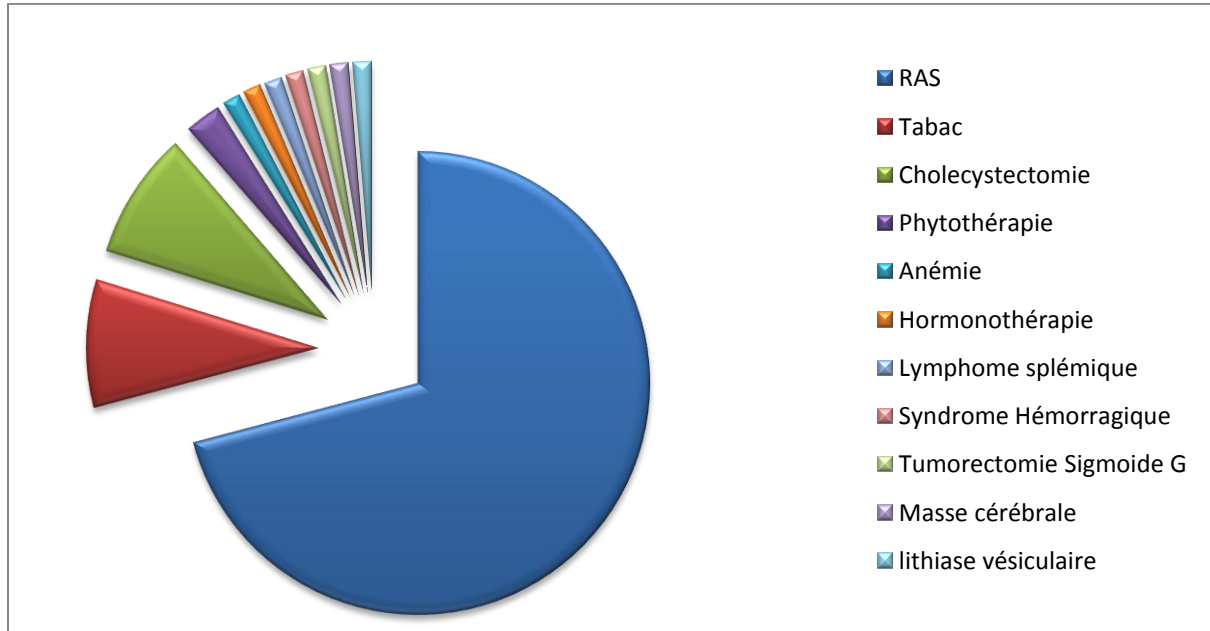
**Figure 14 :** Répartition des patients LMC par communes

#### 1-5- Répartition des patients LMC selon les antécédents personnels :

Selon la **figure 15**, Il est intéressant de noter que parmi les patients atteints de la LMC, il y a plus de la moitié (52.83%) qui n'ont aucun antécédent personnel mentionné (rien à signaler) , Cela suggère qu'il existe une variabilité importante dans les antécédents des patients atteints de LMC et que ces 56 personnes ne présentent pas les conditions ou interventions spécifiques énumérées. Il y a une prévalence relativement élevée de tabagisme et de cholécystectomie (soit 6,60% chacun), bien qu'il n'y ait pas de lien direct établi entre la LMC et ces deux antécédents. Pour la phytothérapie on a une fréquence de 1,88%. Les antécédents médicaux restent rares on a retrouvé 0,94% de patients présentaient respectivement : une anémie, une prise d'hormonothérapie, un lymphome splénique, une Tumorectomie Sigmoïde G, une masse cérébrale, une lithiase vésiculaire.



Il est essentiel de noter que ces conditions et interventions chirurgicales ne sont pas directement liées à la LMC, à l'exception de l'anémie. L'anémie peut être associée à la LMC en raison de l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules leucémiques.

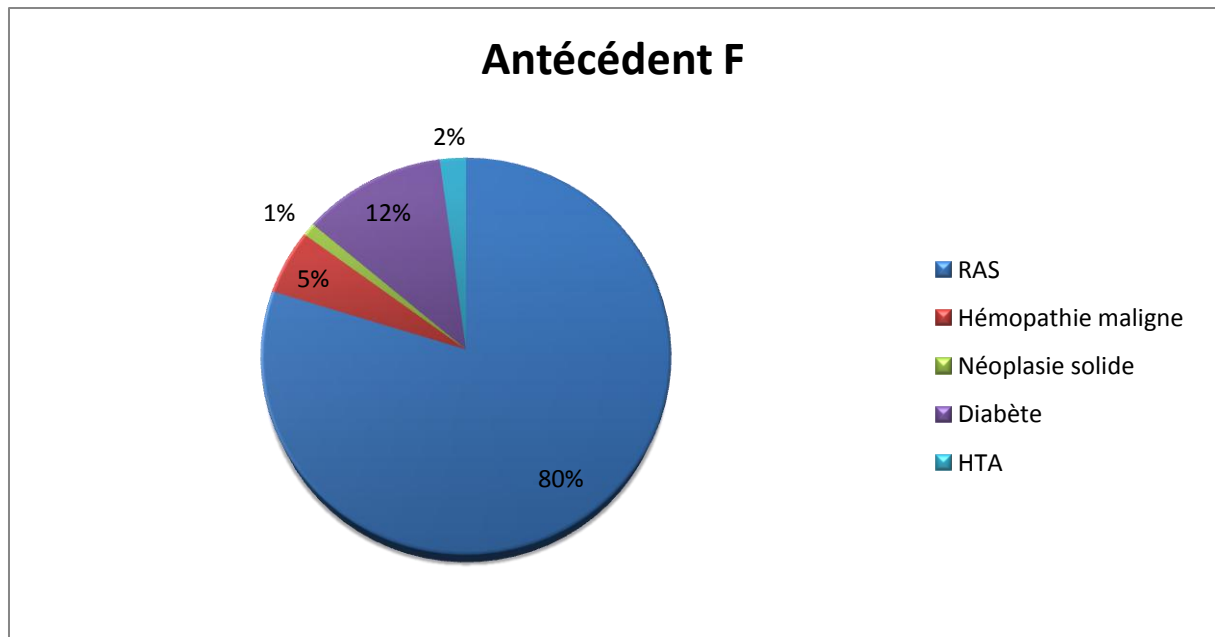


**Figure 15 :** Patients LMC selon leurs antécédents personnels

#### 1-6- LMC et antécédent familiaux :

Il est notable que 80% des patients atteints la LMC ne présentent aucun antécédent familial spécifique. Il est important de noter que l'absence de signalement d'antécédents familiaux ne garantit pas qu'il n'y ait aucun lien familial avec la LMC.

Par ailleurs, parmi les patients atteints la LMC, 5 personnes ayant des antécédents familiaux présentent une hémopathie maligne, une personne ayant des antécédents familiaux présente une néoplasie solide, 11 cas qui représentent 12% ayant des antécédents familiaux sont atteints de diabète et 2 personnes ayant des antécédents familiaux souffrent d'hypertension artérielle (HTA). La présence d'antécédents familiaux suggère une possible prédisposition génétique dans ces familles à développer une LMC ultérieurement. Cela peut être dû à des mutations génétiques ou à d'autres facteurs héréditaires qui augmentent le risque de ces maladies (**figure 16**).



**Figure 16** : LMC et antécédent familiaux

## 2- Étude clinique :

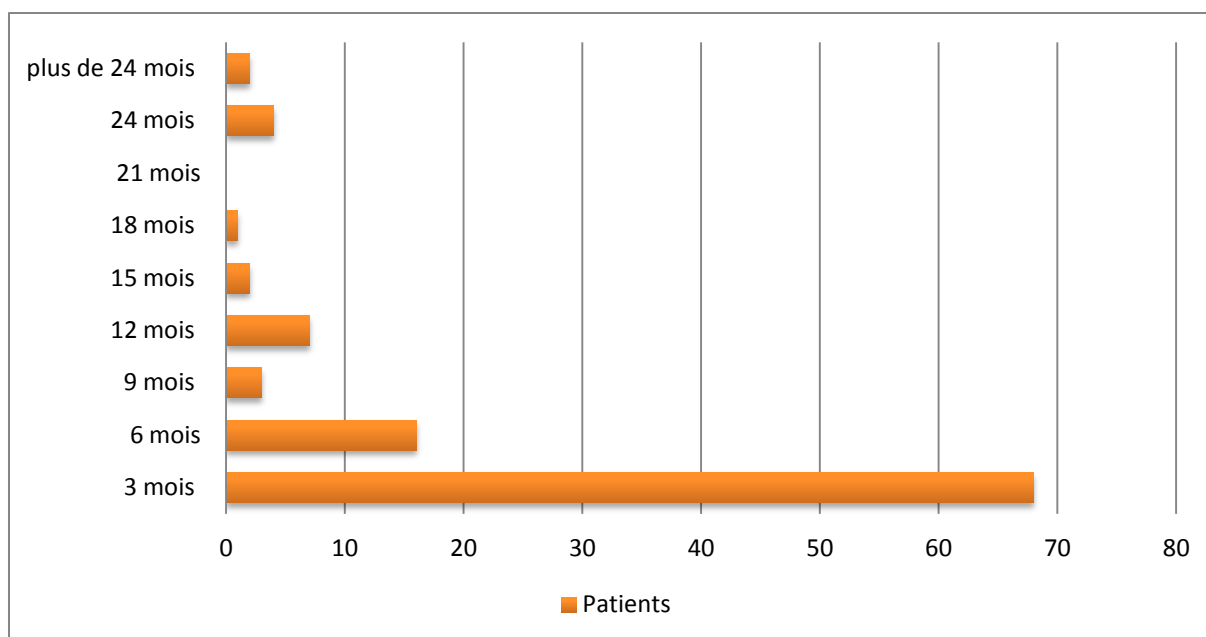
### 2-1- Examens clinique :

#### 2-1-1- Répartition des patients selon leur début de trouble :

En moyenne, il y a un délai de 152 jours entre le début des troubles et la date du diagnostic, mais ce laps de temps peut varier de 1 à 1800 jours.

Dans la **figure 17**, les résultats indiquent la durée entre le début des troubles et la date du diagnostic chez les patients atteints la LMC. Pour les 106 patients étudiés, voici la répartition des durées :

- 68 patients ont présenté des troubles au cours des 3 premiers mois.
- 16 patients ont eu un début de trouble entre 3 et 6 mois.
- 3 patients ont eu un début de trouble entre 6 et 9 mois.
- 7 patients ont eu un début de trouble dans l'année suivante.
- 2 patients ont eu un début de trouble entre 15 et 18 mois.
- 1 patient a eu un début de trouble à 18 mois.
- 4 patients ont eu un début de trouble dans les 24 mois suivants.

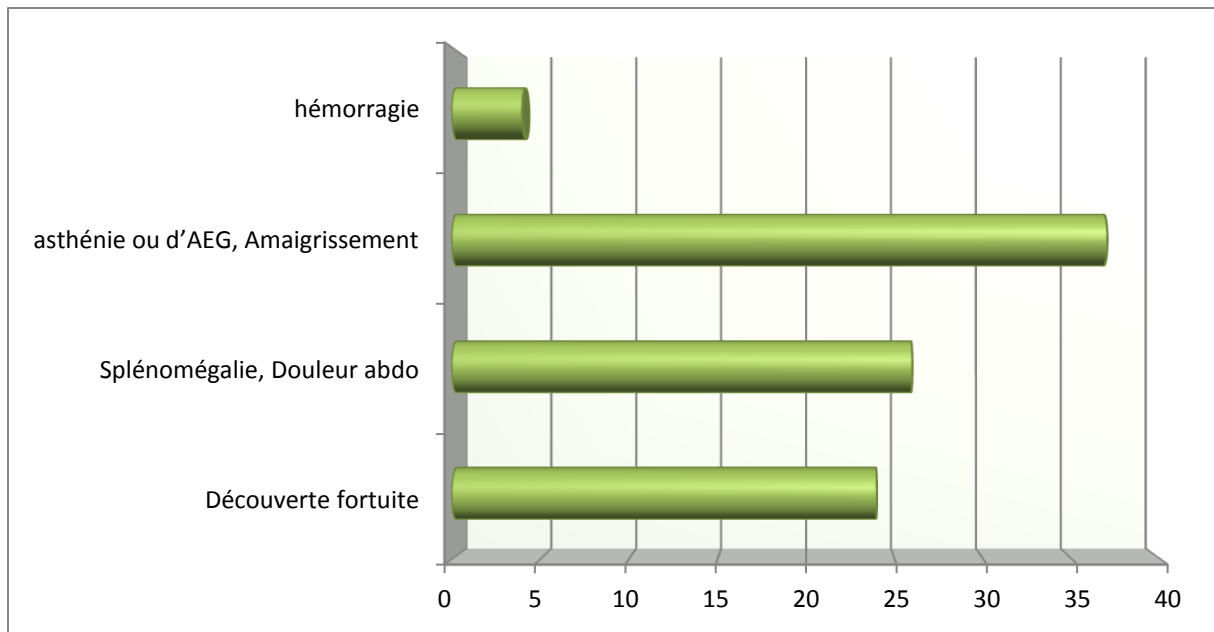


**Figure 17 :** Répartition des patients selon leur début de trouble

### 2-1-2- Circonstances de découverte de la LMC :

Concernant les circonstances de découverte de la LMC chez les 106 patients étudiés. Voici une analyse des résultats selon la **figure 18**:

- 22,64% des cas : La LMC a été découverte de manière fortuite lors d'un hémogramme systématique. Cela signifie que ces patients ne présentaient pas de symptômes apparents.
- 24,52% des cas : Ces patients ont présenté une splénomégalie, ce qui signifie qu'ils avaient une augmentation de la taille de la rate. De plus, ils ont éprouvé des douleurs abdominales ou gêne au niveau de l'hypochondre gauche.
- 34,90% des cas : Ces patients ont présenté des symptômes non spécifiques tels que l'asthénie (fatigue) et l'amaigrissement. Ces symptômes peuvent être attribués à diverses causes, mais ils ont finalement conduit à des investigations supplémentaires et au diagnostic de LMC.
- 3,77% des cas : Certains patients ont présenté des hémorragies, qui peuvent être associées à des troubles de la coagulation associés à la LMC.

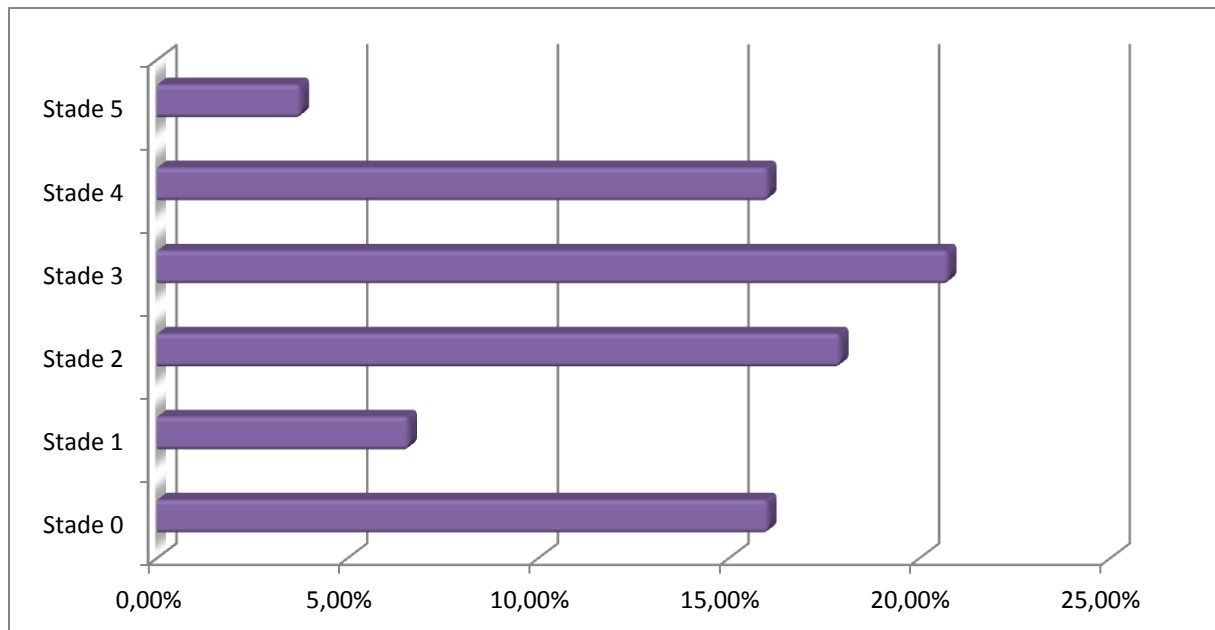


**Figure 18 :** Circonstances de découverte de la LMC

### 2-1-3- Stades de splénomégalie :

La mesure de la taille de la rate est utilisée pour évaluer le stade de splénomégalie dans la LMC, qui peut varier du stade 0 au stade 5. Selon la **figure 19**, voici une analyse des résultats :

- 16,03% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 0.
- 6,60% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 1.
- 17,92% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 2.
- 20,75% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 3.
- 16,03% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 4.
- 3,77% des cas : Ces patients sont classés en splénomégalie stade 5.



**Figure 19** : Les stades de splénomégalie chez les patients atteints de LMC

## 2-2- Examens biologiques :

### 2-2-1- Hémogramme (caractéristique biologique) :

Notre étude a révélé des perturbations des paramètres biologiques au cours de la LMC.

#### ❖ Globules blancs :

Chez les 106 patients, nous avons observé une hyperleucocytose chez tous nos patients présentant un taux de 100%. 70,75% des patients présentent un taux de leucocytes supérieur à 100 G/L. Le nombre de leucocytes variant de 17 G/L à 487 G/L, et une moyenne de 147,47 G/L. (**Figure 20**).

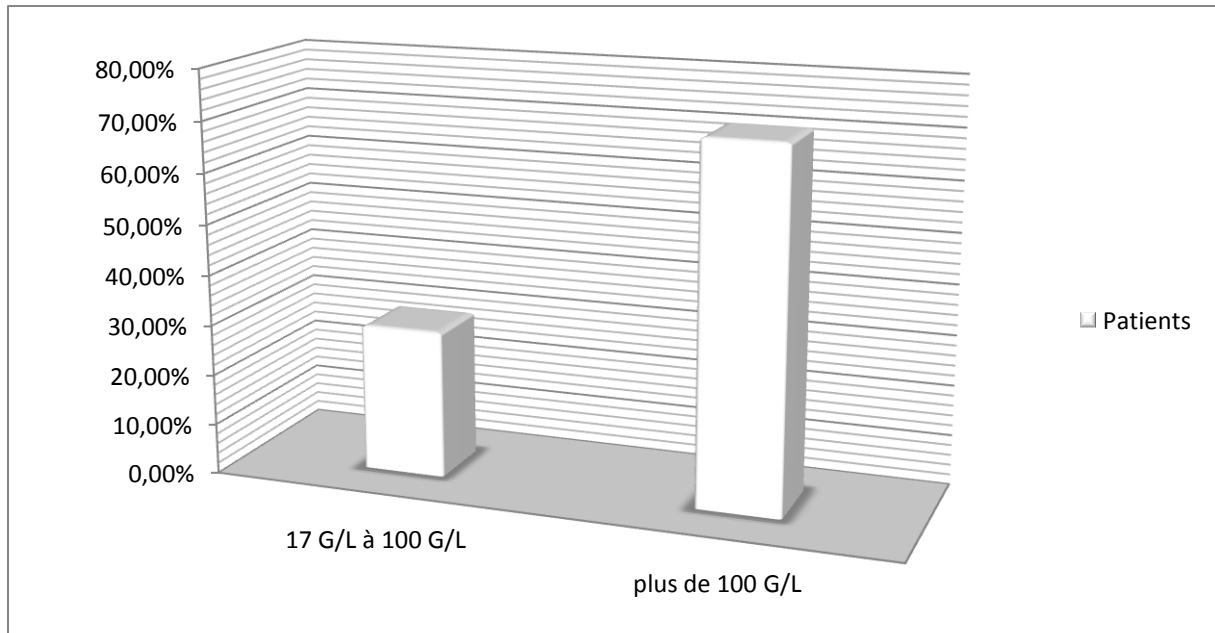


Figure 20 : Répartition des patients selon le taux de leucocyte

❖ **Hémoglobine :**

Le nombre d'hémoglobine peut varier d'un patient à l'autre. En général, la plage normale de l'hémoglobine chez les adultes est d'environ 12 à 16 g/dL pour les femmes et de 13 à 17 g/dL pour les hommes.

Selon la **figure 21**, L'anémie est observée chez 85 patients (soit 80,18%), 46 hommes qui représentent un taux de 43,39% et 39 femmes qui représentent 36,79%. L'intervalle du taux d'hémoglobine variait de 5,9 à 15,6 g/dL avec une moyenne de 10.9 g/dL.

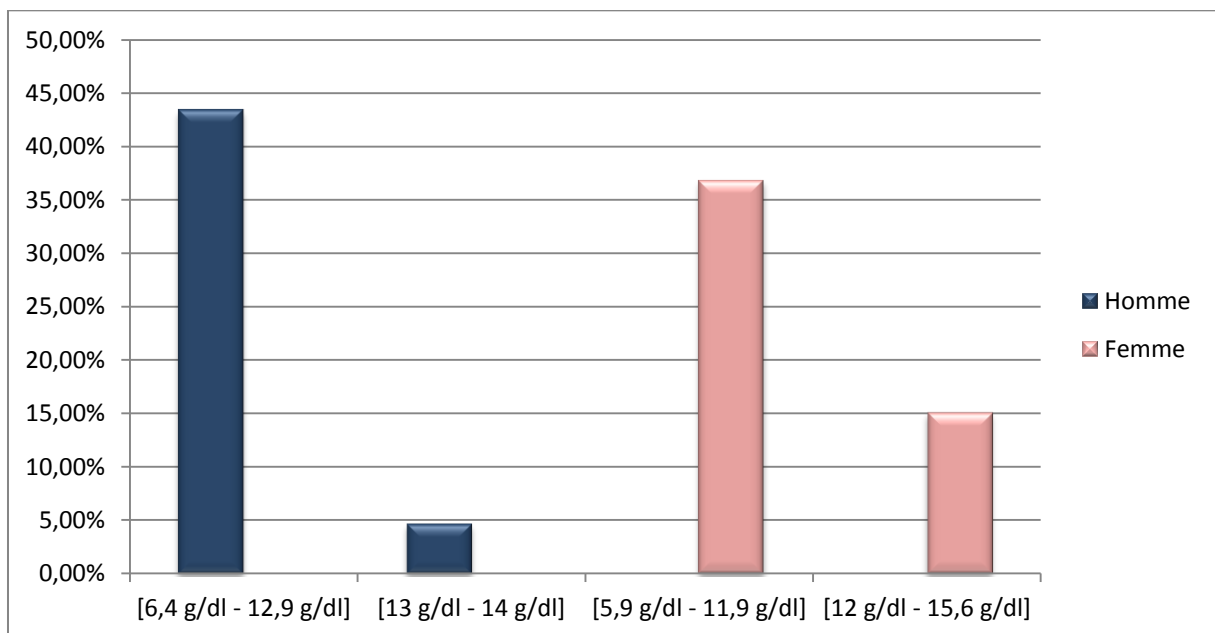
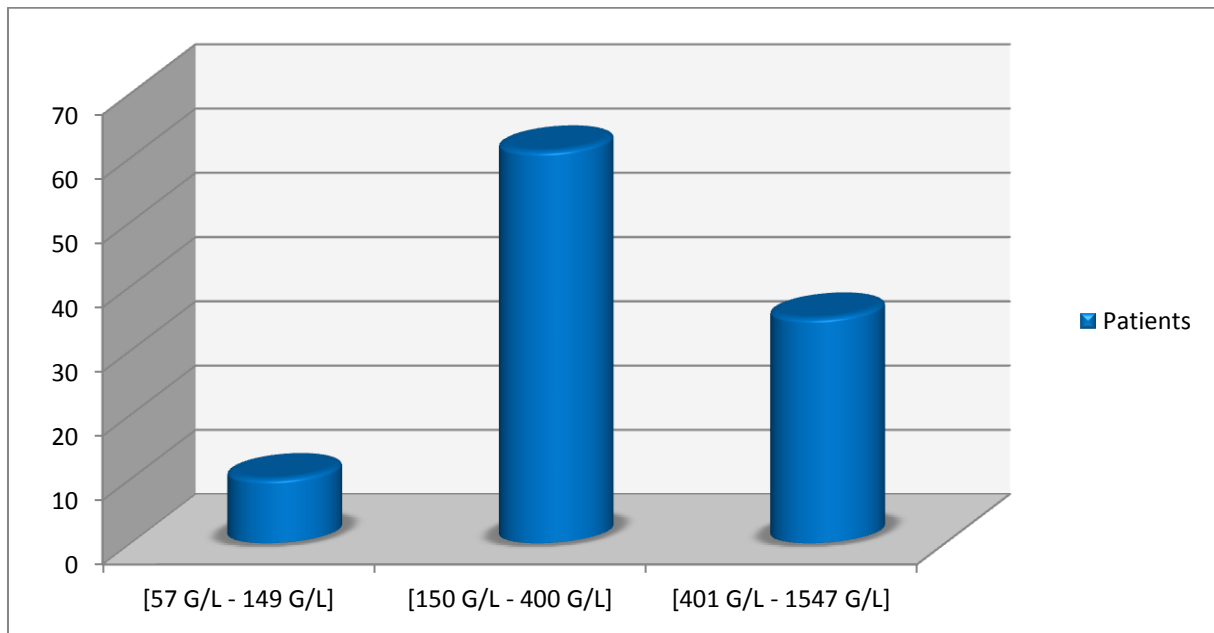


Figure 21 : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine et le sexe

❖ **Plaquettes :**

Le nombre de plaquettes peut varier d'un patient à l'autre, mais généralement, il est supérieur à la plage normale, qui est d'environ 150 G/L à 400 G/L.

Dans notre étude, nous avons constaté une perturbation du nombre de plaquettes dans 42,45% des cas, ce qui correspond à 45 patients. Parmi ces patients, 77,77% présentaient une thrombocytose (35 patients), tandis que 22,22% présentaient une thrombopénie (10 patients) (**figure 22**). La moyenne du nombre de plaquettes était de 390 G/L, avec une plage allant de 57 G/L à 1547 G/L.



**Figure 22 :** Répartition des patients selon le taux des plaquettes

❖ **Myélemie :**

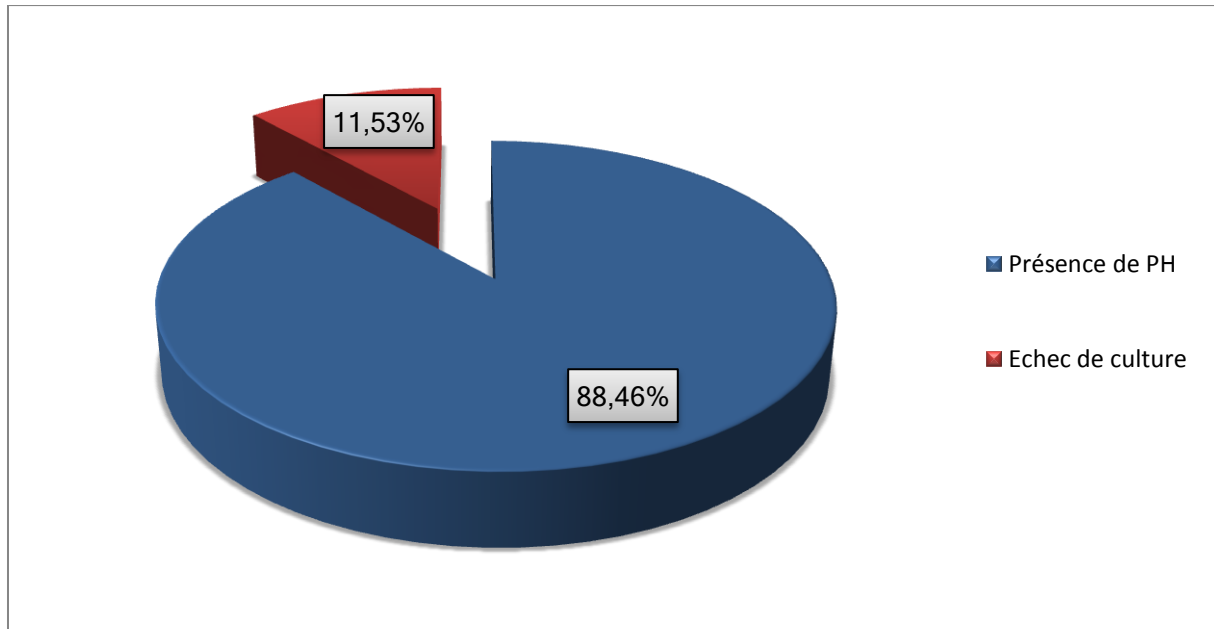
La myélemie fait référence à la présence de cellules immatures de la lignée myéloïde dans la circulation sanguine, ce qui peut indiquer une prolifération anormale des cellules souches dans la moelle osseuse.

Dans notre étude nous avons observé la présence de myélémie chez l'ensemble des patients (106 cas), avec des extrêmes allant de 5 à 71% et une moyenne de 38%.

**2-2-2- Diagnostic cytogénétique (caryotype) :**

Sur les 106 patients, seuls 52 d'entre eux ont subi une analyse chromosomique « caryotype », qui permet de détecter la présence d'un chromosome de Philadelphie. Ce chromosome est le produit d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22.

Les résultats de notre étude montrent que parmi les 52 patients ayant subi l'analyse chromosomique, 46 d'entre eux présentent le chromosome de Philadelphie, ce qui représente une proportion de 88,46%. Cependant, il est important de noter que 6 cas (soit 11,53%) ont montré un échec de culture, ce qui signifie que les résultats du caryotype n'ont pas pu être obtenus pour ces patients (**figure 23**).



**Figure 23** : Répartition des cas de LMC selon la présence du chromosome Philadelphie

### 2-2-3- Apport de la biologie moléculaire :

#### ❖ Transcrit BCR-ABL :

Les résultats de notre étude indiquent que sur les 106 patients, seulement 54 d'entre eux ont subi une analyse moléculaire par RT-PCR au diagnostic pour déterminer le pourcentage de transcrit BCR-ABL. Cela correspond à environ 50,94% de la cohorte étudiée.

Les résultats ont révélé des pourcentages de transcrit BCR-ABL variant de 11% à 110%.



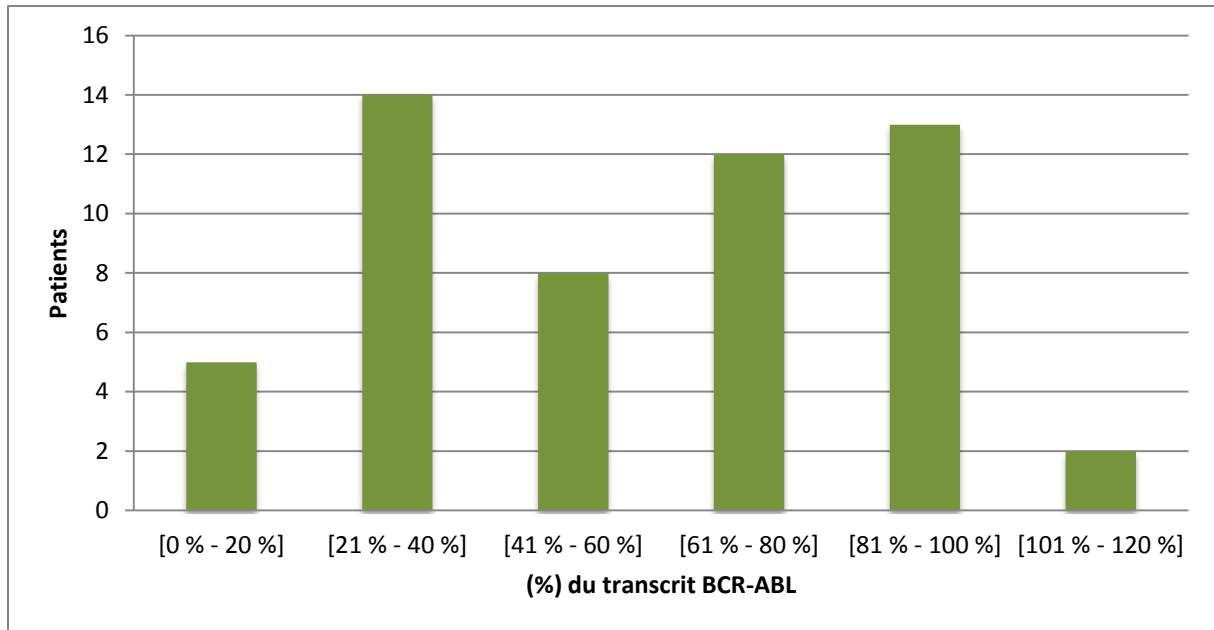


Figure 24 : Répartition des cas de LMC selon le (%) du transcrit BCR-ABL

❖ Type de transcrit BCR-ABL :

Selon les résultats analysés des 106 patients étudiés, le transcrit BCR-ABL a été détecté chez 54 d'entre eux. Avec un transcrit de type majeur b3a2 (soit 100%). Ce transcrit est le plus fréquent dans la LMC et aucun autre transcrit n'a été identifié (telles que le transcrit mineur b2a2 ou des variantes moins courantes) (figure 25).

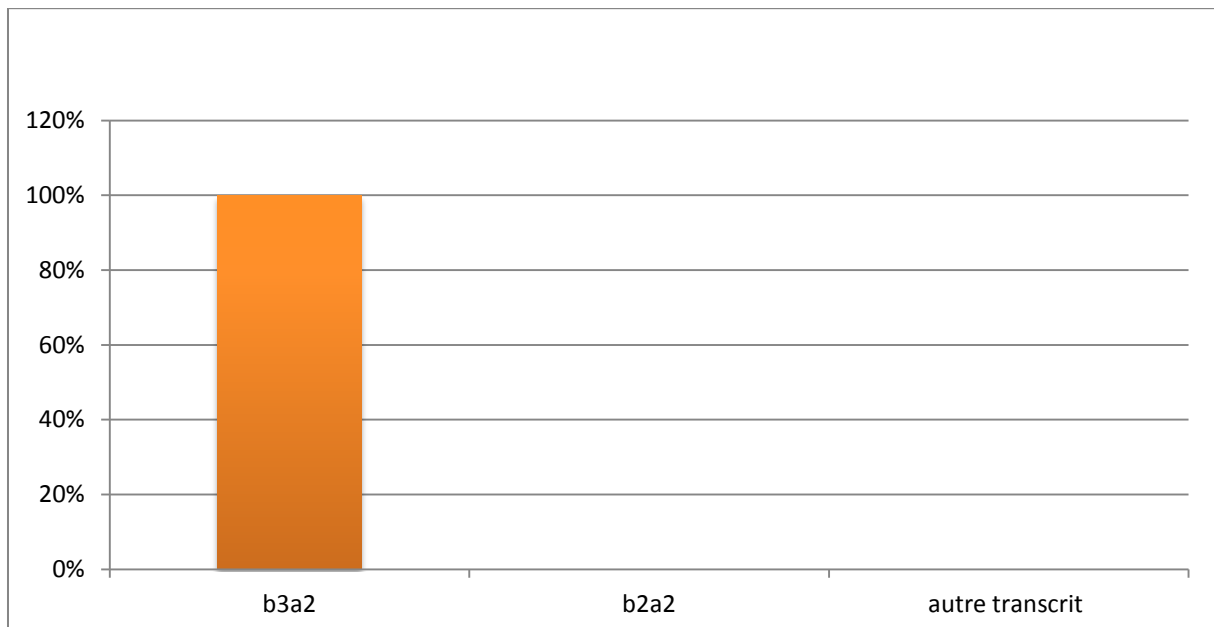
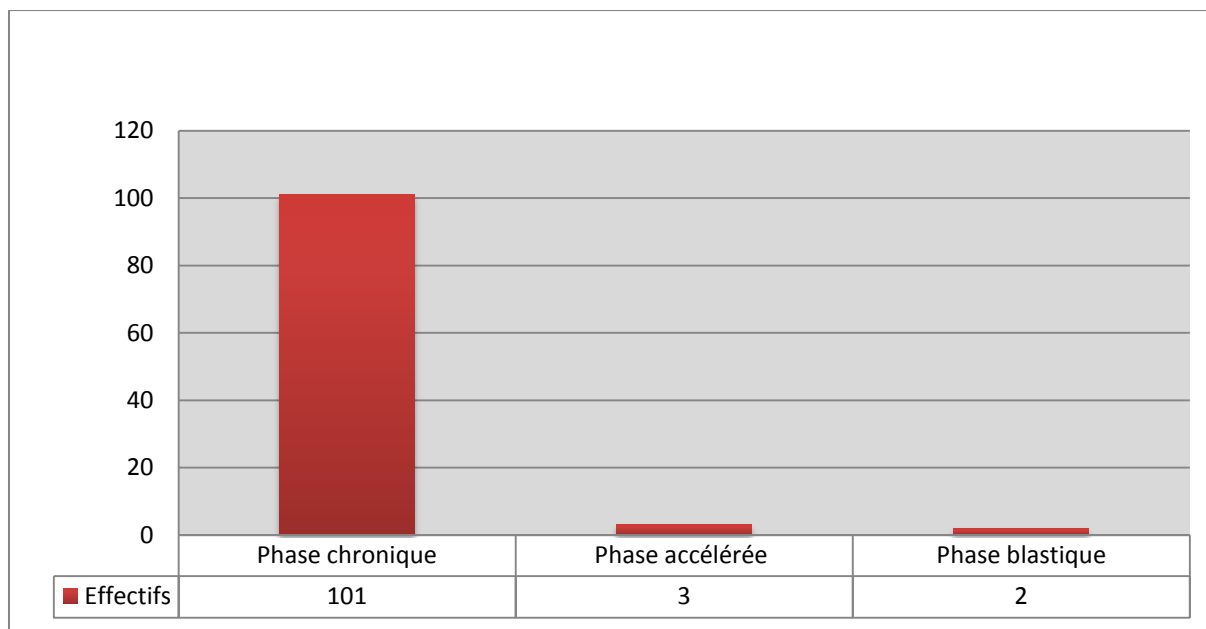


Figure 25 : Répartition des cas de LMC selon le type de transcrit BCR-ABL

### 3- Phase évolutive de la LMC :

Selon les résultats, la majorité des patients atteints la LMC se trouvent en phase chronique, avec un taux de 95,28%. La phase d'accélération est moins fréquente, avec un taux de 2,83%. La phase blastique est la moins courante, représentant seulement 1,88% des patients (**figure 26**).



**Figure 26 :** Répartition des cas de LMC selon leur phases

### 4- Les scores pronostiques :

#### 4-1- Score de Sokal :

Parmi les 106 patients inclus dans notre étude, 46 patients présentaient un risque intermédiaire selon le score de Sokal. Suivi du risque faible avec 32 patients. tandis que le groupe à risque élevé était composé seulement de 28 patients (**figure 27**).

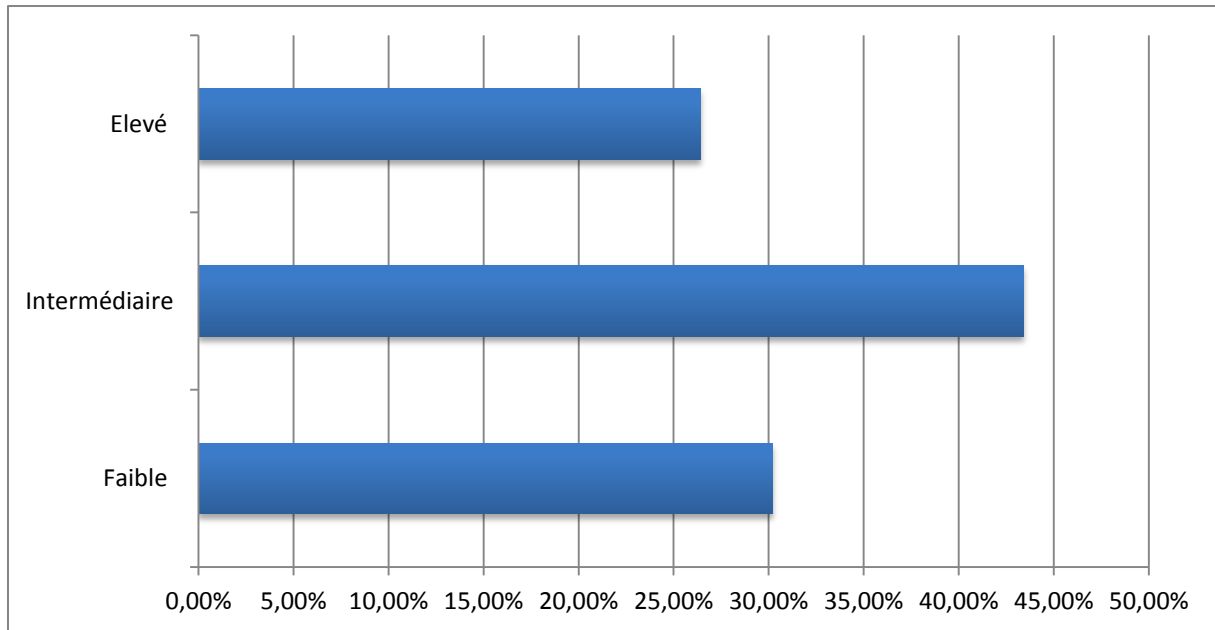


Figure 27 : Répartition des cas de LMC selon le score de Sokal

**4-2- Score de ETLS :**

D'après la figure 28, les patients sont répartis en trois groupes en fonction de leur score ELTS : faible, intermédiaire et élevé. Pour ce score la prédominance est observée chez les patients présentant un risque intermédiaire, qui représentent 40 patients (soit 37,73%). Ils sont suivis par le groupe à risque élevé, comprenant 35 patients (33,01%). En revanche, le groupe à risque faible est composé de 31 patients qui représentent un taux de 29,24%.

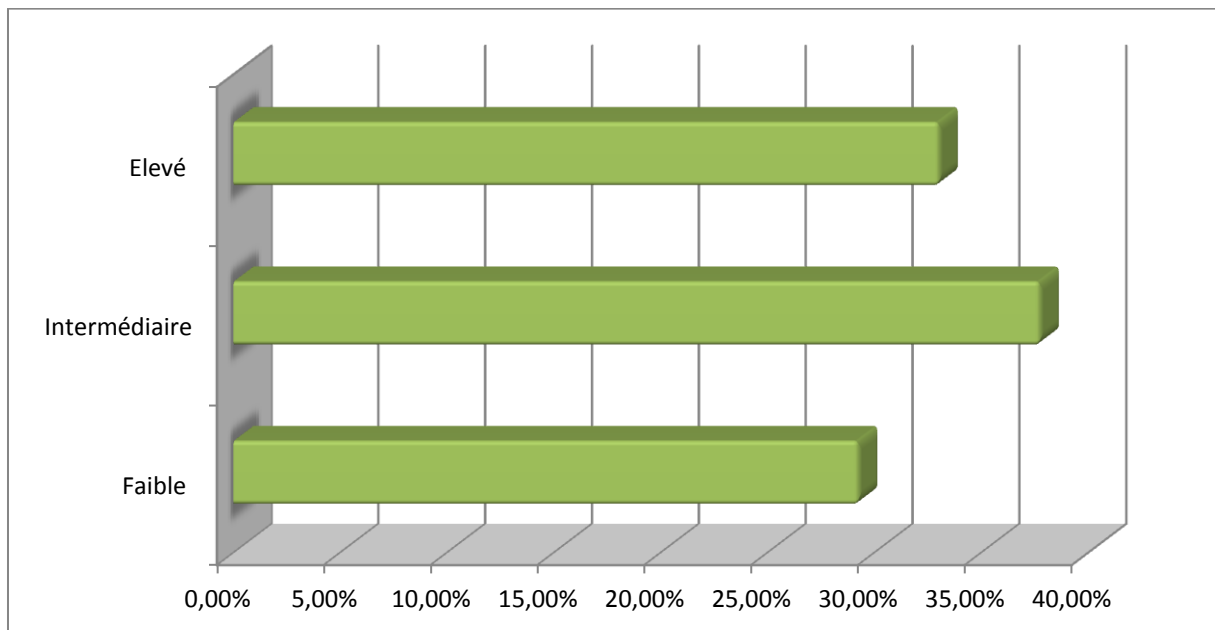
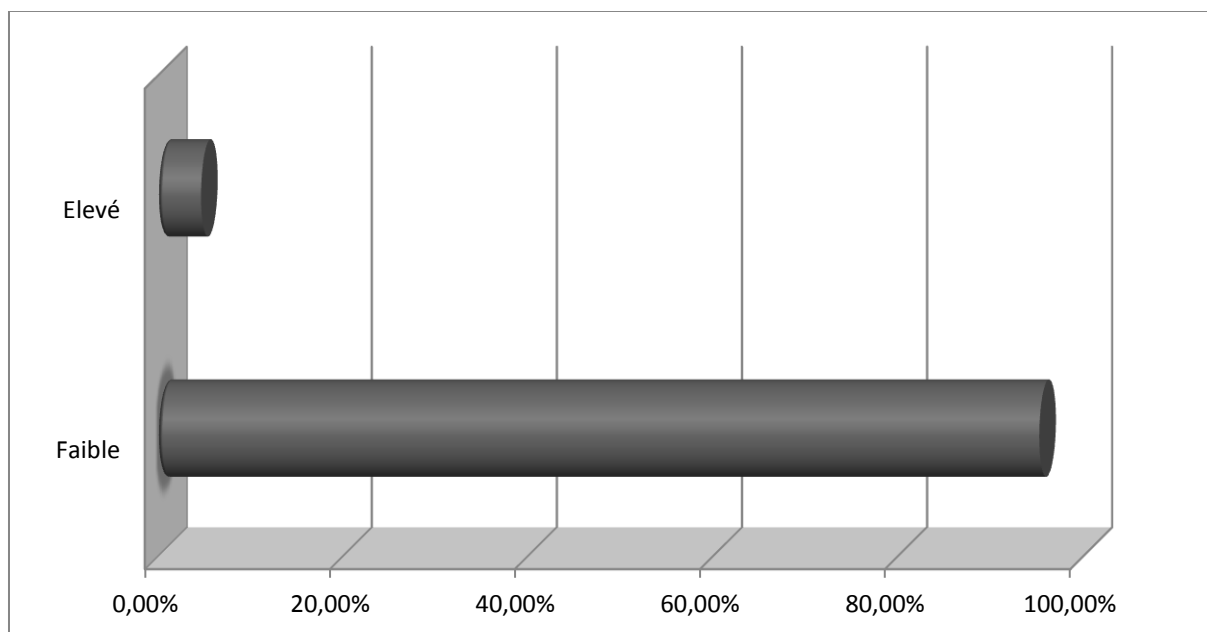


Figure 28 : Répartition des cas de LMC selon le score de ETLS

#### 4-3- Score de Eutos :

Ce score permet de classer les patients en deux groupes : risque élevé et risque faible. Les résultats de ce score démontrent une prédominance très marquée chez les patients à risque faible, avec 101 cas (soit 95,28%). En revanche, le groupe à risque élevé est composé de 5 patients (4,71%) (**figure 29**).



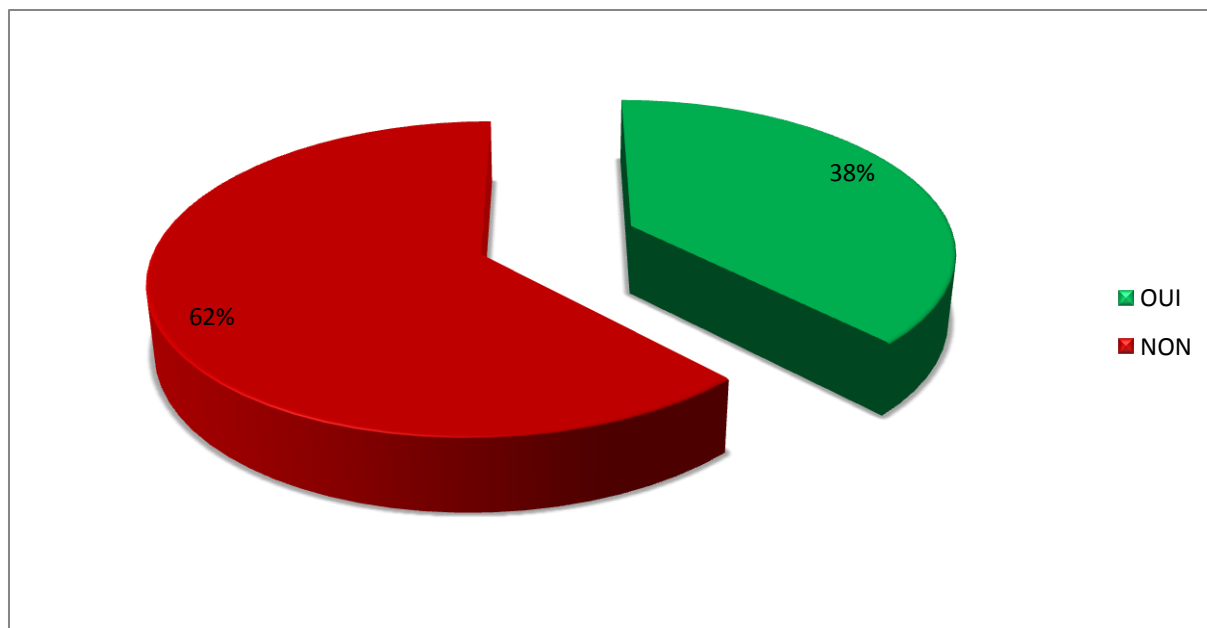
**Figure 29** : Répartition des cas de LMC selon le score de Eutos

#### 5- Traitement :

##### 5-1- Hydrea :

Hydrea est un médicament couramment utilisé dans le traitement de la LMC. En général, Hydrea est utilisé dans les phases chroniques de la LMC pour contrôler la prolifération des cellules leucémiques et réduire les symptômes associés.

Selon les résultats parmi les 106 patients étudiés, seulement 40 patients ont pris le médicament Hydrea dans un premier traitement (cela suggère que ce médicament n'a pas été utilisé comme traitement principal) (**figure 30**).

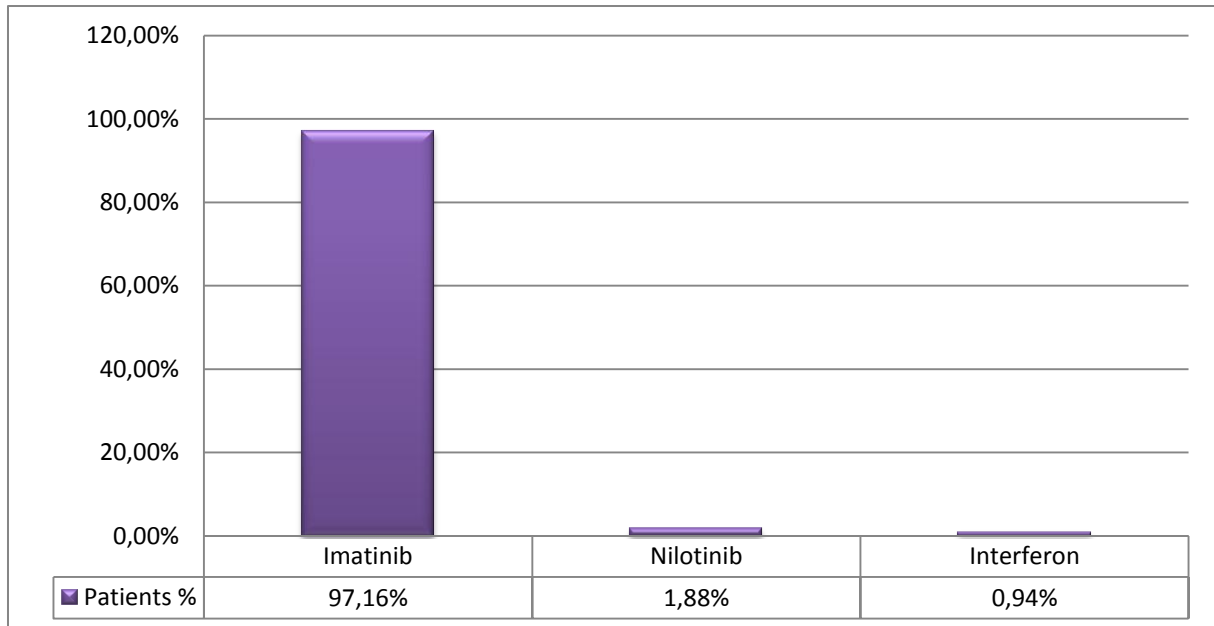


**Figure 30** : Répartition des cas de LMC selon le traitement hydrea

#### 5-2- Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) :

Le traitement de la LMC repose sur l'utilisation des TKI, qui sont des médicaments qui ciblent spécifiquement la protéine de fusion BCR-ABL responsable de la LMC, comprennent l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib et le bosutinib.

Selon la **figure 31**, les résultats indiquent que la grande majorité des patients atteints de la LMC, soit 97,16%, ont été traités avec un TKI de première génération, l'Imatinib. Seul deux patients (1,88%) qui ont reçu un TKI de deuxième génération, le nilotinib à 150mg 2fois par jour. En revanche, il est intéressant de noter qu'un seul patient (0,94%) a été traité par l'interféron en première intension. L'interféron a été utilisé dans le passé pour le traitement de la LMC, mais son utilisation est devenue moins courante avec l'avènement des TKI qui se sont révélés plus efficaces.



**Figure 31 :** Répartition des cas de LMC selon le traitement utilisée

### 6- Suivi de la maladie (réponse au traitement) :

Le traitement institué, IMATIB 400 mg. L'évaluation thérapeutique de ce traitement est réalisée en suivant les recommandations de l'ELN (European Leukemia Net).

L'évaluation thérapeutique de ce traitement comprend la recherche de deux types de réponses: la réponse hématologique complète (RHC) et la réponse moléculaire (RM).

La RHC est évaluée à 3 mois après le début du traitement. La recherche de la RM se fait généralement en évaluant la présence du gène de fusion BCR-ABL. Une RM a été évaluée à 6 et 12 mois après le début du traitement pour notre étude.

La RT-PCR est également utilisée pour suivre la réponse au traitement par l'évaluation de la RM, qui est définie comme le rapport entre les transcrits BCR-ABL1 et ABL1 selon l'échelle internationale (IS).

#### 6-1- Réponse hématologique a 3mois :

Les résultats obtenus dans l'étude montrent que parmi les 106 patients étudiés, 100 patients, soit 94,33 %, ont présenté une RHC à 3 mois après le début du traitement par de l'IMATIB 400 mg. Une RHC est généralement considérée comme un indicateur positif de l'efficacité du traitement et de la maîtrise de la maladie. Cependant, il est également important de noter que parmi les patients étudiés, 4 patients n'ont pas montré de réponse hématologique et 2 patients n'ont pas été évalués (**figure 32**).

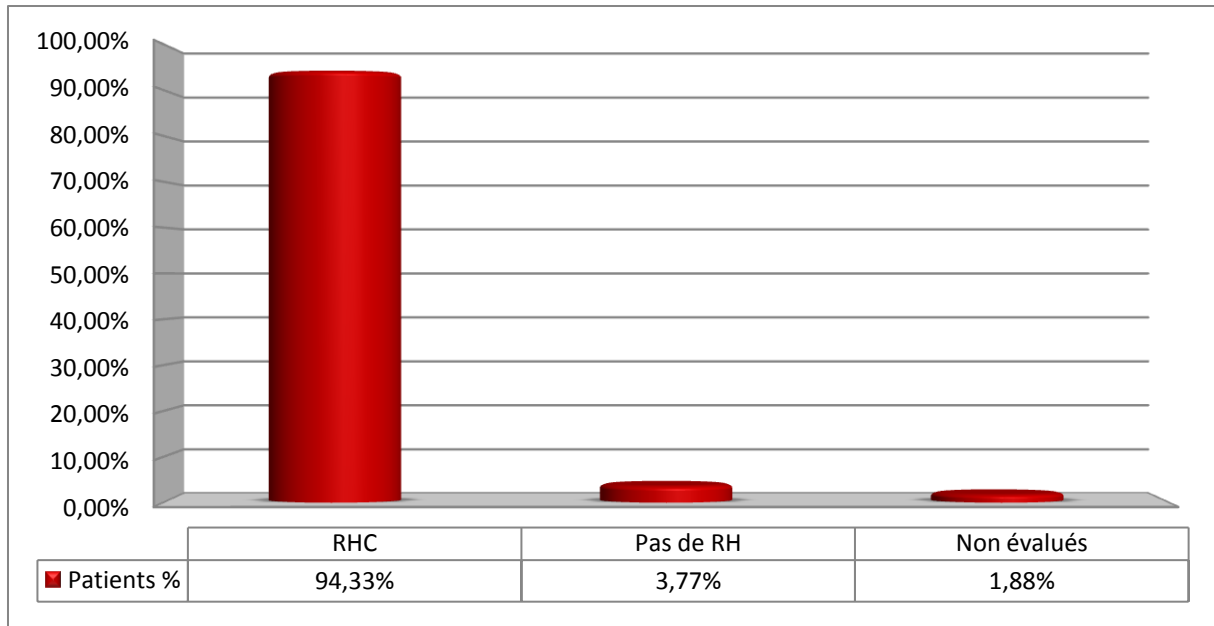


Figure 32 : Résultats thérapeutiques pendant 3mois

**6-2- Réponse moléculaire à 6mois :**

Les résultats de l'étude indiquent que parmi les 106 patients étudiés, seulement 40 patients ont été évalués et pré de 60 % des patients n'ont pas été évalués.

En ce qui concerne la RM à 6 mois, 22 patients, soit 55 % de ceux qui ont été évalués, ont présenté une RMM (ratio bcr-abl/ abl ≤ 1 %). Cependant, il est important de noter que 18 patients, n'ont pas montré de RMM à ce stade du suivi. Cela peut indiquer une résistance au traitement ou une progression de la maladie (**figure 33**).

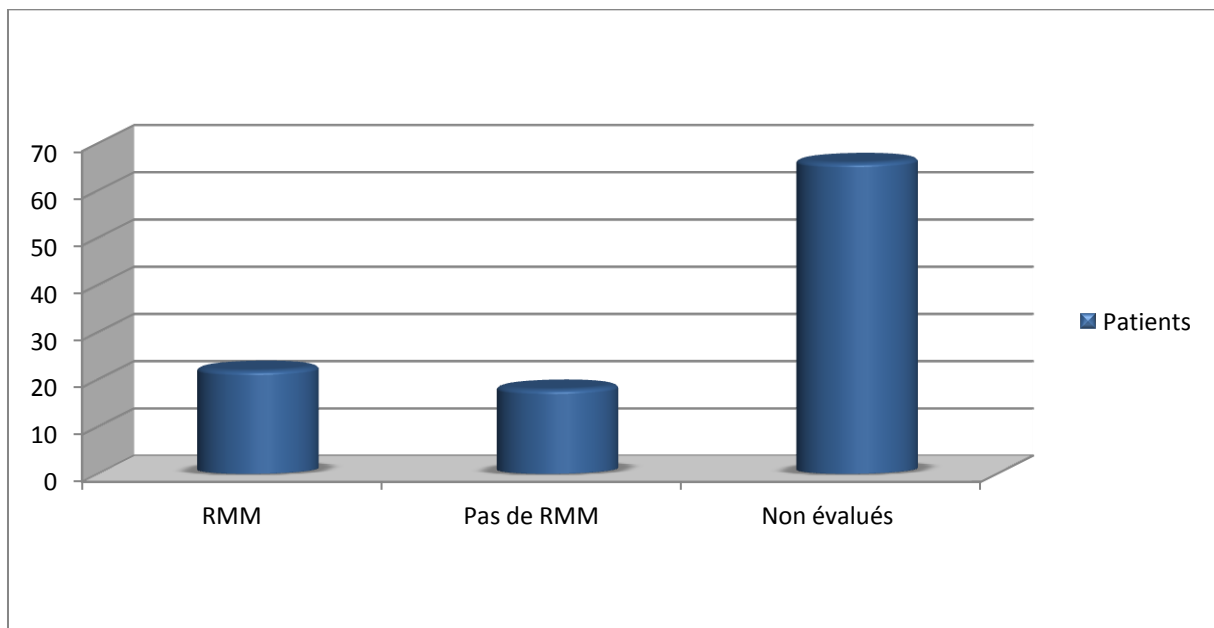
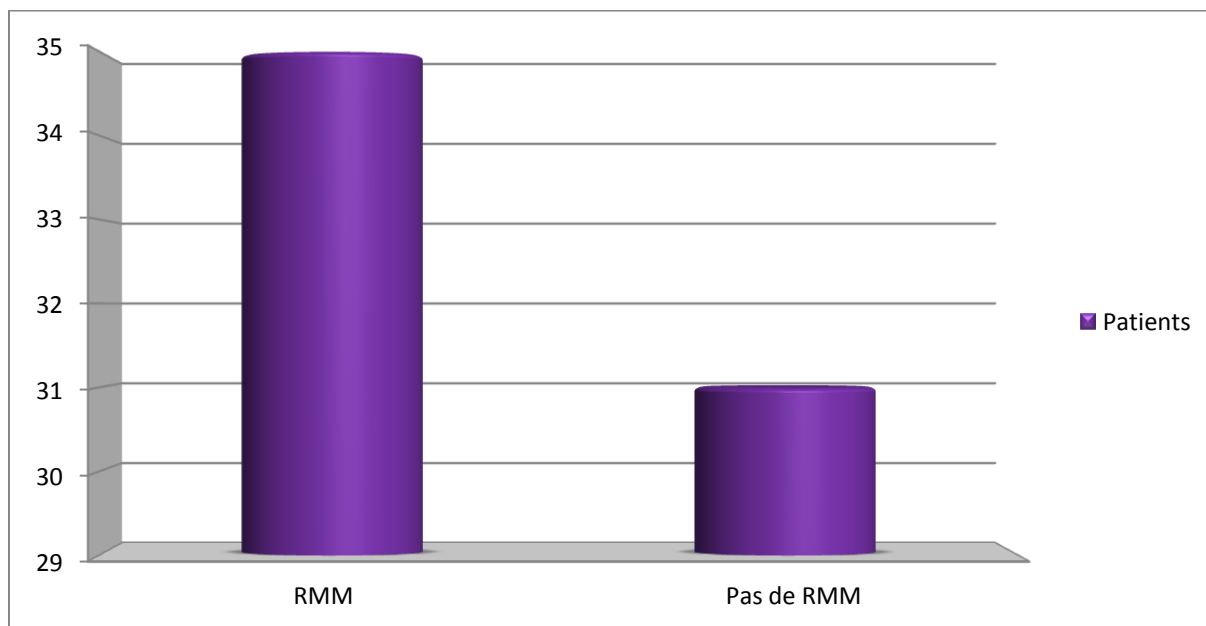


Figure 33 : Résultats thérapeutiques à 6mois

### 6-3- Réponse moléculaire a 12mois :

Les résultats de l'étude révèlent que parmi les patients étudiés, seulement 66 patients ont été évalués à 12mois. Parmi ces patients, 35 d'entre eux, soit environ 53%, ont montré une RMM à 12 mois de traitement (Cela signifie que le ratio  $bcr-abl/abl \leq 0,1\%$ ). En revanche, 31 patients, soit près de 47%, n'ont pas montré de RMM à ce stade du suivi (**figure 34**).



**Figure 34 :** Résultats thérapeutiques pendant 12mois

### 6-4- Modification du traitement (switch) :

Le switch vers les ITK de deuxième génération (le nilotinib et le Dasatinib), en raison de l'échec ou intolérance au traitement et/ou la rechute.

Les résultats de notre l'étude indiquent que parmi les patients inclus, un total de 47 patients ont effectué un switch vers les ITK de deuxième génération le nilotinib ou le Dasatinib. Parmi ces patients, 22 ont switché uniquement vers le nilotinib, tandis que 12 ont switché uniquement vers le Dasatinib. Alors que 13 patients ont initialement switché vers le nilotinib, puis ont ensuite switché vers le Dasatinib (**figure 35**).



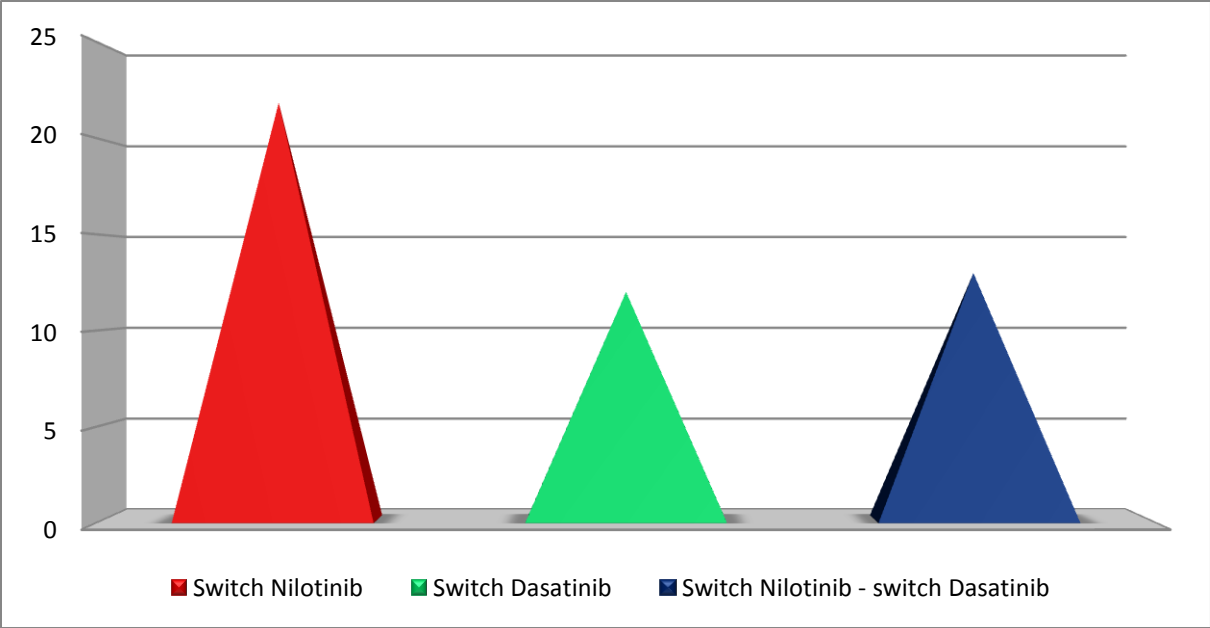


Figure 35 : Répartition des cas de LMC selon le switch

**Discussion :**

La partie discussion de notre étude joue un rôle crucial dans ce travail. Elle nous permet d'explorer comment nos résultats s'alignent avec ceux des études précédentes et d'identifier les similitudes et les divergences entre nos observations et celles d'autres chercheurs. En confrontant nos découvertes à celles de la littérature.

Dans notre étude, Nous avons réalisé une analyse des données clinico-biologiques de 106 patients qui ont été diagnostiqués avec une LMC au cours de la période allant de 2010 à 2021.

Dans un premier temps nous avons constatés un nombre relativement faible de cas de LMC à Tlemcen, avec une moyenne de 10 cas par an. Cela indique que la LMC est une affection relativement rare dans cette région, il est également remarquable que le nombre de la LMC à Tlemcen ait augmenté au fil des années, passant de 5 cas par an en 2010 à 15 cas par an en 2021.

Il est intéressant de noter que notre étude a révélé une légère prédominance féminine (55 femmes et 51 hommes) avec un sexe ratio de 1,07. Ce résultat diffère de certaines études précédentes, notamment des études Algéro-Tunisiennes réalisée par Djouadi et al (**Djouadi et al., 2017**) et une étude menée à Tlemcen entre 1999 et 2009 par Benaouda (**Benaouda., 2010**), qui ont montré une prédominance masculine. Par contre, ces résultats rejoignent une étude antérieure menée en France par Stéphanie (**Stéphanie., 2019**) et une étude menée à Oran par Entasoltan et al durant la période 2007-2018 (**Entasoltan et al., 2019**) qui ont également observé une prédominance féminine dans la LMC.

Dans notre étude, l'âge médian au moment du diagnostic est de 52 ans. La répartition selon les tranches d'âge révèle un pic de fréquence dans la tranche allant de 45 à 49 ans (13cas) et deux autres pics, de 40 à 44 ans et de 55 à 59 ans, avec des nombres de cas comparables (12cas). Ces résultats suggèrent que les taux les plus élevés de LMC sont observés chez les adultes jeunes.

Il est remarquable que nos résultats correspondent à ceux rapportés dans la littérature. En effet, une étude menée en France par Stéphanie (**Stéphanie., 2019**) a également indiqué une moyenne d'âge de 52 ans chez les patients atteints de LMC. De même, que l'étude menée à Annaba par Bougherira (**Bougherira et al., 2019**) a révélé une moyenne d'âge de 53 ans, avec une variation allant de 39 à 72 ans.

Cependant, notre moyenne d'âge reste légèrement supérieure à celle de l'étude oranaise (**Entasoltan et al., 2019**) et de l'étude Tunisienne réalisée par Kefi et al (**Kefi et al., 2019**), qui retrouvent des moyennes d'âge de 48 ans.

La répartition des patients révèle une prédominance géographique des cas provenant du centre de la wilaya de Tlemcen par rapport aux autres daïras. Il est probable que cela soit dû à une densité élevée de la population dans le chef-lieu de la wilaya.

Jusqu'à présent, l'étiologie de la LMC reste largement inconnue et les facteurs génétiques sont peu impliqués. Les cas familiaux de LMC sont rares et les mécanismes génétiques sous-jacents ne sont pas bien compris.

Dans notre étude, aucun lien familial ou antécédent de LMC n'a été observé parmi les patients inclus. Mais nous avons identifié cinq cas présentant des antécédents familiaux d'hémopathie maligne, ainsi qu'un cas avec des antécédents familiaux de néoplasie solide.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques, il semble y avoir une différence entre nos résultats étude et ceux rapportés dans la littérature en ce qui concerne le délai entre le début des troubles et la date du diagnostic. Dans notre étude, la moyenne du délai diagnostic est de 152 jours, avec une variation allant de 1 à 1800 jours. En revanche, la littérature mentionne un délai moyen de 127 jours, avec une variation allant de 1 à 667 jours selon Djouadi et al (**Djouadi et al., 2017**) et un moyen de 120 jours selon une étude marocaine a Casablanca réalisée par Camara et al (**Camara et al., 2019**).

Les variations dans les délais de diagnostic peuvent être influencées par de nombreux facteurs, tels que l'accès aux soins de santé, les pratiques diagnostiques, la sensibilisation des patients et des professionnels de la santé, ainsi que les caractéristiques individuelles des troubles étudiés.

Dans notre étude les circonstances de découverte de la LMC indiquent majoritairement soit un taux de 34,90% des cas présentaient des symptômes non spécifiques tels que l'asthénie (fatigue) et l'amaigrissement. En deuxième position, 24,52% des cas présentaient une splénomégalie avec des douleurs abdominales et 22,64% des cas ont été découverts fortuitement. Ce résultat est en accord avec les conclusions rapportées par Djouadi et al (**Djouadi et al., 2017**).

Il est intéressant de noter que nos résultats diffèrent de certaines études précédentes. Dans la littérature, selon les études marocaines réalisées par Matrane et al (**Matrane et al.,2019**) et Camara et al (**Camara et al.,2019**), ainsi que l'étude épidémiologique de la LMC dans la région ouest d'Algérie réalisée par Gaid et al (**Gaid et al.,2019**), le mode de découverte le plus fréquent était la pesanteur de l'hypochondre gauche.

Les différences peuvent être attribuées aux caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée. Des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique et les antécédents médicaux peuvent influencer les symptômes et les modes de découverte de la LMC.

L'examen clinique au cours de la LMC est souvent pauci symptomatique, la splénomégalie est le maître symptôme elle est évaluée en fonction de la taille à partir du rebord costal. On distingue cinq stades allant du stade 0 au stade 5 :

- Stade 0 : signifie l'absence de splénomégalie détectable.
- Stade 1 : ce qui indique une splénomégalie palpable mais qui ne dépasse pas l'ombilic. Ce stade peut être considéré comme une splénomégalie légère à modérée.
- Stade 2 : Cela signifie qu'ils présentent une splénomégalie palpable qui dépasse l'ombilic. Ce stade indique une splénomégalie modérée.
- Stade 3 : Cela signifie qu'ils ont une splénomégalie importante avec la présence de symptômes tels que douleur abdominale. Ce stade correspond à une splénomégalie sévère.
- Stade 4 : indique une splénomégalie massive.
- Stade 5 : Cela indique une splénomégalie massive avec un risque accru de complications graves, telles que la rupture de la rate.

Dans le cadre de notre étude, sur le plan clinique nous avons constaté que parmi les 106 patients atteints de LMC, 86 d'entre eux (soit 81,1%) présentaient une splénomégalie à différents stades. Ces résultats sont cohérents avec les conclusions rapportées dans la littérature selon plusieurs études menées à différentes échelles. Parmi ces études, l'étude menée à Batna par Benhadouche et al (**Benhadouche et al., 2019**), l'étude réalisée à Sidi Bel Abbes par Ouaddah et al (**Ouaddah et al., 2019**), l'étude sur la région ouest de l'Algérie réalisée par Gaid et al (**Gaid et al.,2019**), ainsi que l'étude marocaine menée par Camara et al (**Camara et al.,2019**), ont également rapporté des pourcentages élevés de splénomégalie chez les patients atteints de LMC.

Concernant les caractéristiques biologiques. L'hémogramme est un examen essentiel, car il peut à lui seul suggérer le diagnostic de manière significative.

L'hyperleucocytose est franche, supérieure souvent à 100000 G/L (les valeurs normales des globules blancs comprise entre 4 000 et 10 000 G/L).

Au niveau biologique, l'hémogramme a révélé une hyperleucocytose chez l'ensemble des patients (100 %), avec un taux moyen de 147,47 G/L. Ces résultats sont en accord avec les séries de littérature précédentes, notamment les études de Benhadouche (**Benhadouche et al., 2019**) et al, Ouaddah et al (**Ouaddah et al., 2019**), ainsi que Camara et al (**Camara et al., 2019**).

Dans notre cohorte 70,75% ont un taux de GB égal ou supérieur à 100 G/L au moment du diagnostic, ce pourcentage diffère des séries de la littérature qui rapportent un taux GB  $\geq$  100 G/L chez plus de 90% des patients. La différence observée peut être attribuée à notre échantillon de petite taille.

Dans notre étude, nous avons observé une variabilité des valeurs d'hémoglobine allant de 5,9 à 15,6 g/dl, avec une moyenne de 10,9 g/dl. De plus, une anémie était présente chez 80,18% des cas étudiés, ce qui correspond aux résultats rapportés par Jamal Eddine dans son étude réalisée en 2018 au Maroc (**Jamal Eddine, 2018**), où une moyenne d'hémoglobine de 10,4 g/dl et une prévalence de l'anémie de 80% ont été observées. Et selon l'étude de Benhadouche à Batna (**Benhadouche et al., 2019**) avec une moyenne de 10 g/dL.

Pareillement, nous avons observé des perturbations dans le nombre de plaquettes, Dans notre cohorte 33% de nos patients avaient des valeurs supérieures à 400G/L avec une valeur maximale enregistrée particulièrement élevée, atteignant jusqu'à 1547 G/L, cette constatation d'une thrombocytose confirme l'augmentation de production de l'ensemble des lignées prédominant sur la lignée granuleuse tels que décrits dans la littérature. Par contre, ce pourcentage reste inférieur d'après l'étude de Jamal Eddine qui est de 60% (**Jamal Eddine, 2018**).

Cette disparité peut être due à des variations dans la taille des échantillons entre notre étude et celle de la littérature.

Afin de confirmer le diagnostic, nous avons utilisé à la fois le diagnostic cytogénétique (caryotype) qui détecte la présence du chromosome de Philadelphie et le diagnostic

moléculaire (RT-PCR) utilisée pour détecter et quantifier les niveaux de la protéine de fusion BCR-ABL.

Dans notre étude, nous avons effectué des caryotypes au diagnostic chez 52 patients, parmi lesquels 46 présentaient le chromosome de Philadelphie, ce qui représente 88,46%. Ces résultats concordent avec la majorité des conclusions rapportées dans la littérature (**Jamal Eddine, 2018**).

L'étude moléculaire par RT-PCR réalisée chez les 54 patients restant a permis de quantifier les niveaux de transcrite BCR-ABL, qui variaient de 11% à 110%.

Dans notre étude, nous avons observé que le transcrite de fusion BCR-ABL détecté correspondait principalement au transcrite majeur de type b3a2, qui était présent dans 100% des cas. Aucun autre transcrite, tel que le transcrite mineur b2a2 ou des variantes moins courantes, n'a été identifié.

Selon les données de la littérature, plusieurs études ont rapporté des fréquences variables des transcrits b3a2, b2a2 et même la coexistence des deux transcrits chez certains patients, y compris celles menées en Alger par Abdennebi et al (**Abdennebi et al, 2019**), a Oran par Entasoltan et al (**Entasoltan et al., 2019**) et d'une étude menée en France par Voisin (**Voisin, 2019**). Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature, qui indiquent également que le transcrite de type b3a2 est le plus fréquent.

La LMC est une forme rare de syndrome myéloprolifératif. En absence de traitement, elle suit généralement une évolution en trois phases : phase chronique puis vers la phase accélérée et enfin la phase blastique.

Les résultats de notre étude indiquent que la majorité des patients (environ 95,28%) se trouvent en phase chronique. Le taux de patients en phase d'accélération est de 2,83%, tandis que la phase blastique représente seulement 1,88% des patients. Ces résultats sont cohérents avec d'autres études menées par Kefi et al, Ouaddah et al, ainsi que Benhadouche et al, qui ont rapporté des pourcentages similaires (90%, 89%, et 90,35% respectivement) pour la phase chronique (**Kefi et al., 2019**) (**Ouaddah et al., 2019**) (**Benhadouche et al., 2019**).

Dans le contexte de la leucémie myéloïde chronique (LMC), plusieurs scores pronostiques ont été développés pour aider à évaluer le pronostic individuel du patient et prédire son

évolution. Ces scores sont basés sur différents paramètres cliniques, biologiques et moléculaires et fournissent une estimation du risque de progression de la maladie.

Dans notre étude, nous avons observé une prédominance de patients présentant un risque intermédiaire selon le score de Sokal, qui représentaient 43,39% (46 patients). Ces résultats sont concordants avec d'autres études, telles que l'étude menée par (**Gaid *et al.*, 2019**) et (**Ouaddah *et al.*, 2019**), qui ont également constaté une prédominance du risque intermédiaire.

Il convient de noter que certaines études ont rapporté une prédominance du risque élevé selon le score de Sokal, une étude menée au Maroc a montré un taux de 56% de patients à risque élevé (**Camara *et al.*, 2019**), tandis qu'une étude menée en Tunisie a rapporté un taux de 48% de patients à risque élevé (**Kefi *et al.*, 2019**).

La variation constatée dans les résultats entre ces différentes séries peut être attribuée à un possible retard dans le diagnostic. Un retard dans le diagnostic peut entraîner une progression plus avancée de la maladie au moment de la présentation et donc une prédominance de patients à risque élevé selon le score de Sokal.

Selon le score ETLS (European Long Term Survival) conçu pour des patients traités par l'Imatinib il est plus précis que le score de Sokal pour évaluer la probabilité de décès liée à la LMC. Il utilise quatre critères (l'âge, le débord splénique, taux de blastes et taux de plaquettes). Pour ce score la prédominance est observée chez les patients présentant un risque intermédiaire, qui représentent 40 patients (soit 37,73%). Ce résultat ne concordant pas avec l'étude menées par Abdennebi et al (**Abdennebi *et al.*, 2019**) qui montre une prédominance chez les patients présentant un faible risque 45,5%.

Sur le plan thérapeutique, il convient de noter que dans notre étude, une majorité de patients (97,16%) ont été traités avec un inhibiteur de tyrosine kinase (TKI) de première génération l'imatinib et 94,33 %, ont présenté une RHC à 3 mois après le début du traitement. Ces résultats sont cohérents avec les séries de littérature antérieures, telles que celles rapportées par (**Entasoltan *et al.*, 2019**), (**Ouaddah *et al.*, 2019**), (**Camara *et al.*, 2019**) et (**Kefi *et al.*, 2019**).

Parmi les 106 patients étudiés, seuls 40 d'entre eux ont été évalués à 6 mois et 66 à 12 mois pour la réponse moléculaire, Cette limitation dans le monitoring des patients est justifiée par le retard des RDV de biologie moléculaire (avant 2020 les patients se déplacés à Sidi Bel

abbés et à Oran). À partir de 2020 depuis l'acquisition du gène expert au CLCC (centre de lutte contre le cancer à Tlemcen) les rdv plus d'évaluation sont devenus plus réguliers.

En ce qui concerne la réponse moléculaire majeure (RMM), parmi les patients évalués, 55 % (22 patients) ont présenté une RMM à 6 mois, tandis que 53 % (35 patients) ont montré une RMM à 12 mois. Les résultats obtenus sont en accord avec les études antérieures publiées, telles que celles menées par Ouaddah et al (**Ouaddah et al., 2019**) et Kefi et al (**Kefi et al., 2019**). Ces études ont également rapporté des proportions similaires de patients atteignant une réponse moléculaire majeure (RMM) à des points temporels spécifiques.

Il est possible que les patients qui n'ont pas obtenu une réponse moléculaire majeure (RMM) présentent plusieurs raisons potentielles entre autres les périodes de rupture du médicament, la non compliance du patient au traitement, et la probabilité de développement de mutations après la prise d'ITK. Tous ses paramètres peuvent contribuer activement à la l'absence d'obtention ou la perte de la réponse moléculaire.





# **Conclusion et perspectives**

L'étude de la leucémie myéloïde chronique (LMC) a permis de mieux comprendre cette maladie complexe et d'apporter des avancées significatives dans son diagnostic et son traitement. La LMC est caractérisée par une prolifération anormale des cellules souches myéloïdes, entraînant une production excessive de globules blancs dans la moelle osseuse. Grâce à des recherches approfondies, les scientifiques ont identifié la mutation génétique responsable de la LMC, appelée chromosome Philadelphie, qui résulte de la fusion des gènes BCR et ABL.

La LMC a été le premier exemple de succès de la thérapie moléculaire ciblée, avec l'avènement de l'imatinib. Ce médicament a profondément transformé la prise en charge de la maladie, permettant de la considérer désormais comme une affection chronique gérable, au lieu d'une maladie potentiellement mortelle.

Le développement de médicaments ciblés, tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK deuxième et troisième génération), a révolutionné le traitement de la LMC. Ces médicaments agissent en inhibant spécifiquement l'activité de la protéine ABL mutée, ce qui permet de contrôler la prolifération excessive des cellules leucémiques. Les résultats cliniques (réponses hématologiques, cytogénétiques et moléculaires) montrent que les ITK ont considérablement amélioré la survie et la qualité de vie des patients atteints de LMC.

L'efficacité du traitement de la LMC par les ITK est indéniable. Cependant, il est essentiel de recourir à la biologie moléculaire pour effectuer un diagnostic précis de la maladie et pour surveiller en permanence la réponse au traitement. Cette approche basée sur la biologie moléculaire est essentielle pour identifier les marqueurs moléculaires spécifiques de la LMC, déterminer l'efficacité du traitement et ajuster si nécessaire la thérapie pour maximiser les résultats cliniques. Ainsi, la combinaison de l'utilisation d'ITK et de la biologie moléculaire offre une approche complète et personnalisée dans le traitement de la LMC.

Néanmoins, il existe des défis tels que le coût élevé du traitement, sa durée prolongée et la rareté des laboratoires spécialisés, en particulier en Algérie.

Dans les perspectives futures, la recherche continue à approfondir notre compréhension des mécanismes moléculaires et génétiques de la LMC, ce qui pourrait conduire à de nouvelles découvertes et à des avancées thérapeutiques encore plus importantes. De plus, l'intégration de technologies telles que la médecine de précision et l'intelligence artificielle dans la prise en

charge de la LMC pourrait ouvrir de nouvelles possibilités pour une approche personnalisée et améliorer les résultats cliniques.



# **Références bibliographique**

### A

1. **AB Diallo, Mor Athie Seck, M Keita, Sahadatou Touré, ES Bousso, et al, 2022.** C24: Aspects épidémiologiques, diagnostiques, thérapeutiques et évolutifs du lymphome de Hodgkin au service d'hématologie clinique du Centre National de Transfusion Sanguine (CNTS) de Dakar (Sénégal). ResearchGate.
2. **Abul K Abbas, Andrew H Lichtman, Shiv Pillai , 2017.** Cellular and molecular immunology. Elsevier Health Sciences.
3. **Albert N, Verdy E, Potron G, Isnard F, 1993.** Hématologie Tome II. Ellipses, Paris. 231p.
4. **Amal JAMAL EDDINE, 2018.** Les inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique, un modèle réussi de thérapie ciblée. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie - Marrakech.

### B

5. **Barbara J. Bain, 2017.** Chronic Myeloid Leukaemias. Wiley, Leukaemia Diagnosis, page 371-416.
6. **B Entasoltan, M Nachi, MA Bekadja, 2019.** Management de la Leucémie Myeloïde Chronique (LMC) à L'EHU 1ER Novembre d'Oran. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie.
7. **Benalaya, N. Ben Aicha, N. Ben Tkaya, S. Mrabet, et al, 2022.** Profil histologique de l'atteinte rénale au cours du myélome multiple. Elsevier, Néphrologie & Thérapeutique, vol 18, n° 5, page 401-402.
8. **Benaouda Abdennasser, 2010.** Approches épidémiologiques de la leucémie myéloïde chronique à Tlemcen.
9. **Brunangelo Falini, Luca De Carolis, Enrico Tiacci, 2022.** How I treat refractory/relapsed hairy cell leukemia with BRAF inhibitors. Blood, volume 139(15), pages 2294-2305.

### C

10. **Camille Laurent, 2023.** Histoséminaire « apport des nouvelles techniques de biologie moléculaire dans le diagnostic des lymphomes : mythe ou réalité ? ». Annales de Pathologie, Volume 43, Pages 117-120
11. **CANCER TODAY . GLOBOCAN 2020 .** [ cité December, 2020 ]. Disponible sur: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie>

- 12. Carole G, 2007.** les leucémies infantiles lymphoblastiques aiguës décrites de manière médicale et sociale. Bulletin de la société des enseignants Neuchatelois de sciences, page 23.
- 13. Chantal Muller, 2015.** Hématologie : Hémopathies. Livret 2 d'activités technologiques
- 14. Condé A, Danho NC, Diakité M, Diallo I, Diallo TA, Doukouré AS, et al, 2023.** Prise en Charge des Hémopathies Malignes au Centre National d'Oncologie Médicale et de Radiothérapie Alassane Ouattara d'Abidjan. Health Sciences & Disease, volume 24, page 82-87.
- 15. Corinne S. Hodgson & Associates (B.A., M.A., M.Sc., Ph.D.), 2016.** Le cancer du sang au Canada Faits et statistiques. Société de leucémie & lymphome du Canada.
- 16. Courtney D DiNardo, Harry P Erba, Sylvie D Freeman, Andrew H Wei, 2023.** Acute myeloid leukaemia. The Lancet.

### D

- 17. Dai Chihara, Robert J Kreitman, 2020.** Treatment of hairy cell leukemia. Expert Review of Hematology, volume 13(10), pages 1107-1117.
- 18. Daniel A Arber, 2019.** The 2016 WHO classification of acute myeloid leukemia: What the practicing clinician needs to know. Elsevier, Seminars in Hematology, Volume 56(2), Pages 90-95.

### E

- 19. Elias Jabbour, Hagop Kantarjian, 2018.** Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. Wiley, American Journal of Hematology, volume 93(3), pages 442-459.
- 20. Elliot Stieglitz, Mignon L. Loh, 2013.** Genetic predispositions to childhood leukemia. Ther Adv Hematol.

### F

- 21. F Ouaddah, N Siali, M Benlazaar, A Hajeb, S Benichou, K Tayebi, A Mestari, Z Zouaoui, 2019.** Résultats thérapeutiques de la leucémie myéloïde chronique dans la wilaya de Sidi Bel Abbés. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie, pages 84-85.
- 22. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al, 2020 .** Observatoire mondial du cancer : « Cancer Today ». Lyon : Centre international de recherche sur le cancer.

23. **Frank C. Mooren, 2012** . Encyclopedia of Exercise Medicine in Health and Disease. Springer-Verlag Berlin Heidelberg .
24. **Fred F Ferri, 2021**. Diseases and Disorders. Elsevier, Ferri's Clinical Advisor 2022, pages 1-1590.

### H

25. **Hagop Kantarjian, Jorge Cortes, 2019**. 98 - Chronic Myeloid Leukemia. Elsevier, Abeloff's Clinical Oncology (Sixth Edition), pages 1836-1849.
26. **Hanba Mustapha, 2022**. Qu'en est-il de la prévalence du cancer et de sa prise en charge à l'Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran en 2020- 2021 ? Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 8 N°3 .
27. **Hannah Bower, Magnus Bjorkholm, Paul W Dickman, Martin Hoglund, Paul C Lambert, Therese M-L Andersson, 2016**. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, American Society of Clinical Oncology.
28. **Hillard M. Lazarus , Alvin H. Schmaier, 2019**. Concise Guide to Hematology. Springer Nature Switzerland .
29. **Hyun-Chang Lim, Chang-Sung Kim, 2014**. Oral signs of acute leukemia for early detection. J Periodontal Implant Sci.

### J

30. **Jahangir Moini, Nicholas G. Avgeropoulos, Craig Badolato, 2022**. Leukemias. Wiley, Global Epidemiology of Cancer: Diagnosis and Treatment, page 237.
31. **Jean-Pascal Del Bano, 2021**. Plaquettes sanguines basses : causes et traitements. Le guide santé .
32. **Jordan A Baeker Bispo, Paulo S Pinheiro, Erin K Kobetz, 2020**. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.
33. **Jorge Cortes, Carolina Pavlovsky, Susanne Saußebe, 2021**. Chronic myeloid leukaemia. Lancet, pages 1914-1926.
34. **Justin Loke, Ankit J Kansagra, Bipin N Savani, 2022**. What is leukemia. Karger, Fast Facts: Leukemia (2nd edition), page 21.

### K

35. **K Djouadi, N Abdennebi, F Harieche, R Ahmed Nacer, R M Hamladji, A Bouchakour, S Taoussi, M T Abad et al., 2017**. Approche épidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique étude Algéro-Tunisienne à propos de 1349 cas sur 05 ans(2010 à 2014). Revue Algérienne d'Hématologie, N° 13-14.

- 36. Karim Maloum, 2020.** Le journal des femmes Santé.
- 37. Kihel Ibtissem, Nachi Mourad, Entasoltan Badra, Bekadja Mohamed Amine, 2020.** Mutation Multi-résistante Aux Inhibiteurs De Tyrosine Kinase Dans La Leucémie Myéloïde Chronique : à Propos D'un Cas. Journal de la Faculté de Médecine, volume 4, numéro 1, pages 555-560.
- 38. Kristen B. McCullough, Mrinal M. Patnaik, 2023.** 49 - Acute and chronic leukemias. Elsevier, Cardio-Oncology Practice Manual : a Companion to Braunwald 's Heart Disease, pages 403-411.

### L

- 39. Li Zhang, Jing Liu, Xiang Qin, Wenjun Liu, 2022.** Platelet–Acute Leukemia Interactions. Elsevier, Clinica Chimica Acta, volume 536, pages 29-38.

### M

- 40. M Camara, M Qachouh, S Zoukal, M Lamchahab, M Cherkaoui, N Khoubila, A Madani, M Rachid, A Quessar, 2019.** Profil épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des patients suivis pour Leucémie Myéloïde Chronique au service d'hématologie clinique et oncologie pédiatrique de Casablanca. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie.
- 41. M. Cross, C. Dearden, 2019.** B and T cell prolymphocytic leukaemia. Elsevier, Best Practice & Research Clinical Haematology, volume 32(3), Pages 217-228.
- 42. M. Medjamia, T. Zouhri, H. Laredj, B. Kelkoul, S. Beghdad, et al, 2022.** Lymphome Hodgkinien:étude Clinico-pathologique Rétrospective Et Prospective D'une Série De 108 Cas Consécutifs, Avec Revue De Littérature. Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 8 N°3.
- 43. M. Y. Wani, M. A. Malik, 2021 .** Gold and its Complexes in Anticancer Chemotherapy .
- 44. Maylis TELLE-LAMBERTON, Khadim NDIAYE, Isabelle GRÉMY, 2020.** HÉMOPATHIES MALIGNES : Évolutions et comparaisons en France et en Île-de-France. ORS Île-de-France.
- 45. Mélanie Try, Stéphanie Harel, 2023.** Insuffisance rénale dans le myélome multiple : particularités de la prise en charge. Elsevier, Bulletin du Cancer.
- 46. Meredith Wiggins, William Stevenson, 2020.** Genetic predisposition in acute leukaemia. John Wiley & Sons.



- 47. Michael W. Deininger, 2022 .** Chronic Myeloid Leukemia. Elsevier, Hematology : Basic Principles and Practice (Eighth Edition), pages 1103-1128.
- 48. Michele Baccarani, Michael W Deininger, Gianantonio Rosti, Andreas Hochhaus, Simona Soverini, Jane F Apperley, et al., 2013.** European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood, volume 122 (6), pages 872-884.
- 49. Moran Gotesman, Sahar Raheel, Eduard H Panosyan, 2023.** Chronic Myeloid Leukemia in Children and Adolescents. Elsevier, Advances in Pediatrics.
- N**
- 50. N Abdennebi, F Boukhemia, F Harièche, F Tensaout, N Ait-Amer, F Belhadri, H Moussaoui, F Zerhouni, R Ahmed-Nacer, RM Hamladji, 2019.** Résultats au long terme de l'Imatinib (Imatib\*) 400 mg dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1ère phase chronique. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie, pages 84-85.
- 51. N Gaid, N Mehalhal, C Akkal, F Arbaoui, Gaid, B Enta Soltan, M Nachi, M Brahimi, MA Bekadja, N Si Ali, et al., 2019.** Etude Epidémiologique de la Leucémie Myéloïde Chronique (région ouest). à propos de 435 cas sur 10 ans (2007 à 2017). Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie.
- 52. Naranie Shanmuganathan, Bradley Chereda, Junia V. Melo, 2021.** The Biology and Pathogenesis of Chronic Myeloid Leukaemia. Springer, Hematologic Malignancies : Chronic Myeloid Leukemia (Second Edition), pages 17-36.

**O**

- 53. Organisation mondiale de la santé .** [cité 2 février 2022]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

**P**

- 54. P. Gueneau, P. Fagnoni, 2020.** Chapitre 25 – Lymphomes. Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie (2e édition).
- 55. Paubel P, Sauvageon M, Wallet P, 1999.** Sang, les médicaments dérivés du sang. Arnette. Paris. 395 p
- 56. Paul F, Arkin Y, Giladi A , Jaitin D A , Kenigsberg E , Keren-Shaul H , et al, 2015 .** Transcriptional heterogeneity and lineage commitment in myeloid progenitors. Cell .

**57. Peter Martin, John P. Leonard, 2022.** Lymphomes non hodgkiniens. Le Manuel MSD.

### R

**58. Rhoades, R.A. And G.A. Tanner, 1995.** Medical Physiology. Lippincott Williams & Wilkins.

**59. Robert Peter Gale, 2023.** Radiation and leukaemia: Which leukaemias and what doses?. Elsevier, Blood Reviews, volume 58.

**60. Ronald Hoffman, Edward J. Benz Jr, Leslie E. Silberstein, Helen E. Heslop, Jeffrey I. Weitz, John Anastasi, 2018.** Hematology: Basic Principles and Practice (7th ed.). Elsevier.

### S

**61. S Benhadouche, F Soltani, F Kacha, S Refis, R Nacib, M Merrouche, A Ghodhbane, A Haddadi, A Bala, M Ghecham, A Bouaziz, D Belaid, K Kala, M Saidi, 2019.** Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie, pages 84-85.

**62. S Bougherira, F Grifi, M Far, 2019.** Effets endocriniens induits par les Inhibiteurs de Tyrosine Kinase au cours du traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie, pages 84-85.

**63. S Kefi, R Ben Lakhal, M Bchir, D Jabr, M Achour, H Ben Neji, R Mansouri, E Berred, S Ben Abdennebi, R Kharrat, M Bahri, L Aissaoui, K Kacem, S Mnif, E Gouider, B Meddeb, 2019.** La Leucémie Myéloïde Chronique à l'ère des génériques de l'Imatinib. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie.

**64. Somogyi A, Azagury M, Arassus L, 2007.** Cancerologie.

**65. Stéphanie HEURTEAU FOULON, 2019.** Prévalence, qualité de vie et coût de la Leucémie Myéloïde Chronique en France. Thèse de doctorat en Santé Publique – Epidémiologie. Université Paris-Saclay.

### T

**66. T. Leguay, F.-X. Mahon, 2005.** Leucémie myéloïde chronique. Elsevier, EMC – Hématologie, volume 2(3), pages 187-205.

**67. Thiago Cezar Fujita, Nathália Sousa-Pereira, Marla Karine Amarante, Maria Angelica Ehara Watanabe, 2021.** Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis. Molecular Biology Reports, volume 48, pages 817-822.

**68. Thibault VOISIN, 2019.** État des lieux des Leucémies Myéloïdes Chroniques pédiatriques suivies au CHU de Bordeaux depuis 1993. Thèse de docteur en pharmacie. Université de Bordeaux U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES.

**69. Thierry Buhé, 2022.** Le lymphome non hodgkinien. Passeport santé.

**70. Ting Zhou, L. Jeffrey Medeiros, Shimin Hu, 2018.** Chronic Myeloid Leukemia: Beyond BCR-ABL1. Springer, Current Hematologic Malignancy Reports, pages 435-445.

**71. Travis Nemkov, Angelo D'Alessandro, Julie A Reisz, 2018.** Metabolic underpinnings of leukemia pathology and treatment. Cancer Reports.

### V

**72. Valentina R Minciacchi, Rahul Kumar, Daniela S Krause, 2021.** Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. Cells.

**73. Victor Hoffbrand, David P. Steensma, 2019.** Hoffbrand's Essential Haematology, 8th Edition. Wiley.

### W

**74. W Matrane, M Qachouh, S Cherkaoui, M Camara, M Dakkoune, N Khoubila, M Lamchahab, M Rachid, A Madani, A Quessar, 2019.** Evaluation du traitement de la Leucémie Myéloïde Chronique en phase chronique sous Imatinib copie et Glivec. Revue Algérienne d' Hématologie Numéro Spécial Congrès, XVIème congrès maghrébin et national d'hématologie.

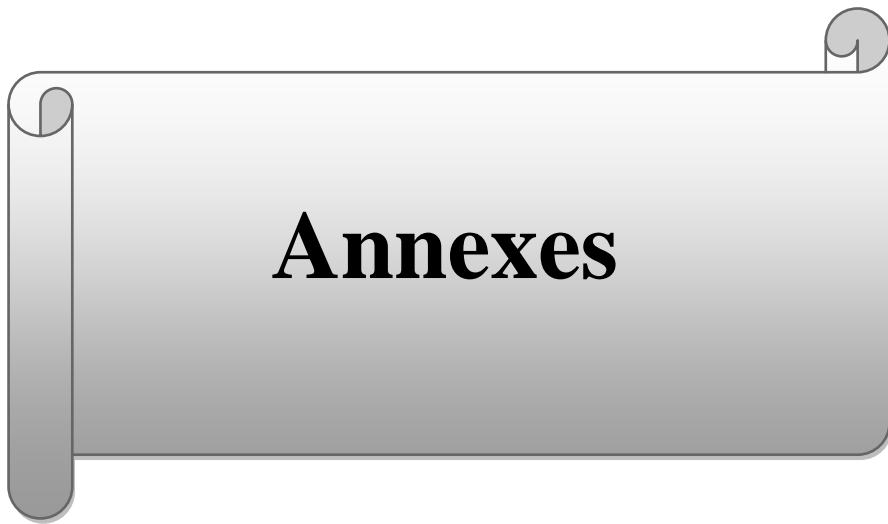
**75. William Vainchenker, Frédéric Féger, 1997.** Hématopoïèse et facteurs de croissance. Elsevier.

### X

**76. Xin Wan, Wei Guo, Zhumei Zhan, Ou Bai, 2022.** Dysregulation of FBW7 in malignant lymphoproliferative disorders. Reviews in hematologic malignancies, pages 133-141.

### Z

**77. Zixi Hong, Zimeng Wei, Tian Xie, Lin Fu, Jiaying Sun, Fuling Zhou, Muhammad Jamal, Qiuping Zhang, Liang Shao, 2021.** Targeting chemokines for acute lymphoblastic leukemia therapy. Journal of Hematology Oncology.



# **Annexes**

## Questionnaire

Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer hématologie : leucémie myéloïde chronique

Service : .....I\_\_I

Date de l'enquête : .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

### ▪ IDENTIFICATION DU MALADE

1. Nom .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

2. Prénom .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

3. Sexe : 1. Masculin, 2. Féminin .....I\_\_I\_\_I

4. Adresse actuelle : .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

5. Date de naissance : .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

6. Lieu de naissance : .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

### ▪ CARACTERISTIQUES SOCIO-CULTURELLES

1. Etat civil : 1.Célibataire, 2. Marié, 3. Divorcé, 4. Veuf, 5. Indéterminé .....I\_\_I

2. Niveau d'instruction : 1.Analphabète, 2.Primaire, 3.Moyen, 4.Secondaire, 5.Universitaire  
.....I\_\_I

### ▪ ANTECEDENTS TOXIQUES

1. Poids : .....I\_\_I\_\_I

2. Taille : .....I\_\_I\_\_I

3. Tabagisme : 1. Non, 2. Oui, 3. Refuse de répondre .....I\_\_I

4. Exposition au tabac passif : 1. Non, 2. Oui .....I\_\_I

5. Alcoolisme : 1. Non, 2. Oui, 3. Refuse de répondre .....I\_\_I

6. Exposition a des produits chimiques toxiques : 1. Oui, 2. Non.....I\_\_I

Si oui préciser le produits chimiques : .....I\_\_I

7. Exposition à des radiations ionisantes : 1. Oui, 2. Non.....I\_\_I

8. Avez-vous déjà été traité(e) par chimiothérapie pour une autre maladie : 1. Oui, 2. Non  
 .....I\_\_I

9. Avez-vous déjà été diagnostiqué(e) avec un autre type de cancer : 1. Oui, 2. Non.....I\_\_I

10. Avez-vous des antécédents familiaux de maladies du sang : 1. Oui, 2. Non.....I\_\_I

• **Maladies enregistrées dans la famille et antécédent familiaux :**

	Cancer	Diabète	Cardiovasculaire	Hypertension
Père				
Mère				
Grand parent paternel				
Grand parent maternel				
Frère				
Sœur				
Oncle				
Tante				

▪ **DIAGNOSTIC DE LA MALADIE :**

Date de diagnostic .....I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I\_\_I

Délai entre apparition des signes et diagnostic (en mois) .....I\_\_I

Circonstances de découvertes.....I\_\_I

1. Clinique .....I\_\_I

2. Biologie.....I\_\_I

3. Radiologique.....I\_\_I

4. Biopsie.....I\_\_I

5. Caryotype.....I\_\_I

6. Biologie moléculaire.....I\_\_I

Pronostic

Score de Sokal.....I\_\_I

Score ELTS.....I\_\_I

▪ **TRAITEMENTS :**

1. ITK : 1. Oui, 2. Non .....I\_\_I

2. Réponse thérapeutique.....I\_\_I

3. Effets secondaires.....I\_\_I

**عنوان:** التوصيف الوبائي الجيني لسكان تلمسان المصابين بالسرطان الدموي: ابيضاض الدم النخاعي المزمن.

**المخلص:** سرطان الدم هو نوع من السرطانات التي تؤثر على خلايا الدم ونخاع العظام. يتميز بالإنتاج المفرط لخلايا الدم البيضاء غير الناضجة أو غير الطبيعية، والتي تحل تدريجياً محل خلايا الدم الطبيعية. يحتوي هذا المرض على قمتين رئيسيتين: سرطان الدم الحاد والمزمن. ابيضاض الدم النخاعي المزمن هو تمدد نقوي مستنسخ للخلايا السلفية الأولية المكونة للدم. ابيضاض الدم النخاعي المزمن هو نتيجة (22; 9) t وهو انتقال كروموسومي متبادل بين ABL proto oncogene على الكروموسوم 9 و BCR على الكروموسوم 22.

الهدف من هذه الدراسة هو فحص الخصائص الوبائية والجينية وكذلك تحليل صورة سرطان الدم النخاعي المزمن لدى سكان تلمسان. قمنا بإجراء دراسة وصفية رجعية باستخدام سجلات سرطان تلمسان للفترة من 2010 إلى 2021. تم تسجيل إجمالي 106 مريض. أظهر الملف الوبائي لجماعتنا غالبية طفيفة للإناث، مع نسبة الجنس تبلغ حوالي 1.07. كانت العمر المتوسط للمرضى هو 52 عامًا. سريريًا، الأعراض الرئيسية هي تضخم الطحال الذي تم اكتشافه لدى 81% من المرضى في دراستنا. كشف الملف البيولوجي عن وجود ارتفاع في تعداد الخلايا البيضاء لدى معظم مرضى السرطان النقي العظمي. تم العثور على فقر الدم لدى أكثر من 80% من المرضى. لاحظنا أيضًا اضطرابًا في عدد الصفائح الدموية لدى 42% من المرضى، والتي في الغالب كانت زيادة في عدد الصفائح، بينما كان 22.22% منهم يعانون من قلة الصفائح. تشمل الفحوصات الرئيسية المستخدمة حاليًا للتشخيص ومتابعة العلاج للمرض تحليل الصبغيات (الكاربوتاييب)، حيث أجرى هذا التحليل الكروموسومي على 52 فردًا، ووجد أن 88% من هؤلاء الأفراد يحملون كروموسوم فيلادلفيا. وتحليل البيولوجيا الجزيئية (RT-PCR)، حيث خضع الـ 54 مريضًا المتبقين لهذا التحليل الجزيئي الذي أكد وجود المنتج الجزيئي الرئيسي b3a2 لدى جميع المرضى. ابيضاض الدم النخاعي المزمن و نموذج أدى تسرطنه إلى ظهور العلاجات المستهدفة، مثل مثبطات تيروسين كيناز، مثل إيماتينيب، داساتينيب، نيلوتينيب، بوسوتينيب، وبوناتينيب، التي غيرت العناية العلاجية وغيرت توقعات النتائج بشكل كبير وتحسنت بشكل كبير.

**الكلمات الرئيسية:** سرطان الدم النخاعي المزمن، علم الأوبئة، سرطان الدم، أمراض الدم، مثبطات إنزيم التايروزين كيناز.

**Titre :** Caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer hématologique : La leucémie myéloïde chronique.

**Résumé :** La leucémie est un type de cancer qui affecte les cellules sanguines et la moelle osseuse. Elle se caractérise par une production excessive de globules blancs immatures ou anormaux, qui remplacent progressivement les cellules sanguines normales. Cette pathologie regroupe deux grandes catégories : les leucémies aiguës et les leucémies chroniques.

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une expansion myéloproliférative clonale de cellules progénitrices hématopoïétiques primitives transformées. La LMC est le résultat d'une t(9;22) qui est une translocation chromosomique réciproque entre le proto oncogène ABL sur le chromosome 9 et le gène BCR sur le chromosome 22.

L'objectif de cette étude consiste à examiner les caractéristiques épidémiologiques et génétiques ainsi que l'analyse du profil de la leucémie myéloïde chronique au sein de la population de Tlemcen.

Nous avons entrepris une étude descriptive rétrospective en utilisant les registres du cancer de Tlemcen pour la période allant de 2010 à 2021. Nous avons recensé un total de 106 patients. Le profil épidémiologique de notre cohorte objective une légère prédominance féminine, avec un sexe ratio de l'ordre de 1,07. L'âge moyen des patients était de 52 ans. Cliniquement le maître symptôme est la splénomégalie retrouvée chez 81% des patients dans notre étude. Le profil biologique au diagnostic a révélé une hyperleucocytose quasi constante chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique. Une anémie a été retrouvée chez plus de 80% des patients. Nous avons également constaté une perturbation du taux de plaquettes chez 42% de nos patients, majoritairement une thrombocytose, tandis que 22,22% d'entre eux présentaient une thrombopénie. Les examens clés actuellement utilisés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la maladie comprennent l'étude cytogénétique (caryotype), dans notre étude seuls 52 individus ont subi cette analyse chromosomique, parmi ces individus 88% d'entre eux présentent le chromosome de Philadelphie. Et la biologie moléculaire (RT-PCR), Les 54 patients restant ont bénéficié de cette analyse moléculaire qui a confirmé la présence du transcrite majeur b3a2 chez tous les patients.

La LMC est un modèle type dont la cancérogenèse a suscité l'avènement des thérapies ciblées, des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que l'Imatinib, le Dasatinib, le Nilotinib, le Bosutinib et le Ponatinib, qui ont révolutionné la prise en charge thérapeutique et transformé son pronostic qui s'est considérablement amélioré.

**Mots clés :** Leucémie myéloïde chronique, épidémiologie, leucémie, hématologie, ITK.

**Title:** Epidemiological-genetic characterization of the Tlemcen population by haematological cancer: Chronic myeloid leukemia.

**Abstract:** Leukemia is a type of cancer that affects blood cells and bone marrow. It is characterized by excessive production of immature or abnormal white blood cells, which gradually replace normal blood cells. This pathology has two main categories: acute and chronic leukemia.

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative expansion of transformed primary hematopoietic progenitor cells. CML is the result of a t(9;22) which is a reciprocal chromosomal translocation between the ABL proto oncogene on chromosome 9 and the BCR gene on chromosome 22.

The objective of this study is to examine epidemiological and genetic characteristics as well as analysis of the profile of chronic myeloid leukemia in the Tlemcen population.

We undertook a retrospective descriptive study using the Tlemcen cancer registries for the period 2010-2021. A total of 106 patients were identified. The epidemiological profile of our cohort objective a slight female predominance, with a sex ratio of the order of 1.07. The average age of the patients was 52 years. Clinically the main symptom is splenomegaly found in 81% of the patients in our study. The diagnostic biological profile revealed almost constant leukocytosis in patients with chronic myeloid leukemia. Anemia was found in more than 80% of patients. We also found a disruption in platelet levels in 42% of our patients, mostly thrombocytosis, while 22.22% of them had thrombocytopenia. The key examinations currently used for diagnosis and therapeutic monitoring of the disease include the cytogenetic study (caryotype), in our study only 52 individuals underwent this chromosomal analysis, 88% of these individuals have the Philadelphia chromosome. And molecular biology (RT-PCR), The remaining 54 patients benefited from this molecular analysis which confirmed the presence of the transcript major b3a2 in all patients.

CML is a model whose carcinogenesis has led to the advent of targeted therapies, tyrosine kinase inhibitors (ITK) such as Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib and Ponatinib, that have revolutionized therapeutic management and transformed its prognosis, which has improved considerably.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, epidemiology, leukemia, haematology, ITK.