

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département d'Ecologie et Environnement

Valorisation des actions de l'Homme pour la protection de l'environnement et application en
santé publique

Cancer Lab



MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du **diplôme de MASTER**
En : Génétique des populations

Présenté Par :

Bensaad Aya

Bekhechi Aouicha Malek

Intitulé

*Caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par la
leucémie lymphoïde chronique 2018-2023.*

Soutenu publiquement, le **01/ 07 /2024**, devant le jury composé de :

Présidente : Chekkaf Ismahan	MAA	Univ. Tlemcen
Encadreur : Houti Nadia	MCA	Univ. Tlemcen
Co-Encadreur : Bouazza Hayet	MCB	Univ. Tlemcen
Examineur : Aouar Amaria	Pr	Univ. Tlemcen

Année universitaire 2023-2024

Remerciements :

Nos remerciements s'adressent avant tout à l'éternel Dieu.

C'est avec beaucoup d'efforts et de sacrifices que ce travail de recherche tend aujourd'hui à sa fin et en ce moment précis, nous tenons à nous attarder à juste raison pour exprimer nos remerciements à tous ceux qui nous ont aidés à le mener à terme.

Nous voudrions présenter nos remerciements à notre responsable de spécialité Aouar-Amaria professeur à la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, l'université Abou Bekr Belkaïd- Tlemcen, pour nous avoir proposé ce sujet et avoir dirigé nos travaux.

Nos reconnaissances, notre haute considération et notre profond respect à notre encadreur, Dr Houti Nadia mètre conférence classe A à la faculté de médecine de l'université Abou Bekr Belkaïd- Tlemcen, qui nous a guidé et encouragé au cours de ce travail, également pour sa gentillesse, sa disponibilité et sa patience. Nous étions très touchées pour votre modestie, votre patience et votre générosité. Nous vous remercions infiniment pour tout le temps que vous avez consacré pour nous. Le partage de vos connaissances et votre expériences scientifique en toute circonstance nous ont permis de bien avancer et d'être optimistes. Vous nous avez inspiré.

Nos remerciements s'adressent aussi à Dr Chekkaf Ismahan mètre assistante classe A à la faculté de médecine de l'université Abou Bekr Belkaïd- Tlemcen, d'avoir accepté de présider ce jury et pour son partage de son savoir au cours de notre parcours et de nous avoir inspiré par sa passion envers la science ainsi que de nous avoir poussé à travailler très dur. Nous vous remercions pour vos conseils judicieux qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

Un merci chaleureux pour notre co-encadreur Mme Bouazza Hayet mètre conférence classe B à la faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers, l'université Abou Bekr Belkaïd- Tlemcen pour ses conseils et ses éclaircissements et pour son encouragement.

Nous remercions également Dr Mekkaoui, Dr Mokkedem Mohamed, Dr Benmensour Bouchra, pour leurs conseils.

Merci à tous les travailleurs de CLCC -Chetouen- et à tous les malades.

Merci à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.

Dédicace :

Je vaudrais tout d'abord, remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, de m'avoir donnée le courage pour accomplir ce modeste travail.

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A la mémoire de mon père Mourad, décédé trop tôt, qui m'a toujours poussée et motivée dans mes études.

J'espère que du monde qui est sein maintenant, il est apprécie et humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme . Que Dieu l'accueille dans son Vaste Paradis.

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible. À la mère des sentiments fragiles qui m'a bénie par ces prières. Ma mère. Que Dieu la protège.

A mon mari pour ces encouragements, et surtout pour sa compréhension et sa patience.

A ma joie de vivre ; mon fils « Ilyes Mourad ». Que Dieu le garde pour moi.

A chers frères Elhadi et Abderezak, vous avez toujours été là pour moi.

A ma chère tante Khalida et sa fille Yasmine, que Dieu leurs prête bonne santé et longue vie.

A mes beaux-parents que dieu les garde et les protège Inchaa Allah.

A mon binôme ma moitié ma sœur BENSAAD AYA que je là remercie de tout mon cœur .

A toute ma famille et mes amis qui j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour leurs amours et leurs encouragements A tous ceux et celles qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail, par leur patience, leurs compétences et leurs interventions adéquates aux plans technique et moral. Il me serait difficile de les citer tous. Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma reconnaissance.

Aouicha Malek

Dédicace

Je voudrais tout d'abord, remercier Allah de m'avoir donné le courage pour accomplir ce travail

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour.

A celle qui m'a arrosé de tendresse et d'espoirs, à la source d'amour incessible. À la mère des sentiments fragiles qui m'a béni par ces prières. Ma mère

Que Dieu la protège Incha-allah.

A mon support dans ma vie. Qui m'a appris, ma supporté et m'a dirigé vers la gloire, Mon père Que Dieu le garde Incha-allah.

A mes très chères sœurs et mes chers frères Mohamed, Abd-Hakim et Abd-Samed.

A mon adorable binôme Bekhechi Aouicha Malek, je te remercie pour ton amitié chère à mon cœur, et je te souhaite tout le bonheur du monde.

A tous les amis qui j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour leurs amours et leurs encouragements A tous ceux et celles qui m'ont aidé et encouragé de près ou de loin dans la réalisation de ce travail, par leur patience, leurs compétences et leurs interventions adéquates aux plans technique et moral. Il me serait difficile de les citer tous. Qu'ils trouvent ici, l'expression de ma reconnaissance.

Aya

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Synthèse bibliographique	4
1. Généralités sur tissus hématopoïétiques.....	4
1.1 Les organes hématopoïétiques.....	4
1.2 La moelle osseuse.....	4
1.3 Les cellules souches hématopoïétique	4
1.4 Hématopoïèse.....	5
1.5 Le sang et dérivés.....	6
2. Généralités sur les hémopathies malignes.....	7
2.1 Oncogènes.....	7
2.2 Définition des hémopathies malignes.....	7
2.3 Types d’hémopathies malignes.....	8
3. Leucémie lymphoïde chronique.....	9
3.1 Définition de LLC.....	9
3.2 Historique.....	9
3.3 Epidémiologie de LLC.....	10
3.4 Physiopathologie.....	11
3.5 Etude clinique.....	13
3.5.1 Circonstances de découverte.....	13
3.5.2 Critères diagnostiques.....	13
3.6 Les complications.....	15
3.7 Facteurs pronostiques	16
3.8 Traitement.....	19
3.9 Conclusion.....	22
Chapitre 2 : Matériels et méthodes	24
1 Objectifs de l’étude.....	24
2 Population étudiée.....	24

3 Type d'étude.....	25
4 Recueils des données.....	25
5 Etude statistique.....	25
6 Études des variables.....	25
Chapitre 3 : Résultats et interprétations	28
3.1 Etude épidémiologique.....	28
3.1.1 La répartition des patients selon l'origine géographique.....	28
3.1.2 Calcule d'incidence.....	29
3.1.3 Répartition des patients selon le sexe	30
3.1.4 Répartition des patients selon l'âge	30
3.1.5 La répartition des patients par année.....	30
3.1.6 Répartition des patients selon la profession	31
3.1.7 La répartition des patients selon les antécédents personnels.....	31
3.1.7.1 Les comorbidités personnels	32
3.1.8 La répartition des patients selon le degré de consanguinité	33
3.1.9 Répartition des patients de LLC selon le système AB/Rhésus.....	33
3.2 Etude clinique.....	35
3.2.1 Les circonstances de découverte	35
3.2.2 Les syndrome tumoraux	35
3.3 Etude biologique.....	36
3.3.1 Hemogramme.....	36
3.3.2 Frottis sanguins : aspects cytologiques.....	38
3.3.3 Cytométrie en flux.....	39
3.3.4 Complications.....	39
3.3.5 Facteurs pronostic.....	40
3.3.6 Traitement.....	40
Chapitre 4 : discussion.....	42
Chapitre 5 : Conclusion et perspectives.....	48
Références bibliographiques.....	50
Annexes.....	55

Table des matières

Introduction	1
Chapitre 1 : Synthèse bibliographique	4
1. Généralités sur tissus hématopoïétiques.....	4
1.1 Les organes hématopoïétiques.....	4
1.2 La moelle osseuse.....	4
1.3 Les cellules souches hématopoïétique	4
1.4 Hématopoïèse.....	5
1.5 Le sang et dérivés.....	6
2. Généralités sur les hémopathies malignes.....	7
2.1 Oncogènes.....	7
2.2 Définition des hémopathies malignes.....	7
2.3 Types d’hémopathies malignes.....	8
3. Leucémie lymphoïde chronique.....	9
3.1 Définition de LLC.....	9
3.2 Historique.....	9
3.3 Epidémiologie de LLC.....	10
3.4 Physiopathologie.....	11
3.5 Etude clinique.....	13
3.5.1 Circonstances de découverte.....	13
3.5.2 Critères diagnostiques.....	13
3.6 Les complications.....	15
3.7 Facteurs pronostiques	16
3.8 Traitement.....	19
3.9 Conclusion.....	22
Chapitre 2 : Matériels et méthodes	24
1 Objectifs de l’étude.....	24
2 Population étudiée.....	24

3 Type d'étude.....	25
4 Recueils des données.....	25
5 Etude statistique.....	25
6 Études des variables.....	25
Chapitre 3 : Résultats et interprétations	28
3.1 Etude épidémiologique.....	28
3.1.1 La répartition des patients selon l'origine géographique.....	28
3.1.2 Calcule d'incidence.....	29
3.1.3 Répartition des patients selon le sexe	30
3.1.4 Répartition des patients selon l'âge	30
3.1.5 La répartition des patients par année.....	30
3.1.6 Répartition des patients selon la profession	31
3.1.7 La répartition des patients selon les antécédents personnels.....	31
3.1.7.1 Les comorbidités personnels	32
3.1.8 La répartition des patients selon le degré de consanguinité	33
3.1.9 Répartition des patients de LLC selon le système AB/Rhésus.....	33
3.2 Etude clinique.....	35
3.2.1 Les circonstances de découverte	35
3.2.2 Les syndrome tumoraux	35
3.3 Etude biologique.....	36
3.3.1 Hemogramme.....	36
3.3.2 Frottis sanguins : aspects cytologiques.....	38
3.3.3 Cytométrie en flux.....	39
3.3.4 Complications.....	39
3.3.5 Facteurs pronostic.....	40
3.3.6 Traitement.....	40
Chapitre 4 : discussion.....	42
Chapitre 5 : Conclusion et perspectives.....	48
Références bibliographiques.....	50
Annexes.....	55



INTRODUCTION

Introduction :

Les cancers hématologiques communément appelés cancers du sang, ou hémopathies malignes, constituent un groupe hétérogène de cancers affectant les cellules sanguines, la moelle osseuses et le système lymphatique. Parmi les quelles les leucémies occupent une place importante en raison de leur prévalence, et leur profil clinic-biologique distinctif. (OMS ,2022)

On distingue plusieurs types de leucémies selon la rapidité d'évolution de la maladie (aiguë ou chronique) et selon la nature de la cellule souche hématopoïétique à partir de laquelle elle se développe la leucémie (myéloïdes ou lymphoïdes) (Institut Curie Cancers du sang).

Les principaux étant la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) qui sont des formes chroniques, ainsi que la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) qui sont des formes aiguës.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un cancer des cellules du sang qui affecte une variété de cellules du système immunitaire, les lymphocytes B. Dans la majorité des cas, la leucémie lymphoïde chronique est une maladie d'évolution lente. Souvent, elle ne nécessite qu'une surveillance médicale régulière. C'est une forme de cancer qui n'est grave que par ses éventuelles complications, observées chez une minorité de patients.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la première cause de leucémie chez l'adulte. Pathologie du sujet âgé caractérisée par une grande variabilité évolutive y compris au sein des mêmes groupes pronostiques où certains patients présentent une maladie évolutive avec une survie de quelques mois (formes agressives), alors que d'autres ont une maladie plus indolente avec une survie très longue (Montillo *et al*, 2005).

Les classifications de Rai et de Binet ont longtemps été les seuls outils qui ont permis de stratifier le pronostic des LLC. Il est apparu à l'usage que ces classifications n'étaient pas suffisamment puissantes pour révéler toutes les situations pronostiques.

Notre travail a été réalisé au sein du service hématologie, Centre de Lutte Contre le Cancer (CLCCTlemcen). Il avait pour principaux objectifs :

- Préciser la caractérisation épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique de la population de Tlemcen prise en charge par le service d'hématologie du CLCC Tlemcen durant la période 2018-2023.
- Réaliser une analyse comparative de nos résultats à ceux de la littérature.

Afin de répondre à notre objectif, nous avons élaboré le plan de travail suivant :

Le chapitre 1 : Comprend l'aspect théorique de la leucémie lymphoïde chronique.

Chapitre 2 : définir la population étudiée et les techniques utilisées pour collecter les données.

Le chapitre 3 : présenter nos résultats obtenus après analyse statistiques.

Et chapitre 4 : comparer nos données à ceux de la littérature générale.



Chapitre 1 :
Synthèse bibliographique

1. Généralités sur tissus hématopoïétiques

1.1 Les organes hématopoïétiques

Les organes hématopoïétiques sont des organes capables d'hématopoïèse et sont chez l'adulte ; la moelle osseuse et le tissu lymphoïde (thymus, ganglions, rate). Ces organes travaillent en harmonie pour maintenir un équilibre sanguin et un système immunitaire sains.

1.2 La moelle osseuse :

La moelle osseuse est une substance qui se trouve à l'intérieur des os. Une partie de la moelle osseuse, dite moelle rouge ou tissu hématopoïétique, assure la production, la différenciation et la maturation des différents éléments figurés du sang (globules rouges, en globules blancs et en plaquettes) à partir des cellules souches hématopoïétiques qui la constituent. 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. (www.nutrixel.fr)

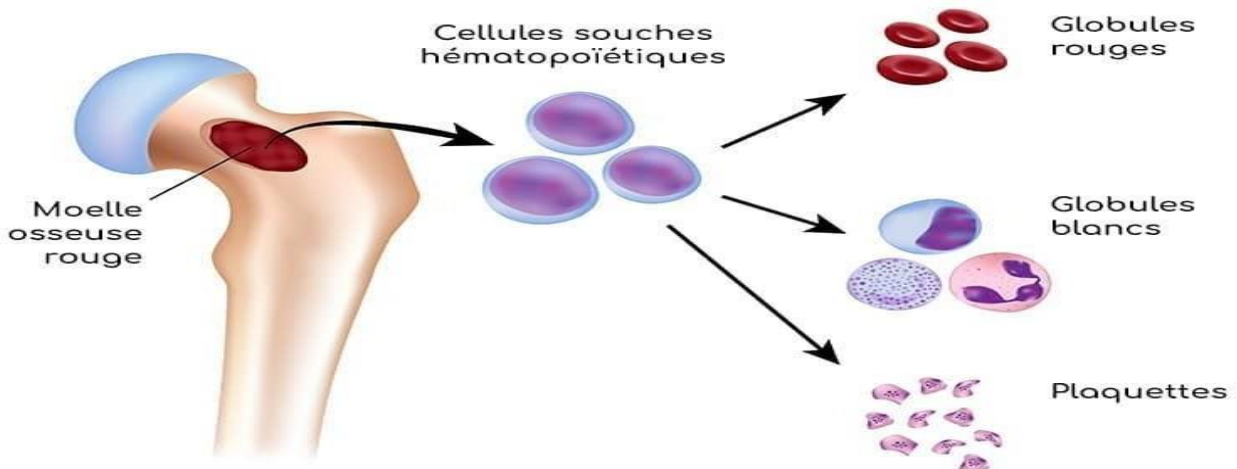


Figure 1 : Les éléments de moelle osseuse. (<https://nutrixel-info.b-cdn.net>)

1.3 Les cellules souches hématopoïétique :

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules multipotentes isolées en grande partie dans la moelle osseuse mais qui se trouvent également dans le sang du cordon ombilical et dans les cellules mononuclées du sang périphérique. Les CSH ont été les premières cellules reconnues comme cellules souches et les premières à avoir été utilisées en tant que progénitrices des cellules sanguines dans le fonctionnement du système immunitaire. Le CD34 est le principal marqueur les identifiant comme cellules multipotentes et d'origine hématopoïétique. (www.chemometec.fr)

Les cellules souches hématopoïétiques/progénitrices (HSPC) sont souvent utilisées dans le cadre de la greffe pour remplacer ou réparer des tissus et/ou des cellules endommagés afin traiter une variété d'hémopathies malignes tels que la leucémie et le myélome ou dans le cadre d'aplasie médullaire. L'autogreffe de CSH est la transfusion cellules (HSPC) dérivées du sang périphérique du même patient alors que l'allogreffe les CSH est la transfusion de cellules (HSPC) dérivées de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du cordon ombilical d'un individu à un autre, qui peut être apparenté (frère, sœur...) ou non apparenté (donneur volontaire ou sang de cordon ombilical).

1.4 Hématopoïèse :

L'hématopoïèse est le processus par lequel les cellules de la moelle osseuse produisent et renouvellent les différentes cellules sanguines.

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

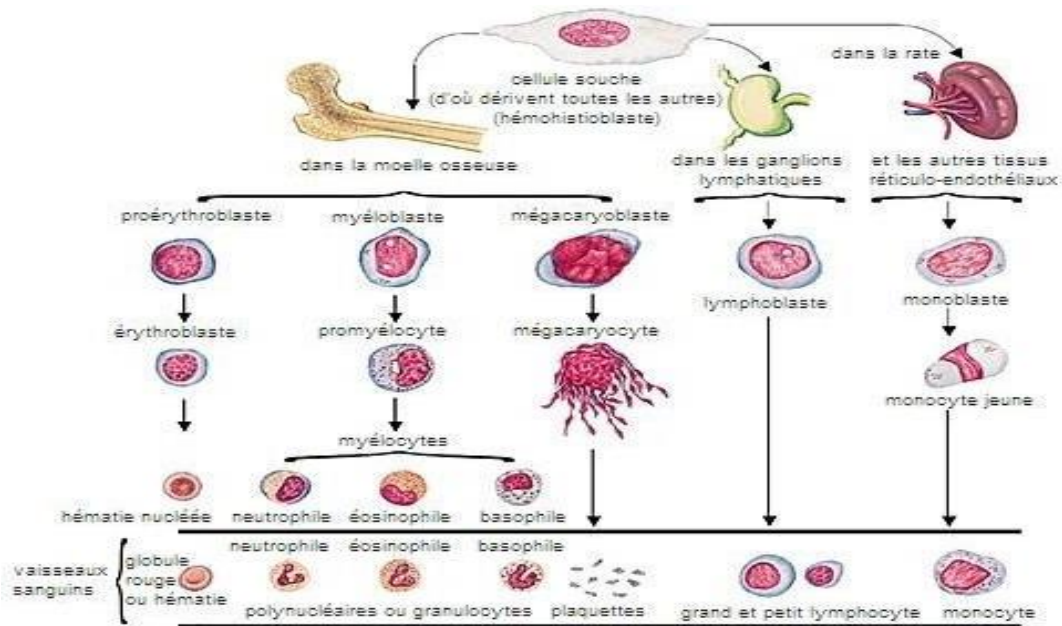


Figure 2 : L'hématopoïèse. <https://www.larousse.fr/encyclopedie>

1.5 Le sang et dérivés

Le sang est un tissu conjonctif, liquide et visqueux, légèrement alcalin (PH varie entre 7,35 et 7,45). C'est l'organe le plus volumineux du corps humain avec un volume sanguin total d'environ 5 litres chez l'adulte (8 % du poids corporel). (**BENDJEBLA, 2004 et ELAINE, 2008**)

Il circule dans un système vasculaire fermé de façon continue et régulée par l'appareil cardiovasculaire vers tous les tissus et participe au maintien de l'intégrité des vaisseaux par certains de ces constituants qui interviennent dans l'hémostase.

Le sang est constitué d'une phase liquide 55% le plasma et d'une phase solide se sont les éléments figurés du sang composés de globules rouges (érythrocytes ou hématies), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes.

Le sang joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et des déchets (gaz carbonique des organes jusqu'aux poumons, et les déchets azotés vers les reins). Il assure également le transport des nutriments du tube digestif, et les hormones à partir des glandes endocrines.

Le sang à un rôle dans le maintien de la température corporelle, du PH et la protection des infections et des hémorragies.

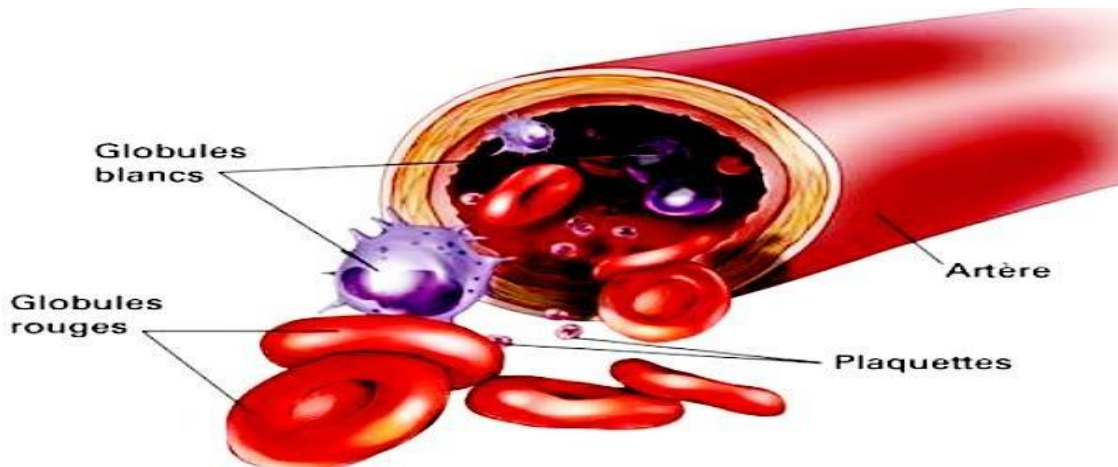


Figure 3 : Les composants du sang (<https://www.researchgate.net>)

2. Généralités sur les hémopathies malignes

2.1 Oncogènes :

L'oncogenèse des hémopathies malignes est un processus complexe impliquant des anomalies génétiques et des altérations dans le développement des cellules souches hématopoïétiques. Initialement, des mutations génétiques acquises ou héritées peuvent perturber la régulation normale de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules souches et progénitrices hématopoïétiques. Ces mutations peuvent entraîner une expansion clonale de cellules anormales, qui peuvent échapper aux mécanismes de contrôle de l'organisme. Ces cellules anormales se multiplient et peuvent envahir la moelle osseuse et d'autres organes hématopoïétiques, perturbant ainsi la production normale de cellules sanguines et compromettant les fonctions du système immunitaire. La compréhension de l'oncogenèse des hémopathies malignes est cruciale pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques ciblant spécifiquement les altérations moléculaires sous-jacentes tels que la protéine anti-apoptotique BCL-2 et tyrosine kinases intracellulaires. (Gisselbrecht, 2022).

2.2 Définition des hémopathies malignes :

Les hémopathies malignes sont des pathologies tumorales issues de la transformation maligne d'une cellule hématopoïétique médullaire (immature) ou périphérique (mature). L'émergence d'un clone tumoral est la conséquence d'anomalie(s) génétique(s) somatiques acquises qui modifie(nt) au moins l'une des fonctions cellulaires (prolifération, apoptose, différenciation, adhésion et homing...).

2.3 Types d'hémopathies malignes :

La première classification des hémopathies malignes par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a été publiée en 2001 révisée en 2022. Cette classification a établi un système standardisé pour catégoriser les différentes formes de cancers du sang et du système lymphatique. Elle repose sur une caractérisation précise des types de cellules tumorales, leur origine, leur comportement clinique et leurs caractéristiques génétiques. Communément on répertorie les hémopathies en fonction de leur lignée (Lymphoïde ou Myéloïde), de la nature « immature » ou « mature » du clone tumoral et du mode d'évolution aiguë ou chronique. (Herteau, 2020).

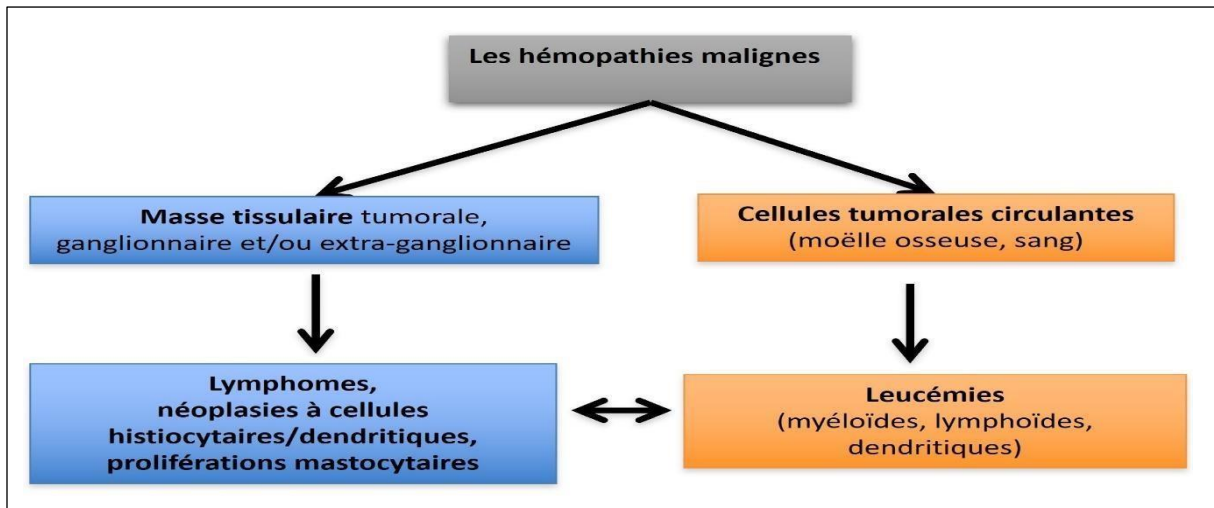


Figure 4 : Types d'hémopathies malignes

3. Leucémie lymphoïde chronique :

3.1 Définition de LLC :

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une hémopathie maligne définie par l'accumulation et la prolifération de lymphocytes B monoclonaux matures dans la moelle osseuse avec passage secondaire dans le sang et les organes lymphoïdes. (Travade *et al.*, 2000). La LLC est le type de leucémie le plus répandu dans le monde occidental. C'est la forme de leucémie la plus fréquente chez l'adulte. Selon les classifications de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la LLC est caractérisée par la présence d'au moins de 5 G/L de lymphocytes monotypiques.



Figure 5 : Les lymphocytes d'une LLC au microscope électronique à balayage. (www.arcagy.org/infocancer)

L'origine de la maladie n'est pas claire, mais dans les maladies hématologiques lymphoïdes B, la LLC peut se compliquer de phénomènes auto-immuns, ciblant principalement les cellules hématopoïétiques et de déficits immunitaires sévères, notamment l'hypogammaglobulinémie, qui s'aggrave au cours de la maladie. (Leporrier, 2008).

3.2 Historique :

En 1840 Virchow a décrit deux formes de leucémies chroniques, correspondant probablement à la LLC et à la leucémie myéloïde chronique (LMC). Près d'un siècle plus tard, en 1928, Richter décrit l'apparition de lymphomes à grandes cellules compliquant l'évolution d'une

Chapitre 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

LLC. En 1967 Dameshek a émis l'hypothèse que la LLC était une maladie cumulative des lymphocytes immunologiquement incompétents. Trois ans après, il a été démontré que les Lymphocytes de LLC expriment une immunoglobuline de surface, indiquant que ces cellules néoplasiques étaient des cellules lymphoïdes B. En 2010, le séquençage haut débit met en lumière l'hétérogénéité moléculaire de la LLC.

3.3 Epidémiologie de LLC :

3.3.1 Epidémiologie descriptive :

La LLC est la leucémie la plus fréquente chez les adultes dans les pays occidentaux en Europe et en Amérique du nord avec une incidence de 4,2 à 5 cas / 100 000 habitants. En France le nombre de nouveaux cas estimé de Leucémie Lymphoïde Chronique / Lymphome Lymphocytaire (LLC/LL) en 2018 est de 4 674 dont 2 770 cas chez l'homme et 1 904 cas chez la femme. En revanche, aux États-Unis, le nombre estimé de cas de LLC nouvellement diagnostiqués pour l'année 2023 selon l'American Cancer Society est d'environ 19 000 nouveaux cas LLC et de 4500 décès. (**American Cancer Society. Lifetime risk of developing or dying from cancer. Updated January 13, 2020.**)

Elle est plus rare sur les continents Asiatiques (0,1 à 0,2 cas / 100 000 habitants) et Africains (0,69 cas /100 000 habitants) ainsi qu'en Amérique du sud (1,7cas /100 000 habitants). Elle représente 1,2 % des cas de cancers, 12,5 % des hémopathies malignes. L'âge moyen au diagnostic est de 70 ans. **www.silc-asso.org**

En Algérie, sur cette période de 5 ans (2009-2013), l'incidence moyenne annuelle est de 0,66 / 105 hbts. Elle est faible, comparée à celle des pays occidentaux. L'âge moyen au diagnostic est de 67,5 ans (33-98) avec deux pics de fréquence : 60-69 ans (28%) et 70-79 ans (32,7%). Sexe ratio : 2,13. L'âge jeune de la population algérienne pourrait expliquer cette incidence ainsi que la méconnaissance du diagnostic dans les stades A asymptomatiques. (**Dali et al., 2015**)

Une nouvelle enquête épidémiologique nationale publiée en 2023 révèle un taux d'incidence annuel moyen, calculé sur la population estimée de l'office national des statistiques de 0.55 / 100 000

habitants. Le taux d'incidence moyen est de 0.74 /100 000 habitants chez l'homme et de 0.36 / 100 000/habitants chez la femme.

3.3.2 Épidémiologie analytique :

- Prédilection familiale : Le risque est accru de deux à sept fois pour la famille au premier degré, avec un phénomène d'anticipation (apparition de plus en plus tôt de la maladie au cours des générations). (**Boulwood, 2001**). Comparativement aux parents des témoins, les parents des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique présentaient un risque accru de leucémie lymphoïde chronique (RR = 8,5, 6,1-11,7) et d'autres lymphomes non hodgkiniens (LNH) (RR = 1,9, 1,5-2,3). (**Goldin et al., 2009**). De plus, les jumeaux monozygotes de patients porteurs d'une LLC se voient plus souvent diagnostiquer eux-mêmes des LLC que leurs jumeaux dizygotes. Des polymorphismes nucléotidiques (SNP) sont impliqués dans ces formes familiales, et concerneraient notamment les gènes IRF4 et BCL2. (**Rebora et al., 2012**) (**Law Philip et Houston, 2019**)
- L'âge et le sexe : sont les principaux facteurs de risque : De fait que l'âge moyen au moment du diagnostic est d'environ 70 ans chez les hommes et de 72 ans chez les femmes, la LLC ne se voit presque jamais chez l'enfant et l'adolescent. Pour l'influence du sexe plusieurs études transversales observationnelles réalisées en France ont montré qu'il existe une forte prédominance masculine avec 56,5 % des cas observés chez l'homme.
- Les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la LLC bien qu'une augmentation du risque a été évoquée dans certaines professions (producteur de soja, utilisation de pesticides et d'herbicides, l'industrie du caoutchouc et de l'amiante). Le risque est également majoré chez ceux qui vivent dans une ferme. Le rôle potentialisateur d'une irradiation reste controversé, la LLC demeure la seule leucémie où il n'a jamais été mis en évidence la relation avec l'irradiation.

Plusieurs données suggèrent que les insecticides et herbicides (agent orange) augmenteraient le risque de LLC. (**Rushton et al., 2014**).

3.4 Physiopathologie :

Les mutations qui contribuent au développement de la LLC peuvent survenir à n'importe quel stade de la différenciation des cellules B, y compris dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH). Les CSH portant des mutations oncogénétiques peuvent donner naissance à des cellules B

Chapitre 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

avec un faible index de croissance / survie qui, dans le cadre d'une stimulation immunitaire indépendante des cellules T ou dépendant des cellules T, peuvent évoluer vers une lymphocytose monoclonale à cellules B. (cours Dr.HOUTI)

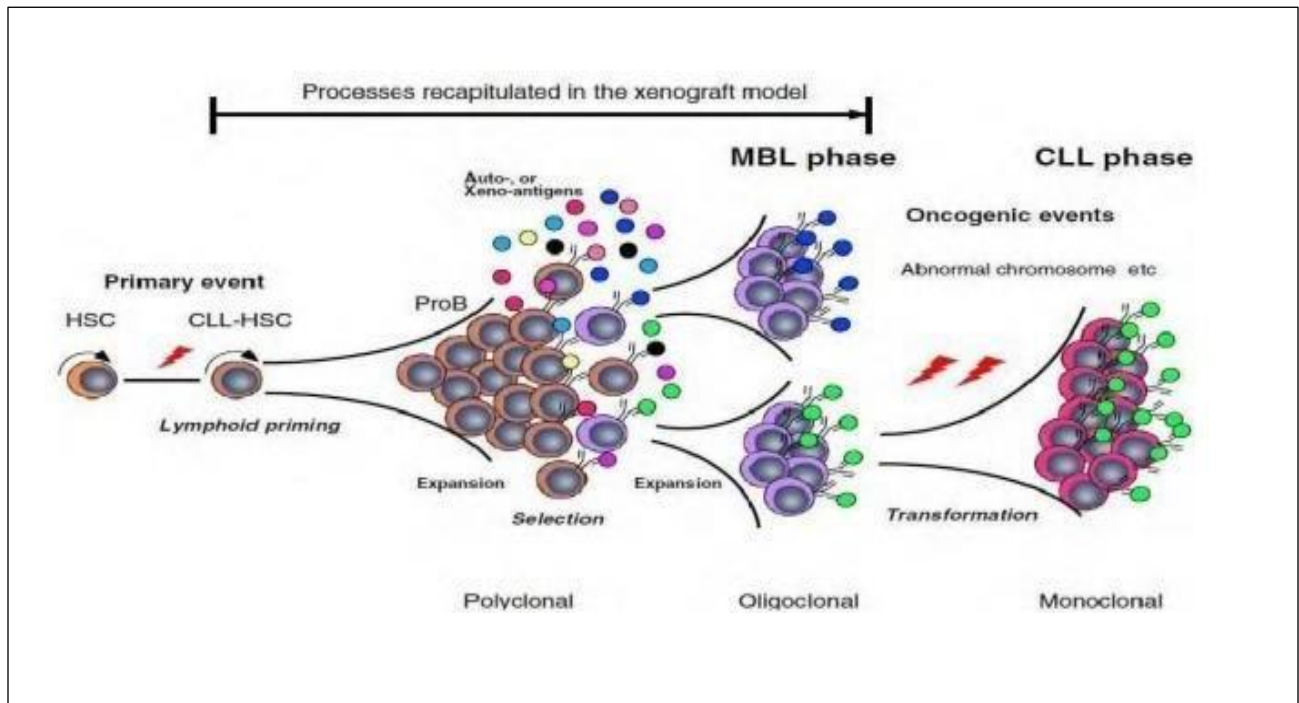


Figure 6 : Origine de la cellule de LLC (Kikushige *et al.*, 2010)

Le lymphocyte de LLC est une cellule B mémoire, le mécanisme de maturation serait soit T indépendant (non centro germinatif ; expliquant que les gènes IGVH soient non mutés), ou T helper dépendant (dans le centre germinatif ; gènes IGVH mutés). Il s'agit de lymphocyte pathologique monoclonal originaire de la couronne périfolliculaire des centres germinatifs des ganglions et de la rate, expriment les Ag de surface de la lignée B (CD 19, CD 20) mais aussi un marqueur de la lignée T le CD 5.

Défaut d'apoptose : il ne s'agit pas d'une maladie proliférative, mais d'une dysrégulation de l'apoptose conduisant à une accumulation de cellules.

Diminution de l'apoptose : Il est admis qu'il existe dans les lymphocytes B de LLC une dérégulation des gènes impliqués dans l'apoptose, alors que les gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire ne sont pas affectés. Une des caractéristiques importantes du lymphocyte B de LLC est la présence d'une surexpression de la protéine anti- apoptotique (Bcl-2) où la région

promotrice du gène est hypométhylée ce qui peut contribuer à une augmentation de la transcription de cette protéine, et par conséquent à une résistance constitutive à l'apoptose (**Xavier, 2008**).

Grande prévalence des phénomènes auto-immuns : principalement dirigés contre des cellules hématopoïétiques.

Déficit immunitaire sévère : notamment hypogammaglobulinémie s'aggravant au cours de la maladie (**Travade et al., 2000**).

3.5 Etude clinique :

3.5.1 Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte d'une LLC sont nombreuses :

- Découverte fortuite lors d'un hémogramme de routine
- Des adénopathies superficielles, bilatérales et symétriques
- Une splénomégalie ou plus rarement une hypertrophie amygdalienne
- Cytopénies (anémie, thrombopénie) dues à l'infiltration médullaire
- Complications infectieuses ou auto-immunes.

3.5.2 Critères diagnostiques :

1. Numération de la formule sanguine [NFS] :

Hyper lymphocytose absolue $> 5000\text{el/mm}^3$ depuis plus de 3 mois sur plusieurs bilans ou d'emblée $> 15\ 000 / \text{mm}^3$.

Le taux de l'hémoglobine et des plaquettes peut être normale ou abaissé dans les formes compliquées.

- ##### **2. Frottis sanguin :** visualise les lymphocytes d'aspect cytologique matures avec un noyau arrondi à chromatine dense et cytoplasme réduit, majoritaire sur l'équilibre leucocytaire, et

des débris nucléaires dites « Ombres de Gümprecht » très évocatrice de la LLC. (Swerdlow *et al.*, 2016)

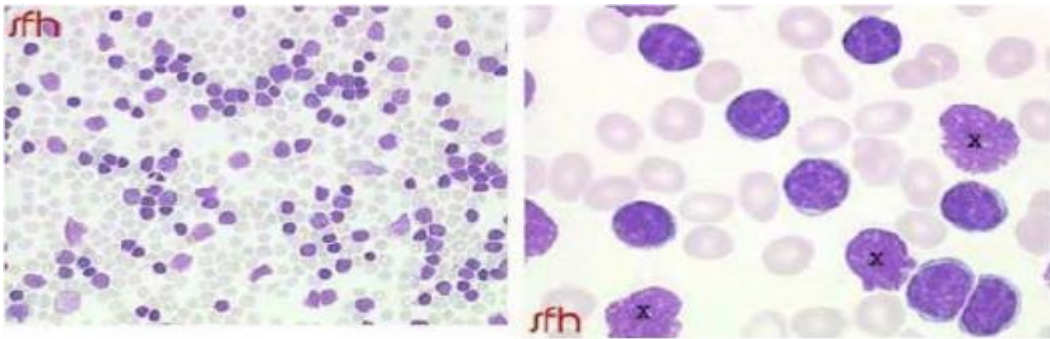


Figure 7 : Étalement sanguin typique d'une LLC (gauche) : Nombreux petits lymphocytes avec noyau arrondi et cytoplasme très réduit avec des ombres de Gümprecht (croix) (droite) (<http://campus.cerimes.fr>)

3. Immunophénotypage lymphocytaire sur sang périphérique :

L'immunophénotypage lymphocytaire sur sang périphérique met en évidence les antigènes membranaires pour préciser la nature lymphocytaire monoclonale et le niveau de maturation de la cellule. Le score de Matutes (SM) qui comportent 5 points est utilisé pour confirmer le diagnostic de LLC parmi les Syndromes Lympho Prolifératifs Chroniques (SLPC). Dans le SM, un point est attribué en cas de positivité des molécules membranaires (CD5), (CD23), d'expression faible des IgS, de (CD22) /ou (CD79b) et de négativité de FMC7 (Matutes *et al.*, 1994)

Monotypie : L'expression une immunoglobuline monomérique de surface avec une même type de chaîne légère Kappa ou lambda et une même chaîne lourde Mu (\pm IgD de surface) permettant d'établir le score de MATUTES

Chapitre 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Marqueurs	1 Point	0 Point
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
SIg	Intensité faible	Normale à forte
CD22/CD79b	Intensité faible	Normale à forte

Tableau 1 : Score de Matutes pour le diagnostic de LLC (Matutes et Polliack, 2000)

*Si le score est ≥ 4 , le diagnostic de LLC est retenu.

*Si le score est < 3 , le diagnostic de LLC doit être écarté.

*Si le score est égal à 3, on peut évoquer tous les syndromes lymphoprolifératifs. Seulement 6 % des LLC ont un score de 3. (Cours Dr HOUTI)

4. Myélogramme/ Biopsie ostéomédullaire :

Inutile au diagnostic. Os de dureté normale. MO riche avec lymphocytose $> 30\%$ d'allure mature avec absence de blaste.

3.6 Les complications :

L'évolution de la LLC peut être émaillée par plusieurs types de complications.

Les infections :

Les complications infectieuses sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie (manque d'anticorps Ig) et par des déficits de l'immunité cellulaire T, ce qui explique pourquoi les vaccinations sont peu efficaces. Les infections le plus souvent rencontrées, peuvent être :

- Bactériennes (germes encapsulés) : septicémie, pneumopathie, choc septique
- Virales : herpès, varicelle, zona
- Fongiques (à champignons) ou mycoses systémiques

Les cytopénies : anémie, thrombopénie, neutropénie

Chapitre 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

L'anémie est due le plus souvent à des manifestations auto-immunes mais aussi à l'invasion médullaire, la chimiothérapie ou l'hypersplénisme. Le mécanisme est plurifactoriel :

Insuffisance médullaire

Hypersplénisme

Auto-immunité

Post chimiothérapie

Complications auto-immunes :

- Erythroblastopénie médullaire : donne une anémie sévère arégénérative par diminution des érythroblastes dans MO.
- Anémie hémolytique auto-immune : cette complication survient dans 15% des cas au cours de l'évolution et aggrave le pronostic. Dans la majorité des cas, il s'agit d'anticorps chauds de type IgG + complément de spécificité anti-Rhésus ou complément seul. Parfois, il s'agit d'une agglutinine froide de type IgM avec test de Coombs positif de type complément. Un test de Coombs érythrocytaire positif sans hémolyse peut se voir dans la LLC (simple auto-immunisation anti-érythrocytaire).
- Thrombopénie périphérique auto-immune peut compliquer le tableau et parfois majorer une thrombopénie d'une insuffisance médullaire et/ou d'un hypersplénisme. Son diagnostic repose sur la richesse médullaire en mégacaryocytes au mieux appréciée sur une biopsie médullaire

Transformation cyto-histologique :

Syndrome de Richter :

Un faible pourcentage de patients atteints de LLC (3 à 5 %) souffre d'une maladie qui évolue en présentant des caractéristiques s'apparentant davantage à un lymphome agressif. Ce changement est beaucoup plus courant dans la LLC à gènes IGVH non mutés. Cette pathologie porte le nom de « syndrome de Richter » ou « transformation de Richter ». Les personnes atteintes de ce type de LLC peuvent présenter une hypertrophie importante des nœuds lymphoïdes, de la fièvre et une perte de poids. Des tumeurs de lymphocytes peuvent aussi se développer dans des parties du corps autres que les nœuds lymphoïdes. Le syndrome de Richter est traité par une chimiothérapie vigoureuse et une allogreffe d'intensité réduite, si possible. Les résultats pour les patients atteints du syndrome de Richter sont généralement mauvais à moins que le diagnostic ait été posé avant que le patient ait reçu beaucoup de traitements pour la LLC. (Rossi *et al.*, 2018)

Le pronostic du syndrome de Richter est généralement sombre en particulier chez les patients fortement prétraités pour la LLC. Le facteur pronostique le plus important est la relation clonale entre

Chapitre 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

la LLC et les clones de lymphome agressif, une transformation impliquant des lymphocytes non clonalement liés à la LLC étant de meilleur pronostic.

La transformation en leucémie prolymphocytaire des cellules B :

Est un évènement rare mais qui demeure une évolution possible de la LLC. Cette maladie se manifeste par une splénomégalie symptomatique et une majoration de la lymphocytose avec plus de 55% des lymphocytes qui sont des prolymphocytes. La clinique de la leucémie à prolymphocytes est généralement plus agressive que celle de la LLC.

Plus rarement, suite à des traitements de chimio-immunothérapie à base d'analogues des purines, l'apparition de leucémies aiguës (LA) ou de syndromes myélodysplasiques (SMD) dans environ 5% des cas et notamment chez les patients ayant subi une greffe de cellules souches. Dans ce cas, les complications sont iatrogènes et n'ont pas de lien clonal avec la LLC.

Néoplasies secondaires :

Les patients atteints de LLC ont une incidence accrue de tumeurs malignes comparés aux sujets témoins de même âge et de même sexe, en particulier pour des cancers de la peau (notamment des mélanomes malins), des sarcomes, des cancers de l'estomac, du rein et de la prostate. Le contexte d'immunodépression associée à la LLC peut contribuer à ce risque accru. Dans ces cas, le diagnostic de la LLC semble conférer un pronostic défavorable aux patients atteints de cancer secondaire

3.7 Facteurs pronostiques :

3.7.1 Classification pronostiques

Les facteurs pronostiques généraux tels que l'âge avancé, un mauvais état général, l'existence de signes généraux, les comorbidités associées, le sexe masculin, ont un impact négatif sur la survie des patients.

Des classifications pronostiques ont été établies selon les systèmes RAI et BINET utilisées pour évaluer le stade de la maladie et prédire le pronostic.

1. Classification de Rai :

Le système RAI (Rai Staging System) développée aux États-Unis classe les patients en stades allant de 0 à IV en fonction de la présence de symptômes et de signes cliniques et biologiques de la maladie, aidant à déterminer le risque de progression et les options de traitement. (**Rai et al., 1975**)

Chapitre 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

La lymphocytose isolée (stade 0, survie médiane de 150 mois), apparition d'adénopathies et d'une hépato-splénomégalie en progression (stades 1 et 2, survie : 101 et 71 mois), l'installation d'une anémie et/ou d'une thrombopénie (stades 3 et 4, survie : 19 mois). (**Rai et al., 1975**)

Stade Rai	Nouvelle classification	Définition	Médiane de survie
0	Risque faible	Lymphocytose	> 10 ans
I	Risque intermédiaire	Lymphocytose + Lymphadénopathie	7-9 ans
II	Risque intermédiaire	Lymphocytose + Splénomégalie ± Lymphadénopathie	
III	Risque élevé	Lymphocytose + Anémie ± Lymphadénopathie ou Splénomégalie	1,5-5 ans
IV	Risque élevé	Lymphocytose + Thrombocytopénie ± Anémie ± Splénomégalie ± Lymphadénopathie	

Tableau 2 : Classification de Rai. Lymphocytose > 5 G/L ; Anémie, Hémoglobine < 11 g/dL ; Thrombocytopénie, plaquettes < 100.109 /L.

2. Classification selon Binet

Le système BINET développée en France est similaire à la classification de Rai, classant les patients en trois groupes : A, B et C, en fonction du nombre de ganglions lymphatiques affectés, de l'augmentation de la taille de la rate et du foie, ainsi que du nombre de globules rouges et de plaquettes. Cela permet d'estimer le risque de progression de la maladie et de guider la prise en charge clinique. Il implique 5 sites lymphoïdes, accessibles à la palpation : les régions cervicale, axillaire, inguinale, splénique et hépatique (stade Binet A : < 3 sites atteints, stade B \geq 3 sites) l'apparition de cytopénie (anémie ou thrombopénie) classe le patient en stade C quel que soit le nombre de sites atteints). La survie médiane des patients de stade A est similaire à celle de la population générale, tandis que pour le stade B elle est de 84 mois, et de 24 mois pour le stade C. (**Binet et al., 1981**).

Stade Binet	Numération sanguine	Aires envahies	Médiane de survie
A	Hémoglobine > 100 g/L Plaquettes > 100.10 ⁹ /L	< 3	> 10 ans
B	Hémoglobine > 100 g/L Plaquettes > 100.10 ⁹ /L	> 3	7 ans
C	Hémoglobine < 100 g/L Et/ou Plaquettes < 100.10 ⁹ /L	Quel que soit Le nombre	5 ans

Tableau 3 : Classification de Binet.

3.7.2 Autres marqueurs pronostics :

Facteurs biologiques pronostiques : sont considérés comme facteurs de mauvais pronostic :

- Temps de doublement de la lymphocytose (LDT) sanguine <12mois. Il s’agit du temps mis pour que le nombre absolu de lymphocytes soit multiplié par 2. Un LDT < 12 mois est associé à une diminution de la survie globale. **(Montserrat et al., 1986)**
- Anomalies cytogénétiques
 - Les anomalies du chromosome 13 : (translocation ou délétion) sont détectées dans 55% des cas. L’atteinte isolée du chromosome 13 est le plus souvent associée à un bon pronostic.
 - Les anomalies du chromosome 11 : sont présentes dans 18% des cas. La délétion (11q) est associée à une progression tumorale plus rapide.
 - La trisomie 12 est observée dans 16% des cas.
 - La délétion 17p est de 4% à 5% chez les patients non traités, mais augmente chez les malades réfractaires. En absence de traitement, elle est associée à une durée de vie inférieure à 2 ans. **(Chauzeix, 2018).**

La délétion peut concerner l'ensemble du bras court du chromosome 17 ou être cryptique, avec une région minimale de délétion correspondant au locus 17p13.1, quel que soit le caryotype présent, la FISH du locus TP53 doit être réalisée. La délétion (17p) est fréquemment associée à un caryotype complexe. Dans plus de 80 % des cas la délétion (17p) est associée une mutation

du gène TP53. La fréquence de cette anomalie est inférieure à 10 % au moment du diagnostic. (Nguyen Khac *et al.*, 2016)

- Statut mutationnel des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines : le caractère non muté des gènes de la partie variable des Ig est corrélé à un mauvais pronostic.
- Facteurs immunophénotypiques :
 - Expression de la protéine ZAP70 : le ZAP-70 est une protéine tyrosine kinase : [zêta associated protein 70. C'est une protéine intra cytoplasmique retrouvée normalement dans les lymphocytes T et NK]. Son expression est associée à un mauvais pronostic.
 - Expression du CD 38 (Aurrant *et al.*, 2013) : le CD38 est un marqueur des cellules stromales. Les cellules CD38+ ont une fraction proliférative plus marquée.

3.8 Traitement :

A l'air de l'immuno-chimiothérapie le traitement de la LLC avait pour but l'obtention d'un contrôle de la maladie avec peu de toxicité et une bonne qualité de vie. L'avènement des thérapies ciblées a modifié ce concept et le traitement lorsqu'il est instauré a pour objectif l'obtention d'une rémission complète clinique (RC) associée à une maladie résiduelle indétectable (MRD).

3.8.1 Moyens thérapeutiques :

3.8.1.1 chimiothérapie :

Différentes classes thérapeutiques de chimiothérapies peuvent être utilisées dans le traitement de la LLC principalement :

- Les analogues des purines (la fludarabine, la pentostatine et la cladribine). Ce sont des analogues fluorés de l'adénine à action anti-tumorale par inhibition de la synthèse de l'ADN. Les patients porteurs d'une anomalie de la voie p53 (mutation de TP53 ou délétion 17p) sont systématiquement résistants aux analogues des purines, la voie de réponse au dommage de l'ADN n'étant pas fonctionnelle.
- Les agents alkylants (le chlorambucil, la bendamustine et le cyclophosphamide) qui induisent une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN. Ils sont peu efficaces en

monothérapie et sont souvent associés à un anticorps monoclonal et/ou un analogue des purines.

La bendamustine a également des propriétés anti-métaboliques. (Id, 2021).

3.8.1.2 Immunothérapie :

L'immunothérapie repose sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène spécifique des cellules tumorales, induisant une cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps.

Le rituximab, l'ofatumumab et l'obinutuzumab (GA101) sont dirigés contre le CD20, un antigène spécifique des lymphocytes B.

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le CD52 (glycoprotéine principalement exprimée à la surface des lymphocytes B et T). Il est de moins en moins utilisé depuis l'arrivée des thérapeutiques ciblées chez les patients présentant une anomalie de p53.

3.8.1.3 Thérapies ciblées :

- Inhibiteurs de tyrosine kinase de la voie du récepteur B (BCR) : L'arsenal thérapeutique de la LLC s'est considérablement modifié au cours de la dernière décennie grâce à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, permettant le développement de thérapies ciblant spécifiquement des voies cruciales dans la biologie de la LLC. Les inhibiteurs ciblant la voie du BCR et de l'apoptose représentent une avancée majeure pour les patients porteurs d'une mutation de TP53 et/ou délétion 17p en contournant la voie p53. (Id, 2021).
- Inhibiteur de Bcl-2 : Ce sont des molécules orales qui agissent sur la cascade de l'apoptose en inhibant sélectivement la liaison de Bcl-2 (anti-apoptotique).
- Les CAR-T cells : sont des lymphocytes T génétiquement modifiés pour exprimer les fragments d'une immunoglobuline, fusionnés aux domaines intracellulaires de signalisation des cellules T. Les fragments variables de l'immunoglobuline, spécifiques du CD19 pour la LLC, vont permettre la reconnaissance par le CAR-T cell de la cellule tumorale, conduisant à l'activation du lymphocyte T et sa cytotoxicité vis-à-vis de la cellule cible.

3.8.1.4. Intensification thérapeutique par allogreffe de CSH:

Allogreffe chez les sujets jeunes < 50 ans avec facteurs de mauvais pc et donneur HLA compatible.

3.8.2 Stratégie thérapeutique dans le traitement de la LLC

Traditionnellement, les patients au stade B et C étaient éligibles à un traitement et non les patients au stade A. Lors de la rédaction des guidelines de l'IWCLL 2008 mises à jours en 2018 par (HALLEK *et al.*, 2018), les patients rentrant dans le cadre de la définition d'une « **maladie active** » sont désormais éligibles à un traitement.

1. Evidence of progressive marrow failure as manifested by the development of, or worsening of, anemia and/or thrombocytopenia
2. Massive (ie, at least 6 cm below the left costal margin) or progressive or symptomatic splenomegaly
3. Massive nodes (ie, at least 10 cm in longest diameter) or progressive or symptomatic lymphadenopathy
4. Progressive lymphocytosis with an increase of more than 50% over a 2-month period or lymphocyte doubling time (LDT) of less than 6 months. LDT can be obtained by linear regression extrapolation of absolute lymphocyte counts obtained at intervals of 2 weeks over an observation period of 2 to 3 months. In patients with initial blood lymphocyte counts of less than $30 \times 10^9/L$ ($30\,000/\mu L$), LDT should not be used as a single parameter to define a treatment indication. In addition, factors contributing to lymphocytosis or lymphadenopathy other than CLL (eg, infections) should be excluded.
5. Autoimmune anemia and/or thrombocytopenia that is poorly responsive to corticosteroids or other standard therapy (see section 10.2).
6. Constitutional symptoms, defined as any one or more of the following disease-related symptoms or signs:
 - a. Unintentional weight loss of 10% or more within the previous 6 months;
 - b. significant fatigue (ie, ECOG PS 2 or worse; inability to work or perform usual activities);
 - c. fevers higher than $100.5^\circ F$ or $38.0^\circ C$ for 2 or more weeks without other evidence of infection; or
 - d. night sweats for more than 1 month without evidence of infection.

Figure 8 : La stratégie thérapeutique selon Hallek (HALLEK *et al.*, 2018)

Le choix du traitement : dépend du stade de la maladie, des comorbidités associées (fit / unfit) et du statut cytogénétique.

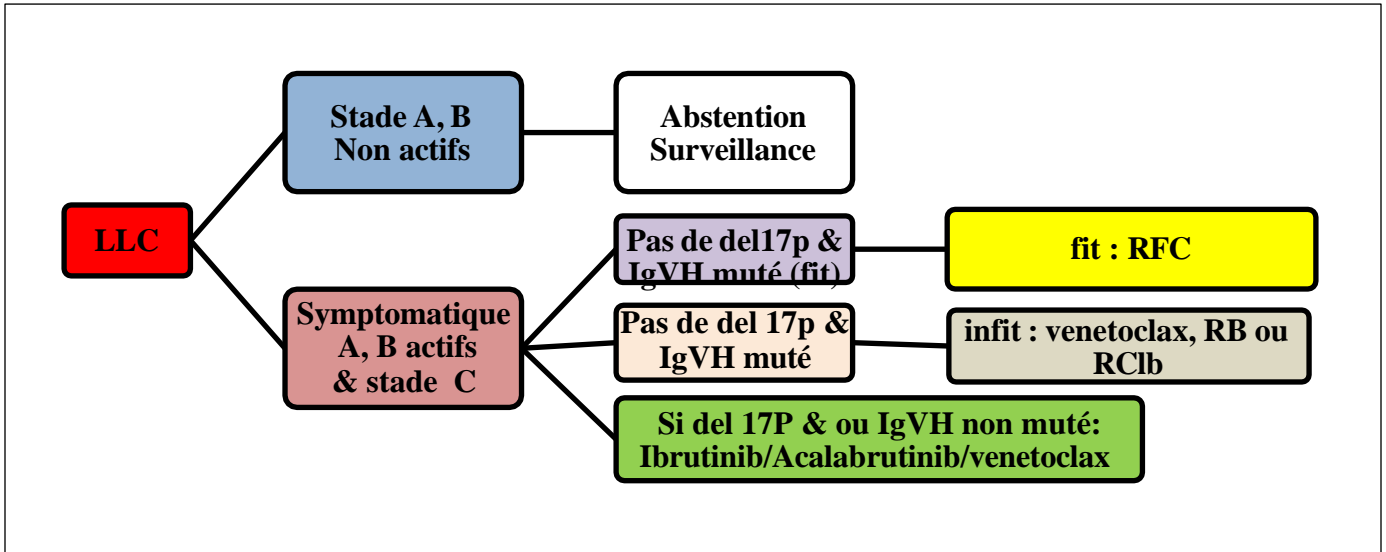


Figure 9 : Stratégie thérapeutique dans le traitement de la LLC.

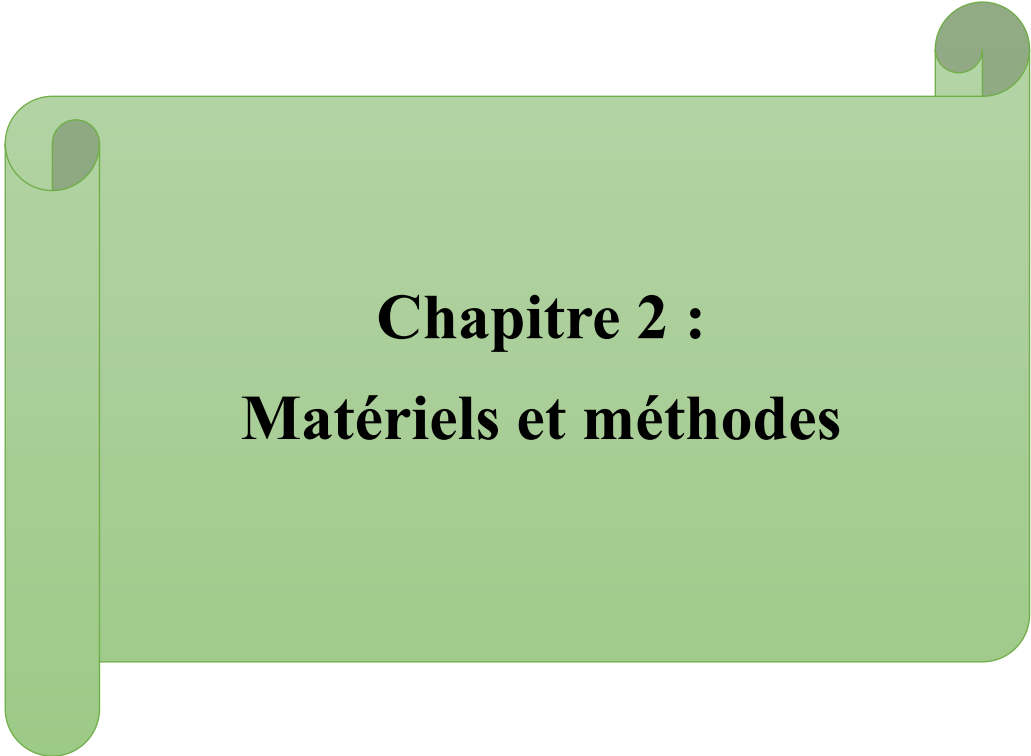
Pour les patients en rechutes ou réfractaires primaires, il convient de rechercher à nouveau une éventuelle anomalie de TP53, plus de place à l'immunochimiothérapie ; il faut privilégier le recours aux thérapies ciblées (inhibiteurs de BTK, inhibiteurs de PI3K).

L'allogreffe à conditionnement atténué peut être envisagée chez les sujets jeunes, disposant d'un donneur, en rechute ou réfractaires, mais les nouvelles molécules ciblées sont en train de modifier les recours à la greffe.

3.9. Conclusion :

L'amélioration de la survie des patients atteints de LLC rapportée ces dernières décennies est probablement liée à des modifications de la prise en charge de la maladie par une meilleure stratification des patients présentant des comorbidités, des anomalies cytogénétiques et l'harmonisation des traitements de première ligne.

L'efficacité des traitements ciblés de plus en plus utilisés, parfois en première ligne et surtout en rechute permet d'envisager dans l'avenir des traitements chemo-free pour tous les patients.



Chapitre 2 :
Matériels et méthodes

1) Objectifs de l'étude : Notre travail a pour objectif de faire une caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par la leucémie lymphoïde chronique au niveau du service d'hématologie du centre de lutte contre les cancers (CLCC) Tlemcen.

2) Population étudiée :

La wilaya de Tlemcen est une wilaya algérienne située à l'extrême nord-ouest de l'Algérie, 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 km². La wilaya de Tlemcen occupe l'Oranie occidentale, Elle est délimitée : au nord, par la Méditerranée ; à l'ouest, par le Maroc ; au sud, par la wilaya de Naama ; à l'est, par les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et Ain Temouchent.

Le Chef-lieu de la wilaya est situé à 432 km à l'Ouest de la capitale, Alger. Elle compte environ 1 151 403 habitants (**Bilan de la région ouest année 2022 -observatoire régional de la santé ORAN**).



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

❖ **La structure sanitaire de la wilaya :**

Le secteur de la santé compte six hôpitaux, 17 polycliniques et 262 salles de soins. Les hôpitaux équippent les villes suivantes : Tlemcen, Ghazaouet, Sebdou, Maghnia, Remchi et Nedroma.

3) Type d'étude :

Une étude descriptive rétrospective et analytique à partir des données de l'archive du CLCC de Tlemcen. Pour cette étude, nous avons retenu les données relatives aux cas de cancer de la LLC sur une période de 6 ans allant de 2018 à 2023.

Cette étude est établie sur un échantillon de population de 81 patients atteints de la leucémie lymphoïde chronique âgé entre (25 à 92 ans) au stade du diagnostic. La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

Critères d'inclusion :

Tout patient atteint de leucémie lymphoïde chronique, admis au service d'hématologie et dont le diagnostic a été confirmé par immunophénotypage.

Tous les patients suivis pendant la période d'étude entre 2018 et 2023.

Critères d'exclusion :

Tout dossier incomplet et les dossiers des patients résidents hors de la wilaya de TLEMCEM (27 dossiers).

4) Recueils des données :

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

5) Etude statistique :

Les analyses sont saisies et analysées à l'aide de Microsoft Office Excel 2010. Les résultats sont présentés sous forme des histogrammes et de secteurs.

L'incidence exprime le nombre de nouveaux cas de cancers qui apparaissent dans une population définie d'individus non malades, et le taux d'incidence représente le nombre de tels événements dans une période de temps définie. Ainsi :

Taux d'incidence = Nombre de nouveaux cas de la maladie/ population à risque (dans une période de temps). (**Bouazza, 2020**)

6) Études des variables :

Les données analysées dans notre étude sont les suivantes :

- Les données épidémiologiques :

La répartition des patients selon l'origine géographique et le lieu de résidence

Calcul de l'incidence

Répartition des patients selon le sexe et l'âge :

La répartition des patients par année

Répartition des patients selon leur profession

La répartition des patients selon les antécédents et les comorbidités personnels

Les antécédents de cancer familiaux

La répartition des patients selon le degré de consanguinité

Répartition des patients de LLC selon le système ABO/Rhésus

- Les données cliniques :

Les circonstances de découverte et les signes généraux :

Les syndromes tumoraux

- Les données biologiques :

Hémogramme :

- Taux des globules blancs (GB)
- Concentration de l'hémoglobine (Hb)
- Taux de lymphocytose initiale

Frottis sanguins : aspects cytologiques

Cytométrie en flux

- Complications
- Facteurs pronostic

Stade de la maladie

Maladie active

- Traitement



Chapitre 3 :
Résultats et interprétations

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Nous avons présenté dans cette partie les résultats des paramètres épidémiologiques, biologiques et cliniques des patients souffrant de LLC dans la population de Tlemcen.

1/ Etude épidémiologique :

1.1/ La répartition des patients selon l'origine géographique :

Durant la période de notre étude 2018-2023 nous avons colligés 107 patients LLC pris en charges au niveau du CLCCT. La grande majorité des patients étaient originaire de la wilaya de Tlemcen (81 patients), suivi par les patients des wilayas limitrophes Ain T'émouchent (11 patients), El Beyed 5 patients, Mechria 4 patients.

Dans notre étude nous avons sélectionné seulement les malades de la wilaya de Tlemcen (81 patients).

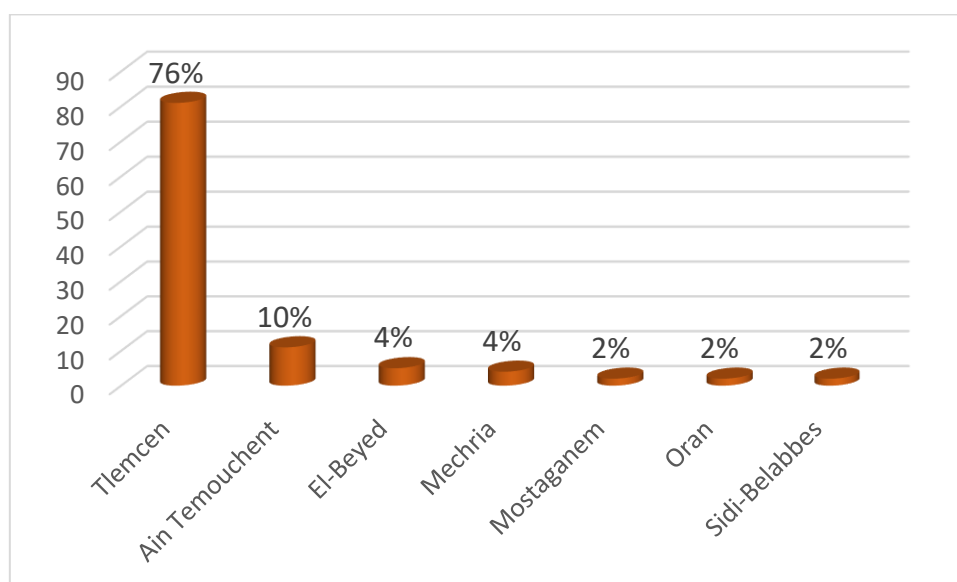


Figure 11 : La répartition des patients selon l'origine

La répartition des patients selon le lieu de résidence :

L'origine des patients de notre échantillon est représentée dans la figure. Nous remarquons que la majorité des patients sont issus du chef-lieu Tlemcen (49 patients) suivie de Maghnia (8 patients), Ghazaouat (5cas), et enfin de Remchi (3 cas). Les autres régions avec des faible effectifs.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

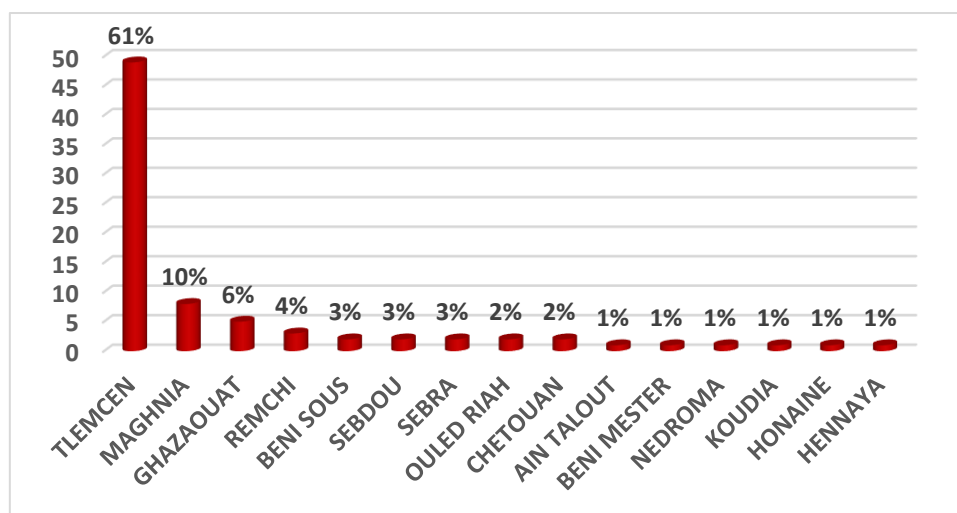


Figure 12 : Répartition des patients selon le lieu de résidence.

1.2/ Calcule d'incidence :

Dans notre population nous avons enregistré que l'incidence de la LLC égale à 1,72/100 000 habitants ; et nous remarquons que l'incidence de la maladie est plus élevée chez le sexe masculin 1.53/100000 habitants et elle est de 0.79/100000 habitants

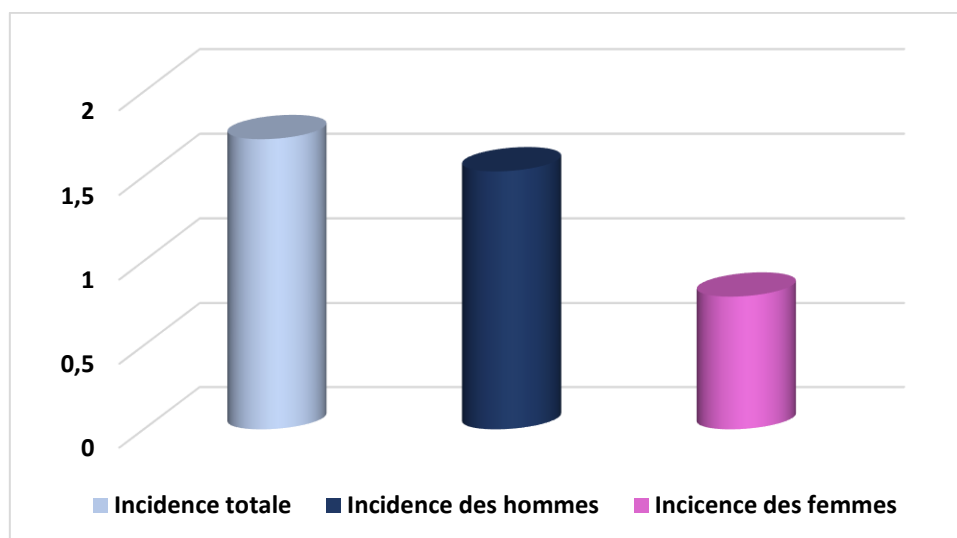


Figure 13 : Les taux d'incidence de LLC dans la population de Tlemcen.

Dans notre population nous avons enregistré que l'incidence de la LLC égale à 1,72/100 000 habitants ; et nous remarquons que l'incidence de la maladie est plus élevée chez le sexe masculin.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1.3/ Répartition des patients selon le sexe :

Dans notre échantillon il y a 55 patients de sexe masculin soit (66%), 27 sont de sexe féminin soit (34%) avec une sex-ratio H/M de 2.

Nos résultats indiquent que la LLC est à prédominance masculine.

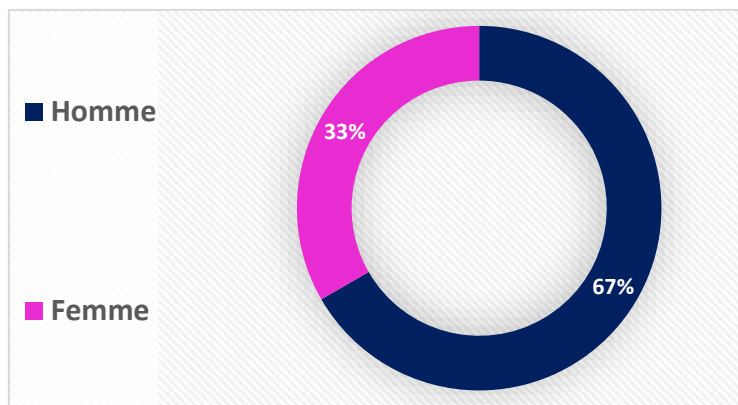


Figure 14 : Répartition des patients de LLC selon le sexe.

1.4/ Répartition des patients selon l'âge :

Dans notre étude la moyenne d'âge des patients est de 69 ans avec des extrêmes allant de 25 ans à 92 ans et une prédominance des cas dont la tranche d'âge de 70 à 79 ans soit 29% (23patients), suivi par la tranche d'âge 60 à 69 ans soit 25% (20 patients), ensuite la tranche d'âge 80 à 90 ans soit 18% (14 patients) .Nous notons également que les patients les plus jeunes sont moins affectés par cette maladie.

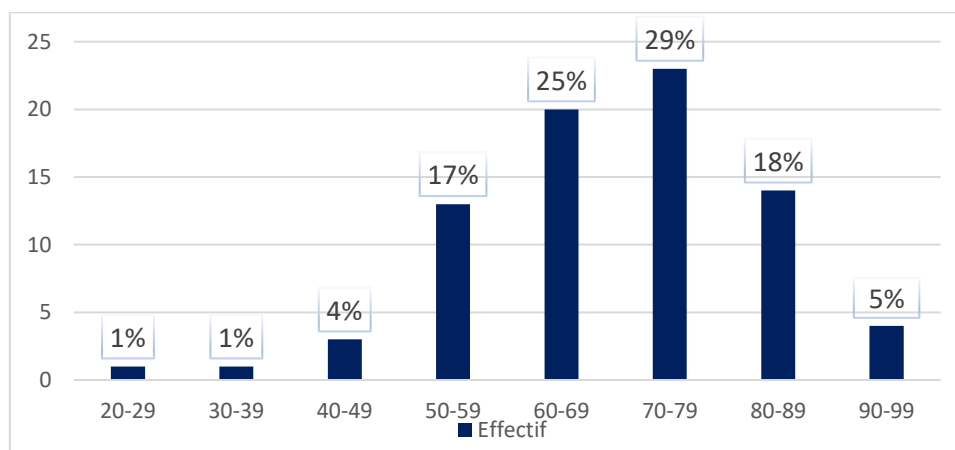


Figure 15 : la répartition des patients par tranches d'âge.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1.5/ La répartition des patients par année :

La figure représente le nombre des cas de LLC par année. OÙ nous avons notifié que le plus grand nombre de cas a été enregistré en 2021 soit 25% (20 cas), suivi par les années 2020, 2019 (22% ,21%), suivi par l'année 2018 soit 12% (10 cas). Dans les années 2022 et 2023 y a une diminution remarquable de nombre de cas 10% pour chaque année.

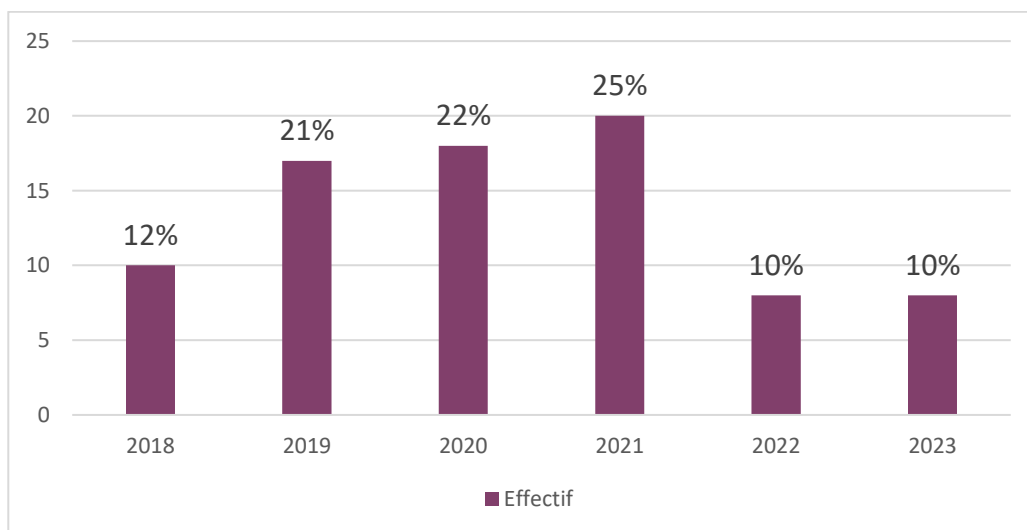


Figure 16 : Répartition des patients par année.

1.6/ Répartition des patients selon la profession :

Pour ce paramètre la majorité des patients n'ont pas précisé leurs profession (71% entre eux déclarent être sans profession, ou retraité. Nous avons enregistré 4% des patients sont des enseignant ,3% fellah, 2% imam,2% des maçons et d'autre professions moins fréquentes tel que chauffeur 1%, menuisier 1%, chef chantier, comptable, agent de sécurité...

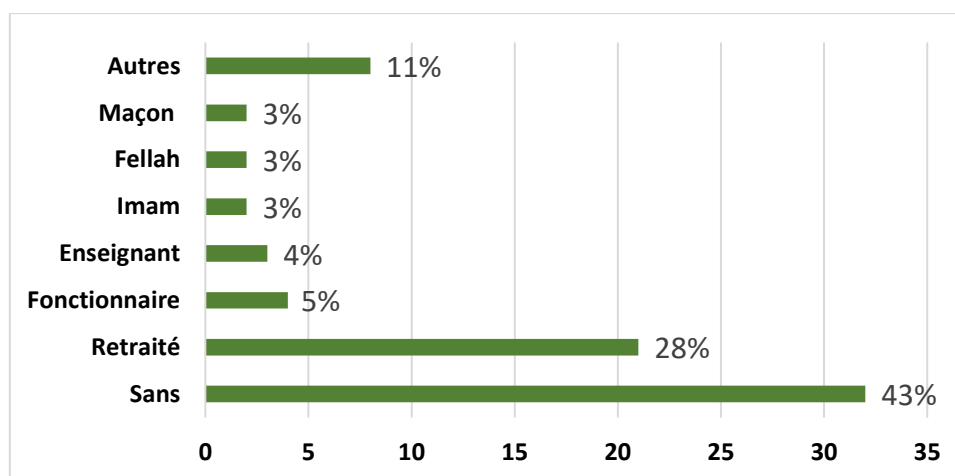


Figure 17 : Répartition des patients selon la profession.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1.7/ La répartition des patients selon les antécédents personnels :

Dans notre échantillon nous avons notifié que la majorité des patients (87%) présentent des antécédents pathologiques. Malgré un manque de données chez 13 patients.

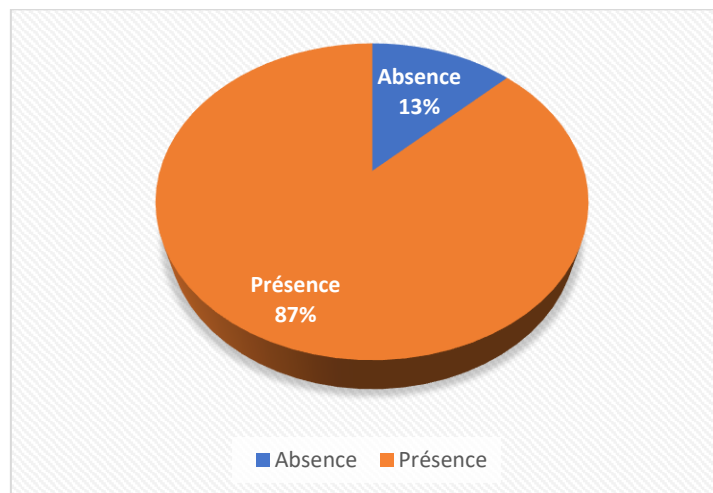


Figure 18 : La présence des comorbidités chez les patients.

1.7.1/ Les comorbidités personnelles :

Dans notre étude nous avons notifié que 87% des patients présentent une ou plusieurs comorbidités représentées essentiellement par l'hypertension artérielle soit 43% (29cas) et le diabète 29% (19cas) suivi par la cardiopathie 14% (cas) dont 2% d'arythmie complète par fibrillation (ACFA), les dysthyroïdies 6% (5cas), la prostate 6% (4cas), et la cataracte 1%.

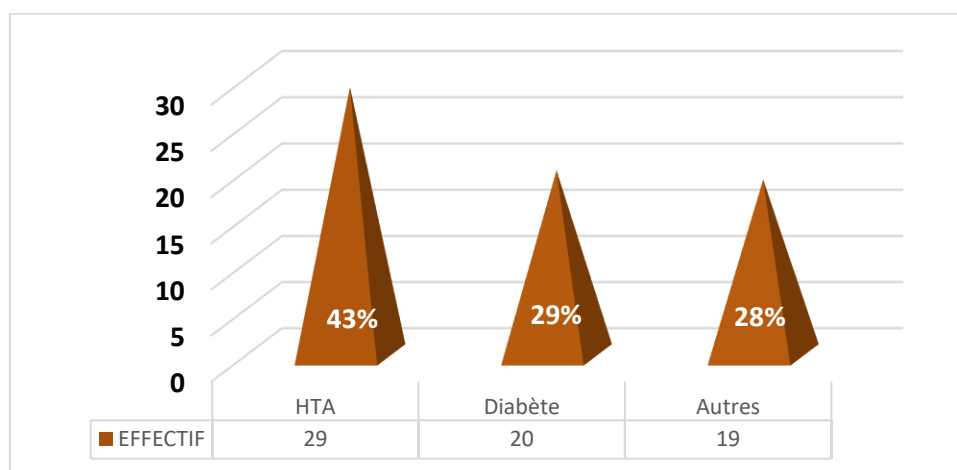


Figure 19 : La répartition des patients de LLC selon leurs antécédents personnels.

1.7.2/ Les antécédents de cancer familiaux :

Pour ce paramètre nous avons trouvées les informations seulement pour 22 patients.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

Dans notre population étudiée nous avons notés que 15% des familles présentent des antécédents d'hémopathies malignes dont 3 cas (11%) une leucémie lymphoïde chronique chez deux frères jumeaux, et une mère et 4% d'antécédents de néoplasies solides.

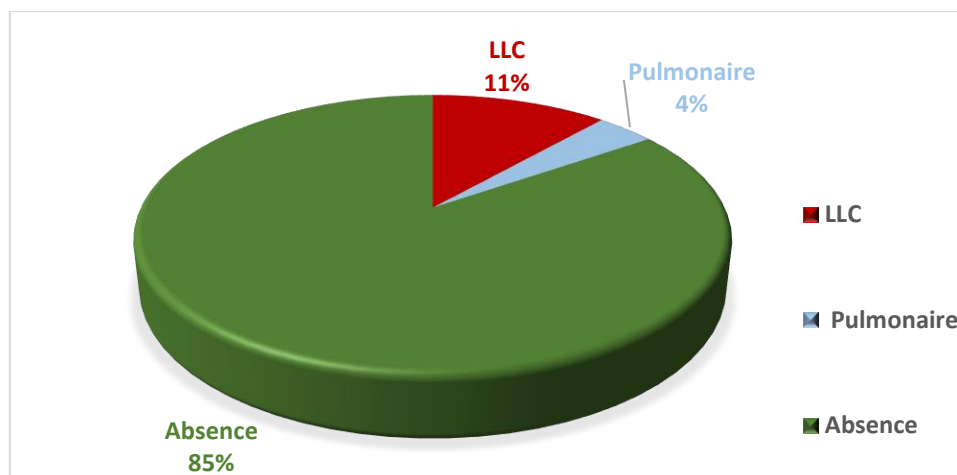


Figure 20 : La répartition des cancers familiaux chez les patients.

1.8/ La répartition des patients selon le degré de consanguinité :

Pour la consanguinité nous avons trouvées les informations seulement pour 22 patients.

Dans notre étude nous avons enregistré que 31% d'entre eux ont des cas de consanguinité (7 patients), dont 17% issus de mariages entre cousins de premier degré, et 14% entre cousin de deuxième degré.

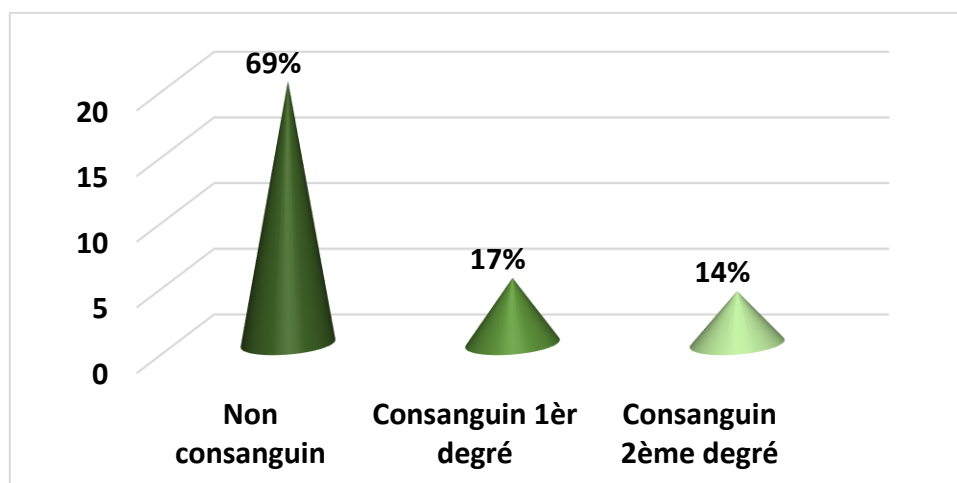


Figure 21 : le degré de consanguinité des patients.

1.9/ Répartition des patients de LLC selon le système ABO/Rhésus

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

1.9.1/ Répartition des patients de LLC selon le système ABO :

Notre résultat concernant les fréquences phénotypique de système ABO, montre que dans les 38 cas, le groupe sanguin A est majoritaire avec une fréquence de 40% suivi de groupe O (35%), et le groupe B et AB avec 15% et 10% respectivement.

La répartition des fréquences phénotypique en fonction de système rhésus précise que le groupe sanguin A + positif est majoritaire avec 37% (14 cas), suivi par le groupe sanguin O+ positif avec une fréquence de 32% (12 cas) suivi par le B+ et AB+ (10%,10%) (4 cas pour chaque groupe). Les groupes sanguins A-, O- sont représentés respectivement par une faible fréquence de 3% pour chaque groupe (3 cas). Avec une absence de groupe sanguin AB- dans les groupes étudiés.

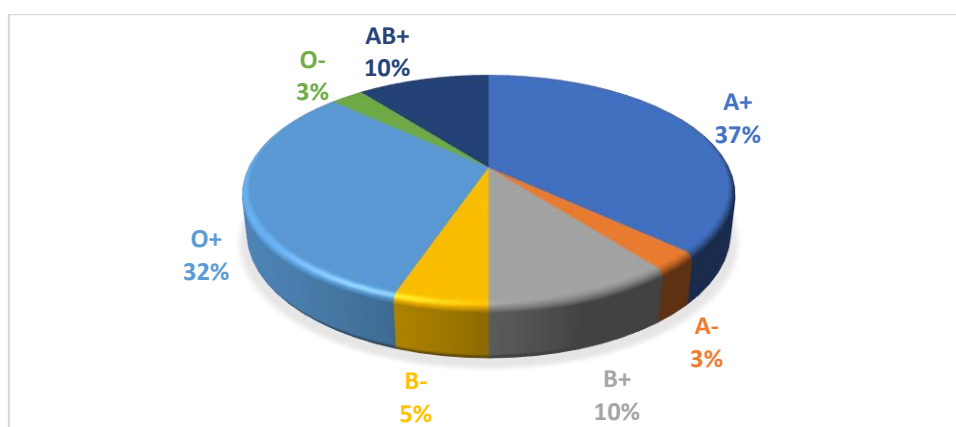


Figure 22 : Répartition des patients selon leur groupe sanguin.

1.9.2/ Répartition des patients selon le système Rhésus :

Pour le système rhésus de notre population, nous avons constaté que notre population est de rhésus positive dans 89% des cas.

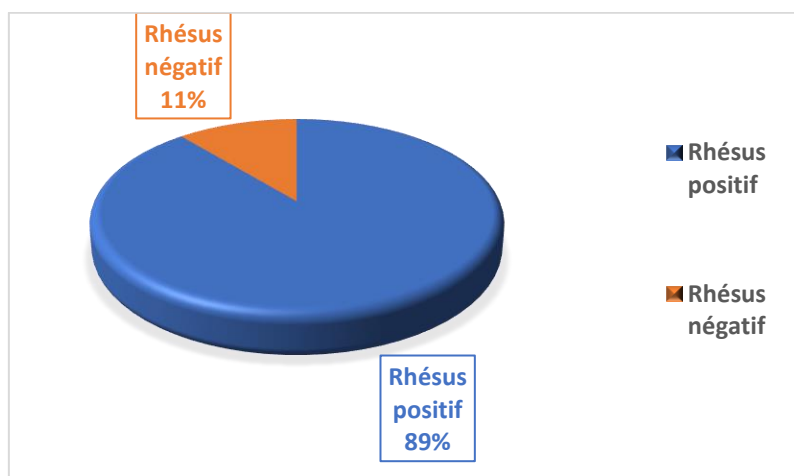


Figure 23 : la répartition de la population par système rhésus.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

2/ Etude clinique :

2.1/ Les circonstances de découverte :

a) Les signes généraux :

Dans notre échantillon nous avons constaté que majorité des patients ne présentaient pas les signes généraux de la maladie (81%).

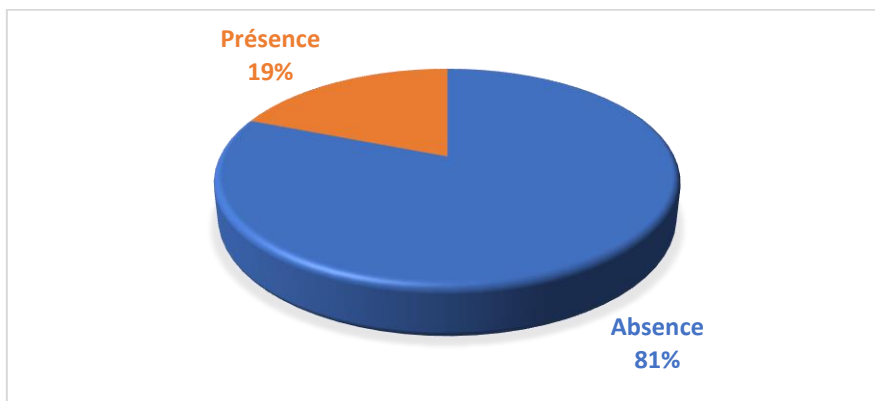


Figure 24 : La présence des signes généraux des LLC.

b) Circonstances de découverte :

Selon les résultats que nous avons obtenus, la maladie a été découverte fortuite dans 26% des cas lors d'une FNS dans le cadre d'un bilan de routine, dans 22 % devant un syndrome tumoral, et dans 22% des cas lors de complications infectieuses ou un syndrome anémique.

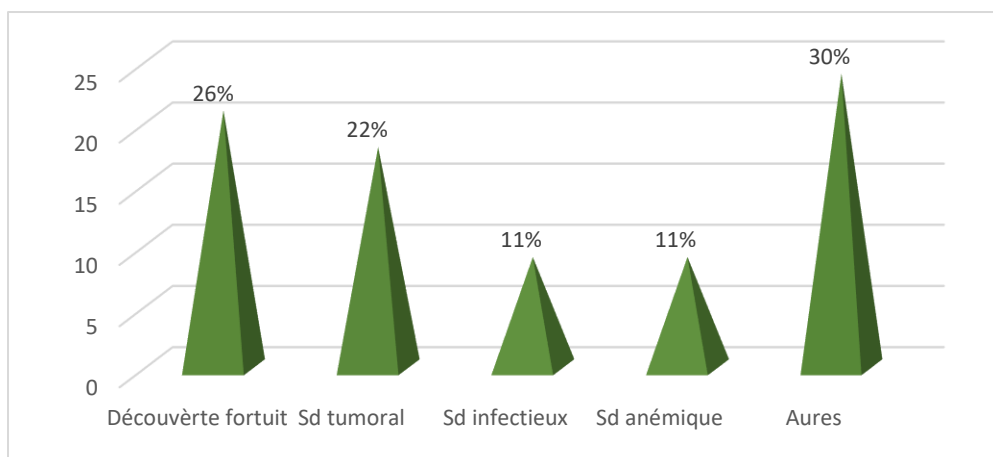


Figure 25 : Circonstances de découvertes.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

2.2/ Les syndrome tumoraux :

L'examen clinique lors de la première consultation révèle que le syndrome tumoral prédominant chez nos patients est représenté par les adénopathies cervicales au premier plan 56 cas (41%) suivi par les ADP inguinales 24% (43 cas), la splénomégalie 22% (40 cas) et les ADP axillaires 19% (33 cas) ; alors que l'hépatomégalie n'est que rarement retrouvée chez nos patients 3% (5 cas).

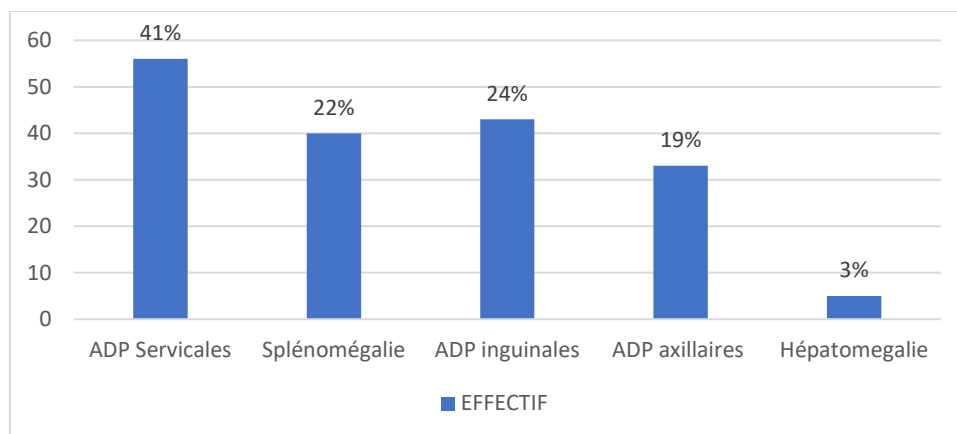


Figure 26 : La répartition du syndrome tumoral lors de la première consultation.

3/ Etude biologique :

3.1/ Hemogramme :

L'hémogramme a été étudié à travers les axes suivants :

3.1.1 Taux des globules blancs (GB) :

Une hyperleucocytose est observée chez 75 patients, cinq cas sont dans la fourchette physiologique (4000 à 10000 élément/mm³) et 1cas de leucopénie (figure).

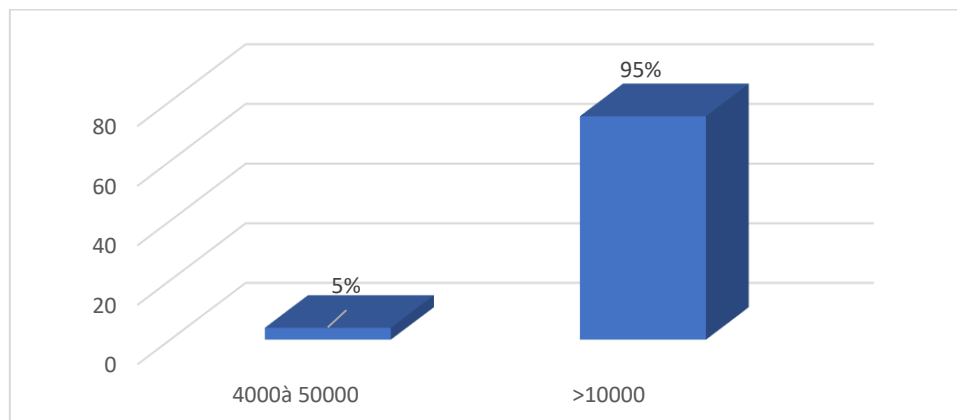


Figure 27 : répartition des patients selon le taux des globules blancs.

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

3.1.2/ Taux des plaquettes :

Dans notre étude nous avons constaté que 30 cas manifestent une thrombopénie, 3 cas ont une thrombocytose et 32 cas un taux plaquettaire normal.

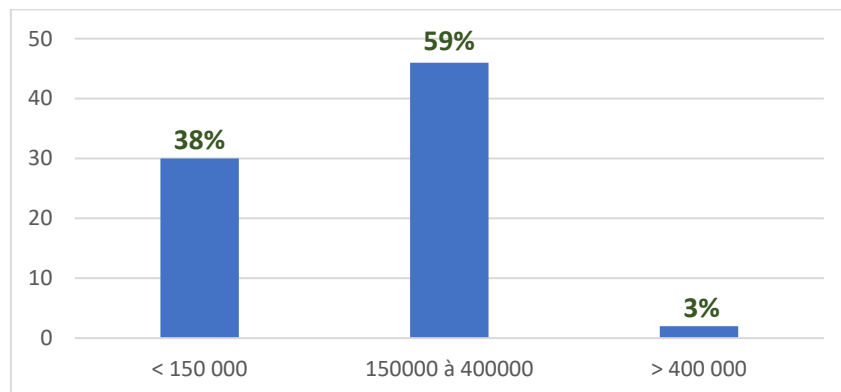


Figure 28 : répartition des patients selon leur taux plaquettaires.

3.3.3/ Concentration de l'hémoglobine (Hb) :

Dans notre échantillon 8% présentent une anémie au diagnostic.

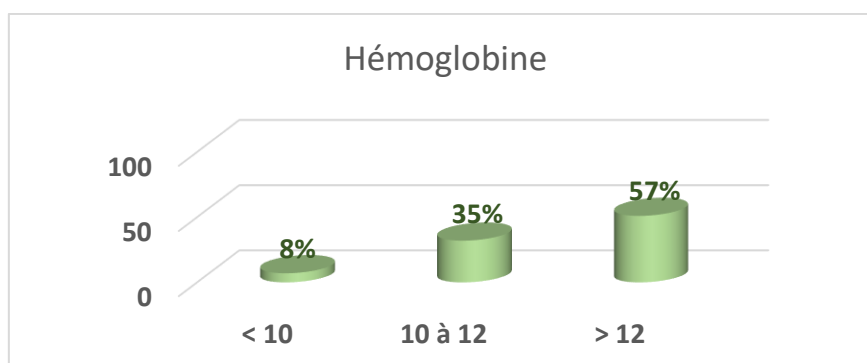


Figure 29 : répartition des patients selon la concentration d'hémoglobine.

3.3.4/ Taux de lymphocytose initiale :

Dans notre étude nous avons constaté que 30% des patients présentent une lymphocytose supérieure à 50000/mm³ au moment du diagnostic.

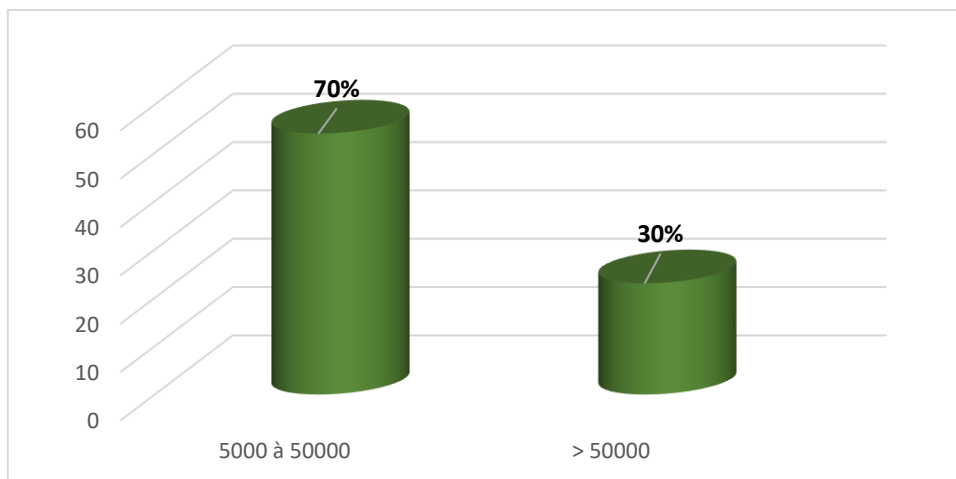


Figure 30 : Taux de lymphocytose initial lors du diagnostic

3.2/ Frottis sanguins : aspects cytologiques :

L'examen cytologique des frottis sanguins a montré la présence de petits lymphocytes d'allure mature chez (91%) des patients.

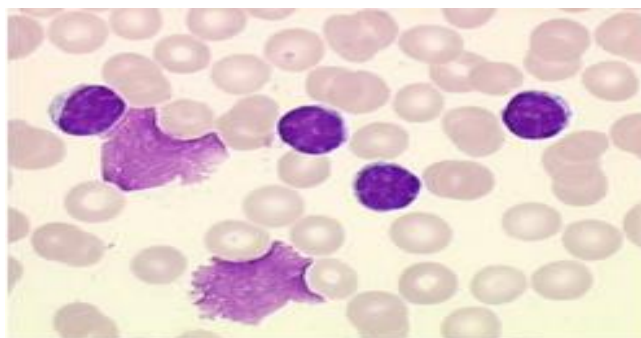


Figure 31 : Frottis sanguin de LLC typique

Une cytologie atypique avec présence de pro lymphocytes ou lymphocytes à noyaux encochés dans 5 cas (9%) (Figure)

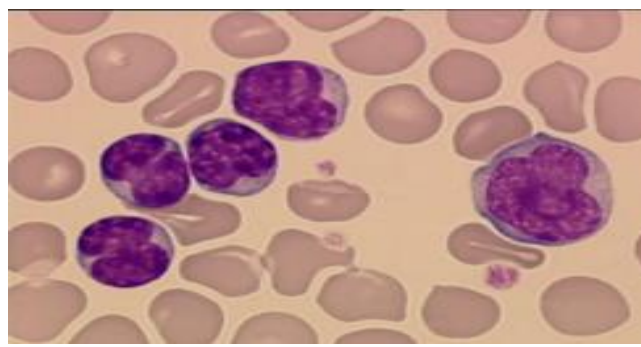


Figure 32 : Frottis sanguin de LLC atypique

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

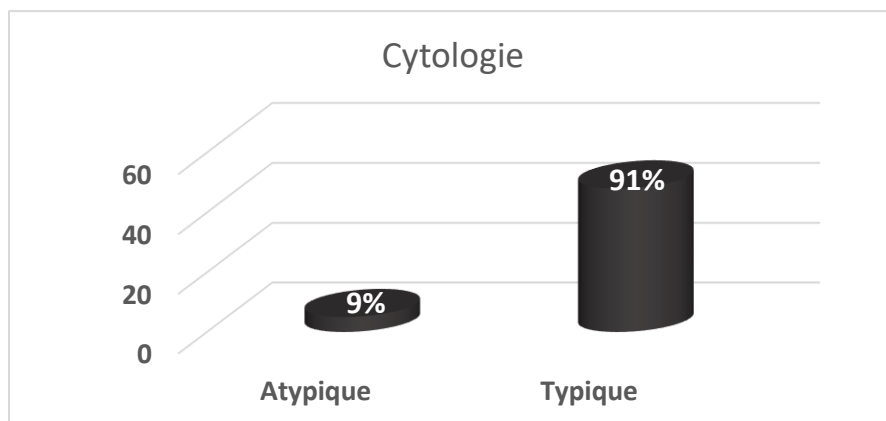


Figure 33 : Répartition des types cytologiques de LLC.

3.3/ Cytométrie en flux

L'étude des antigènes membranaires lymphocytaires par cytométrie en flux a révélé les résultats exprimés dans le tableau suivant :

Tableau 4 : Score de Matutes des patients

Score de MATUTES	3/5	4/5	5/5
Nombre des cas	10	24	43

3.4/ Complications

3.4.1/ Complications infectieuses :

Dans cette étude nous avons notifié que 78% des patients présentent des infections au cours de diagnostic. La majorité des infections enregistré sont pulmonaire et covid-19, suivi par les infections urinaire 12% et l'érysipèle jambe 6%.

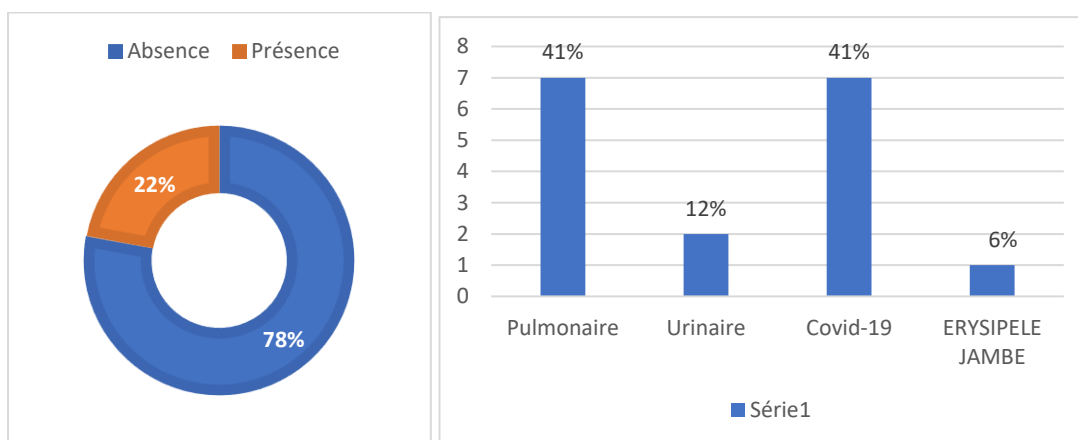


Figure 34 : Les infections au diagnostic

CHAITRE 3 : RESULTATS ET INTERPRETATIONS

3.5/ Facteurs pronostic :

3.5.1/ Stade de la maladie :

Selon la classification pronostic de Binet les stades A représentent 57% des cas alors que les stades avancés B et C représentent respectivement 26% et 17% des cas.

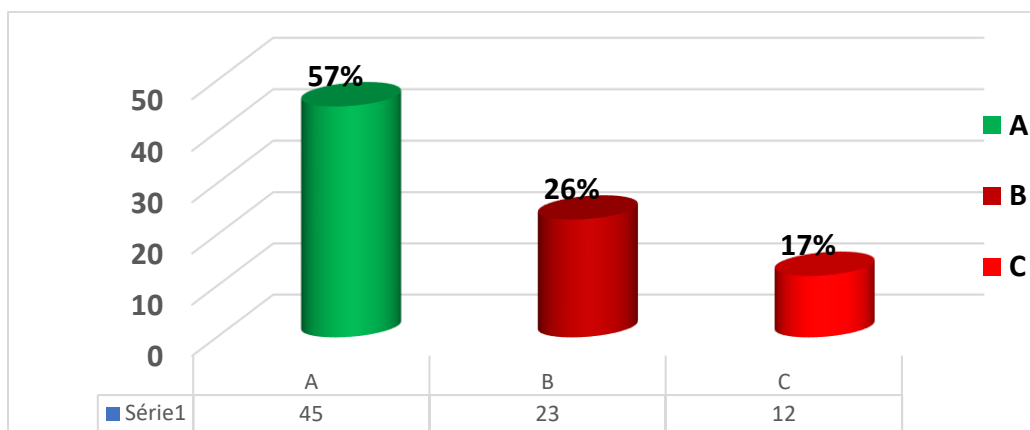


Figure 35 : répartition des patients selon la classification de Binet.

3.5.2/ Maladie active

Concernant ce paramètre nous avons trouvé que 2 patients de stade A présentent des critères de maladie active ainsi que 6 cas de stade B.

3.6/ Traitement :

Dans notre étude nous avons remarqué que plus de la moitié de la cohorte sont toujours en abstention thérapeutique /surveillance (45patients), le reste des patients ayant nécessité la mise en route d'un traitement par immunochimiothérapie type R-BENDA (12 cas) et R-CHLORA (7 cas) et RFC (7 cas) et autres.

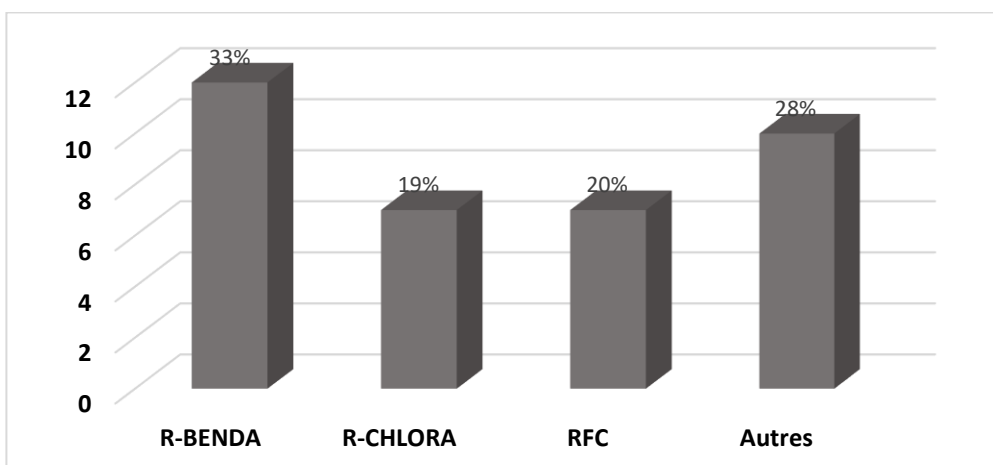


Figure 36 : Les protocoles de traitement.



Chapitre 4 :
Discussion

Notre travail a pour objectif de faire une caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par la leucémie lymphoïde chronique au niveau du service d'hématologie du centre de lutte contre les cancers (CLCC) Tlemcen. Durant la période de 2018 – 2023 nous avons notifié 107 patients souffrent de LLC dont 26 sont hors wilaya.

Nous avons sélectionné 81 cas de leucémie lymphoïde chronique originaire de la wilaya de Tlemcen pris en charge au niveau du service d'hématologie CLCC Tlemcen.

Dans notre étude nous avons calculé le taux d'incidence de la maladie par rapport la population générale de Tlemcen qui conte 1 151 403 habitants en 2022 selon **(Bilan de la région ouest année 2022 -observatoire régional de la santé ORAN)**.

Il est de 1.72/100 000 habitants. Ce taux est trois fois supérieur par rapport à l'incidence en Algérie qui est de 0.55/ 100000 habitants selon l'enquête nationale LLC 2015. **(Revue algérienne d'hématologie 2015)**.

Nos résultats corroborent cette étude pour la prédominance masculine.

Nous avons enregistré que l'incidence de LLC plus élevée chez le sexe masculin 1.53/100 000 habitants ce qui concorde avec les données de l'étude nationale qui révèle une incidence de 0.74 /100 000 habitants chez l'homme et de 0.36 / 100 000/hbts chez la femme. Ce taux est inférieure à l'incidence standardisée sur la population mondiale estimée à 4,4/100000 habitants chez l'homme et 2,2 /100000 habitants pour la femme **(<http://www.info.Cancer> 2022)**.

Le taux d'incidence de LLC est légèrement inférieur par rapport au myélome multiple qui été 1.77/100000 habitants (selon les résultats de l'étude de nos collègues LIAZID et MEHTAR TANI 2017-2022).

Concernant l'origine géographique des patients : les régions de recrutement les plus importantes restent Tlemcen chef-lieu, suivi par Maghnia et Ghazaout ; ces daïras présentent une forte densité des habitants et aussi ce sont des régions industrielles par excellence.

D'après nos résultats, les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique ont une prédominance masculine avec 66%, et un sexe ratio de 2 ; superposable aux données de l'enquête nationale de la LLC présentées lors du congrès maghrébin d'hématologie en 2023 estimé à 2. Et rejoignant celles de la littérature avec un sexe ratio ≥ 2 dans plusieurs études **(Yamamoto et Goodman, 2008)**. Donc la maladie est plus fréquente chez l'homme que chez la femme, et à titre comparatif, plusieurs études transversales observationnelles réalisées en

France ont montré qu'il existe une forte prédominance masculine avec 56,5 % des cas observés chez l'homme (**Jacque, & Leblond, 2019**).

L'âge moyen de notre population au diagnostic est de 69 ans ; proche des données de l'étude nationale de l'ordre de 67,2 ans. L'âge moyen de notre population est inférieur à celui rapporté dans les grandes séries de la littérature (72 ans aux USA et 72 en Europe). (**Yamamoto et Goodman, 2008**). Ceci est probablement dû à l'architecture démographique de notre population.

La LLC est la plus représentative des leucémies chez les patients dont l'âge varie entre 58 et 90 ans avec une fréquence de 81%.

Durant la période 2019 à 2021 il y a une augmentation des nombres des cas diagnostiqués ce coïncidant avec l'épidémie Covid-19 où des hémogrammes étaient réalisés de façon systématique devant toute symptomatologie pulmonaire révélant une lymphocytose d'où leur orientation au service d'hématologie.

Pour la profession la majorité des patients ne l'ont pas précisée ; Concernant les professions déclarées tels que l'agriculture, maçonnerie, peintre les exposant aux toxiques chimiques comme la soudure ont été rapportés (**Hagmar et al, 1995**). Dans la profession fonctionnaire nous avons regroupés les enseignants, les militaires et les agents de service ou de sécurité qui à priori n'ont pas d'exposition particulière à un toxique.

Dans notre étude des comorbidités, l'hypertension artérielle et le diabète sont les plus répondus chez les patients atteints de LLC. Une étude française démontre l'augmentation des antécédents médicaux (diabète, HTA) chez les patients atteints de LLC à de l'ordre de 70% et environ 5% ont exprimé des formes dites "familiales" de la maladie (**Kessouf, 2018**). Ces résultats sont proches de ceux de notre étude qui comprennent 87% des patients présentant des antécédents. Cette augmentation d'antécédents s'explique par le fait que la LLC est une maladie des seniors, de ce fait ces patients sont plus susceptibles de les faire. (**kessouf, 2018**). La LLC n'est pas une maladie héréditaire car dans la très grande majorité des cas, elle survient chez une personne sans qu'aucun membre de sa famille n'est auparavant été touché et sans que ses enfants présentent de risque spécifique d'être eux-mêmes un jour atteints. Il se trouve que ces formes dites familiales sont liées à une sensibilité génétique en fonction de l'origine ethnique (**Troussard et al, 2015**).

Dans notre étude, le facteur héréditaire n'a pas d'effet sur la leucémie lymphoïde chronique. La présence de cancers familiaux dans cet échantillon de patients est de (17%), concerne principalement des liens de premier degré (jumeaux, parents, enfants ou frères et sœurs).

Un fait important à noter ; concernant les hémopathies familiales relevées : toutes concernent des LLC 11%.

Le taux de consanguinité dans notre population 31% il est inférieure à la valeur national 38.90% (**Forem, 2007**).

La consanguinité ne peut être incriminée comme facteur de risque pour la LLC.

La majorité des cas ont un groupe sanguin A soit 40%, suivi par le groupe O soit 35%. Notre population à un rhésus positive.

A partir des résultats de diagnostic nous avons trouvé que la majorité des patients ne présentent pas des signes généraux ; que les patients découvrent la maladie fortuitement lors d'un bilan standard FNS soit dans plus de un quart des cas (26%), et 22% ont des syndromes tumoraux dont les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes 41% suivi par les adénopathies inguinales et la splénomégalie ; nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature qui confirment que les patients sont souvent asymptomatiques au début; puis la survenue insidieuse de symptômes non spécifiques (par exemple ; fatigue, asthénie, anorexie, amaigrissement, fièvre et/ou des sudations nocturnes qui peut motiver une consultation). Plus de 50% des patients ont des adénopathies qui peuvent être localisées (les ganglions cervicaux sont les plus souvent touchés) ou généralisées. Une splénomégalie et une hépatomégalie sont moins fréquentes que les adénopathies (**sfh.hematologie.net**).

La baisse du taux d'hémoglobine se manifeste par un syndrome anémique cela est dit aussi par les auteurs (**Genevieve et al, 2014**).

Pendant la phase de traitement, nous avons enregistré des cas d'infection estimés à 22% et la majorité des infections étant des infections pulmonaires 41%.

Tous les patients ont bénéficié en plus de l'hémogramme et du frottis sanguin, d'une étude par cytométrie en flux, ce qui assure un diagnostic de certitude de cette affection.

Une hyperleucocytose a été observée chez 68% des patients avec une hyperlymphocytose (29% des cas), ce qui nous oriente vers une LLC selon la classification de

l'OMS (2008), qui définit la leucémie lymphoïde chronique par une hyperlymphocytose sanguine persistante. Nos résultats ne sont pas semblables à celle d'une étude à Bejaia, qui a montré que 100% des patients présentent un taux de lymphocytes $>5000/\text{mm}^3$ ainsi qu'un taux de GB supérieur à $10\text{mille}/\text{mm}^3$ (**Bouide ghanghen et Teghbit, 2018**).

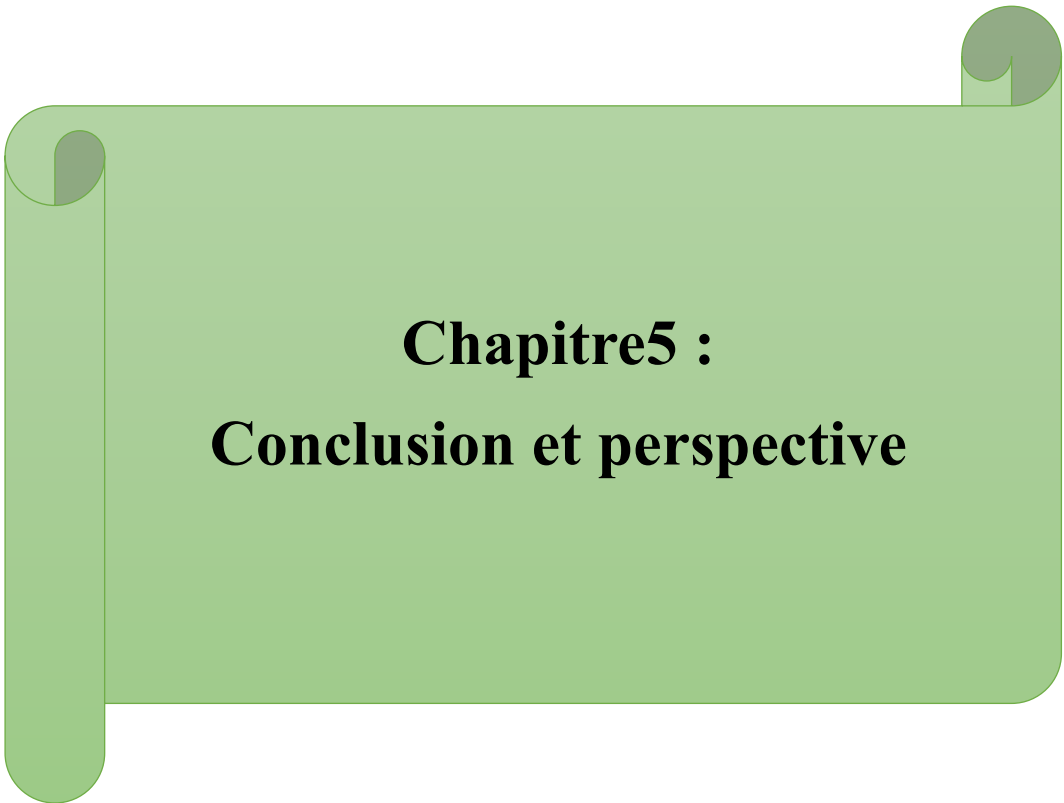
Nous notons une cytologie atypique chez 5 patients (5/57) soit une fréquence de 9%, et 91% ont une cytologie typique. Et la majorité des cas 87% avaient une cytologie typique. Le score de Matutes ≥ 4 chez 82,7%. Ces résultats restent légèrement inférieurs aux données de l'enquête nationale et tunisienne 2023 avec un score de matutes ≥ 4 chez 94% et 93% respectivement ; ainsi que les données internationales ou le taux des LLC atypique avec un matutes $=3$ ne dépasse pas les 6% (**Troussard et al, 2015**).

Nos résultats révèlent une stratification selon les stades pronostiques de binet avec un recrutement dans la moitié des cas de stades A (57%) et 26% dans le stade B et 17% de stade C. Cet état est cohérent les LLC recrutées en occident qui sont représentées dans près de la moitié des cas par des stades A. (**Dohner et al, 2000**). Cela s'explique par la détection précoce de la majorité des patients a cours de cette période d'étude (2018-2023) en raison de l'épidémie Covid-19, car les patients effectuaient un bilan sanguin contrairement aux années précédentes où la majorité des patients étaient à un stade avancé de la maladie. Concernant les données évolutives de la maladie ; la LLC est connue sous le nom de maladie des tiers ou un tiers des patients ne sera jamais traité, un tiers des patients est traité d'emblée au diagnostic alors qu'un tiers des patients évoluera vers une forme de maladie active et nécessitera la mise en route d'un traitement spécifique. (**Véronique le blond, 2018**)

Le traitement d'une LLC prend en considération le stade de la maladie, l'âge, l'état de santé global des patients. Il existe deux types de traitement un traitement symptomatique qui est désigné aux patients de stade A, B non actifs de BINET et un traitement de fond pour le stade A, B actifs et les stades C de BINET. On administre un traitement symptomatique pour maîtriser les complications de la LLC. Ce traitement peut comporter des antibiotiques pour prévenir ou combattre les infections, la leucaphérèse pour enlever beaucoup de globules blancs du sang, alors qu'un traitement spécifique à base d'immunochimiothérapie ou d'inhibiteur de thyrosine kinase de bruton reste les traitements de choix dans la prise en charge de la LLC en fonction du risque IPICLL. (**International CLL-IPI working group**)

Dans notre série parmi tous les patients traités en première intention ont bénéficié d'une immunochimiothérapie les protocoles les plus utilisés sont (R-BENDA et R-CHLORA) représentent respectivement 43 et 18% des traitement en raison de leurs disponibilités.

Alors que les thérapies ciblées n'ont concerné qu'une minorité de patients en rechutes ou réfractaires primaires en raison du cout exorbitants de ses molécules limitant leur utilisation en première intention conformément aux recommandations internationales. (**Guide lines ESMO2021**).



Chapitre5 :
Conclusion et perspective

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne dont le pronostic est évalué par une étude cytogénétique ciblée ; La LLC est une maladie très hétérogène sur le plan clinique, pronostique et moléculaire. Malgré le fait que la LLC soit encore aujourd'hui une maladie incurable.

Dans notre étude, Nous avons réalisé une analyse des données épidémiologiques et clinic-biologiques de 81 patients qui ont été diagnostiqués avec une LLC au cours de la période allant de 2018 à 2023.

Nos résultats nous montrent qu'ils correspondent à des études mondiales et de littérature. Ceci est confirmé par le fait que la leucémie lymphoïde chronique est toujours classée au deuxième rang après le myélome multiple. Aussi bien la moyenne d'âge trouvée pour cette LLC est de 69 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio égale à 2). La majorité des patients (87%) présentent des antécédents médicaux, avec la présence du diabète et de HTA supposés être comme maladies associées.

Concernant le groupage, le degré de consanguinité et la profession ; nous ne pouvons pas faire circuler les résultats à l'ensemble de l'échantillon parce que nous n'avons pas obtenu les informations de tous les patients. Mais nous avons obtenu les résultats approximatifs que les personnes avec le groupe A+ sont les plus infectées par cette maladie. Ainsi, la consanguinité ne pose pas de risque car la majorité d'entre eux n'ont pas de lien. Les personnes exposées aux produits chimiques augmentent également leur risque de LLC. Ainsi que dans notre étude, le facteur héréditaire n'a pas d'effet sur la leucémie lymphoïde chronique.

En ce qui concerne les symptômes de la maladie, nous les trouvons absents dans la majorité des patients, ce qui rend difficile le diagnostic. Les patients détectent la maladie fortuite ou quand ils ont des syndromes de tumoraux.

L'analyse des bilans biologiques montre que le taux des lymphocytes est le plus expressif et cela chez tous les patients et au niveau des différents stades de la LLC, alors que les globules blancs et les plaquettes représentent un taux normal dans les premiers stades de la maladie, ce taux diminue au fur et à mesure que la maladie évolue ce qui conduit à une anémie et thrombopénie.

La maladie avancée s'associe à un degré élevé de morbidité et de mortalité ; surtout par l'infection. Le problème majeure de la LLC est que cette dernière affaiblit le système

immunitaire même si elle cause une augmentation des lymphocytes matures en nombre. Cette augmentation ne figure pas au niveau fonctionnel donc c'est une augmentation clonale en nombre mais pas en fonction.

Pour le choix du traitement dépend du stade de la maladie, des comorbidités associées (fit / unfit) et du statut cytogénétique.

Perspectives :

- ❖ Sensibiliser la population à faire un check up annuel afin de détecter la maladie dans les stades les plus précoces
- ❖ La meilleure connaissance par le personnel soignant de l'hétérogénéité clinique, biologique, pronostique et évolutive de la maladie afin de stratifier les patients et de proposer des stratégies thérapeutiques adaptées à l'air de la « **chemo-free** ».
- ❖ Néanmoins, il existe des défis tels que la rareté des laboratoires spécialisés de cytogénétiques et de biologie moléculaire, le coût élevé des thérapies ciblées, la durée prolongée entravant la compliance des patients responsable d'échec thérapeutique. D'où l'intérêt dans les perspectives futures de développer la recherche cytogénétique et moléculaire dans nos laboratoires d'analyses afin d'identifier les formes de haut risque précocement afin d'améliorer la prise en charge de ses patients.

Références bibliographiques

- 1) American Cancer Society. Lifetime risk of developing or dying from cancer. Updated January 13, 2020.
- 2) Aouar Metri Ammaria, Sidi-Yakhlef Adel, Biémont Christaïan, Saïdi Mohamed, Chaïf Okacha, Ouraghi Sid Ahmed., 2012. A genetic study of nine populations from the region of Tlemcen in Western Algeria: a comparative analysis on the Mediterranean scale. *Anthropological Science* ; 120, 209-216. <http://doi.org/10.1537/ase.120618>
- 3) Aurrant, T. et al. 2012 SFH Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Hématologie* 19, 4–9 (2013).
- 4) BENDJEBLA Z., 2004-Anatomie et physiologie du sang, 2-4p.
- 5) Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, Vaugier G, Potron G, Thomas M, Tchernia G, Jacquilat C, Boivin P, Lesty C, Duault M T, Monconduit M, Bellabes S, Gremy F. (1981). A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*, 48 (1) : p198-206.
- 6) Bilan de la région ouest année 2022 -observatoire régional de la santé ORAN).
- 7) Bouazza Hayet, 2020. Caractérisation et anthropo-génétique de la population endogame du littoral de Honaine (Nord-ouest Algérien) par le polymorphisme des marqueurs de morbidité(Cancers). Etude comparative à l'échelle méditerranéenne. P55,72.
- 8) Boulwood J. Ataxia telangiect asiagene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol* 2001 ; 54 : 512-516.
- 9) Bouide ghaghen. Sabrina, Teghbit. Lydia. (2018). Aspect épidémiologique des Leucémies Lymphoïdes Chroniques à Bejaïa. Thèse Doctorat. 88 pages.
- 10) Chauzeix J. (2018). Impact des anomalies moléculaires dans l'histoire naturelle de la leucémie lymphoïde chronique. Thèse de Médecine 309 pages. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02405662>
- 11) Dali. N et al. (2015). Approche épidémiologique de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) en Algérie. Travail coopératif et multicentrique sur 1210 cas (2009-2013). XII^{ème} congrès Maghrébin d'Hématologie. Tunisie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 12) Dohner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Krober A, Bullinger L, Dohner K, Bentz M, Lichter P. (2000). Genomic Aberrations and survival in chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 343: p1910-1916.
- 13) Forem (Fondation nationale pour la promotion de la santé et le développement de la recherche), 2007.
- 14) Genevieve F, Galois AC, Mercier-Bataille D, et al. Revue microscopique du frottis sanguine : Propositions du Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC). *Feuil Biol* 2014;317:7-16.. Imbert M, Wagner-Ballon O. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES : Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS - AVRIL 2015 - N°471//83.
- 15) Gisselbrecht, S. (2022). M / S : médecine sciences Oncogènes et leucémies : historique et perspectives Oncogenes in leukemia: historical background and therapeutic Oncogènes et leucémies
- 16) Goldin, L. R., Björkholm, M., Kristinsson, S. Y., Turesson, I., & Landgren, O. (2009). Elevated risk of chronic lymphocytic leukemia and other indolent non-Hodgkin's lymphomas among relatives of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica*, 94(5), 647–653
- 17) Hallek, M. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 131, 2745–2760 (2018)
- 18) Hagmar Lars, Zoli Mikoczy, Hans Welinder.(1995). Cancer incidence in Swedish sterilant workers exposed to ethylene oxide. *Occupational and Environmental Medicine*, 52:154-156.
- 19) Herteau A. Hémopathies malignes et exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet en population générale adulte : proposition d'un protocole pour l'étude HEMO-UV. 2020.
- 20) Id, H. A. L. (2021). Études de l'impact des anomalies génétiques dans l'initiation, l'évolution et la résistance au traitement dans la leucémie lymphoïde chronique : exemple de la mutation d'IKZF3 p. L162R et des anomalies de TP53 Grégory Lazarian To cite this versi.

- 21) Institut Curie « Cancers du sang : les leucémies » 26/01/2019. Disponible sur le site de l'Institut Curie. Dernier accès le 19/02/2019
- 22) Jacque, N., & Leblond, V. (2019). La leucémie lymphoïde chronique : mise au point
Chronic lymphocytic leukemia. *La Presse Médicale*, 48(7–8), 807–815.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498219303094>.
- 23) Kikushige Y, Miyamoto T, Akashi K. (2010). Hematopoietic stem cells are primarily involved in pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *RinshoKetsueki the Japanese journal of clinical hematology*, 51(8): p679-684.
- 24) Kassouf .ellie (2018). Chronic lymphoid leukemia. *Research to life: Centre hospitalier d'université de Montréal CHUM* .59-70p
- 25) Law PJ, Houston RS. (2019). Genetic predisposition to chronic lymphocytic leukemia. *HemaSphere Educational Update in hematology Book*, 3 (S2) : p37-39
- 26) Leporrier, M. (2008). Leucémie lymphoïde chronique. *Revue Du Praticien*, 58(17), 1861–1867.
- 27) Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Marco JG, Houlihan A, Que TH, Catovsky D. (1994). The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia*, 8(10): p1640–1645.
- 28) Matutes E, Polliack A. (2000). Morphological and immunophenotypic features of chronic lymphocytic leukemia. *Rev Clin ExpHematol*, 4: p22-47.
- 29) Montserrat E, Sanchez-Bisono J, Vinolas N, Rozman C. (1986). Lymphocyte doubling time in chronic lymphocytic leukemia: analysis of it's prognostic significance. *Br J Haematol*, 62 : p567-575.
- 30) Montillo. M, Hamblin. T, Hallek. M, Montserrat. E, Morra. E. (2005). Chronic lymphocytic leukemia: novel prognostic factors and their relevance for risk-adapted therapeutic strategies. *Haematologica*; 90(3): 391-399.
- 31) Nguyen-Khac F, Borie C, Callet-Bauchu E, Eclache V, Strutski S. (2016). Place de la cytogénétique dans la prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique : actualisation du groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *F. Ann Biol Clin*, 74 (5) : p561-567.

- 32) Rai KR, Sawitsky A, Crokite G, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. (1975). Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 46 : p219-234.
- 33) Rebora P, Lee M, Czene K, Valsecchi MG, Reilly M. (2012). High risks of familial CLL for specific relatives : signposts for genetic discovery? *Leukemia*, 26(11) : p2419-2421.
- 34) Rossi, D., Spina, V. & Gaidano, G. Biology and treatment of Richter syndrome. *Blood* 131, 2761–2772 (2018).
- 35) Rushton L, Schnatter AR, Tang G, Glass DC. (2014). Acute myeloid and chronic lymphoid leukaemias and exposure to low-level benzene among petroleum workers. *Br J Cancer* ; 110(3) : p783- 787.
- 36) Travade P, Tournilhac O et Dighiero G. Leucémie lymphoïde chronique. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie*, 13-013-B-20, 2000, 12 p.
- 37) Troussard.X, Cornet.E, Maynadié .M, Monnereau.A.(2015). Etude rétrospective sur 5005 cas de leucémie lymphoïde chronique et lymphome lymphocytaire .Partie 2 – Hémopathies malignes .43-49p.
- 38) Véronique Leblond(2015).La leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenstrom : Collection FMC de la revue *Hématologie*. Editeur : john libbey eurotext .160 pages.
- 39) Xavier B. (2008). Conception et intégration d'un système d'information dédiée à l'analyse et à la gestion des séquences réarrangées des récepteurs d'antigènes au sein d'IMGP : application a la leucémie lymphoïde chronique. *Bioinformatique*. Université Montpellier 1 école doctorale sciences chimiques et biologiques pour la santé. 49 pages.
- 40) Yamamoto JF, Goodman MT.(2008). Patterns of leukemia incidence in the United State by subtype and demographic characteristics, 1997-2002. *Cancer Control*, 19: p379.
- 41) Bilan de la région ouest année 2022-observatoire régional de la santé Oran.
- 42) Organisation mondiale de la Santé 2 février 2022 (OMS)
- 43) Revue algérienne d'hématologie 2015.

- 44) International CLL-IPI Working group
- 45) Cours Dr.Houti de LLC -hématologie-
- 46) <https://www.larousse.fr/encyclopedie>
- 47) <https://www.sysmex.fr/academie>
- 48) <https://sfh.hematologie.net/sites/sfh.hematologie.net/files/medias/documents/leucemie-lymphode-chronique-llc.pdf>
- 49) SFH.Hématologique.net
- 50) Info. Cancer 2022.
- 51) Guide lines ESMO2021.
- 52) www.sillc-asso.org Association de soutien et d'information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et à la maladie de Waldenström (SILLC).
- 53) <https://www.researchgate.net>
- 54) <http://campus.cerimes.fr>
- 55) www.nutrixéal.fr
- 56) <https://nutrixéal-info.b-cdn.net>
- 57) <https://www.e-cancer.fr>
- 58) https://www.arcagy.org/infocancer/uploads/images/450_leucemie-lymphoide-chronique-en-meb-2185799.jpg

Date de l'enquête :

• **Nom :**

Prénom :

• **Age :**

• **Sexe :**

Homme

Femme

• **Date et lieu de naissance :**

• **Adresse actuelle :**

• **Groupe sanguin :**

• **Vous êtes :**

Patient(e)

Parent(s) d'un enfant malade

• **Poids (Kg) :**

• **Taille (Cm) :**

• **Situation matrimoniale :**

Célibataire

Mariée

Veuve

Divorcée

• **Mariage consanguin :**

Oui

Non

• **Niveau d'instruction :**

Analphabète

Primaire

Moyen

Secondaire

Supérieure

• **Vous êtes :**

Tabagisme

Alcoolisme

• **Avez-vous déjà eu un des problèmes suivants :**

Problèmes de foie

Problèmes de tension artérielle

Diabète

Maladies neurologiques

Autres

• **Quelles ont été les circonstances de découverte de votre cancer hématologique ?**

Bilan sanguin systématique

Amaigrissement, fièvre ou sueurs nocturnes profuses

Adénopathie (ganglion) ou splénomégalie (grosse rate)

Douleur osseuse

• **Au moment de la proposition du traitement :**

C'était un premier cancer

C'était une récurrence du premier cancer (second cancer ayant même localisation que le premier)

C'était une localisation secondaire du premier cancer (localisation différente de celle du premier cancer)

C'était au cours du traitement du cancer

• **Est-ce qu'un membre de votre famille (y compris la famille élargie) a ou a déjà eu la leucémie, un lymphome ou autre cancer ?**

Oui

Non

Si oui, précisez le lien avec cette personne, le type de cancer et l'âge auquel le diagnostic a été reçu :

- **Savez-vous quel était le stade de votre cancer au moment du diagnostic ?**

Pour les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) :

- Stade A.
- Stade B.
- Stade C.

- **Veillez préciser si les traitements pour votre cancer hématologique sont en cours ou terminés :**

Traitement	Radiothérapie	Chimiothérapie
Immunothérapie	Thérapie ciblée	Autre
Actuellement en cours		
Terminé depuis moins d'un an		
Terminé depuis 1 à 2 ans		
Terminé depuis 2 à 5 ans		
Terminé depuis plus de 5 ans		
Non concernée par le traitement		

- **Est-ce qu'une complication (biologique – anémie, baisse des globules blancs ou des plaquettes - neurologique, cardiovasculaire, digestive, cutanée ou autre) a entraîné une modification de votre traitement ?**

- Non
- Oui »

Si Oui, veuillez préciser de quelle complication il s'agit.

Thérapie
Complication

Cardiovasculaire	Digestive	Biologique Cutanée	Neurologique Autre
Chimiothérapie			
Immunothérapie			
Thérapie ciblée			
Thérapie Modification de traitement			
Changement de thérapie	Autre	Réduction de la dose	Arrêt du traitement
Chimiothérapie			
Immunothérapie			
Thérapie ciblée			

• **Actuellement, comment jugez-vous votre état général de santé ?**

- Très bon
- Bon
- Assez bon
- Mauvais
- Très mauvais

• **Actuellement, êtes-vous toujours suivie régulièrement pour votre cancer ?**

- Oui
- Non

Si Oui : Au cours des 12 derniers mois, combien de fois avez-vous consulté : Votre oncologue ?fois

• **Avez-vous modifié votre régime alimentaire depuis le diagnostic de votre cancer ?**

- Oui
- Non

Consentement éclairé :

J'accepte librement sans aucune contrainte d'être prélevé pour des fins d'études. En foi de quoi, j'appose librement ma signature sur le présent document d'enquête. Formulaire de consentement éclairé aux participants (malade ou non) Je soussigné.....code.....Sexe.....Age.....

Atteint de la pathologie

Après avoir pris connaissance des objectifs et des méthodologies relatifs au projet intitulés : « Caractérisation génétique et anthropogénique de la population de l'Ouest Algérien par marqueurs sanguins, consanguinité et morbidité » Sous la responsabilité du Mme AOUAR METRI A, Professeur à l'Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen et Responsable de l'équipe génétique des populations humaines Environnement et santé (GDPES), accepte de contribuer, à savoir : -Donner des échantillons sanguins pour analyse. - Répondre au questionnaire préétabli proposé par les chercheurs GDP H.

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو فحص التوصيف الوبائي لسرطان الدم الليمفاوي المزمن في سكان تلمسان. أجرينا دراسة بأثر رجعي على 81 حالة خلال الفترة 2018-2023 على مستوى قسم أمراض الدم مركز مكافحة السرطان -شتوان- تلمسان. تظهر النتائج الوبائية لدراستنا أن سرطان الدم الليمفاوي المزمن له هيمنة الذكور 66% بنسبة جنس 2. ويبلغ معدل الإصابة 1,72 لكل 100000 نسمة. كان متوسط عمر المرضى 69 عامًا. الفئة العمرية الأكثر تضررًا من سرطان الدم الليمفاوي المزمن هي 70-79 عامًا. تكرار زواج الأقارب هو 31%، وهو قابل للمقارنة مع عامة السكان لذلك لا يمثل عامل خطر لهذا المرض.

CLL هو مرض غير متجانس للغاية من الناحية السريرية والتنشيطية والجزيئية. على الرغم من حقيقة أن CLL لا يزال مرضًا عضالًا.

الكلمات المفتاحية: المجمع السكاني تلمسان، سرطان الدم الليمفاوي المزمن، لحوادث، السمات الوبائية، التوصيف.

Epidemiological characterization of the Tlemcen population by chronic lymphocytic leukemia 2018-2023.

Summary:

The objective of this study is to examine the epidemiological characterization of chronic lymphocytic leukemia in the Tlemcen population. We conducted a retrospective study of 81 cases during the period 2018 – 2023 at the level of the hematology department CLCC Chetouan -Tlemcen. The epidemiological results of our study show that CLL has a male predominance 66% with a sex ratio of 2. The incidence rate is 1.72 per 100,000 inhabitants. The average age of patients was 69 years. The age group most affected by CLL is 70-79 years. The frequency of inbreeding is 31%, it is comparable to that of the general population so does not represent a risk factor for CLL.

CLL is a very heterogeneous disease in clinical, prognostic and molecular terms. Despite the fact that CLL is still an incurable disease.

Keywords: Tlemcen population, Chronic Lymphoid Leukemia, incidence, epidemiological profile, characterization.

Caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par la leucémie lymphoïde chronique 2018-2023.

Résumé :

L'objectif de cette étude consiste à examiner la caractérisation épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique de la population de Tlemcen. Nous avons mené une étude pro- rétrospective sur 81 cas durant la période allant de 2018 – 2023 au niveau du service d'hématologie CLCC Chetouan - Tlemcen. Les résultats épidémiologiques de notre étude montrent que la LLC à une prédominance masculine 66% avec un sexe ratio de 2. Le taux d'incidence est de 1.72 pour 100 000 habitants. L'âge moyen des patients était de 69 ans. La tranche d'âge la plus touché par la LLC est de 70 à 79ans. La fréquence de la consanguinité est de 31%, elle est comparable à celle de la population générale donc ne représente pas un facteur de risque pour la LLC.

La LLC est une maladie très hétérogène sur le plan clinique, pronostique et moléculaire. Malgré le fait que la LLC soit encore aujourd'hui une maladie incurable.

Mots clés : population de Tlemcen, Leucémie Lymphoïde Chronique, incidence, profilé épidémiologique, caractérisation.