

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الجيلالي بونعامة - خميس مليانة

Université Djilali BOUNAAMA de Khemis-Miliana

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre

Département des Sciences Biologiques



Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité: Physiologie Cellulaire et Physiopathologie

Étude épidémiologique des leucémies lymphoblastiques dans la région de Blida

Présenté par :

Melle GUETNI Choubaila.

Melle SAHRAOUI Asma.

Soutenu le : 14 /07 /2019

Devant le jury:

Président: Mr. SAIFI

(MAA) UDB_KM

Examineur: Mr. CHAOUAD B

(MAA) UDB_KM

Examinatrice: Mme. BENKHEROUF.A

(MAA) UDB_KM

Promoteur : Mr. BOUSSOUBEL A.EK

(MAA) UDB_KM

Co-Promoteur: Mr. BELOUNES. K

Docteur Spécialiste en Hématologie

Promotion : 2018/2019

A nos patients

Pour votre innocence, votre courage, vous restez à jamais ancrés dans nos cœurs et nos mémoires, sachez que tant qu'il ya la vie le combat n'est jamais fini et l'espoir est toujours permis.

A tous qui souffrent de leucémie puisse ce travail contribue aux voies et moyens l'apaisement de vos maux.

REMERCIEMENTS

Au nom de dieu clément et miséricordieux le plus grand merci lui revient de nous avoir aidés tout au long de nos études, et de nous avoir aidés à réaliser ce travail.

Nous tenons à exprimer notre respectueux remerciement aux membres de jury que nous fait en acceptant de juger ce travail en tant que président de Jury **Mr SAIFI**, nous tiens à vous témoigner tous les remerciements ainsi que nous profond respect.

Merci à **Mr CHAOUAD** et **Mme BENKHEROUF** d'avoir accepté d'examiner notre modeste travail.

Permettez-nous **Mr BOUSSOUBEL** d'exprimer nos profonds remerciements pour l'aide compétente que vous nous avez apporté, pour votre encouragement, pour vos conseils et la confiance que vous nous avez fait. Nous sommes vraiment impressionnés par votre gentillesse, bonne humeur, disponibilité et par un ensemble de qualités dont l'espace ne nous suffirait pas pour les citer toutes. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération et nos sincères remerciements d'avoir accepté de nous encadrées.

Nous remercions **Dr : BELLOUNES** pour l'attention que vous portez à cette mémoire, d'avoir accepté sans nous connaître de nous aider et de nous accorder de votre temps. Merci d'avoir fait partager votre expérience. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance, de notre haute considération

Notre chef d'option et notre enseignants qui ont contribué à notre formation durant ces deux dernières années.

Merci à tous les travailleurs du **C.A.C de BLIDA**, surtout les techniciens supérieurs dans le laboratoire d'hématologie.

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

Dédicaces

Je voudrais tout d'abord, remercier dieu de m'avoir donnée le courage pour accomplir ce modeste travail.

A Mon très cher père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A Ma très chère mère tu as fait qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie, et leurs études, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A Mes adorables deux frères :

Walid et Wael vous êtes les frères idéals pour moi, qui m'ont accompagné dans chaque étape de ma vie. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Merci d'être toujours là à mes côtés.

Choubaila

Dédicaces

Je voudrais tout d'abord, remercier dieu de m'avoir donnée le courage pour accomplir ce modeste travail.

A Mon très cher père, aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, et le respect que j'ai pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

A Ma très chère mère tu as fait qu'une mère puisse faire pour que ces enfants suivent le bon chemin dans leur vie, et leurs études, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour.

A Mes adorables sœurs et frère :

Dalila, Mimi, Sanaa, Imen et Abdel-Fateh vous êtes les sœurs idéales pour moi sans oublier mon frère Fateh , qui m'ont accompagné dans chaque étape de ma vie. Sans vous ma vie n'aurait pas eu le même goût. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais. Merci d'être toujours là à mes côtés.

Asma

RESUME

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés en premier lieu à la méthode de diagnostic des leucémies lymphoïdes chroniques dans une clinique d'hématologie. Un suivi sur questionnaire était appliqué sur un échantillon total de 115 malades. Le test de fiabilité a révélé qu'il était sensible à 60 % et spécifique à 100 %. Tous les indices calculés révèlent le test de dépistage était efficace.

La moyenne d'âge trouvée pour cette LLC est de 71 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio égale à 1,22). La majorité des patients (73,33%) présentent des antécédents médicaux, avec la présence du diabète et de HTA supposés être comme maladies associées. Cette étude a révélé que les patients les plus touchés sont de la région de Blida avec un recrutement de 10 cas par an. La situation familiale n'a pas d'impact sur la pathologie, mais elle a une immense importance en matière de soutien moral pour ces patients.

L'analyse des bilans biologiques montre que le taux des lymphocytes est le plus expressif et cela chez tous les patients et pour les différents stades de la LLC, alors que les globules rouges et les plaquettes représentent un taux normal dans les premiers stades de la maladie, ce taux diminue au fur et à mesure que la maladie évolue ce qui conduit à une anémie et thrombopénie. Cette étude estime que l'immunophénotypage est incontournable dans le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Le lien établi entre les différents paramètres anthropométriques et biochimiques des patients atteints de LLC montre qu'il y'a une sorte de dimorphisme dans le comportement de ces paramètres. Il se trouve que l'âge a une influence sur le taux d'hémoglobine des patients masculins, plus les leucémiques hommes avancent dans l'âge et plus le taux d'hémoglobine diminue.

Mots clés : Leucémie lymphoïde Chronique, Test de dépistage, Epidémiologie.

ABSTRACT:

In our study, we focused on the method of diagnosing chronic lymphoid leukemia in a hematology clinic. A questionnaire follow-up was applied to a total sample of 115 patients. The reliability test revealed that it was 60% sensitive and 100% specific. All the calculated indices reveal the screening test was effective.

The average age found for this LLC is 71 years with a male predominance (sex ratio equal to 1.22). The majority of patients (73.33%) have a medical history, with the presence of diabetes and hypertension thought to be associated diseases. This study revealed that the most affected patients are from the Blida region with a recruitment of 10 cases per year. The family situation has no impact on the pathology, but it has immense importance in terms of moral support for these patients.

The analysis of the biological tests shows that the rate of the lymphocytes is the most expressive and that in all the patients and for the various stages of the CLL, whereas the red blood cells and the platelets represent a normal rate in the first stages of the disease this rate decreases as the disease progresses leading to anemia and thrombocytopenia. This study considers that immunophenotyping is essential in the diagnosis of chronic lymphocytic leukemia (CLL).

The link established between the different anthropometric and biochemical parameters of CLL patients shows that there is a kind of dimorphism in the behavior of these parameters. Age has had an influence on the hemoglobin levels of male patients, the more the leukemic men progress in age, the lower the hemoglobin level.

Key words: Chronic lymphoid leukemia, Screening test, Epidemiology.

ملخص :

في دراستنا ، ركزنا على طريقة تشخيص سرطان الدم الليمفاوي المزمن في عيادة أمراض الدم. تم تطبيق متابعة الاستبيان على عينة إجمالية من 115 مريضا. وكشف اختبار المصادقية أنه كان 60 % حساسة و 100 % محددة. جميع المؤشرات المحسوبة تكشف أن اختبار الفحص كان فعالا.

متوسط العمر لدى مرضى سرطان الدم الليمفاوي المزمن هو 71 سنة مع الغلبة للذكور (بنسبة 1,22). غالبية المرضى (73.33 %) لديهم تاريخ طبي ، مع وجود مرض السكري وارتفاع ضغط الدم ويعتقد أنها أمراض مرتبطة به. كشفت هذه الدراسة أن أكثر المرضى تضررا هم من منطقة البلدية 10 حالات سنويا. لا يؤثر الوضع العائلي على المرض في حد ذاته ، لكن له أهمية كبيرة من حيث الدعم المعنوي لهؤلاء المرضى.

يظهر التحليل البيولوجي أن معدل الخلايا الليمفاوية هو الأكثر تعبيراً لدى جميع المرضى و في مختلف المراحل. في حين أن خلايا الدم الحمراء والصفائح الدموية تمثل معدل طبيعي في المراحل الأولى من المرض

ينخفض هذا المعدل تدريجياً مع تطور المرض مما يؤدي إلى فقر الدم ونقص الصفائح. تعتبر هذه الدراسة أن النمط المناعي ضروري في تشخيص سرطان الدم الليمفاوي المزمن.

الصلة التي أنشئت بين مختلف المعلمات الأنتروبومترية والكيمياء الحيوية للمرضى الذين يعانون من سرطان الدم الليمفاوي تدل على أن هناك نوع من ازدواج الشكل في سلوك هذه المعلمات. اتضح أن للعمر تأثير على معدل الهيموجلوبين لدى المرضى سرطان الدم الليمفاوي المزمن (من الجنس الذكري)، كلما تقدم مرضى سرطان الدم الليمفاوي المزمن سرطان في العمر كلما قل معدل الهيموجلوبين.

Liste des tableaux :

N°	désignation	Page
01.	La population des cellules sanguines.....	04
02.	Comparaison entre l'incidence des leucémies lymphoblastiques en France et en Algérie selon les résultats de registres de cancers.....	10
03.	Caractéristique biologique des LAL et LLC selon l'hémogramme.....	15
04.	Caractéristique biologique des LAL et LLC selon l'immunophénotypage.....	16
05.	Caractéristique biologique des LAL et LLC selon frottis sanguin.....	17
06.	Résumé des performances intrinsèques du test de dépistage.....	20
07.	Matériels utilisés pour les analyses des leucémies lymphoïdes.....	21
08.	Différents types de prélèvements.....	22
09.	Tableau de contingences des paramètres intrinsèques du test.....	28

Listes des figures

N°	désignation	Page
01.	Les différents compartiments de la moelle osseuse hématopoïétique.....	05
02.	La réalisation du frottis sanguin.....	23
03.	Coloration MGG d'un frottis sanguin.....	24
04.	Détermination de hiérarchie des populations cellulaires.....	27
05.	Détermination des zones négatives.....	27
06.	Détermination des zones positives.....	27
07.	Répartition des patients selon le sexe.....	29
08.	Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'âge.....	30
09.	Répartition des patients selon la situation familiale et de sexe.....	30
10.	Répartition des patients selon l'antécédent.....	31
11.	Recrutement annuel des patients atteints de LLC.....	32
12.	Motifs de consultation des patients.....	33
13.	Répartition des patients selon le type de syndrome d'insuffisance médullaire.....	34
14.	Répartition des patients selon le syndrome tumoral.....	34
15.	Répartition des patients selon le taux de leucocyte.....	35
16.	Répartition des patients selon le taux de d'hémoglobine.....	36
17.	Répartition des patients selon le taux de plaquette.....	36
18.	Répartition des patients selon le taux de lymphocyte.....	37
19.	Répartition des patients selon leur frottis sanguin.....	38
20.	Répartition des patients selon leur score de Matutes.....	39
21.	Analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteints de LLC.....	39
22.	Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'agressivité de la maladie.....	41
23.	Répartition des patients selon le type de traitement de la leucémie lymphoïde chronique	41

Liste des Abréviations

BCR: Breakpoint Cluster Region.

CALLA: Commun Acute Lymphoblastic Leukemia.

CD: Cluster Differentiation.

CFUs: Colony forming unit in the spleen .

CIVD: Coagulation Intra Vasculaire Disséminée.

EDTA: Ethylene acid Daimio Tetra Acetate.

EPO: Érythropoïétine.

FAB: French-American-British Coopérative Group.

GM-CSF: Granulocytic Monocytic Colony Stimulating Factor.

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor.

INSP: Institut National de la Santé Publique .

LA: Leucémie Aigue.

LLA: Leucémies Lymphoïdes Aigue.

LAM: Leucémies Aigues Myéloïdes

LLC: Leucémie Lymphoïde Chronique.

LMC: Leucémie Myéloïde Chronique.

MGG: May-Grünwald Giemsa.

NFS: Numération Formule Sanguine.

NK: Natural Killer.

OMS: Organisation Mondiale de la Santé.

SILLC : L'Association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström.

TPO: Thrombopoïétine.

Sommaire

INTRODUCTION.....	01
--------------------------	-----------

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Généralités sur leucémie.....	02
II. Sang ; moelle et hématopoïèse.....	03
II.1.Le sang.....	04
II.2.Hématopoïèse	04
II.2.1.Les compartiment de moelle osseuse hématopoïétique.....	05
II.2.2.Régulation d'hématopoïèse.....	06
III. Physiopathologie des leucémies lymphoblastiques.....	07
III.1. Physiopathologie de leucémies aigües.....	07
III.2. Physiopathologie de leucémies chroniques.....	08
III.3.Incidence des leucémies lymphoïdes.....	09
III.4. Etiologie des leucémies lymphoïdes.....	11
III.4.1.Facteur génétiques.....	11
III.4.2.Facteur environnements.....	11
III.5 .symptomatologie clinique des leucémies lymphoïdes.....	12
III.5.1.Période de début	13
III.5.2.Période d'état.....	13
III.6 .Symptomatologie biologique des leucémies lymphoïdes.....	14
III.7 .Aspect thérapeutique	17

MATÉRIELS ET MÉTHODES

IV. Matériels et méthodes.....	19
IV.1. Étude Clinique.....	19
IV.2. Étude Analytique.....	20
IV.2.1. Matériels.....	20
IV.2.2. Méthodes.....	21
IV .2.2.1.Formule numérique sanguine.....	22
IV.2.2.2 .Réalisation du frottis sanguin.....	23
IV .2.2.3.Téchnique de la cytométrie en flux.....	24
IV.3. Etude statistique.....	26

Sommaire

RÉSULTATS

V. Résultats et interprétation.....	28
V.1.Etude clinique.....	28
V.1.1.Test de fiabilité du diagnostic.....	28
V.2.Étude Analytique.....	29
V.2.1.Caractérisation épidémiologiques.....	29
V.2.1.1.Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon sexe.....	29
V.2.1.2. Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'âge.....	29
V.2.1.3.Répartition de la LLC selon la situation familiale et le sexe.....	30
V.2.1.4.Répartition de la LLC selon l'antécédent.....	31
V.2.1.5.Recrutement annuel du patient atteint de la LLC.....	32
V.2.2.Caractéristiques cliniques.....	33
V.2.2.1.Mode de révélation de leucémie lymphoïde.....	33
V.2.2.2.Répartition de LLC selon le type de syndrome d'insuffisance médullaire.....	33
V.2.2.3.Répartition de LLC selon le syndrome tumoral.....	34
V.2.3.Caractéristique biologique.....	35
V.2.3.1.Répartition des LLC selon le statut hématologique.....	35
V.2.3.2.Répartition des LLC selon le frottis sanguin.....	37
V.2.3.3.Répartition des LLC selon l'immunophénotypage.....	38
V.3. Étude Corrélative.....	38
V.4.Conduir à tenir et traitement.....	40
V.4.1.Conduir à tenir.....	40
V.4.2.Traitement.....	41
VI. Discussion.....	42
Conclusion	48
Références bibliographique	
Annexes	

Introduction

Les hémopathies sont des maladies du sang, qui touchent les érythrocytes, les leucocytes et les plaquettes, elles sont caractérisées par la présence des cellules malignes dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse ou d'autres organes. Elles regroupent 3 types de cancer hématopoïétiques, les leucémies ; les myélomes et les lymphomes ; Ces derniers représentent les plus fréquentes des hémopathies et leur incidence ne cesse d'augmenter dans le monde, (**Aubert *et al.* ,1995**) ainsi que dans notre pays (**Aubert *et al.* , 1995**).

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est un syndrome lympho-prolifératif caractérisé par une prolifération monoclonale maligne de lymphocytes morphologiquement matures, appartenant à la lignée B dans 95% des cas, infiltrant la moelle, les organes lymphoïdes secondaires (ganglions, rate) et le sang périphérique avec des degrés variables au cours de la maladie (**Müller-Hermelink *et al.* , 2008**).

Selon l'OMS (2008) les LLA et les LLC sont classés en fonction de l'immunophénotype des cellules leucémiques. L'immunophénotype est établi grâce aux résultats des analyses de laboratoire (**Swerdlow *et al.* , 2008**).

Notre étude a pour objectif l'évaluation du test de diagnostic effectué par les médecins traitants en cas de leucémie lymphoïde chronique. Un traitement statistique des données cliniques et biologique récupérées à partir de la population étudiée sera établi. Par conséquent, ce manuscrit se compose de deux parties, une qui présente des rappels bibliographiques de cette pathologie et l'autre pratique qui traite l'aspect clinique et analytique de la maladie.

I. Généralité sur les leucémies

La leucémie ou leucose est un type de cancer du sang qui prend naissance dans la moelle osseuse. Cela entraîne la fabrication incontrôlée par l'organisme d'un trop grand nombre de globules blancs qui affaiblit le système immunitaire et cause une croissance anarchique des globules blancs qui n'auront pas assez de temps pour se développer.

Ces cellules immatures (blastés) ne fonctionneront pas bien avec les interférons produits par d'autres globules blancs, et deviennent cancéreuses et ne peuvent plus se spécialiser (**Lanz ., 2011**).

Les premières descriptions de la « leucémie » se produisirent simultanément mais indépendamment et cela en France, en Allemagne et en Grande Bretagne vers 1850 par : David Craigie, Alfred Donné (**Piller ., 2001**) et, de manière plus explicite, par John Bennett et Rudolf Virchow (**Nysten ., 1858**). Le terme leucémie fit son entrée dans le langage médical en 1856, il dérive du terme allemand « leukämie » (**Dechambre ., 1876**) qui fût introduit dans le vocabulaire spécialisé par l'allemand Rudolf Virchow en 1847 (**Virchow ., 2001**), du grec leukos qui signifie « blanc lumineux, blanc éclatant » et aima qui veut dire « sang » (**Donné ., 1844**).

Ces auteurs définissaient la leucémie par l'association d'un excès de globules blancs et d'une hypertrophie de la rate, foie et/ou des ganglions lymphatiques (**Craigie ., 1845**), (**Bennett ., 1845**). La caractérisation de la leucémie et son autonomisation nosologique à cette époque était le résultat d'avancées techniques et conceptuelles de 3 domaines : La microscopie, l'émergence de la théorie cellulaire et de l'intérêt sans précédent pour le sang (**Rigal ., 2003**).

Dès les premières descriptions de ces pathologies et avec le développement des connaissances en médecine et en biologie, une confusion s'est installée dans les termes utilisés pour désigner les différents cas. Cela rendait difficile la comparaison des résultats de recherches. La classification des leucémies en une série de variétés distinctes s'est imposée du simple fait de leurs diversités cytomorphologiques. Cette constatation a débouché sur la réunion d'un groupe de travail composé d'hématologistes français, américains et britanniques en 1974, leurs travaux ont conduit à la publication en 1976 de la classification FAB qui distingue 3 approches complémentaires pour établir une classification : L'aspect clinique, la cytomorphologie et la cytochimie (**Bennett et al ., 1976**). Ces subdivisions ont montré par la

suite un intérêt pronostique du fait de leurs sensibilités différentes aux chimiothérapies (**Bennett et al ., 1981,1985**).

La conception FAB de la classification des hémopathies malignes en général et des leucémies en particulier a évolué avec le développement des connaissances surtout en cytogénétique, en immunologie, et en biologie moléculaire. Ceci a conduit à l'apparition de nouveaux critères dans le sens d'une meilleure distinction entre les diverses formes de leucémies en général et des leucémies aiguës en particulier et a une réduction de l'inclassable dans le but de définir des entités biologiquement homogènes et cliniquement pertinentes (**Imbert ., 2002**) ; C'est la classification OMS mise en œuvre en 1992, qui est plus limpide (**Flandrin .,2001**).

II. Sang ; Moelle et Hématopoïèse

II.1. Le sang

C'est un tissu vivant spécialisé d'origine mésenchymateuse, constitué d'un liquide, le plasma, dans lequel se trouvent en suspension des cellules : les globules rouges (ou hématies), les globules blancs (ou leucocytes) et les plaquettes (ou thrombocytes). Le plasma contient de nombreuses protéines aux fonctions multiples, anti-infectieuses (anticorps), anti-hémorragiques (facteurs de coagulation), hormones, ainsi que des médiateurs ou des produits du catabolisme (**Laurent ., 2001**) (Tableau 1).

Le sang irrigue tous les tissus et organes, et alimente donc directement ou indirectement toutes les cellules de l'organisme en remplissant ainsi diverses fonctions nécessaires à la vie :

- Oncotique : assurée par le plasma (albumine et électrolytes).
- Oxyphorique : assurée par les globules rouges (hémoglobine).
- Hémostase : assurée par la paroi vasculaire et les plaquettes sanguines (facteurs plasmatiques de la coagulation et molécules d'adhésion cellulaires).
- Défense de l'hôte : assurée par le système immunitaire, spécifique et non spécifique (les mononucléaires-macrophages, granulocytes, lymphocytes et immunoglobulines) (**Ferrant ., 2004**).

La pathologie hématologique de l'une de ces fonctions correspond à leur diminution ou leur effondrement, isolément ou en association, ou par leur exagération. Leur étiologie

reconnait des facteurs multiples (déficiences congénitales, infections, carences, agents toxiques et médicamenteux, auto ou iso immunisation).

La pathologie hématologique englobe aussi une importante partie néoplasique (les leucémies, lymphomes et myélomes) où la symptomatologie clinique est marquée par un syndrome anémique, infectieux, hémorragique ou les trois réunis, avec ou non une ou plusieurs organomégalie de la rate, des ganglions et du foie (**Ferrant ., 2004**).

Tableau01 : La population des cellules sanguines

Type de cellule	Fonction	Concentration (cellule /litre)	Durée de vie (jours)	Réf
Globules rouges	- Transport O ₂ /CO ₂	5×10^{12}	120	(Berthou ., 2004)
Plaquettes	- Hémostase	3×10^{11}	7	
Poly Neutrophile	- Phagocytose ; bactéricidie	4×10^9	1	
Monocytes	- Activation des lymphocytes - Précurseurs des macrophages - impliqués dans la phagocytose des micro-organismes et cellules sénescentes	5×10^8	1	
Lymphocytes T	- Immunité cellulaire - Régulation de l'activité des cellules leucocytaires	8×10^8	>1	
Lymphocytes B	- Production d'anticorps	10^8	>1	

II.2. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des phénomènes de différenciation et de maturation cellulaire qui aboutit à la formation des cellules sanguines, elle assure le remplacement continu de différentes cellules sanguines où il y aura un renouvellement de 1 % des hématies, 10 % des plaquettes et la totalité des granulocytes, elle s'effectue donc à partir de cellules souches indifférenciées dont certaines d'entre elles vont se différencier pour générer les diverses lignées. Donc c'est un processus physiologique permet la production des globules rouges, blancs et plaquettes (**Benosman ., 2010**).

II.2.1. Les compartiments de moelle osseuse hématopoïétique

Le compartiment de différenciation : il est occupé par 106 à 107 cellules Souches dites totipotentes capables d’auto-renouvellement qui sont à l’origine des cellules souches primitives ou CFU (ColonyForming Unit) c’est à dire capables de s’auto renouveler et de se différencier vers toutes les lignées hématopoïétiques (Maëlle ., 2011).

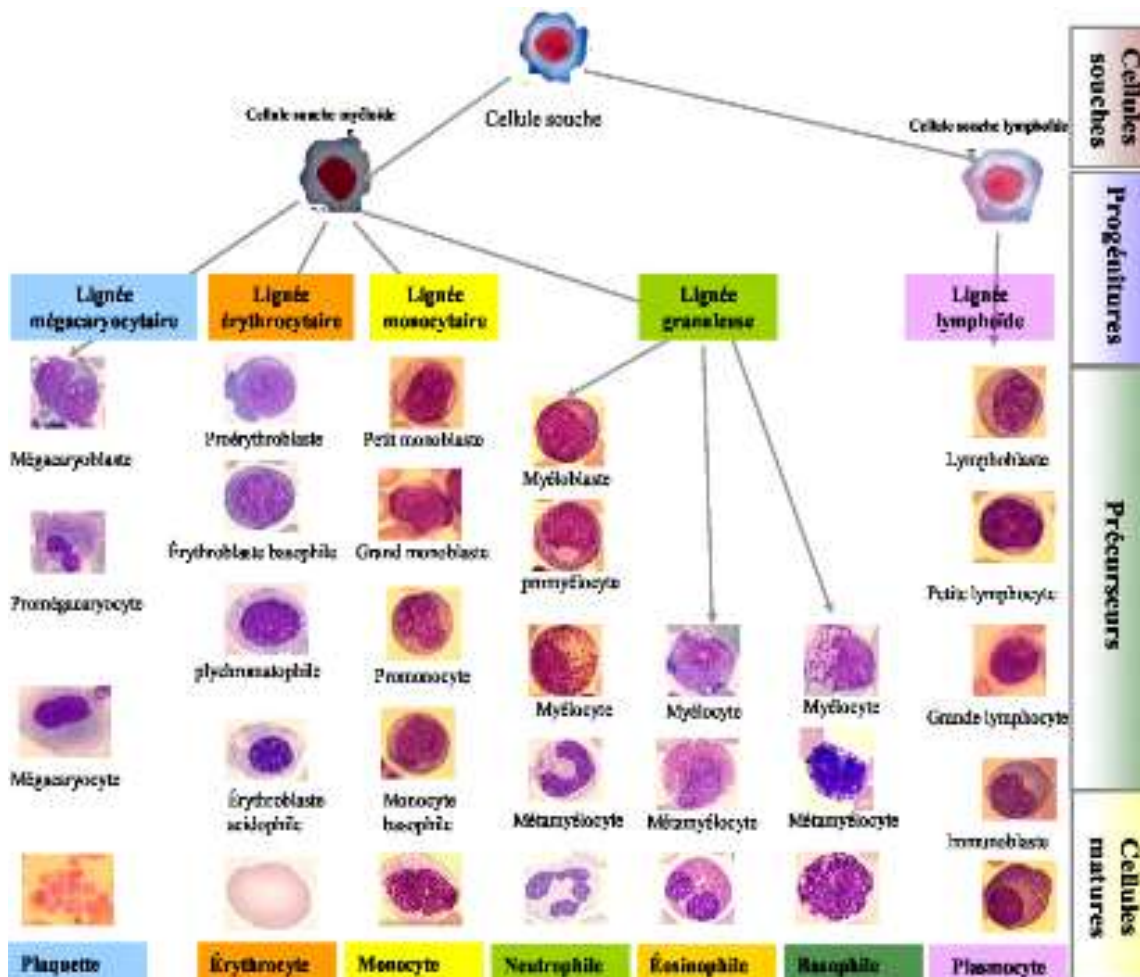


Figure01 : La moelle osseuse hématopoïétique (Tyler et al ; 2000).

Le compartiment des progéniteurs contenant des cellules progénitrices déterminées pour une lignée, capables de proliférer en se différenciant sous l’effet de facteurs de croissance. Ces cellules vont perdre progressivement leur capacité d’auto renouvellement au fur et à mesure qu’elles se différencient (Maëlle ., 2011).

Le compartiment de maturation dans lequel se trouvent les précurseurs, premières cellules morphologiquement reconnaissables au sein de chaque lignée. Ces cellules en voie de maturation subissent une différenciation structurale aboutissant à un type cellulaire unique et

sont incapables de se diviser. A la fin de ce processus, les cellules traversent la barrière médullaire et se retrouvent dans la circulation sanguine (Maëlle ., 2011).

II.2.2. Régulation de l'hématopoïèse

- a) **Régulation des leucocytes** : Les facteurs de stimulation des colonies sont capables d'activer les colonies de leucocytes en culture comme les cytokines produites par les cellules endothéliales, les fibroblastes de la moelle osseuse et les globules blancs régulent la production et le développement des leucocytes (Dee Unglaub ., 2007).

- b) **Régulation des plaquettes (mégacaryocytopoïèse)** : La thrombopoïétine (TPO) est une glycoprotéine principalement produite dans le foie et les reins, régule la maturation des mégacaryocytes, elle stimule également la croissance des progéniteurs primitifs multipotents en favorisant la prolifération des mégacaryocytes (MGC) pour augmenter la production plaquettaire. Sous l'effet des cytokines, IL-3, SCF et GM-CSF, la TPO est capable d'induire une maturation complète des cellules par expression des glycoprotéines membranaires, formation des structures intragranulaires et de fragmentation du cytoplasme en plaquettes. Cependant la régulation négative du mégacaryocytopoïèse est contrôlée par les interférons alpha et gamma en agissant sur la croissance des progéniteurs hématopoïétiques. D'autres facteurs comme le PDGF, TGF beta, beta-TG, PF4 et la thrombospondine sont plus spécifique de la mégacaryocytopoïèse en affectant la prolifération et la maturation de ses progéniteurs (Elaine ., 2008 ; Gérard ., 2005).

- c) **Régulation des globules rouges** : La production des globules rouges (érythropoïèse) est contrôlée par l'érythropoïétine (EPO) qui est une glycoprotéine produite par les reins. L'essentiel stimulateur d'EPO est hypoxie tels quelle induit la production d'un facteur de transcription (facteur 1 induit par l'hypoxie) qui active le gène codant pour la fabrication de l'EPO pour contribuer à l'hémostase en stimulant la production de globules rouges, l'augmentation de l'hémoglobine et de la capacité de transporter l'oxygène par le sang. Néanmoins le TNF alpha inhibe la croissance des CFU-E et l'INF gamma bloque les précurseurs érythroblastiques en favorisant tous les deux l'apoptose des globules rouges (Dee Unglaub ., 2007; Gérard ., 2005).

III. Physiopathologie des leucémies lymphoblastiques

III.1. Pathologie des leucémies lymphoïdes aiguës

Les cellules de l'organisme –neurones exceptées- ont un cycle de vie relativement court, de quelques jours à plusieurs semaines ou mois selon le type de la cellule. Au cours de la leucémie aiguë, il y'a une transformation maligne d'une cellule devenue incapable de se différencier en réponse aux stimuli physiologique normaux. Cette même cellule se multiplie indéfiniment donnant naissance à un clone leucémique, ce qui engendre une accumulation de cellules blastiques dans la moelle osseuse entraînant une défaillance de l'hématopoïèse normale. En effet, la LLA se caractérise dans un premier temps par l'apparition de mutations somatiques à l'intérieur d'une cellule de la lignée des progéniteurs lymphoïdes médullaires. Cette cellule va subir une transformation maligne et générer une population monoclonale de précurseurs lymphoïdes immatures (lymphoblastes pré-B ou pré-T) incapables de maturation terminale et dont la prolifération et l'apoptose sont dérégulées. Cette population de précurseurs lymphoïdes va progressivement envahir la moelle osseuse et entraîner à terme une insuffisance médullaire en perturbant l'hématopoïèse polyclonale normale (Mullighan *et al .*, 2007).

Le mécanisme essentiel de l'inhibition de l'hématopoïèse normale par l'infiltration blastique médullaire est l'encombrement physique de l'espace médullaire. Ainsi, l'augmentation de l'espace médullaire occupée par la population des lymphoblastes au cours du temps se ferait au dépend de celui réservé aux différentes lignées hématopoïétiques normales, qui en se raréfiant génèrent une insuffisance médullaire qui influent sur la numération sanguine des cellules hématopoïétiques matures. Cependant, il est nécessaire à ce stade de considérer le volume occupé par les cellules des différentes lignées médullaires au sein de la moelle osseuse. En effet, chez un sujet adulte et sain le volume occupé par les cellules des différentes lignées hématopoïétiques au sein de la moelle osseuse est en moyenne de 50%, le reste étant essentiellement occupé par des vésicules adipeuses. Or, chez les patients atteints de LAL on observe que parallèlement à l'infiltration blastique médullaire, on a également une augmentation de la cellularité qui peut atteindre 100% lors des phases avancées de la pathologie (Mullighan *et al .*, 2007).

Dans ce contexte, la compétition spatiale menée par l'accroissement de la population blastique médullaire se ferait conjointement au dépend de l'espace occupé par les cellules des différentes lignées hématopoïétiques et de celui occupé par le tissu adipeux (Mullighan *et al.*, 2007).

III.2. Pathologie des leucémies lymphoïdes chroniques

La leucémie lymphatique chronique (LLC) se présente comme un petit lymphocyte mature au rapport cytoplasmique élevé en exprimant le CD5, CD23 et les immunoglobulines IgM et IgD. En se basant sur les caractéristiques cytologiques et phénotypiques, elle a été considérée comme dérivant d'un lymphocyte B naïf au repos. Cependant les études génétiques et phénotypiques de ces dernières années ont démontrés que la cellule de LLC n'est pas naïve, et le rencontre avec un antigène est un évènement majeur dans le développement d'un lymphocyte B qui ressemble à un lymphocyte B mémoire. Elle comporte (Xavier *et al.*, 2008) :

- **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 *et al.*, 2008).
- **Prolifération:** Outre un dysfonctionnement des mécanismes de l'apoptose observé chez tous les patients atteints par la LLC, plusieurs indices permettent de mettre en évidence une part proliférative dans la population des cellules B leucémique. Cette prolifération a été mise en évidence dans la moelle osseuse et dans les ganglions, au sein des centres de prolifération. Les cellules de LLC présentent une part proliférative avec un taux de croissance compris entre 0,1 et 1% de clone par jour ce qui conduit à la présence de 10^{12} cellules leucémiques ce qui est suffisant pour permettre l'apparition de nouveaux clones (Xavier *et al.*, 2008).
- **Rôle des récepteurs des cellules B (BcR) :** Les récepteurs des cellules B (BcR) jouent un rôle très important dans le développement de la LLC, tels qu'il semblerait que la stimulation antigénique des cellules, serait un facteur important dans le

déclenchement de la prolifération et dans l'inhibition de l'apoptose des cellules de LLC (Xavier ., 2008).

III.3. Incidence des leucémies lymphoïdes

Le cancer constitue un problème de santé publique et l'ampleur de cette morbidité n'a fait qu'accroître au cours de ces dernières années pour devenir l'une des causes essentielles des décès en Algérie (Hammouda *et al.* ., 2003).

En l'absence d'un registre de population à l'échelle nationale (on ne dispose que des registres des wilayas d'Alger, Blida et Tizi-Ouzou établis par l'Institut National de la Santé Publique dont les dernières données datent de 2003), les dossiers hospitaliers des malades constituent les principales sources d'information sur l'épidémiologie des cancers en général. Les données nationales concernant le profil épidémiologique et cytologique des leucémies restent très limitées (Hammouda *et al.* ., 2003).

Environ 30 000 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués chaque année en Algérie avec une augmentation de plus de 50 % du nombre de cas depuis une décennie. Les dernières données de l'année 2003 analysées par le registre des tumeurs d'Alger, traitant uniquement de la wilaya d'Alger montrent 3399 nouveaux cas de cancers sur un total de 2758509 habitants ; 46,5 % chez les hommes et 53,5 % chez les femmes (les incidences brutes par sexe sont respectivement : 117,3 et 129,2 nouveaux cas pour 100000 habitants et par an chez les hommes et chez les femmes respectivement (Hammouda *et al.* ., 2003) (Tableau 02).

Pour l'épidémiologie des leucémies, les transformations d'hémopathies chroniques ne sont pas considérées comme des pathologies de novo ; Elles ne sont pas incluses dans les cas incidents. Les dernières données de l'année 2003 analysées par le registre des tumeurs d'Alger traitant uniquement de la wilaya d'Alger manquent de précision en ce qui concerne le type de leucémie et le sex-ratio, seule la distinction myéloïde/lymphoïde est faite. Ces données ne reflètent pas la situation actuelle au niveau national. Une enquête nationale lancée par l'Institut national de la santé publique (INSP) est en cours. Des études épidémiologiques futures à grande échelle doivent être réalisées afin de cerner les différents aspects de ces maladies, surtout d'ordre étiologique (épidémiologie analytique) spécifiques à la population algérienne. Une seule étude épidémiologique algérienne (retrouvée dans la bibliographie) faite sur 20 ans en 1988 a montré que la LLC représente 20 % des leucémies de l'adulte, elle est 2

fois moins fréquente que la LMC et 3 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (Smaili ., 2003).

Une remarque très importante concernant l'incidence globale des LLA de l'enfant qui peut varier d'un facteur 10 selon les pays. L'incidence la plus basse est observée en Afrique Noire (1,18 à 1,61 pour 105 enfants de moins de 15 ans) et l'incidence la plus élevée dans les populations hispaniques (Costa-Rica et Los-Angelès) (5,94 et 5,02 respectivement pour 105 enfants de moins de 15 ans). Les LLA sont moins fréquentes chez les enfants américains de race noire par rapport à ceux de race blanche. Le pic de fréquence de 2-5 ans est surtout marqué dans les pays occidentaux, peu marqué en Afrique, en Asie et dans la population noire américaine. Ce pic est apparu dans les années 1920 en Grande-Bretagne, dans les années 40 aux Etats-Unis et dans les années 60 au Japon. Son apparition correspond à des périodes d'industrialisation et d'élévation du niveau de vie et est attribuable essentiellement aux LLA de la lignée B (Remontet *et al* ., 2000).

Tableau 02 : Comparaison entre l'incidence de leucémies lymphoblastiques en France et en Algérie selon les résultats de registres de cancers (Hammouda *et al* ., 2003).

	Type de leucémie	Incidence (100000habitant/ans)	Age de survenue	Sex-ratio
France	LLA	3.6	Nettement plus fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte (30-35 % des cancers de l'enfant) avec un pic de fréquence se situe entre 2 et 5 ans et un second pic de fréquence après 60 ans.	4 pour les LLA- T et 1,2 pour les LLA B.
	LLC	4	la plus fréquente des leucémies de l'adulte, inconnue chez l'enfant et l'adolescent, exceptionnelle avant l'âge de 30 ans avec une médiane d'âge est de 65 ans.	1 .8/1
Algérie	Leucémies lymphoïdes	0.7 (chez les hommes), 0.5 (chez les femmes).	-	-
	Autres	-(chez les hommes),	-	-

leucémies	0.1 (chez les femmes).
-----------	------------------------

III.4. Etiologie des leucémies lymphoïdes

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

III.4.1. Facteurs génétiques

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

- L'expression anormale des gènes normaux.
- L'expression des gènes anormaux soit par mutation, soit par fusion entre deux gènes.
- La disparition des gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus mutagène (**Bousquet ., 2008**).

III.4.2. Facteurs environnementaux

a) Facteurs physiques :

- Exposition aux radiations ionisantes, rayons X et à des substances radioactives naturelles (minerais...) ou artificielles (générateurs de rayons X).
- Extraction, traitement et transport de minerais ou des déchets radioactifs en secteur nucléaire.
- Préparation de substances radioactives, de produits chimiques ou pharmaceutiques radioactifs.
- L'explosion atomique et les manipulations directes de radioéléments.
- Fabrication, maintenance et utilisation d'appareils de radiodiagnostic et de radiothérapie.
- Mesures des substances radioactives et des rayons X qui sont utilisés pour l'enseignement et la recherche (dans les laboratoires de physique et chimie) (**Brugère et al ., 2006**).

b) Facteurs chimiques :

- La production du benzène et essences induisent des leucémies en exposition professionnelle chronique à ce toxique.
- Certaines colles, principalement pour le caoutchouc naturel ou synthétique.
- Certaines peintures et vernis, surtout les produits cellulosiques qui sont utilisés pour le bois, les métaux, et les cuirs.
- L'exposition à l'oxyde d'éthylène, principalement ceux qui sont utilisées dans l'industrie chimique, comme l'agent de synthèse dans les unités de fabrication d'éthylène glycol et d'éthers glycols.
- Métiers de l'agro-alimentaire chargés de la stérilisation des aliments comme les légumes déshydratés, soupes en sachet, fruits secs, viandes séchées, poudre d'œufs et la stérilisation de certains emballages alimentaires (**Brugère ., 2006 ; Ngamai Belle Oli ., 2010**).

c) Facteurs médicamenteux :

L'utilisation des agents pharmacologiques comme les Alkylants Cyclophosphamides, sont responsables d'une augmentation de fréquence des leucémies, chez les sujets bénéficiant d'une survie prolongée après traitement d'un cancer ou ayant reçu une immunosuppression par ces agents pour une affection maligne (néphropathie, collagénose) (**Gérard ., 2005**).

III.5. Symptomatologies cliniques des leucémies lymphoïdes

Les leucémies n'ont en général aucune spécificité physiopathologique particulière d'où la difficulté d'établir un diagnostic fiable uniquement à partir d'un examen clinique. La manifestation sur ce plan de ces affections hématologiques peut être déterminée par deux processus majeurs, ainsi que certains aspects particuliers, de prévalences variables avec tous les extrêmes possibles (**Ferrant ., 2004**). Dans les LLA , notamment chez l'enfant, les syndromes tumoraux sont pratiquement constants. Pour la LLC, les signes cliniques sont souvent inconstants, mais de prédominances tumorales, et le diagnostic est de difficulté variable, s'appuyant le plus souvent sur des arguments biologiques. Concernant la LLC, les adénopathies sont souvent évocatrices, associées ou non à une splénomégalie-hépatomégalie modérée (**Smaili ., 2003**). On distingue deux périodes pour cette phase symptomatologique :

III.5.1. Période de début

Elle est habituellement brusque par de la fièvre et l'atteinte de l'état général. On peut observer une angine ou une stomatite ulcéreuse en cas de neutropénie ou un purpura

accompagné d'hémorragies muqueuses ou viscérales en cas de thrombopénie. Le début clinique de la maladie est précédé d'une phase latente pendant laquelle les anomalies hématologiques se développent (François ., 2005).

III.5.2. Période d'état

La symptomatologie clinique peut être regroupée en plusieurs syndromes, de prévalences variables, qui rendent compte essentiellement de l'insuffisance médullaire et du syndrome tumoral lié à l'envahissement :

- a) **Syndrome d'insuffisance médullaire** : Due à des cytopénies diverses (anémie, neutropénie et thrombopénie) avec leurs conséquences (syndromes anémiques, infectieux et hémorragiques respectivement) (Braham ., 2004).
- **Pour les LLA** : Il est lié à la présence d'un envahissement médullaire par des lymphoblastes responsables de cytopénies myéloïdes. L'inhibition de l'hématopoïèse normale entraîne une ou plusieurs cytopénies myéloïdes. L'insuffisance médullaire est quasi constante. Les manifestations cliniques sont liées aux cytopénies. On retrouve de façon plus ou moins complète (Braham ., 2004) :
 - **Un syndrome anémique d'origine érythrocytaire** : (pâleur cutanéomuqueuse, palpitations, tachycardie, fatigabilité et dyspnée à l'effort) (Braham ., 2004).
 - **Un syndrome hémorragique d'origine plaquettaire** : (hémorragies cutanées, pétéchiales et des muqueuses, hématomes et saignements aux points de piqûres évocateurs d'une coagulation intra vasculaire disséminée ou CIVD) (Braham ., 2004).
 - **Un syndrome infectieux d'origine granulocytaire** : (fièvre, angine, pneumopathie, lésions surinfectées) (Braham ., 2004).
 - **Pour la LLC** : L'insuffisance médullaire est due à l'infiltration massive de la moelle osseuse par des cellules leucémiques est généralement un événement tardif dans le cadre de la LLC, mais elle est responsable d'une anémie et d'une thrombopénie (Braham ., 2004).

b) Syndrome tumoral : Due à la prolifération cellulaire anarchique (adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie, et touchant parfois des localisations neuroméningées, cutanées et testiculaires) (**Braham ., 2004**).

- **Pour les LLA :** On trouve des atteintes tumorales des organes lymphoïdes secondaires, plus fréquemment dans les LLA T où le syndrome tumoral lymphoïde entraîne des adénopathies superficielles, symétriques, fermes, indolores et mobiles, touchant toutes les aires, mais en particulier cervicales. Les adénopathies profondes sont avant tout médiastinales et mises en évidence par une radiographie du thorax. L'atteinte médiastinale est associée à une LLA-T dans 95 % des cas. Il peut exister une splénomégalie, une hépatomégalie, une néphromégalie (LLA de la lignée B). On note la présence également d'atteintes tumorales non lymphoïdes, neuroméningées, mais plutôt lors des phases évolutives (rechutes) ou tardives et avancées de la maladie hématologique. Elles sont responsables de paralysie des nerfs crâniens, de troubles sensitifs, et d'un syndrome d'hypertension intracrânienne (céphalées, vomissements, somnolences, fond d'œil pathologique) (**Braham ., 2004**).
- **Pour les LLC :** La symptomatologie se caractérise d'avantage par une hypertrophie des organes lymphoïdes avec de volumineuses adénopathies superficielles, plutôt symétriques, et souvent généralisées, leurs tailles restent cependant modérées, dépassant rarement 4 cm de diamètre. La splénomégalie peut être isolée ou associée aux adénopathies. En général, elle est limitée, ne dépassant l'ombilic que dans très peu de cas. L'hépatomégalie est Exceptionnelle (**Braham ., 2004**).

III.6. Symptomatologie biologique des leucémies lymphoïdes

Pendant de nombreuses décennies, le diagnostic en matière d'oncologie hématologique dont les leucémies font partie, était le privilège des cytologistes. L'aisance du prélèvement sanguin, médullaire et ganglionnaire par ponction, la simplicité des techniques de coloration a contribué à ça (**Ferrant ., 2004**). Certes, l'étude cytologique quantitative et qualitative restent la base du diagnostic journalier à travers la réalisation du frottis sanguin et médullaire, hémogramme et myélogramme ; Mais, des changements prodigieux sont intervenus avec la découverte des anomalies du caryotype, des oncogènes et le typage cellulaire par l'étude des antigènes de membrane grâce aux anticorps monoclonaux (**Braham ., 2004**).

Le diagnostic biologique est indispensable pour confirmer le type de leucémie en cause. Cependant, certains examens sont plus importants que d'autres. Frottis sanguin et médullaire,

hémogramme et myélogramme restent des examens systématiquement réalisés en présence d'hémopathies, les réactions cytochimiques spécifiques sont utilisées parfois pour préciser le caractère myéloïde ou lymphoïde de la prolifération. Les résultats obtenus par ces techniques sont parfois non concluants, ceci en présence de cas difficiles à classer surtout dans les LA (Ferrant ., 2004).

Le caryotype sanguin ou médullaire et l'immunophénotypage sont des examens très spécifiques, résultat de l'existence d'anomalies cytogénétiques et d'antigènes de surface membranaire caractéristiques d'une leucémie ou d'un sous-type leucémique. D'autres examens, d'ordre biochimique, peuvent être réalisés dans un but thérapeutique pour palier à d'éventuelles diminutions ou excès (Tableau 03).

L'hémogramme : est une analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang. Ce type de diagnostic permet aux spécialistes de détecter les anomalies de l'un des composants du sang tels qu'une simple prise du sang suffit pour cet examen qui consiste à compter le nombre et à observer la forme des cellules sanguines (Broccard et Durrer ., 2005; Harald ., 2006).

Tableau 03 : Caractéristiques biologiques des LLA et LLC selon le L'hémogramme.

Résultat de l'examen biologique	
LLA	LLC
- Une blastose sanguine d'importance variable. Lorsqu'elle est importante, elle détermine une hyperleucocytose (leucocytes>10000 c/mm3). A l'opposé, les blastes peuvent être absents du sang circulant, ou en très petit pourcentage, et l'hémogramme montre alors une leucopénie (leucocytes<4000 c/mm3).	- Une lymphocytose est supérieure à 5000 c/mm3, retrouvée sur une période de plusieurs mois (signe constant), parfois très élevé (> 100000 c/mm3). Les lymphocytes sont d'aspect cytologique comparable à des lymphocytes normaux, même si de petites atypies nucléaires sont possibles. Il peut exister un petit contingent de lymphocytes un peu plus grand.
- Une neutropénie : polynucléaires neutrophiles <1500 c/mm3.	- Une anémie ou une thrombopénie est observée chez environ 15 % des patients et à une valeur pronostique péjorative. - L'existence d'une neutropénie est suggestive d'une forme particulière de LLC : la LLC a cellules T,

<p>- Une anémie quasi constante (90 % des cas) normochrome, normocytaire et a régénérative d'intensité variable.</p>	<p>dans ce cas, les lymphocytes ont un noyau irrégulier et un cytoplasme plus clair que les lymphocytes des LLC B et peuvent contenir de fines granulations azurophiles et sont appelées leucémies à grands lymphocytes granuleux).</p>
--	---

L'immunophénotypage : Cette technique consiste à prélever des cellules du sang ou de la moelle osseuse afin d'identifier des marqueurs de surface présents sur les cellules leucémiques. Cette méthode permet de déterminer les sous-groupes des leucémies et de cibler le traitement. Elle consiste également à chercher des divers antigènes membranaires ou intracytoplasmiques, mais aussi confirme le stade de différenciation ce qui est indispensable pour le diagnostic, la classification et l'évaluation des traitements des hémopathies malignes particulièrement les leucémies aiguës (**Lanz ., 2011**).

Tableau 04 : Caractéristiques biologiques des LLA et LLC selon le l'immunophénotypage.

Résultat de l'examen biologique	
LLA	LLC
<p>- Les marqueurs de différenciation lymphoïde sont négatifs dans les LAM. Pour les LLA c'est surtout l'appartenance à la lignée B ou lignée T, ainsi que le stade de maturation qui doit être déterminé. L'antigène CD 10 ou CALLA (Commun</p>	<p>- Les lymphocytes de la LLC sont dans plus de 95 % des cas, des lymphocytes B présentant les antigènes suivants : CD 5 (considéré initialement comme un marqueur T mais en fait également exprimé par environ 15 % des lymphocytes B normaux du sang), CD19, CD23 et des immunoglobulines M de surface. Ces IgM de surface sont monotypiques (même chaîne légère soit kappa soit lambda) ce qui permet d'affirmer le caractère clonal de la prolifération. Le marqueur FMC7 est en général négatif alors qu'il est positif dans les leucémies prolymphocytaires ou dans certains lymphomes. Dans moins de 5 % des cas les cellules sont de type T, développées à partir des lymphocytes CD 4 et co-expriment les antigènes</p>

Acute Lymphoblastic Leukemia) est présent dans la plupart des LLA de l'enfant et corrélé à un bon pronostic.	CD 2, CD 3, CD 5 et CD 7. Quelques proliférations sont de phénotype CD 8 et co-expriment les antigènes CD 4 et CD 8. - Une diminution des Ig est observée dans 10 à 60 % des cas. - Une Ig monoclonale est retrouvée dans environ 5 % des cas, le plus souvent de type IgM.
--	--

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

Tableau 05 : Caractéristiques biologiques des LLA et LLC selon le frottis sanguin.

Résultat de l'examen biologique	
LLA	LLC
- Globules rouges : Anisocytose ; normochromie.	- Globules rouges : Normocytose ; normochromie.
- Globules blanc : Lymphocytose ; neutropénie ;	- Globules blanc : lymphocytoses avec ombres cellulaires.
- Présence de blastes.	

III.7. Aspects thérapeutiques :

Le but du traitement des Leucémies lymphoblastiques est :

- D'obtenir la rémission complète (RC) qui est la disparition de tous les signes cliniques et biologiques (cytogénétique) de LA, c'est le rôle du traitement d'induction.
- De maintenir la RC pour la transformer en guérison ; c'est le rôle des traitements de consolidation et /ou d'entretien. D'éviter les complications et les rechutes.
- D'améliorer le confort de vie et prolonger la survie des patients (Smaili ., 2003).

La prise en charge classique comporte : **un traitement symptomatique** et **un traitement de fond**.

- a) **Le traitement symptomatique** : Qui consiste à pallier les syndromes d'insuffisance médullaire en s'attaquant à la pancytopenie par des transfusions, ainsi qu'aux complications infectieuses par une antibiothérapie appropriée (**Smaili ., 2003**).
- b) **Le traitement de fond** : Qui est basé sur une polychimiothérapie lourde dont la nature et le protocole dépendent de l'identification précise de la maladie et de ses facteurs pronostiques. Les drogues utilisées dites cytostatiques se répartissent entre anti-métaboliques directs (6-mercaptopurine, méthotrexate, cytosine arabinoside) et indirects (asparaginase), alkylants (Cyclophosphamides), antibiotiques (rubidomycine, adriamycine), poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche, vincristine, vinblastine), hormonaux (prednisone). Tous les médicaments utilisés sont toxiques (à part la prednisone et dans une moindre mesure la vincristine, sont aplasants) (**Smaili ., 2003**).

MATÉRIELS et MÉTHODES

IV. Matériels et méthodes :

L'objectif de notre étude est d'évaluer en premier lieu le test de diagnostic effectué par les médecins traitants, ensuite de traiter statistiquement les différents bilans obtenus à partir d'une population leucémique (Leucémie Lymphoïde Chronique).

Pour ce faire une population de 115 patients est recrutée. La collecte de données clinique et biochimique est faite à partir du cabinet d'hématologie « Dr BELLOUNES, Blida ». Le stage s'est déroulé sur une période de 4 mois avec visite d'autres services hématologique dont le centre de lutte contre le cancer de Blida (Unité de Cytométrie en flux).

- **Critères d'inclusion :** Nous avons inclus dans cette étude des patients des deux sexes et sollicitant le cabinet d'hématologie de Blida pour suspicion symptomatique de leucémie.
- **Critères d'exclusion :** Pour cette étude, nous avons exclu toute forme d'hémopathie autre que la leucémie lymphatique.

IV.1. Étude Clinique :

Pour étayer une hypothèse diagnostique, le clinicien utilise fréquemment des symptômes et signes cliniques ainsi que des examens complémentaires. Certains patients présentent en effet un signe ou un test positifs, sans pour autant souffrir de la maladie recherchée ; d'autres, au contraire, bien que porteurs de la maladie recherchée, ne présentent pas ce signe clinique ou présentent un test négatif. Ainsi, le clinicien doit-il pouvoir disposer des caractéristiques d'un test lui permettant d'en interpréter les résultats et d'appliquer ces derniers à son patient : ce sont les qualificatifs de sensibilité, spécificité et valeurs prédictives, notions qui seront traitées sur notre échantillon de malades.

Cette étude consiste à évaluer les critères de positivité du test effectué au cours de la consultation médicale. Pour cela un questionnaire a été préétabli (annexe01) en tenant compte des directives du médecin traitant (Cabine d'hématologie, Dr BELLOUNES, Blida). Un échantillon de 115 patients est recruté pour cette étude.

Sur la base de ces données, on peut déduire le nombre absolu de patients de l'étude qui ont réellement une leucémie lymphoïde chronique ou qui ne l'ont pas, ceux dont le diagnostic clinique était correct ou non. On peut ainsi créer un tableau qui servira de base à la discussion des notions de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative.

Tableau 06 : Résumé des performances intrinsèques du test de dépistage.

Résultat du test	Test de référence		
	Maladie présente	Maladie absente	
Test positif	Vrais positifs (a)	Faux positifs (b)	Valeur prédictive positive = $a/(a+b)$
Test négatif	Faux négatifs (c)	Vrais négatifs (d)	Valeur prédictive négative = $d/(c+d)$
	Sensibilité = $a/(a+c)$	Spécificité = $d/(b+d)$	Prévalence (probabilité a priori) = $(a+c)/(a+b+c+d)$

En fait, la mesure de la validité intrinsèque d'un test par le calcul des valeurs sensibilité et spécificité permet de mesurer la capacité du test ou de l'examen à prédire si la maladie est présente, d'où l'intérêt des définitions des éléments du tableau de contingence.

La **sensibilité** est la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. Elle est donnée par $SE = [A / (A+C)]$.

Une mesure de la sensibilité s'accompagne toujours d'une mesure de **la spécificité**. Cette dernière se mesure chez les non-malades seulement. Ainsi, la spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades, est donné par $SP = [D / (B+D)]$.

La **valeur prédictive positive** est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est Positif ; $VPP = [A / (A+B)]$.

La **valeur prédictive négative** est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif ; $VPN = [D / (C+D)]$.

Indice de Youden = (sensibilité + spécificité - 1). " Indice négatif = test inefficace ; Indice se rapproche du 1 = test efficace ".

Le **Coefficient de Q de Yule** ($Q = (A*D - B*C) / (A*D + B*C)$). Il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/signes), il est :

- nul si $Q = 0$;
- négligeable si $Q = (0.01 - 0.09)$;
- léger si $Q = (0.10 - 0.29)$;
- modéré si $Q = (0.30 - 0.49)$;
- fort si $Q = (0.50 - 0.69)$;
- très fort si $Q = (0.70 - 1)$.
- **X² (Khi carré) ou chi carré :**
- Si > 3.84 : Liaison statistiquement significative entre la maladie et le signe et il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de hasard, c'est-à-dire alpha (ou la probabilité pour X²) est égal ou inférieur à 0,05 pour un nombre de degré de liberté (ddl) égal à (1) ce qui est le cas pour cet outil de calcul biostatistique.
- Selon la table du X² avec ddl = 1:
- X² > 3.841, la probabilité alpha < 0.05 ;
- X² > 5.412, la probabilité alpha < 0.02 ;
- X² > 6.635, la probabilité alpha < 0.01
- X² > 10.827, la probabilité alpha < 0.001

IV.2. Étude Analytique :

C'est une étude pro-rétrospective où l'analyse est faite à partir d'une base de données cumulée sur trois ans. Ces données sont en fait des bilans des formules sanguines, des frottis sanguins et des résultats de cytométrie en flux de 75 personnes malades, sous traitement.

IV.2.1. Matériels :

La détection des leucémies lymphoïdes chronique nécessite des analyses sanguines à savoir l'accumulation des lymphocytes matures. Le matériel et les produits utilisés sont récapitulés dans le tableau 07.

Tableau 07 : Matériels et produits chimiques utilisés pour les analyses des leucémies lymphoïdes.

Produits	Matériel
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Solution May-Grünwald. ▪ Giemsa liquide. ▪ Huile à immersion. ▪ Solution SSPP. ▪ Eau distillée. ▪ Solutions conservées à température ambiante : <ul style="list-style-type: none"> – Facs Flow, Cell Wash, Facs Clean, Facs Rinse, CellFix, FacsPerméabilizing . ▪ Réactifs conservés à + 4°c : <ul style="list-style-type: none"> – Les billes de calibration. – Les anticorps monoclonaux. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Automate pour analyse hématologique (Sysmex XN-350)(annexe 03). ▪ Incubateur. ▪ Centrifugeuse à grande vitesse. ▪ Réfrigérateurs à 4° C, un congélateur à 20° C. ▪ Microscope optique ▪ Pipettes de 1000 µl ▪ Pointes standard en boites. ▪ Pointes stériles en plastique. ▪ Lames et lamelles de microscope. ▪ Tubes de centrifugation en plastique jetable. ▪ Gangs, Seringue, garrot, sparadrap, compresse. ▪ Cytométrie en flux (BD FACSCalibur)(annexe 04) : Comprend: <ul style="list-style-type: none"> – Capacité de tri de 3 tubes. – 2 lasers (488 Saphir, 635 diodes rouges). ▪ Système à 4 couleurs (vert, jaune, rouge, infrarouge). ▪ MAC Computer avec le logiciel CellQuest Pro. ▪ Agitateur rotatoire type vortex. ▪ Tube à essai Corning™ Falcon™.

IV.2.2. Méthodes :

Les prélèvements reçus au laboratoire et issus des malades ont été effectués selon les techniques habituelles tout en respectant les conditions d'asepsie (Tableau 08).

Tableau 08 : Les différents types de prélèvement.

Prélèvement	Méthode	Conditions de prélèvement
Sang	<ul style="list-style-type: none"> – Mettre des gants Faire une antiseptie de la peau. – Poser le garrot (maximum 1 minute) et rechercher la veine, à prélever rapidement. Ponctionner. – Desserrer le garrot dès le premier tube (<u>Tube EDTA (mauve)</u>) – Veiller au bon remplissage de tubes Retirer le tube tout en maintenant le corps de prélèvement Homogénéiser le tube dès le retrait du corps de prélèvements par 5 à 10 retournements lents. – Retirer l'aiguille tout en comprimant la veine avec un coton. Le patient assure la compression pendant 2 à 3 minutes. – Identifier les tubes en laissant le niveau de sang apparent 	<ul style="list-style-type: none"> – Le patient ne doit pas être à jeun. – Le prélèvement doit se faire avant tout traitement, car la chimiothérapie ou une corticothérapie peut entraîner soit une altération de l'expression de certains antigènes membranaires ou une destruction cellulaire. – Ces prélèvements doivent être effectués le matin et acheminé rapidement au laboratoire d'hématologie pour être manipulés le jour même ou au plus tard le lendemain.
Moelle osseuse	<ul style="list-style-type: none"> – Insère une aiguille dans l'os de bassin ou de sternum. Ces os-là présentent le double avantage d'être faciles d'accès et suffisamment fins pour être transpercés facilement. La ponction de moelle osseuse dure moins de 15 minutes et se fait le plus souvent sous anesthésie locale. 	<ul style="list-style-type: none"> – Le patient ne doit pas être à jeun. – Le prélèvement doit se faire avant tout traitement, car la chimiothérapie ou une corticothérapie peut entraîner soit une altération de l'expression de certains antigènes membranaires ou une destruction cellulaire. – Ces prélèvements doivent être effectués le matin et acheminé rapidement au laboratoire d'hématologie pour être manipulés le jour même ou au plus tard le lendemain.

IV.2.2.1. Formule numérique sanguine :

Cette étape se fait grâce à un automate (Sysmex XN-350). La numération des éléments figurés peut se faire par variation d'impédance qui est la méthode de référence où une suspension de sang est mise dans un diluant conducteur est aspirée et qui passe entre deux électrodes, chaque cellule sanguine n'étant pas conductrice, entraîne une baisse de la conductivité électrique, la chute de tension est proportionnelle à la taille de la cellule et ces impulsions sont comptées.

Les cellules sont considérées comme :

- Globules rouges toute particule supérieure à 36 μ 3.

- Plaquettes toute particule comprise entre 2 et 20 μ^3 .
- Globules blancs, les globules rouges étant préalablement lysés, toute particule supérieure à 35 μ^3 .

La mesure de l'hémoglobine est réalisée sur la dilution des leucocytes, l'agent de lyse forme un complexe coloré avec l'hémoglobine puis lecture par faisceau optique à 525 nm.

IV.2.2.2. Réalisation du frottis sanguin :

L'examen du frottis de sang au microscope constitue un complément essentiel du comptage par automates. L'étude qualitative (forme ; taille et volume) des éléments figurés du sang sont réalisées comme suivant :

- Déposer une goutte du sang de taille moyenne à 1.5 cm sur le bord droit d'une lame.
- Etaler par capillarité la goutte au contact de l'arête d'une lamelle tenue à 45 degrés.
- Pousser rapidement la lamelle vers la gauche de la lame de façon à étaler le sang en une couche mono cellulaire (ne pas répéter l'opération plusieurs fois sur la même lame).

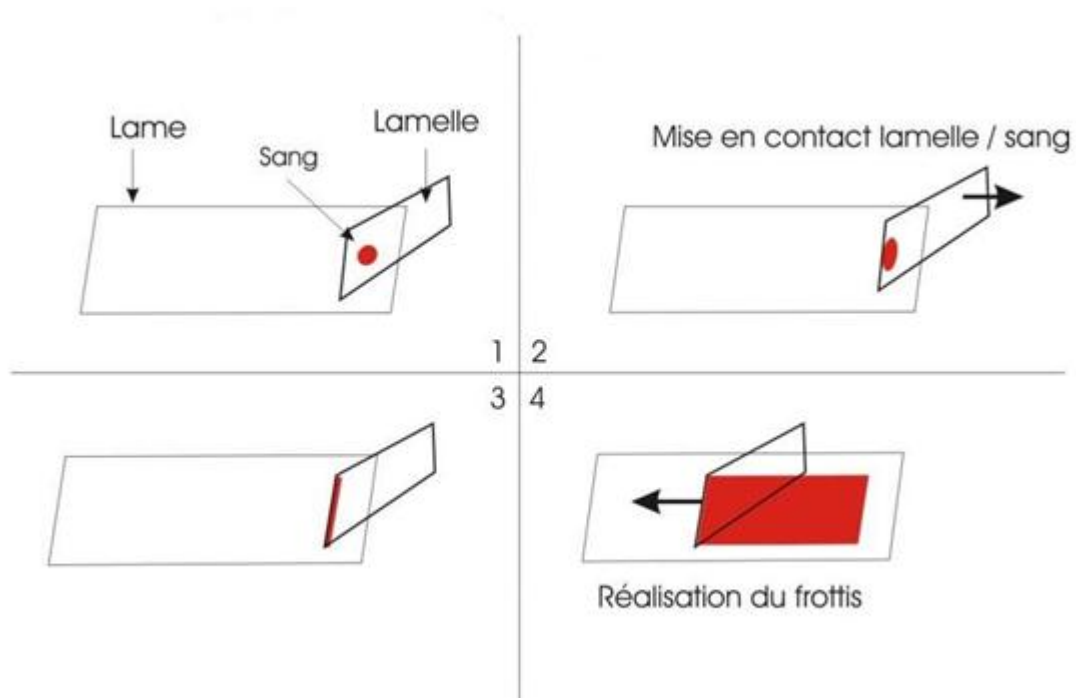


Figure 02 : La réalisation du frottis sanguin (Lacombe C, D1 – Hématologie 2005 – 2006).

- **Fixation :** La lame du frottis est placée sur un support horizontal au-dessus d'un bac de coloration. On verse sur la lame 15 gouttes de colorant May-Grünwald pur de façon à recouvrir complètement le frottis. On laisse agir 3 minutes.

- **Coloration au May-Grünwald** : On ajoute autant des gouttes d'eau neutre que de gouttes du colorant, le mélange est rapide, on laisse agir pendant 2 minutes. Pendant ce temps, on doit préparer la dilution du Giemsa, préparation extemporanée de 3 minutes auparavant. Pour cela, il faut introduire 20 cm³ d'eau neutre dans une éprouvette graduée, et ajouter 30 gouttes de colorant de telle manière que celui-ci reste à la surface de l'eau neutre. On rejette ensuite le colorant par un jet d'eau neutre.
- **Coloration au Giemsa** : On verse le contenu de l'éprouvette dans une boîte de Laveran. Dès que la lame est prête, on mélange en agitant doucement (le pouvoir colorant est maximum au moment du mélange). On dépose ensuite la lame (frottis en dessous) dans la boîte, on laisse agir pendant 20 minutes (Giemsa lent) et on rince après sous un jet d'eau neutre.
- **Séchage** : On laisse sécher la lame à l'air, en position inclinée, après avoir essuyé la face inférieure de la lame avec du papier filtre. On attend au moins 5 minutes avant l'examen microscopique du frottis qui révélera une couleur violette foncée du noyau et un cytoplasme à teinte variable mais toujours pâle.



Figure03 : Coloration MGG d'un frottis sanguin (original).

IV.2.2.3. Technique de la cytométrie en flux :

Elle se base sur un principe par mesure optique, en résumé, associe la cytométrie de flux et la diffraction lumineuse, la source de lumière étant généralement un laser. La cellule dévie la lumière en fonction de sa taille, de sa granularité et de la forme de son noyau.

Pour une analyse optimisée :

- L'immunophénotypage doit être effectué sur des cellules fraîches non fixées au formol car la viabilité est plus grande.
- Pour avoir des résultats concluant, il faut connaître les bases optiques de la CMF et les propriétés des fluorochromes (voir annexe05).

Avant le commencement de la manipulation il faut d'abord effectuer un comptage des globules blanc si le résultat de ce comptage dépasse 25000 mille/mm³, la réalisation d'une dilution avec cellwash est obligatoire.

- Le premier tube est obligatoirement un tube de témoin qui ne contient pas de marqueurs, juste 100 µl du culot lavé.
- Les différents fluorochromes se trouvent dans le reste des tubes.

Les étapes de préparation de l'échantillon :

- Numération des tubes de l'échantillon.
- Mettre 100 µl du culot lavé de l'échantillon dans tous les tubes.
- Ajouter 20 µl des anticorps monoclonaux selon le panel (voir annexe 06) dans tous les tubes sauf le témoin.
- Avec un vortex mélanger le contenu des tubes.
- Incubation pendant 20 – 30 minutes à l'obscurité.
- Verser dans chaque tube 2 ml du vert-lyse, puis incuber pendant 10 minutes à l'obscurité.
- Centrifuger les tubes à une vitesse de 1500 tours /5 minute.
- Réaliser deux lavages avec 3 ml de cellwash.
- Centrifuger une autre fois tous les tubes à une vitesse de 1500 tours /5 minutes.
- Ajouter 250 µl de facs flow dans les tubes.
- En fin acquisition des données dans l'appareil, et analyse de l'échantillon.

La lecture est basée sur la :

- Détermination de la hiérarchie des populations cellulaires (plusieurs gating).

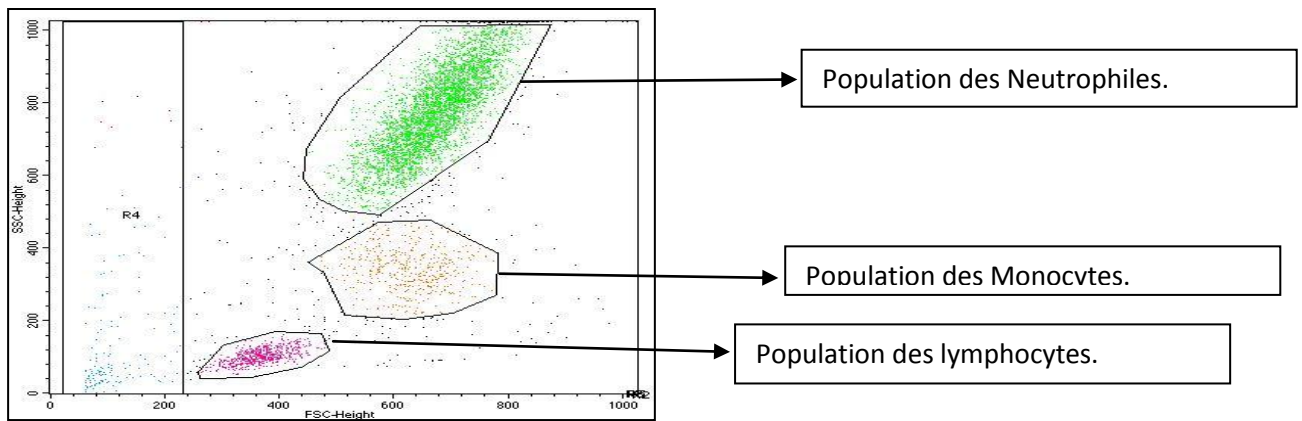


Figure 04 : Détermination de la hiérarchie des populations cellulaires.

- Détermination des zones négatives (zones du témoin qui ne contient pas de marqueurs de fluorochromes).

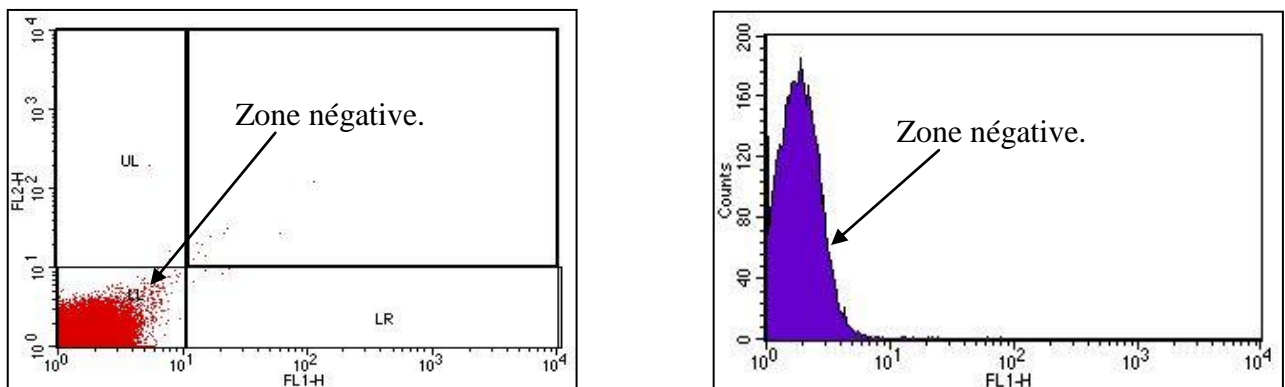


Figure 05 : Détermination des zones négatives.

- Détermination des zones positives (identification de l'expression et l'intensité des marqueurs de surfaces présents sur les cellules leucémiques).

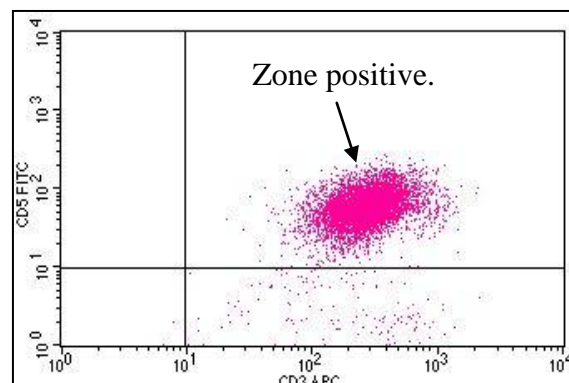


Figure 06 : Détermination des zones positives.

IV.3. Etude statistique :

L'analyse statistique a été réalisée avec XLSTAT et SPSS. En utilisant l'analyse descriptive en premier lieu puis les corrélations simples (Pearson) pour établir la relation entre les différents paramètres qualitatifs. La comparaison des moyennes est effectuée par le test de **Mann-Whitney** et le test de **Khi2** avec un niveau de signification statistique fixé à $<0,05$.

Pour chaque série d'analyse, la moyenne et l'écart type sont calculés. Les paramètres statistiques sont donnés par les relations suivantes :

$$\text{Moyenne} = \frac{\sum x_i n_i}{N}$$

$$\text{Ecarttype} = \sqrt{\delta^2}$$

- ✓ n_i : désigne la fréquence.
- ✓ x_i : la valeur individuelle.
- ✓ N : effectif.

La variance δ^2 : est la moyenne des carrés des écarts types entre les valeurs de l'échantillon et la moyenne arithmétique

$$\delta^2 = \frac{\sum n_i (x_i - x_a)^2 + \sum n_i (x_i - x_b)^2}{(Na - Nb) - 2}$$

$$SEM = \frac{\text{Ecarttype}}{\sqrt{N - 1}}$$

$N-1$: désigne le degré de liberté (ddl)

$$t = \frac{Xa - Xb}{\sqrt{\delta^2 / Na + \delta^2 / Nb}}$$

Pour une ddl de $(Na + Nb) - 2$ et à 5% d'erreur, la valeur de t nous donne le degré de signification P , la différence entre deux moyennes est :

- Peu significative si $P < 0,05$ (*).
- Significative si $P < 0,01$ (**).
- Très significative si $P < 0,001$ (***)).
- Hautement significative si $P < 0,0001$ (****).

*RÉSULTATS &
INTERPRÉTATION*

V. Résultats et interprétation:

V.1. Etude clinique :

V.1.1. Test de fiabilité du diagnostic :

Le but de cette partie est de valider ou non les critères de positivité du test établi par le médecin traitant qui se base essentiellement sur les modifications de la symptomatologie des premiers signes de la maladie.

Les résultats du questionnaire selon l'apparition des principaux signes de la maladie ou pas, la présence réelle de la pathologie ou pas, sont illustrés dans le tableau de contingence (Tableau 10).

Tableau 10 : Tableau de contingences des paramètres intrinsèques du test.

	Maladie présente	Maladie absente	
Signe présent	<p>A VP (Vrais Positifs) : 45 ce sont les individus atteints chez lesquels le signe est présent</p>	<p>B FP (Faux Positifs) : 00 le signe est présent et les individus ne sont pas atteints</p>	<p>VPP = 100 % de probabilité que le diagnostic soit vrai si le signe est présent</p>
Signe absent	<p>C FN (Faux Négatifs): 30 ce sont les individus atteints chez lesquels le signe est absent</p>	<p>D VN (Vrais Négatifs) : 40 le signe est absent et les individus ne sont pas atteints</p>	<p>VPN = 57,14 % de probabilité que le diagnostic soit faux si le signe est absent</p>
	<p>SE = 60 % de probabilité que le signe soit présent chez les individus atteints par la maladie recherchée.</p>	<p>SP = 100 % de probabilité que le signe soit absent chez les individus non atteints par la maladie recherchée</p>	<p>Total = 115</p>

Il faut citer que la **prévalence** observée sur cet échantillon de malades est de **65,22 %** avec un taux de la positivité du signe recherché de **39,13 %** (prévalence apparente).

L'**indice de Youden** = (sensibilité + spécificité - 1) est de **0,6**, ce qui permet de dire que ce test est efficace.

Quant à l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/signe), exprimée par le **coefficient Q de Yule**, elle est de **1**. Une valeur qui qualifie cette liaison de forte.

Le calcul du **X² (Khi carré)** est de **39,43**, une valeur > à 3.84 : Liaison statistiquement significative entre la maladie et le signe et il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de hasard.

V.2. Etude analytique :

V.2.1. Caractéristiques épidémiologiques :

V.2.1.1. Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon le sexe :

La distribution de cette colonie d'étude selon le sexe nous informe que cette pathologie touche presque une fois et demi plus souvent les hommes que les femmes avec un sexe ratio H/F=1,22 ce qui fait $1,22 \uparrow = 1 \uparrow$

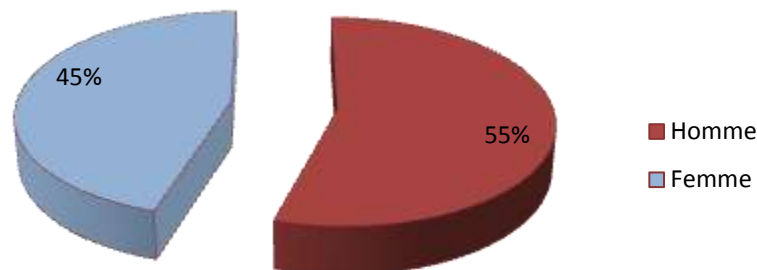


Figure 07 : Répartition des patients selon le sexe

V.2.1.2. Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'Age :

La taille de notre échantillon est comprise entre 45 et 91 ans pour un nombre total de 75 patients. Le nombre et la taille des classes d'âge choisies sont prise fortuitement (Fig 05), une taille de 15 ans pour chaque classe nous a paru logique vu l'apparition tardive de la pathologie. La tranche d'âge [plus du 75 [est la plus touchée, avec une fréquence de 56 %.

	[45-60[ans	[60-75[ans	Plus de75 ans
Leucémie Lymphoïde Chronique (%)	13,33	30,66	56

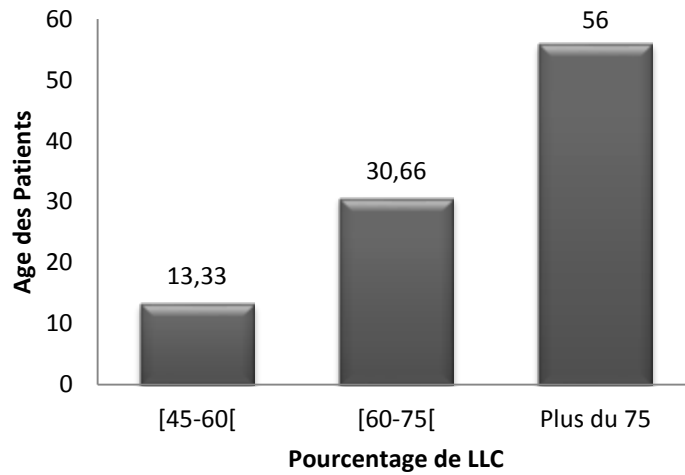


Figure08 : Répartition de la leucémie Lymphoïde Chronique selon l'âge.

V.2.1.3. Répartition de la LLC selon la situation familiale et le sexe:

A priori, cette répartition n'a pas d'impact sur la maladie, mais il paraît qu'elle est importante en matière de soutien et de moral. 86,66% des patients ont la chance de ne pas être seul pour affronter la maladie.

	Marié		Célibataire		Veuve
	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
Situation familiale (%)	36	50,66	1,33	2,66	9,33

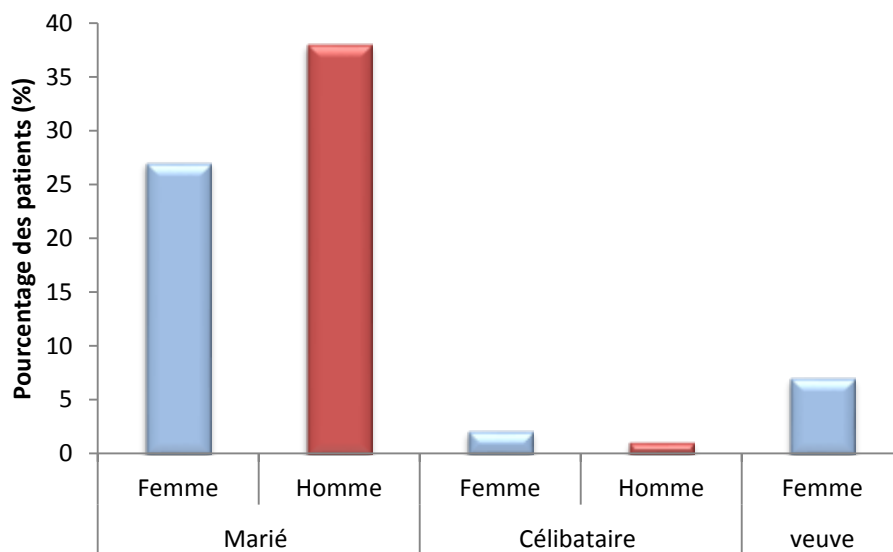


Figure 09 : Répartition des patients selon la situation familiale et le sexe.

V.2.1.4. Répartition de la LLC selon l'antécédent:

Parmi ces 75 patients 63,33% ont des antécédents médicaux, alors que 24% n'ont aucuns antécédents. On note ainsi que 4% de ces derniers ont des antécédents familiaux, 8% chirurgicaux, 2,66% obstétricaux.

	Médical	Néant	Chirurgical	Familial	Obstétrical
Antécédent(%)	63,33	24	7	4	2,66

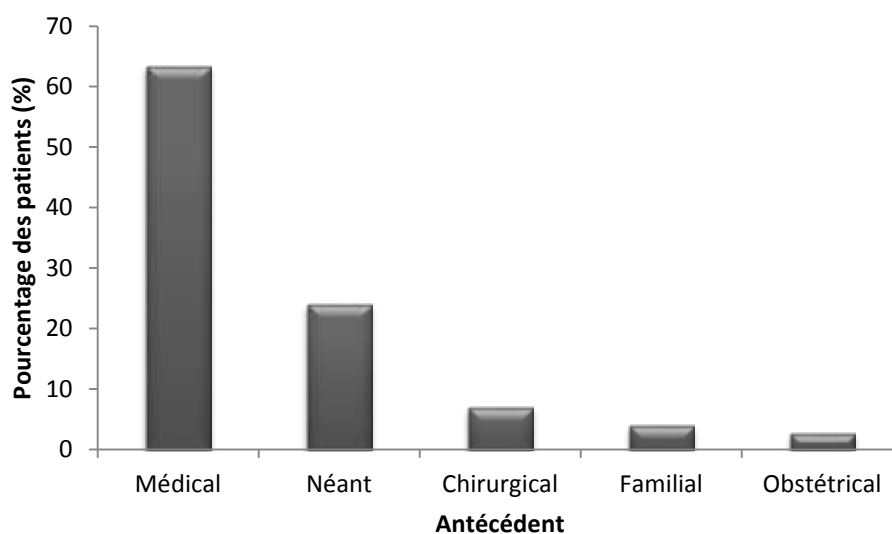


Figure 10 : Répartition des patients selon l'antécédent.

V.2.1.5. Recrutement annuel des patients atteints de la LLC:

On constate que la répartition annuelle de la leucémie lymphoïde chronique évolue au cours de ces trois dernière années.

Année de recrutement	2017	2018	2019
Patients (%)	20	33,33	46,66

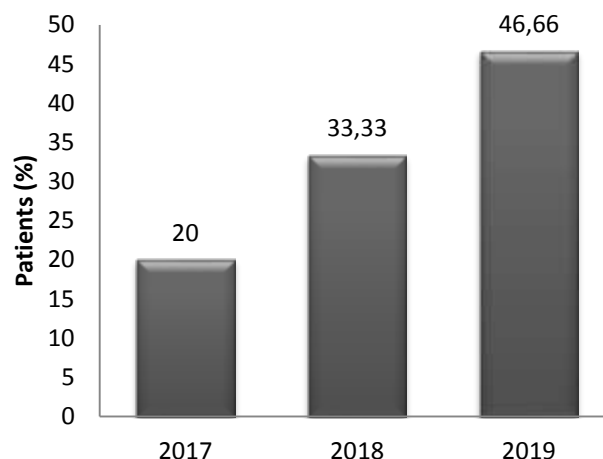


Figure 11 : Recrutement annuel des patients atteints de LLC.

V.2.2. Caractéristiques cliniques :

V.2.2.1. Mode de révélation de leucémie lymphoïde:

Un syndrome tumoral est présent chez 27,99% des patients, alors que le syndrome d'insuffisance médullaire est révélateur chez 31,99% des patients. On note également une découverte fortuite chez 40,01% des patients.

Motif de Consultation	Syndrome d'insuffisance médullaire	Syndrome tumoral	Découverte fortuite
Patients (%)	31,99	27,99	40,01

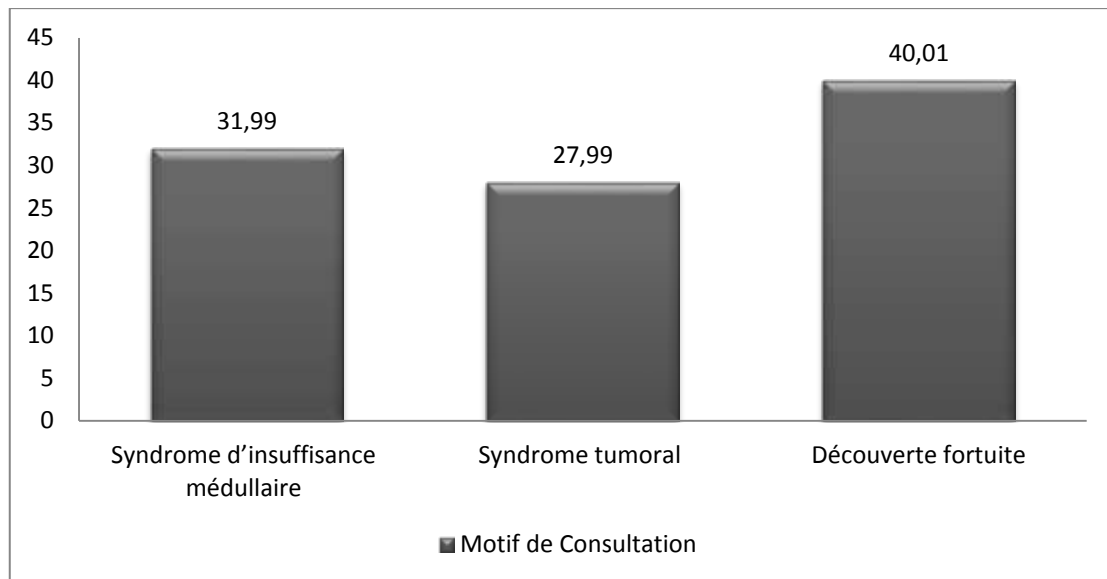


Figure 12 : Motifs de consultation des patients.

V.2.2.2. Répartition de LLC selon le type de syndrome d’insuffisance médullaire :

Le syndrome anémique est présent chez 26,66% des patients dominé par une pâleur cutanéomuqueuse, le syndrome infectieux est observé chez 5,33% des patients sous forme d’une fièvre isolée. Alors que le syndrome hémorragique est absent chez la totalité des patients.

Syndrome d’insuffisance médullaire	Syndrome hémorragique	Syndrome infectieux	Syndrome anémique
Patients (%)	0	5,33	26,66

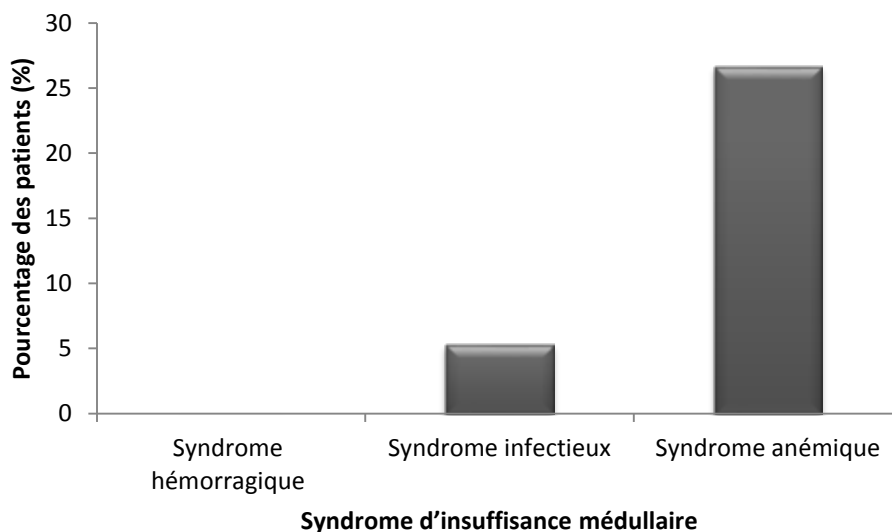


Figure 13 : Répartition des patients selon le type de syndrome d'insuffisance médullaire.

V.2.2.3. Répartition de LLC selon le type de syndrome tumoral :

Le syndrome tumoral est observé chez 27,99 % des patients. Certains ont une atteinte isolée d'autre ont plusieurs à la fois. 14,66% des patients ont présenté des adénopathies sous maxillaire inguinale, 8% ont représenté des adénopathies cervicales, alors que seulement 5,33 % ont manifesté des adénopathies multiples superficielles et profondes.

Syndrome tumoral	Adénopathie multiple superficielle et profonde	Adénopathie cervicale	Adénopathie sous maxillaire inguinale
Patients (%)	5,33	8	14,66

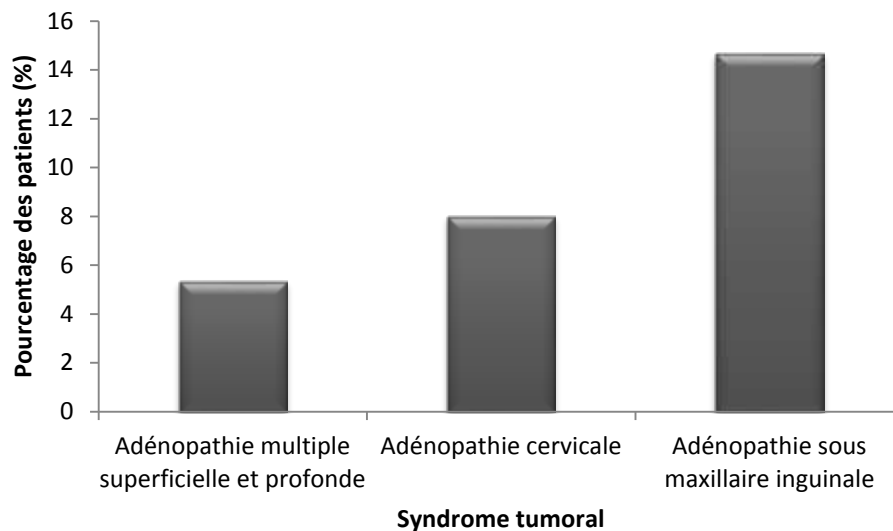


Figure 14 : Répartition des patients selon le type de syndrome tumoral.

V.2.3. Caractéristiques biologiques :

V.2.3.1. Répartition des LLC selon le statut hématologique :

a. Globule blanc :

Le taux de leucocytes a varié de 13 à 859,78 mille/mm³. La majeure partie des patients (96%) représente une hyperleucocytose, tandis que 4% seulement avaient un taux de GB normal (compris entre 4 et 10 mille/mm³).

Taux de Globules Blancs	Norme (4 à 10 ³ /mm ³)	Leucopénie (≤ 4 x 10 ³ /mm ³)	Leucocytose (> 10 x 10 ³ /mm ³)
Homme (%)	2,43	0	97,56
Femme (%)	5,88	0	94,11
Total %	4,15	0	96

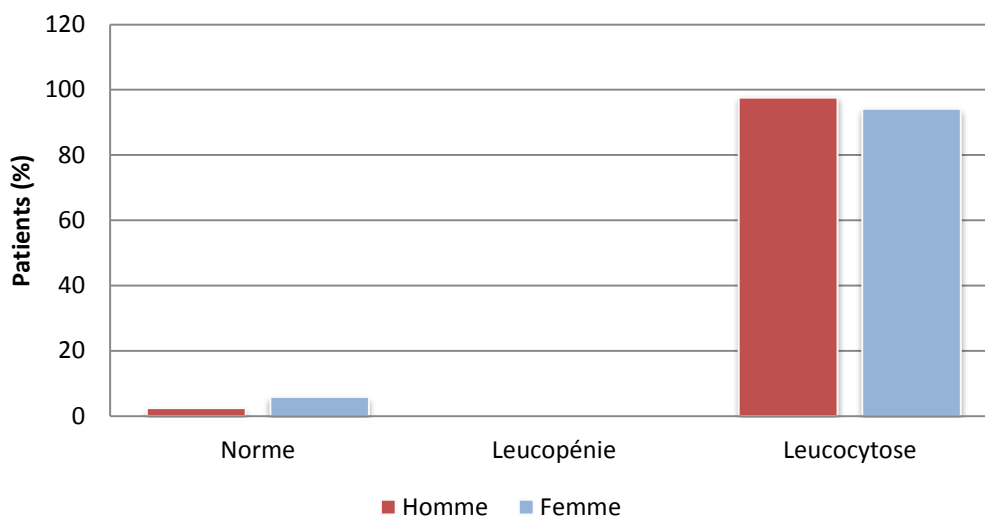


Figure15 : Répartition des patients selon le taux des leucocytes.

b. Hémoglobine :

Le taux d'hémoglobine varie entre 5,6 et 17,4g/100 ml. 37,33 % des cas ont une anémie ≤ 10g/100ml, alors que 62,66% des cas ont un taux d'Hb dans la normale.

Taux d'Hémoglobine	Norme (10 à 18 gr/100 ml)	Anémie (<10 gr/100ml)	Polyglobulie (> 18gr/100ml)
Homme (%)	65,58	34,14	0
Femme (%)	58,82	41,14	0
Total %	62,66	37,33	0

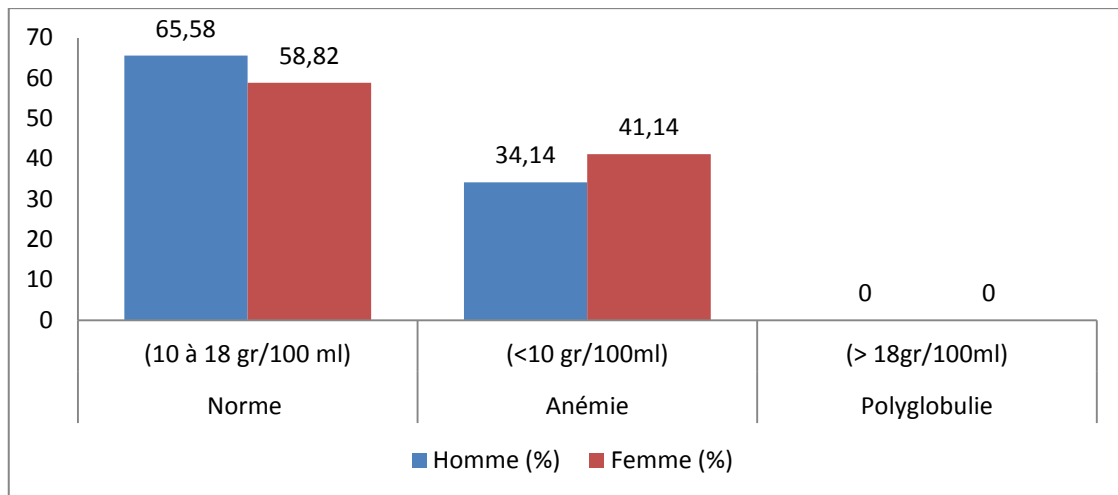


Figure 16 : Répartition des patients selon le taux d’hémoglobine.

c. Plaquettes :

Le taux de plaquettes a varié entre 22 à 450 mille/mm³. Une thrombopénie est retrouvée chez 29,33% des patients, alors que 52% des sujets ont un taux de plaquettes normal. Il faut citer que 18,66% des patients ont un taux de plaquettes sanguines qui oscille entre 100 et 150,10³/mm³, un taux considéré pour le clinicien comme évident pour ce genre de maladie.

Taux de Plaquettes Sanguines	Norme (150 à 450 x 10 ³ /mm ³)	Thrombopénie (<100 x 10 ³ /mm ³)	Thrombocytose (>450 x 10 ³ /mm ³)
Homme (%)	58,53	34,14	0
Femme (%)	44,11	23,52	0
Moyenne %	51,32	29,33	0

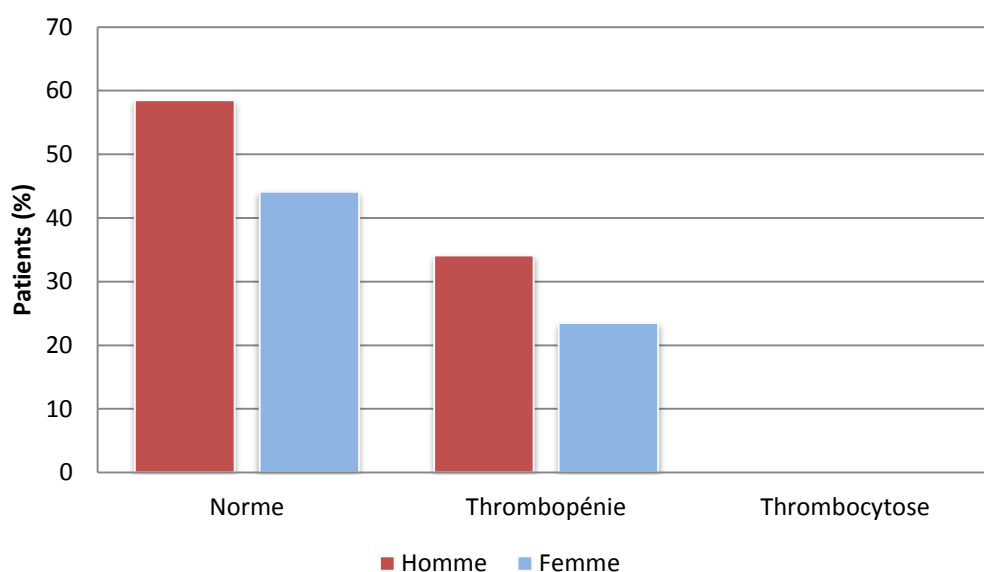


Figure 17 : Répartition des patients selon le taux des plaquettes sanguines.

d. Lymphocytes :

Le taux de lymphocytes chez ces patients est compris entre 1361 et 128570/mm³. Quatre pour cent des cas représente un taux normal alors que 96% exprimé un taux supérieur à la valeur normale, ce qui indique la présence d'une hyperlymphocytose. Cette augmentation est presque pareille pour les deux sexes.

Taux de Lymphocytes	Norme (500 à 5.10 ³ /mm ³)	Lymphopénie (<500 /mm ³)	Lymphocytose (>5.10 ³ /mm ³)
Homme (%)	9,75	0	90,24
Femme (%)	0	0	100
Moyenne %	4,88	0	95,12

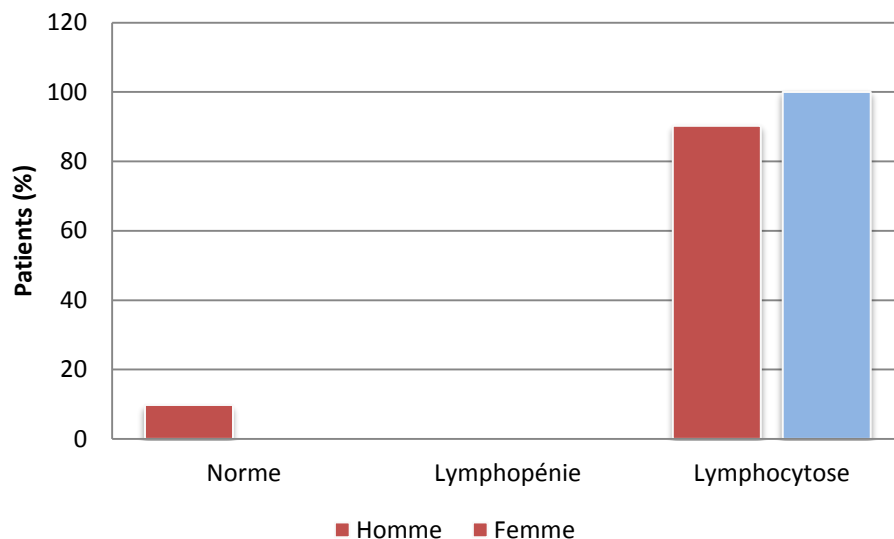


Figure 18 : Répartition des patients selon le taux des lymphocytes.

V.2.3.2. Répartition des LLC selon le Frottis sanguin :

On signale une hyperlymphocytose constante chez tous les cas où 29,33% ont présenté une thrombopénie. On note notamment la présence de quelques troubles sanguins tels que la macrocytose, l'anisocytose, l'hypochromie et la microcytose chez un pourcentage infime de malades. L'anémie est surtout normochrome normocytaire pour la majorité des patients LLC.

Le frottis sanguin révèle une prédominance de la thrombopénie et de la lymphocytose chez les femmes (82% vs 70% et 50 % vs 43 %) respectivement.

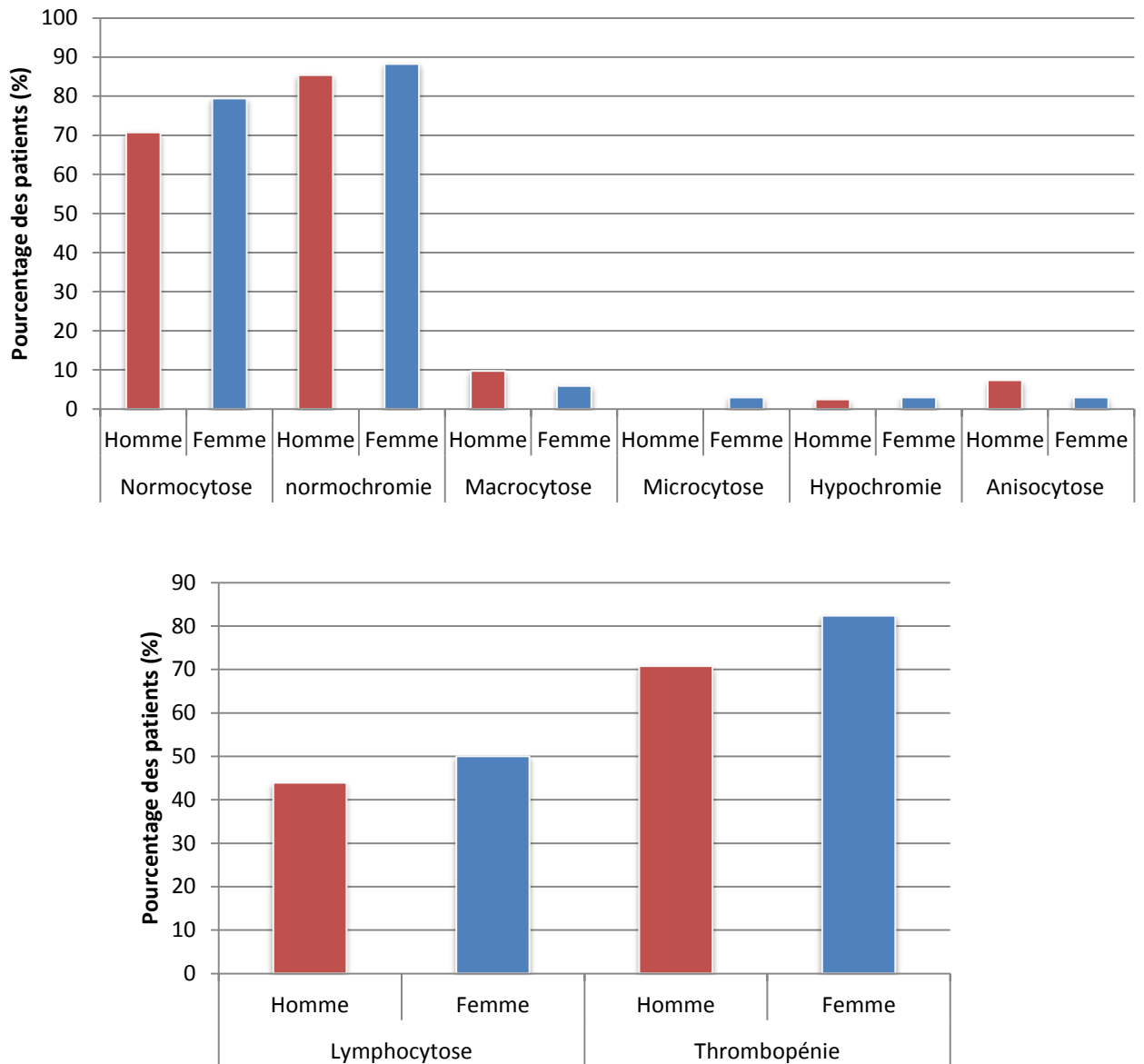


Figure 19 : Répartition des patients selon leur Frottis sanguin.

V.2.3.3. Répartition des LLC selon le l’immunophénotypage :

L’immunophénotypage a été réalisé chez presque tous les patients et qui a confirmé la présence d’une leucémie lymphoïde chronique par un score de matutes entre 4/5 et 5/5.

Score de MATUTES	3/5	4/5	5/5
Patients(%)	0	50	25

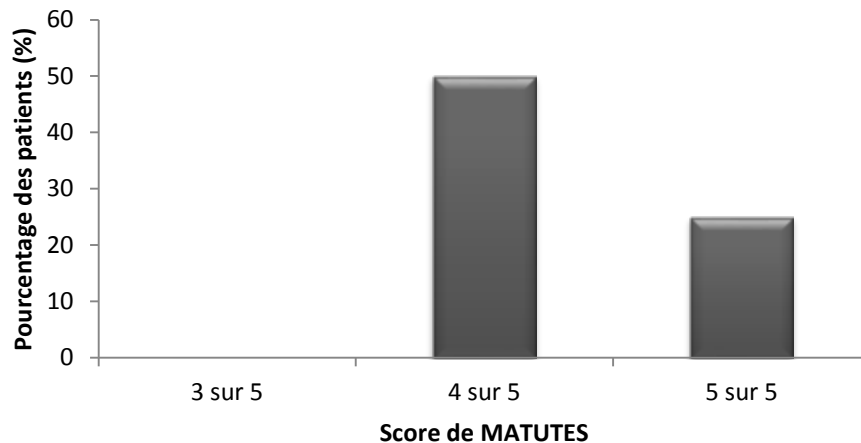


Figure 20 : Répartition des patients selon leur Score de MATUTES.

L'analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19 positif faible) avec co-expression du CD23+ et du CD5+. Le niveau d'expression de l'antigène CD79b de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible.

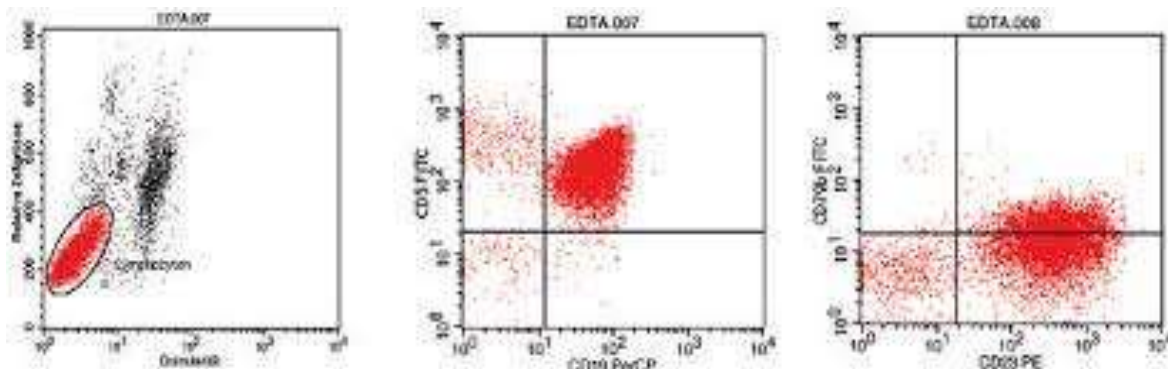


Figure 21: Analyse immunophénotypique des lymphocytes d'un patient atteint de LLC.

V.3. Etude corrélatrice :

Cette partie de l'étude tente de faire le lien entre les différents paramètres anthropométriques et biochimiques trouvés chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique. Pour faire des correspondances entre les différents bilans et paramètres, les tableaux de contingence de Pearson (annexe 09) sont dressés afin d'estimer les degrés de causalité qui peuvent exister entre les multiples paramètres. Seuls les coefficients de corrélation définis entre 0,2 et 0,7 sont retenus. La corrélation de cet intervalle est considérée comme moyennement forte, seule la valeur de p trouvée peut trancher dans la force de relation qui peut exister entre deux paramètres.

Les observations montrent que les leucocytes des patients LLC évoluent dans la même direction que les lymphocytes (plus les globules blancs augmentent plus le nombre des lymphocytes se multiplie). Cette relation est beaucoup plus forte chez les femmes par rapport aux hommes.

Corrélation de Pearson : Leucocytes / Lymphocytes

	Femme	Homme
Valeur observée	0,274	0,307
p-value bilatérale	0,017	0,051
Alpha	0,05	0,05

Les lymphocytes et les plaquettes sanguines évoluent dans le sens inverse (Plus les lymphocytes augmentent et moins les plaquettes sont nombreuses. Cette relation est plus intense chez les femmes ($p = 0,059$) vs ($p = 0,679$).

Corrélation de Pearson : Plaquettes / Lymphocytes

	Femme	Homme
Valeur observée	-0,219	-0,067
p-value bilatérale	0,059	0,679
Alpha	0,05	0,05

Chez les patients hommes, les plaquettes sanguines et l'hémoglobine varient simultanément, tandis qu'elles évoluent dans le sens inverse chez les femmes, quoique cette relation est statistiquement non significative ($p = 0,248$).

Corrélation de Pearson : Plaquettes / Hémoglobine

	Femme	Homme
Valeur observée	-0,204	0,325
p-value bilatérale	0,248	0,038
Alpha	0,05	0,05

Il paraît que le facteur âge a une influence rien que sur le taux d'hémoglobine des patients masculins, plus les leucémiques hommes avancent dans l'âge et plus le taux d'hémoglobine diminue.

Corrélation de Pearson : Age (ans) / Hémoglobine

	Femme	Homme
Valeur observée	0,185	-0,389
p-value bilatérale	0,294	0,012
Alpha	0,05	0,05

V.4. Conduite à tenir et traitement :

V.4.1. Conduite à tenir:

Selon la gravité de l'évolution de la maladie on retrouve 66,66% des patients sous surveillance et 25,33% sont orientés au service de lutte contre le cancer pour prendre un traitement de chimiothérapie alors que 8% ont exprimé une abstention.

Conduite à tenir	surveillance		Abstention		Orienté au service de lutte contre le cancer	
	Homme	Femme	Homme	Femme	Homme	Femme
Nombre de patient	23	27	5	1	13	6

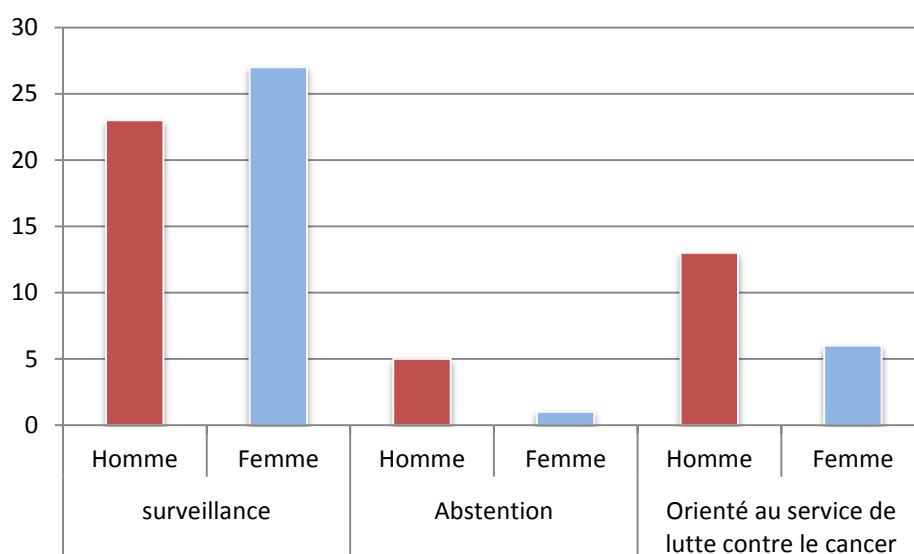


Figure22 : Répartition de la leucémie lymphoïde chronique selon l'agressivité de la maladie.

V.4.2. Traitement :

Selon la classification de stade de la leucémie lymphoïde chronique, 73,33% des patients ne vont pas subir la chromothérapie et pour le reste des patients (26,66%) vont devoir prendre un traitement de fond. Les hommes sont doublement les plus concernés que les femmes.

Type de traitement	Traitement symptomatique		Traitement de fond	
	Homme	Femme	Homme	Femme
Nombre de patient	28	27	13	7

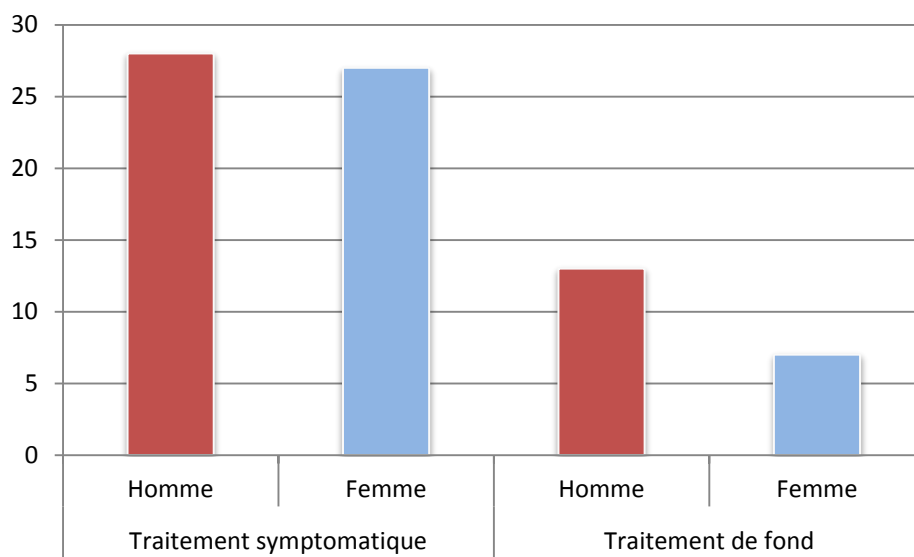


Figure 23 : Répartition des patients selon le type du traitement de la leucémie lymphoïde chronique.

DISCUSSION

VI. Discussion :

Dans notre étude, une analyse du test de dépistage a été réalisée grâce à l'élaboration d'un questionnaire ciblant la symptomatologie de cette pathologie. Un test doit-il être plutôt sensible ou plutôt spécifique, dans l'idéal, les deux. Cependant, les tests qui ont à la fois une sensibilité et une spécificité très élevées sont rares. On sera donc conduit à sélectionner un test dont les caractéristiques sont appropriées à la situation clinique.

Plus le test est sensible, moins il comportera de faux négatifs, et mieux il permettra, s'il est négatif, d'exclure la maladie. Plus le test est spécifique, moins il occasionnera de faux positifs, et mieux il permettra, s'il est positif, de confirmer la maladie.

Dans notre situation, notre test est plutôt sensible que spécifique (**SE = 100 %**, **SP = 60 %**). Dans des conditions de dépistage, c'est le test le mieux choisi, puisque l'objectif est la détection du plus grand nombre possible de sujets porteurs de la maladie. En revanche, on exigera du test de confirmation effectué chez les sujets dont le test de dépistage s'est révélé positif une spécificité très élevée, afin de minimiser le risque de faux positifs. De même, il est fréquent de devoir combiner plusieurs tests aux propriétés complémentaires dans une stratégie diagnostique.

La valeur prédictive positive (VPP) d'un test est la probabilité d'avoir la maladie (Leucémie lymphoïde chronique) en cas de test positif. Elle est donnée par le rapport des vrais positifs sur l'ensemble des tests positifs. Pour le questionnaire, sur 45 tests positifs, tous sont des vrais positifs, soit 100 %. Un patient dont le test est positif aura donc en réalité une probabilité de 100 % d'avoir réellement une leucémie. Cette valeur est la probabilité post-test (ou a posteriori) d'avoir la maladie recherchée si le test est positif.

La probabilité de ne pas souffrir de la maladie en cas de test négatif s'appelle la valeur prédictive négative (VPN) d'un test. Elle est donnée par le rapport des vrais négatifs sur l'ensemble des tests négatifs. Pour le questionnaire, sur 70 tests négatifs, 40 sont des vrais négatifs, soit un rapport de 57,14 %. Un patient dont le test est négatif aura donc en réalité 57,14 % de chance de ne pas souffrir d'une leucémie lymphoïde chronique. Par déduction, il aura donc 42,86 % de risque de souffrir tout de même d'une leucémie lymphoïde chronique malgré

un test négatif. Cette dernière valeur est la probabilité post-test (ou a posteriori) d'avoir la maladie recherchée si le test est négatif.

Dans le cadre d'une étude épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique, Notre étude est en faveur d'une prédominance masculine soit 55 % contre 45% chez la femme avec un sexe ratio de 1,22 et une moyenne d'âge 71 ans.

Ces résultats sont proches de ceux des séries françaises (**Troussard X et al ; 2015**) et même de la wilaya de Tlemcen (**Maliki Y ; 2017**). Les études de Troussard et al comprennent une moyenne d'âge estimée à 74 ans alors que celles de la wilaya de Tlemcen est de 63,5 ans. Une prédominance masculine pour les deux séries avec une sex-ratio homme/femme de 1.37/1 pour la population française et de 1.85/1 pour la wilaya de Tlemcen est à noter.

Note étude a dévoilée une incidence d'environ 35 cas pour l'année 2018. Ce chiffre était en baisse pendant les années 2017 (15 cas) et 2018 (25 cas). Cela veut dire que cette pathologie subit une évolution de 10 cas par an dans la région de Blida.

Il est à noter les études faites à Tlemcen estimé ont relevées un recrutement de 8 cas/an (**Maliki Y ; 2017**).

Selon la répartition géographique, la clinique d'hématologie située à Blida reçoit tous les patients des différents régions, à noter que la provenance de la majeure partie des patients qui est estimée à 56% sont de la wilaya de Blida dû à la localisation de cette clinique.

Notre étude a révélée ainsi une situation familiale pour 86.66% des patients, cette situation n'a pas d'impact sur la pathologie, mais elle est importante en matière de soutien et de moral, cette importance a été aussi confirmée par une enquête réalisée par l'**SILLC (Cymbalista et al ; 2014)**. Une étude française démontre l'augmentation des antécédents médicaux (diabète, HTA) chez les patients atteints d'une LLC à un pourcentage estimée de 70% et environ 5% ont exprimé des formes dites "familiales" de la maladie (**Kessouf E ; 2018**). Ces résultats sont proches de ceux de notre étude qui comprennent 63.33% d'antécédents médicaux et 4% d'antécédents familiaux. Cette augmentation d'antécédents médicaux est dû à ce que la LLC est une maladie des seniors, ce qui fait que ces patients sont plus susceptibles à exprimer ces troubles (**Kessouf E ; 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'ait auparavant été touché et sans que ses enfants présentent de risque spécifique d'être eux-mêmes

un jour atteint. Il se trouve que ces formes dites familiales sont liées à une sensibilité génétique en fonction de l'origine ethnique (**Troussard X et al ; 2015**).

Selon l'association de Soutien et d'Information à la Leucémie Lymphoïde Chronique et la maladie de Waldenström(**2012**), la LLC est une prolifération clonale et accumulation des lymphocytes B matures dans le sang, la moelle osseuse, ganglion lymphatique et la rate. La LLC est une maladie asymptomatique ce qui conduit généralement à une découverte fortuite de la maladie, cependant il existe des signes révélateurs de la maladie telle que l'anémie, l'infection à répétition et les adénopathies. Ces signes se manifestent fréquemment et sont proportionnels à l'évolution de cette maladie.

Notre travail dénote aussi ces particularités, en analysant les dossiers cliniques et les bilans biologiques de nos patients, on a pu relever que 40.01% des patients ont découvert leur maladie de façon fortuite, 27.99% des patients à cause d'une présence d'adénopathies alors que 26.66% des patients ont manifesté un syndrome anémique, et seulement 5.33% à travers des infections à répétition.

La découverte fortuite est due à l'évolution lente de la maladie, qui ne se traduit par aucun symptôme physique pendant plusieurs années. C'est donc souvent à l'occasion d'un examen sanguin, prescrit pour une raison n'ayant rien à voir avec la LLC, que celle-ci est décelée. Les lymphocytes anormaux à l'origine de la LLC tendent à s'accumuler progressivement dans les ganglions lymphatiques. Cela peut, dès lors, conduire à ce que ceux-ci augmentent de volume et deviennent des adénopathies, le même phénomène d'accumulation des lymphocytes peut également être responsable d'un grossissement de la rate appelée splénomégalie. Le syndrome d'insuffisance médullaire est également lié à l'accumulation des lymphocytes B qui vont conduire à une diminution de nombre des globules rouges, et ainsi causée un déficit immunitaire car ces lymphocytes augmentent juste de nombre et non pas de fonction (**Kassouf E ;2018**).

A travers les bilans biologiques nous avons étudié les caractéristiques biologiques de la LLC. 37,33 % des cas ont un taux inférieur à 10gr/100ml, 62,66% des cas ont un taux d'HB > 10gr/100ml, concernant le taux des plaquettes 29,33% des patients ont présenté un taux <100/mm³, et 70,66% des sujets ont un taux >100/mm³, on conclue donc que 70,66% sont dans le stade A de BINET alors que 37,33% en sont dans le stade B et C de BINET.

La baisse du nombre de globules rouge entraîne une diminution du taux d'hémoglobine dans le sang. Or, c'est ce pigment qui assure le transport de l'oxygène, depuis les poumons, dans tout l'organisme. L'anémie se traduit donc par un moindre apport en oxygène, ainsi que le taux de plaquettes $< 100 /\text{mm}^3$ entraîne une thrombopénie dans le cadre d'une LLC. Cette diminution est due au envahissement de la moelle par les lymphocytes B anormaux (**Kassouf E ; 2018**).

Une hyperleucocytose a été observée chez 96% des patients avec une hyperlymphocytose (96% 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, plus de 3 mois avec lymphocytose B monotypique $> 5 \text{ G/l}$. Il est à noter que 4% de nos patients ont subi une rémission.

Nos résultats sont 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 $10\text{mille}/\text{mm}^3$ (**Bouideghanghen S et Teghbit L ; 2018**). L'accumulation massive des lymphocytes cause une Hyperlymphocytose ce qui aboutit à une hyperleucocytose (**Kassouf E ; 2018**).

L'examen attentif du frottis sanguin par le biologiste revêt une importance vitale. En effet, il précise la morphologie des cellules lymphoïdes sanguines et permet de quantifier les ombres de Gumprecht ce qui conduit au diagnostic d'une leucémie lymphoïde chronique (**Fissore-Magdeleina C et all ; 2017**).

Dans notre série d'étude, tous les cas présentent une lymphocytose qui se traduit par des lymphocytes avec un aspect monomorphe, de petite taille, au noyau régulier, à chromatine dense et au cytoplasme peu abondant. On note fréquemment la présence d'assez nombreux noyaux nus (ombres de Gümprecht) avec une thrombopénie détectée chez 29,33% des cas. Ces résultats sont proches de ceux de la série marocaine (**Saib A ; 2015**) qui comprend une lymphocytose chez 97% des patients avec noyaux nus chez 90% des patients. Cela est conforme aux critères établis par le FAB.

L'immunophénotypage doit être réalisé chez tous les patients au moment du diagnostic, afin de confirmer la LLC et d'exclure d'autres pathologies (**Forum med suisse ; 2011**). On observe ainsi, dans le cas d'une LLC, que la cellule leucémique exprime des marqueurs classiques de lymphocytes B tels que le CD19 et le CD20 à un taux plus faible que les lymphocytes B normaux, mais aussi de manière pathologique le CD5, marqueur classique des

cellules T (**Hallek M ; 2008**). Elle exprime également le CD23, élément diagnostique clé de la LLC vis-à-vis d'autres syndromes lymphoprolifératifs B. Enfin, le FMC7 (épitope conformationnel du CD20) ainsi que la chaîne β du BCR ne sont que peu ou pas exprimés. Il est, de plus, nécessaire pour confirmer le diagnostic de déterminer le caractère monoclonal de l'expansion leucémique via l'expression d'une seule chaîne légère d'immunoglobuline soit K ou λ . Les niveaux d'expression des IgM de surface, du CD20, du CD22, du CD79b et du FMC7 sont généralement plus faibles qu'au niveau des lymphocytes B normaux. L'ensemble de ces marqueurs, combinés dans le score de MATUTES, permet de confirmer le diagnostic de LLC s'il est supérieur ou égal à quatre. Un score inférieur exclut le diagnostic de LLC (**Matutes E et al ; 1994**).

L'analyse immunophénotypique des lymphocytes des patients montre des cellules leucémiques de la lignée des lymphocytes B (CD19, CD20 et CD22 positif) avec co-expression du CD23+ et du CD5+. Le niveau d'expression de l'antigène CD79b/CD22 de la lignée des lymphocytes B est typiquement faible avec une variation d'expression du FMC7 ce qui a conduit à un score de matutes 4/5 (66.66% des cas) et 5/5 (33.33% des cas). Nos résultats sont proches de l'étude française (**Troussard X et al ; 2015**) où 70% des patients ont un score de 4/5 alors que 30% possède un score de 5/5.

Le traitement d'une LLC prend en considération le stade de la maladie, l'âge, l'état de santé global et les préférences des patients. Il existe deux types de traitement un traitement symptomatique qui est désigné aux patients de stade A de BINET et un traitement de fond pour le stade B et 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'une chimiothérapie accompagnée ou pas d'une radiothérapie est le traitement principal de la LLC à risque moyen ou à risque élevé ainsi que de la LLC qui récidive ou qui est réfractaire. On y a recours pour contrôler le nombre de cellules sanguines, atténuer l'anémie, atténuer la thrombopénie, et réduire la taille des ganglions lymphatiques et de la rate (**Poggi A et al ; 2011**).

On constate qu'avec une fréquence de 73.33% la majorité des patients sont classés stade A au moment du diagnostic alors qu'une fréquence de 26.66% pour le stade B et C. Ces chiffres ne correspondent pas à ceux présentés au cours de l'étude de Tlemcen car la fréquence élevée concerne le stade B qui est de 80%, et le stade A avec une fréquence de 20%. En France ; on retrouve 62% des patients au stade A, 45% au stade B et C. Ceci peut être expliqué par la vigilance des français qui consultent précocement. Donc, 26,66 % de nos patients ont bénéficié d'un traitement alors que chez 73,33% une simple surveillance a été préconisée. Ces chiffres

s'éloignent de ceux retrouvés à Tlemcen avec 12.5% mis sous surveillance et 87.5% traités, ceci est dû à la prépondérance des stades B et C dans la population de Tlemcen.

Parmes ces hémopathies on distingue les leucémies lymphoïdes chroniques et aigues

CONCLUSION

VI. Conclusion :

Dans la présente étude, une analyse du test de dépistage a été réalisée grâce à l'élaboration d'un questionnaire ciblant la symptomatologie de cette pathologie. Avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 100 %; ces résultats révèlent que le diagnostic utilisé est le mieux choisi pour un stade avancé de la maladie. Cependant le clinicien est incapable de détecter une LLC précoce, due au fait qu'à ce stade cette dernière reste asymptomatique. Le médecin préconise donc une formule sanguine qui complètera systématiquement le diagnostic établi.

La moyenne d'âge trouvée pour cette LLC est de 71 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio égale à 1,22). La majorité des patients (73,33%) présentent des antécédents médicaux, avec la présence du diabète et de HTA supposés être comme maladies associées.

Note étude a révélé que les patients les plus touchés sont de la région de Blida avec un recrutement de 10 cas par an. La situation familiale n'a pas d'impact sur la pathologie, mais elle a une immense importance en matière de soutien moral pour ces patients.

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 rouges et les plaquettes représentent un taux normal dans les premiers stades de la maladie, ce taux diminue au fur et à mesure que la maladie évolue ce qui conduit à une anémie et thrombopénie. Cette étude estime que l'immunophénotypage est incontournable dans le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Le lien établi entre les différents paramètres anthropométriques et biochimiques trouvés chez les patients atteints de LLC montre qu'il y'a une sorte de dimorphisme dans le comportement de ces paramètres. Il est trouvé de l'âge à une influence sur le taux d'hémoglobine des patients masculins, plus les leucémiques hommes avancent dans l'âge et plus le taux d'hémoglobine diminue.

La maladie avancée s'associe à un degré élevé de morbidité et de mortalité ; surtout par l'infection. Le problème majeur 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. Quelque soit le stade ou la gravité de la maladie un suivi médical est toujours recommandé. Le traitement principal d'une LLC avancée est une chimiothérapie accompagnée ou

pas d'une radiothérapie alors qu'une LLC dans des stades précoces n'a pas traitée du fait que la maladie est indolente et chronique.

Nous envisageons, enfin, quelques perspectives qui nous semblent nécessaires pour une meilleure compréhension de la leucémie lymphoïde chronique. Ce travail mériterait d'être complété par :

- L'étude de la prévalence réelle de cette pathologie en prenant en compte un échantillon de plus grande taille, avec un éventail géographique plus vaste.
- Vérifier la thèse de l'implication des produits chimiques (alimentaire, pesticides,) qui peuvent faire augmenter le risque de toute sorte de cancer.
- L'étude cytogénétique de 117p ; 13q et 11q pour dévoiler le changement du code génétique qui pourrait causer la LLC.
- Déterminer le profil de l'agressivité de la cellule leucémique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Alexandria, VA. (2016). American Society of Clinical Oncology (ASCO). Leukemia - Chronic Lymphocytic - CLL: Stages, 62:113-120p.

Aurran –Schleintz,T. Arnoulet, C. Ivanov,V. Coso,D. Rey,J.J-M ,Schiamano, J-M .Stappa,A-M.Bouabdellah,R.Gastaut,J-A. (2015).Prise en charge actuelle de la leucémie lymphoïde: Current management. Revue de Médecine Interne.29:424-435P.

Alain Delmer, Pierre Feugier.(2018). Leucémie lymphoïde chronique et macroglobulinémie de Waldenström (3e édition) : Collection FMC de la revue Hématologie .Éditeur : John Libbey Eurotext.180 pages.

Bennett J.(1845) .Case of hypertrophy of the spleen and liver in which death took place from suppuration of the blood, Edinburgh Medical and Surgical Journal, 64: 413-423p.

Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galdon DAG, Gralnick HR, Sultan C.(1976). Proposals for the classification of acute leukemias: French-American-British (FAB) cooperative group, British Journal of Haematology, 33 : 451p.

Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galdon DAG, Gralnick HR, Sultan C. (1981). The morphological classification on acute leukemia, concordance among observers and clinical correlation. British Journal of Haematology, 47: 559p.

Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galdon DAG, Gralnick HR, Sultan C.(1985).Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia, Annals of Internal Medicine 103 (4) : 626-629p.

Benosman C. (2010). Contrôle de la dynamique de la leucémie myéloïde chronique par Imatinib. Mathématiques appliquées et calcul scientifique. Université Bordeaux 1 école doctorale de mathématiques et informatique. 11-12 p.

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

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

Braham Jmili, A. Ben Abdelaziz, M. Nagara, T. Mahjoub, H. Ghannem et M. Kortas. (2004). Aspects cytologiques des leucémies aiguës et chroniques: à propos de 193 cas colligés dans la région centrale de la Tunisie. La Revue de Santé de la Méditerranée orientale. Vol. 10, No 4/5.

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

Berthou C (2004) .Hématopoïèse et son exploration. Leucémies lymphoïdes chronique .Editeur :Arnette 750 pages.

Bouideghaghen. Sabrina, Teghbit. Lydia. (2018). Aspect épidémiologique des Leucémies Lymphoïdes Chroniques à Bejaïa. Thèse Doctorat. 88 pages.

C

Craigie D. (1845).Case of disease and enlargement of the spleen in which death took place from the presence of purulent matter in the blood, Edinburgh Medical and Surgical Journal, 64: 400-413p.

Claude Martin, Benoît Vallet, Bruno Riou. (2017). Leucémie lymphoïde chronique et physiologie humaine appliquée (2^e édition). Éditeur: Arnette. 916 pages.

D

Dechambre A, ed. (1876). « leucocythémie » in Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, G. Masson, Asselin et Cie, Paris.

Donné A.(1844). Cours de microscopie complémentaire des études médicales, J.B. Baillièrre, Paris. 135-136p.

Dee Unglaub S. (2007). Physiologie humaine un approche intégrée. Pearson éducation. France. 110-511-508 p.

E

Elaine NM B. (2008). Biologie humain principes d'anatomie et de physiologie. Nouveaux Horizons. Canada. 511pages.

F

Flandrin G. (2001). La nouvelle classification OMS des hémopathies malignes : Hémopathies myéloïdes. *Hématologie*, 7(2):136–41p.

Ferrant A.(2004). Hématologie tome 1, Faculté de Médecine Unité d’Hématologie.

François A. (2005). Les Symptomatologies cliniques des leucémies lymphoïdes. L’essentiel médical de poche ; 2ieme Edition: 401-405p.

Fenaux P, Preudhomme C, Wattel E. (1995). Leucémies Aiguës. In: Bouvenot G, Devulder B, Guillevin L, et al. *Pathologie médicale*; 4(4): 409- 21p.

G

Gérard S. (2005). Hématologie clinique et biologique, Arnette, France. 8-15-24-119- 157-173-174 p.

H

Hammouda, Ait Hamadouche, M. Aoun, D, et al. (2003). Registre des tumeurs d’Alger, année 2003.

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

Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F Dighiero G, Dohner H et al. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*.

I

Imbert M. (2002). Place du biologiste dans le diagnostic et le suivi des leucémies aiguës, *Revue Française des Laboratoires*, 344 :67–70p.

K

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

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

Laurent B. (2001). Mécanismes d'adhérence des leucocytes aux fibres synthétiques ; application à la filtration du sang. Thèse de doctorat en biomécanique, université paris 7– denis diderot. Ufr de physique.

Mullighan CG, Goorha S, Radtke I, et al.(2007). Genome wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. Nature , 446: 758-64p.

Maëlle Mauzon. (2011). les cellules souches hématopoïétiques: définition, origines et principales utilisations thérapeutiques. Thèse de Doctorat pharmacie. Université Nancy Henri Poincaré. 39 pages.

Müller-Hermelink, E. Montserrat, D.Catovsky, E. Campo, N.L. Harris, H. Stein. (2008). Mature B-cell neoplasms. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edition. 180-182p.

Mauvieux .L, Lessard.M, Lioure.B. (2005-2006). Les leucémies aiguës de l'enfant ; Maladies du sang et transfusion. Université Louis Pasteur, Faculté de Médecine. Module 07, module 17: 97-110p.

Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, et al.(1994). The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. Leukemia.

MALIKI Y. M. (2017). Etude rétrospective sur 40 cas suivis et traités au niveau du service d'hématologie du CHU Tlemcen. Thèse doctorat .198p.

Nysten P. (1858).« leucocythémie » in Dictionnaire de médecine, chirurgie et pharmacie, J.B. Baillière et fils, Paris.

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

P

Piller G.(2001). Leukemia - A brief historical review from ancient times to 1950, Brit. J. Haemat, 112: 2828-292p.

Poggi A, Prevosto C, Catellani S, Rocco I, Garuti A, Zocchi MR.(2011). Engagement of CD31 delivers an activating signal that contributes to the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells.

R

Rigal C.(2003). Contribution à l'histoire de la recherche médicale : thèse de doctorat en épistémologie, Université paris 7– denis diderotufr Géographie, Histoire et Sciences Sociales.

Remontet, A. Buemi, M. Velten, E. Jouglu, J.(2002). Estève. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Département maladies chroniques et traumatismes.

S

Smali F. (2003).Abrégé d'hématologie. Office des publications universitaires. 156-180p.

Swerdlow SH, Campo E, Harris, NL, et al.(2008). International Agency for Research on Cancer (IARC). (*WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* (4th Édition).

T

Tyler et al. (2000). Les différents compartiments de la moelle osseuse hématopoïétique.

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.

V

Virchow R. (2001). Weisses blut, Froriep's Notizen, 36: 151-156p.

Véronique Leblond(2015).La leucémie lymphoïde chronique et la maladie de Waldenstrom :
Collection FMC de la revue Hématologie. Editeur : John Libbey Eurotext .160 pages.



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 à la leucémie lymphoïde chronique. Bioinformatique. Université Montpellier 1 école doctorale sciences chimiques et biologiques pour la santé. 49 pages.

Xavier Troussard ,MichèleMalet,Edouard Cornet.(2016).Phase précoce de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et concept de lymphocytose B monoclonale (MBL). Revue française des laboratoires,433 :47-53P .

Annexe01 :

Questionnaire établi pour tester la fiabilité du diagnostic médical chez les patients atteints de Leucémie lymphoïde chronique.

Souffrez-vous présentement de l'un ou l'autre de ces symptômes ?

1. Altération de l'état général	Oui	Non
2. Sommeil plus de dix heure	Oui	Non
3. Gros ganglion lymphatique	Oui	Non
4. Fatigue inexpliquée	Oui	Non
5. Splénomégalie :	Oui	Non
6. Infection à répétition:	Oui	Non
7. Anémie:	Oui	Non
8. Hépatomégalie :	Oui	Non
9. La fièvre:	Oui	Non
10. Un essoufflement:	Oui	Non
11. De sueurs la nuit:	Oui	Non

Annexe02 :

Tableau : Loi de contingence.

Résultat du test	Test de référence		
	Maladie présente	Maladie absente	
Test positif	Vrais positifs (a)	Faux positifs (b)	Valeur prédictive positive = $a/(a+b)$
Test négatif	Faux négatifs (c)	Vrais négatifs (d)	Valeur prédictive négative = $d/(c+d)$
	Sensibilité = $a/(a+c)$	Spécificité = $d/(b+d)$	Prévalence (probabilité a priori) = $(a+c)/(a+b+c+d)$

La sensibilité est la probabilité que le test soit positif si la maladie est présente, se mesure chez les malades seulement. Elle est donnée par $SE = [A / (A+C)]$.

Une mesure de la sensibilité s'accompagne toujours d'une mesure de **la spécificité**. Cette dernière se mesure chez les non-malades seulement. Ainsi, la spécificité, ou la probabilité d'obtenir un test négatif chez les non-malades, est donné par $SP = [D / (B+D)]$.

La valeur prédictive positive est la probabilité que la maladie soit présente lorsque le test est Positif ; $VPP = [A / (A+B)]$.

La valeur prédictive négative est la probabilité que la maladie ne soit pas présente lorsque le test est négatif ; $VPN = [D / (C+D)]$.

Indice de Youden = (sensibilité + spécificité - 1). " Indice négatif = test inefficace ; Indice se rapproche du 1 = test efficace ".

Le Coefficient de Q de Yule ($Q = (A*D - B*C) / (A*D + B*C)$). Il mesure l'intensité de la liaison entre les deux variables (maladie/signes), il est :

- nul si $Q = 0$;
- négligeable si $Q = (0.01 - 0.09)$;
- léger si $Q = (0.10 - 0.29)$;
- modéré si $Q = (0.30 - 0.49)$;
- fort si $Q = (0.50 - 0.69)$;
- très fort si $Q = (0.70 - 1)$.

X² (Khi carré) ou chi carré :

- Si > 3.84 : Liaison statistiquement significative entre la maladie et le signe et il y a moins de 5 chances sur 100 que la distribution résulte de hasard, c'est-à-dire alpha (ou la probabilité pour X²) est égal ou inférieur à 0,05 pour un nombre de degré de liberté (ddl) égal à (1) ce qui est le cas pour cet outil de calcul biostatistique.
- Selon la table du X² avec ddl = 1:
 - $X^2 > 3.841$, la probabilité $\alpha < 0.05$;
 - $X^2 > 5.412$, la probabilité $\alpha < 0.02$;
 - $X^2 > 6.635$, la probabilité $\alpha < 0.01$
 - $X^2 > 10.827$, la probabilité $\alpha < 0.001$

Annexe 03 :

L'automate Sysmex XN-350.



Annexe 04 :

Cytomètre BD FACS Calibur.



Annexe05 :

Tableau : Les fluorochromes utilisés dans Cytomètre BD FACS Calibur.

Couleurs	Les fluorochromes	Marqueurs
Verte	FITC (L'isothiocyanate de fluorescéine)	CD 33- CD 15- CD 61- CD 14 HL ADR- FMC7- Kappa- CD 20- SGM- CD 16- CD 2- CD 57
Rouge	PE (La phycoérythrine)	CD 13 –CD 117- CD 36- CD 64 CD 11c- CD 34- CD 10- Lambda -CD 22- TDT- CD 38- CD 56- CD 7- CD 8- TCRab
Mauve	PerCP (La péridinine chlorophylle)	CD 45- CD 19- CD 4- CD 3
Bleu	APC (L'allophycocyanine)	CD 34- CD 33- CD 19- CD 45- CD79b- CD 5- CD 34- CD 138- CD 3- CD 1a-TCRgd

Annexe 06 :

PANEL DE LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE utilisé DANS LA TECHNIQUE DE CYTOMETRIE EN FLUX.

1. TEMOIN.
2. KAPPA-LAMBDA-CD19-CD5
3. FCM7-CD23-CD19-CD5.
4. CD81-CD11c-CD19-CD5.
5. CD20-CD10-CD19-CD5.
6. CD43-CD25-CD19-CD79b.
7. CD5-CD38-CD19-CD138.
8. CD22-IgD-CD19-CD20.
9. CD7-CD8-CD4-CD3.
10. CD103-CD123-CD19-CD5.

Annexe 07 :

Tableau : Interprétation des résultats de l'immunophénotypage (Score de MATUTES).

Marqueurs	1 Point	Signification	0 Point
Intensité d'Immunoglobuline de surface monotypique.	Faible.	Ig monoclonales avec chaîne légère soit kappa, soit lambda (intensité faible), ces anticorps anti-chaînes légères permettent d'emblée de définir la monotypie ou non de la population lymphocytaire B	Forte.
Expression du CD5.	+	Marqueur de la lignée T normalement absent des lymphocytes B matures, sa positivité sur les lymphocytes B permet d'emblée d'une LLC.	-
Expression du CD23.	+	Positif sur les lymphocytes B normaux, positif dans la LLC.	-
Expression du FMC7.	-	Négatif dans la LLC, positif sur les lymphocytes B normaux.	+
Expression du CD79b.	Faible.	Marqueurs des lymphocytes B normaux, positif faible ou négatif dans la LLC.	Forte.
Expression du CD 22.	Faible.	Marqueurs des lymphocytes B normaux, positif faible ou négatif dans la LLC.	Forte.

Annexe08 :

Matrice de corrélation (Pearson) : Femme

	Age	Hémoglobine (gr/100ml)	Leucocytes (10 ⁺³ /mm ³)	Plaquettes (10 ⁺³ /mm ³)	Lymphocytes (10 ⁺³ /mm ³)
Age	1,00				
Hémoglobine (gr/100ml)	0,19	1,00			
GB (10 ⁺³ /mm ³)	0,09	0,00	1,00		
Plaquettes (10 ⁺³ /mm ³)	0,01	-0,20	0,32	1,00	
Lympho (10 ⁺³ /mm ³)	0,19	0,06	0,23	-0,37	1,00

Matrice de corrélation (Pearson) : Homme

	Age	Hémoglobine (gr/100ml)	Leucocytes (10 ⁺³ /mm ³)	Plaquettes (10 ⁺³ /mm ³)	Lymphocytes (10 ⁺³ /mm ³)
Age	1,00				
Hémoglobine (gr/100ml)	-0,39	1,00			
GB (10 ⁺³ /mm ³)	-0,26	-0,09	1,00		
Plaquettes (10 ⁺³ /mm ³)	0,06	0,33	-0,17	1,00	
Lympho (10 ⁺³ /mm ³)	0,06	0,20	0,31	-0,07	1,00

Corrélation de Pearson : Age (ans) / Leucocytes

Valeur observée	-0,256
p-value bilatérale	0,106
Alpha	0,05

Corrélation de Pearson : Plaquettes / Leucocytes

Valeur observée	-0,171
p-value bilatérale	0,285
Alpha	0,05

Corrélation de Pearson : Lymphocytes / Plaquettes

Valeur observée	-0,067
p-value bilatérale	0,679
Alpha	0,05