

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POLULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGEMENT SUPERIEURET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
UNIVERSITÉ DES FRÈRES
MENTOURI CONSTANTINE

Université des Frères Mentouri Constantine

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biochimie et de la Biologie Moléculaire et Cellulaire

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة

كلية العلوم الطبيعية والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Etude théorique et statistique sur la leucémie : comparaison entre trois continents et connaitre les facteurs responsables de sa propagation

Présenté et soutenu par : Mlle LEKNOUCHE SELMA

Mlle DJEZIRI DALIA

Jury d'évolution :

Président : MCB KITOUNI Rachid - Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Encadreur : MCA BOUANIMBA Nour - Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Examineur : MCB HAROUNI Sofiane - Université des Frères Mentouri Constantine 1.

Remerciements

Ce travail est l'aboutissement d'un dur labeur et de beaucoup de sacrifices ; bien que cette dernière année fut pleine d'émotions, elle nous a permis de nous développer tant sur le plan personnel que professionnel.

En tout premier lieu nous tenons à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui par sa volonté nous a donné la force et la patience en cette période de pandémie et qui nous a maintenu en santé pour mener à bien cette année d'étude et achever notre travail.

Nos plus sincères remerciements vont à monsieur **BOUANIMBA Nour**. Professeur à l'Université des Frères Mentouri Constantine 1 de nous avoir pris sous son aile afin de réaliser notre projet de fin d'études, nous tenons à lui exprimer notre profonde gratitude, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils.

Notre profonde gratitude s'adresse à notre président de mémoire monsieur **KITOUNI Rachid**, Permettez-nous de vous exprimer nos sincères remerciements. C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce mémoire avec plaisir et sans conditions.

Nous adressons également nos sincères remerciements à **HAROUNI Sofiane** de nous avoir fait l'honneur d'examiner ce travail. Nous sommes particulièrement touchés par la spontanéité et la gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A l'homme de ma vie, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir {mon très cher père Farid}

A la femme qui a souffert sans me laisser souffrir, qui n'a jamais dit non à mes exigences et qui n'a épargné aucun effort pour me rendre heureuse : {mon adorable mère Naima}

{A mes chères sœurs Ibtiem, Meriem et son mari Achraf et mes frères Abdelali et sa femme Hayat, Abdelhalim et sa femme Loubna, Yacine et Aymen}

Qui n'ont pas cessé de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes études. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.

{A mes nièces Amir, Iyed, Anes, Djouana, Djinen, et ma petite princesse Anaïs}

Qui sont toujours comment procurer la joie et le bonheur pour toute la famille

{A tous les cousins, les voisins et mon amie yousra} que j'ai connu jusqu'à maintenant.

Merci pour leurs amours et leurs encouragements.

Sans oublier {mon binôme Dalia} pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de cette mémoire.

Dédicace

Je dédie ce travail

À mes très chers parents, qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, de me conseiller, de me soutenir et de m'épauler, leurs présences à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles que j'ai rencontré dans mon chemin, je leurs présente par le biais de ce travail le témoignage de ma profonde reconnaissance et mon grand amour.

A mes amis Rania, Hadeef et Cookie Sarah qui m'ont accompagné durant ces cinq années d'études, avec qui j'ai tout partagé, les bons moments comme les pires moments, je les remercie pour leur présence, leur écoute et leur soutien continu.

À mon cher binôme Salma qui n'a cessé de me soutenir et de m'aider tout au long de ce travail, certes les conditions n'étaient pas favorables mais on l'a fait.

À tous ceux qui me sont

Résumé

La leucémie est un cancer des tissus responsables de la formation du sang, c'est-à-dire des cellules sanguines immatures se trouvant dans la moelle osseuse (= matière molle et spongieuse située au centre de la plupart des os). La maladie débute habituellement par une anomalie dans la formation des cellules sanguines de la moelle osseuse. Les cellules anormales (ou cellules leucémiques) se multiplient et deviennent plus nombreuses que les cellules normales, empêchant ainsi leur fonctionnement adéquat.

La leucémie peut être divisée en deux sous-types, leucémie en formes aiguës et chroniques. Les deux divisions ci-dessus conduisent à un total de quatre sous-types principaux : LAL (leucémie lymphoblastique aiguë), LLC (leucémie lymphoblastique chronique), AML (leucémie myéloïde aiguë) et LMC (leucémie myéloïde chronique). Ces types diffèrent entre eux, chaque type à des types, diagnostique, un traitement, et des symptômes particuliers.

Ce travail résume et compare les résultats de cinq études épidémiologiques qui ont été réalisées sur le nombre des cas et des mortalités de la leucémie en 2020 dans les trois continents : l'Afrique, l'Asie et l'Europe pour un but de déceler les facteurs de risque les plus courants chez les sujets présentant ce type de cancer.

Grâce à ces études, nous avons découvert que la plus grande proportion de cas de leucémie se situe en Europe, bien que le nombre de cas en Asie soit plus important, en raison de la surpopulation en Asie seulement, et que le développement, le sous-développement et le revenu national ont une relation directe avec le taux de cas et de décès dans chaque continent.

La race contrôle également le taux de mortalité, nous notons que la leucémie constitue une menace plus grave pour la vie des Noirs que des Blancs. Et nous avons également découvert qu'il n'y a aucune relation entre la nutrition et la leucémie. Il n'y a pas d'aliment spécifique qui cause la leucémie. Au contraire, la nourriture augmente la protection contre la leucémie.

Le virus Corona constitue un facteur de risque pour les personnes atteintes de CLL, étant donné que la LLC affaiblit l'immunité des personnes infectées, mais il semble que le traitement anti-leucémique (en particulier les inhibiteurs de BTK) a un effet protecteur contre le virus corona.

Abstract

Leukemia is cancer of the tissues responsible for blood formation, that is, immature blood cells found in the bone marrow (= soft, spongy material in the center of most bones). The disease usually starts with an abnormality in the formation of blood cells in the bone marrow. Abnormal cells (or leukemia cells) multiply and outnumber normal cells, preventing them from functioning properly.

Leukemia can be divided into two subtypes, leukemia in acute and chronic forms. The above two divisions lead to a total of four main subtypes: ALL (Acute Lymphoblastic Leukemia), LLC (Chronic Lymphoblastic Leukemia), AML (Acute Myeloid Leukemia), and CML (Chronic Myeloid Leukemia). These types differ from each other, each type has specific types, diagnosis, treatment, and symptoms.

This work summarizes and compares the results of five epidemiological studies that have been carried out on the number of cases and deaths of leukemia in 2020 in the three continents: Africa, Europe and Asia for the purpose of detecting the most common risk factors in people with this type of cancer.

Through these studies, we found that the largest proportion of leukemia cases is in Europe, although the number of cases in Asia is larger, due to overpopulation in Asia only, and the development, under -development and national income have a direct relationship with the rate of cases and deaths in each continent.

Race also controls the death rate, we note that leukemia poses a more serious threat to the lives of blacks than whites. And we also discovered that there is no relationship between nutrition and leukemia. There is no specific food that causes leukemia. On the contrary, food increases protection against leukemia.

Corona virus is a risk factor for people with CLL, as CLL weakens the immunity of infected people, but anti-leukemia therapy (especially BTK inhibitors) appears to have a protective effect against the corona virus.

ملخص

اللوكيميا هو سرطان يصيب الأنسجة المسؤولة عن تكوين الدم، وهي خلايا الدم غير الناضجة الموجودة في نخاع العظام (= مادة إسفنجية طرية في وسط معظم العظام). يبدأ المرض عادة بخلل في تكوين خلايا الدم في نخاع العظام.

تتكاثر الخلايا غير الطبيعية (أو خلايا سرطان الدم) وتنفق عدد الخلايا الطبيعية، مما يمنعها من العمل بشكل صحيح. يمكن تقسيم سرطان الدم إلى نوعين فرعيين، سرطان الدم إلى أشكال حادة ومزمنة. يؤدي القسمان أعلاه إلى ما ابيضاض الدم الليمفاوي (ALL)، (ابيضاض الدم الليمفاوي الحاد) :مجموعه أربعة أنواع فرعية رئيسية ابيضاض الدم النخاعي المزمن). تختلف هذه الأنواع عن (CML ابيضاض الدم النخاعي الحاد)، و (AML، (المزمن بعضها البعض، ولكل نوع أنواع محددة وتشخيص وعلاج وأعراض.

يلخص هذا العمل ويقارن نتائج خمس دراسات وبائية أجريت على عدد حالات الإصابة بسرطان الدم ووفياته في عام 2020 في القارات الثلاث: إفريقيا وآسيا وأوروبا بغرض الكشف عن عوامل الخطر الأكثر شيوعاً لدى الأشخاص المصابين بهذا المرض. نوع السرطان.

من خلال هذه الدراسات وجدنا أن النسبة الأكبر من حالات ابيضاض الدم موجودة في أوروبا، على الرغم من أن عدد الحالات في آسيا أكبر بسبب الزيادة السكانية في آسيا فقط، وللتنمية والتخلف والدخل القومي علاقة مباشرة مع معدل الحالات والوفيات في كل قارة يتحكم العرق أيضاً في معدل الوفيات، نلاحظ أن اللوكيميا تشكل تهديداً أكثر خطورة على حياة السود من البيض. واكتشفنا أيضاً أنه لا توجد علاقة بين التغذية وسرطان الدم. لا يوجد طعام محدد يسبب سرطان الدم. على العكس من ذلك، يزيد الطعام من الحماية من اللوكيميا.

Plan du travail

Introduction.....	1
-------------------	---

chapitre I : Généralité sur le cancer

I.1 .Définition.....	5
I.1.1.Oncologie, Cancérologie.....	5
I.1.2. Formation du cancer	5
I.2 .Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse	6
I.3. Le diagnostic	7
I.3.1.Les biomarqueurs sanguins :.....	7
I.3.2.L'imagerie médicale :.....	8
I.3.3.La biopsie.....	8
I.3.4.L'analyse génétique et moléculaire des tumeurs.....	8
I.3.5.L'oncogénétique.....	8
I.4.Les facteurs de risques du cancer.....	9
I.4.1.Les facteurs environnementaux.....	9
I.4.2.Les facteurs chimiques	9
I.4.3.Des facteurs biologiques.....	9
I.4.4.Les facteurs liés à l'individu et son histoire.....	10
I.5.Les symptômes.....	11
I.6.Les types de cancer.....	11
I.7.Traitement.....	12
I.7.1.Types de traitements.....	13
I.7.2.Effets secondaires du traitement.....	14

II. l'anatomie et physiologie sang et la moelle osseuse :

II.1.Le sang.....	17
II.1.1.Définition.....	17
II.1.2.Le plasma.....	17
II.1.3.Les types des cellules sanguines.....	18
II.1.3.1 .Les globules rouges : (les transporteurs de l'oxygène).....	18
II.1.3.2 .Plaquettes : guérir les blessures et les hémorragies.....	19
II.1.3.3 .Les globules blancs : (leucocytes).....	20

II.1.3.3.1.Types des globules blancs.....	20
II.1.4.Développement des cellules sanguines.....	22
II.1.4.1.Lignée cellulaire lymphoïde.....	22
II.1.4.2.Lignée cellulaire myéloïde.....	22
II.2.La moelle osseuse.....	23
II.2.1.Définition.....	23
II.2.2.Rôle.....	24

chapitre III : Leucémie ou cancer du sang :

III.1 .La leucémie.....	27
III.1.2. Les types de la leucémie.....	27
III.2.Leucémie aiguë.....	29
III.2.1.Définition.....	29
III.2.2.Le diagnostic de la leucémie aiguë.....	30
III.2.3. Classification de la leucémie aiguë.....	31
III.2.3.1. La leucémie aigue lymphoblastique (LAL).....	31
III.2.3.1.1.Définition.....	31
III.2.3.1.2.Les sous-types de la LAL (OMS, 2016).....	31
III.2.3.2. La leucémie aiguë myéloïde (LAM).....	32
III.2.3.2.1.Définition.....	32
III.2.3.2.2. Sous-types de leucémie aiguë myéloïde (LAM).....	32
III.2.3.2.3.Signes et symptômes de la leucémie aiguë.....	34
III.2.4. Traitement du la leucémie aiguë.....	34
III.2.4.1.La prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastique (LAL).....	34
III.2.4.2.La prise en charge des leucémies aiguës myéloblastique (LAM).....	36
III.3.Leucémie chronique.....	37
III.3.1.Les types de leucémies chroniques.....	37
III.3.1.1.Leucémie lymphoïde chronique (LLC).....	37
III.3.1.1.1.Définition.....	37
III.3.1. 1.2.Le diagnostic.....	38
III.3.1.2.Leucémie myéloïde chronique (LMC).....	38
III.3.1.2.1.Définition.....	38
III.3.1.2.2. Le diagnostic.....	39
III.3.1.2.3. Les symptômes de leucémie chronique.....	39

III.4. Traitement de leucémie chronique.....	40
III.4.1.Traitement ciblé.....	40
III.4.2.Greffe de cellules souches.....	40
III.4.3.Transfusion de leucocytes du donneur.....	41
III.4.4.Thérapie biologique.....	41
III.4.5.Chimiothérapie.....	41
III.4.6.Chirurgie.....	42
III.4.7.Radiothérapie.....	42
III.4.8.Observation vigilante.....	42
III.4.9.Traitement de soutien.....	43
III.4.Les facteurs de risque de leucémie.....	43
III.4.1.Le tabac.....	43
III.4.2.Exposition à certains produits chimiques.....	43
III.4.3.Chimiothérapie dans le passé.....	44
III.4.4.Exposition aux radiations.....	44
III.4.5.Maladies congénitales rares	44
III.4.6.certains troubles sanguins.....	44
III.4.7.Histoire de famille.....	44
III.4.8.Age.....	45
III.4.9.Genre.....	45

Chapitre IV : Répartition statistique des cas de leucémie

VI.1.Répartition des cas de leucémie au niveau des trois continents	47
VI.2.Répartition géographique d’Afrique.....	49
V.13.Repartition géographique d’Europe.....	52
VI.4.Repartition géographique d’Asie	54
VI.5.repartition des cas de leucémie	55
VI.6.Répartition d’incidence et de mortalité de leucémie selon le sexe.....	59
VI.7.Les facteurs d’influence et responsables à l’augmentation d’incidence dans les trois continents.....	62
VI.7.1.Population et leucémie.....	62
VI.7.2.L’évolution et la leucémie.....	64
VI.7.3.La race et leucémie.....	67
VI.7.4.Nutrition et leucémie.....	68
VI.7.5.Covid 19 et leucémie.....	74
V. Conclusion.....	76

Liste des figures

Figure 01. Développement d'une cellule cancéreuse.....	6
Figure 02. Quelques facteurs de risque.....	10
Figure 03. Estimation des nouveaux cas et décès des cancers selon le sexe.....	12
Figure 04. Représente un nouveau traitement contre le cancer.....	15
Figure 05. Les cellules sanguines et leurs composantes.....	17
Figure 06. Globules rouges observé sous microscope.....	18
Figure 07. Les plaquettes sanguines.....	19
Figure 08. Les globules blancs.....	20
Figure 09. Représente les principaux types des lymphocytes.....	21
Figure 10. Représente les principaux types des granulocytes	21
Figure 11. Schéma représente le développement des cellules sanguines	23
Figure 12. Schéma de la moelle osseuse.....	24
Figure 13. Représente la différence entre une cellule normale et une cellule contient la leucémie.....	25
Figure 14. Schéma représente les types de leucémie.....	26
Figure 15. Les symptômes de leucémie chronique.....	40
Figure 16. Nombre des nouveaux cas dans le monde en 2020.....	47
Figure 17 Nombre de mortalité dans le monde en 2020.....	48
Figure 18 Carte géographique de l'Afrique.....	49
Figure 19 : Nombre de population de l'Afrique selon le sexe et l'âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années.....	50
Figure 20 : Carte géographique de l'Europe.....	52
Figure 21 : Nombre de population de l'Europe selon le sexe et l'âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années.....	53
Figure 22 : carte géographique de l'Asie	55
Figure 23 : Nombre de population de l'Asie selon le sexe et l'âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années.....	56
Figure 24. Taux d'incidence normalisés (monde), leucémie, hommes, tous âge.....	58
Figure 25. Taux d'incidence normalisés (mondial), leucémie, femmes, tous âges.....	58
Figure 26. Répartition d'incidence, de mortalité et de prévalence des deux sexes dans les trois continents	60
Figure 27 : Répartition des cas selon la population de chaque continent.....	63
Figure 28 : Comparaison du nombre des cas au nombre de décès dans différents régions en Afrique, Europe et Asie.....	64
Figure 29. Histogramme représente le niveau de développement dans les trois continents	66
Figure 30. Histogramme représente les proportions l'allaitement maternel et la consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement.....	72

Liste des tableaux

Tableau 01 : La différence entre LAL et LAM.....	33
Tableau 02 : Répartition des cas d'incidence et de mortalité selon le sexe dans les trois continents, l'Asie, l'Europe et l'Afrique.....	59
Tableau 03 : Répartition des cas selon la population de chaque continent.....	62
Tableau 04. Étude de niveau de développement à l'aide de mesures telles que l'indice de développement humain et le produit intérieure brut de chaque continent.....	65
Tableau 05 : Répartition d'allaitement maternel et la consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement de chaque continent.....	71

Abréviations

AML: leucémie myéloïde aiguë

ASG: Assistant Secretary-General

BCR-ABL: breakpoint cluster region abelson

BRCA1: Breast cancer 1

BRCA2: Breast cancer 2

CD: cluster of differentiation

COVID-19: coronavirus 2019

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DLI : Defense Language Institut

ERG: grec ergon

FISH: Fluorescence in Situ Hybridization

FLTK3: Fms-like tyrosine kinase 3

FMS: Fleet Management System

IDH : indices de développement humain

IGF1: insulin-like growth factor-1

IL2: Interleukine 2

LAL Ph : la LLA de type Philadelphie

LAL : leucémie lymphoblastique aiguë

LLA-T : la LLA à lymphocytes T

LLC : leucémie lymphoblastique chronique

LMC : leucémie myéloïde chronique

NK : naturel killer

NMT2 : N-myristoyltransférase 2

NPM1 : gène de la nucléophosmine

OMS : organisation mondiale de la santé

ONU : Organisation des nations Unies

PCG : Plan Comptable Général

PCLX-001: pacylex

PH: le chromosome Philadelphie

PIB : Produit Intérieur Brut

TEP : Tomographie par émission de positons

THS : traitement hormono substitutive

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VPH : virus de papillome

MLL-AF9 : Initie la transformation du myéloïde à prolifération rapide

HFD : Houston Fire Department

Introduction:

Chaque individu est constitué de près de 50 000 milliards de cellules organisées en tissus (tissu conjonctif, tissu épithélial, tissu nerveux, tissu musculaire) qui vont eux-mêmes former des organes (cœur, cerveau, poumon, peau...).

Chaque jour, au sein de chaque organe, des milliers de cellules vont se multiplier (par division cellulaire) et d'autres vont mourir (par apoptose).

Ce renouvellement constant permet d'assurer le bon fonctionnement de l'organisme. Il est contrôlé par des milliers de gènes qui agissent ensemble pour « ordonner » aux cellules de se multiplier ou de mourir en fonction de la situation.

Une agression extérieure (alcool, tabac, soleil, virus, radiations...) ou une prédisposition génétique peut être à l'origine d'altérations de l'ADN dont sont composés les gènes. Ces altérations vont parfois conduire à l'apparition de mutations. Heureusement, les cellules possèdent des systèmes de réparation qui permettent de repérer et de corriger ces anomalies. Lorsque les mutations sont trop importantes pour être réparées, la cellule va s'autodétruire, par apoptose. Mais parfois, ces systèmes de sécurité fonctionnent mal ou ne fonctionnent plus : la cellule va alors continuer à se multiplier malgré la présence de mutations non réparées. Si ces dernières touchent des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire ou de l'apoptose, la cellule peut rapidement devenir incontrôlable et se multiplier de façon anarchique, conduisant à la formation d'une tumeur. Chaque année, le cancer touche plus d'un million de jeunes adultes (AJA) dans les pays à revenus élevés. Les AJA représentent une population hétérogène mais distincte de patients, âgés de 15 à 45 ans, chez lesquels on retrouve des cancers qui diffèrent de ceux rencontrés chez les enfants ou les personnes plus âgées.

Les cancers "hématologiques" sont les cancers développés à partir de cellules du sang : globules blancs, globules rouges et plaquettes. Ils sont dus à des altérations de ces cellules survenant à différents stades de leur maturation et qui favorisent leur prolifération.

On distingue trois grandes familles de cancers du sang :

INTRODUCTION

- les leucémies, caractérisées le plus souvent par la présence de cellules anormales circulant dans le sang ;
- les myélomes, qui se manifestent notamment par des lésions osseuses ;
- et les lymphomes, qui touchent principalement les ganglions.

Chacune de ces familles recouvre une multitude d'entités distinctes dont le pronostic et le traitement peuvent être très différents. Cette diversité trouve son origine dans l'hématopoïèse, le système de production et de renouvellement des cellules sanguines et des cellules impliquées dans les réponses immunitaires.

Leucémie est un terme générique donné à un ensemble de maladies malignes complexes, aiguës ou chroniques, consistant en un envahissement de la moelle osseuse et d'autres organes, caractérisées par la prolifération des leucocytes (globules blancs).

Quand la prolifération envahit toute la moelle osseuse, elle peut s'accompagner d'une atteinte des autres lignées sanguines (globules rouges, plaquettes) et être responsable d'anémie, d'hémorragies.

Un facteur de risque désigne un élément qui peut favoriser le développement d'un cancer ou d'une hémopathie maligne. La présence d'un ou plusieurs facteurs de risque n'entraîne pas systématiquement l'apparition d'un cancer. Inversement, un cancer peut se développer sans qu'aucun des facteurs de risque ne soit présent. Si les causes du cancer du sang sont souvent inconnues, on peut quand même dégager certains facteurs de risques des leucémies pour expliquer leur apparition. Par ailleurs, les statistiques et pronostics permettent de mieux comprendre ce type de cancer si particulier.

L'objectif de cette étude théorique :

1_ Faire une comparaison des statistiques (L'incidence, la mortalité et la prévalence) par la leucémie entre trois régions : l'Afrique, l'Europe et l'Asie.

2_ Découvrir les différents facteurs responsables et influençant la propagation de la leucémie en abondance sur les trois continents.

Les résultats présentés dans cette étude sont retirés d'une revue scientifique réalisée en 2020 ; par Globocan ; sous le titre Leukaemia Globocan.

Chapitre I :

Généralité sur le cancer

I.1 .définition :

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale. Le fonctionnement de la cellule cancéreuse est devenu anarchique. Elle peut proliférer sans obéir aux règles habituelles qui régissent le corps humain .Tous les tissus de l'organisme sont susceptibles de subir une cancérisation ; aucun organe n'y échappe. [McDonald OG, Li X, 2017]

I.1.1Oncologie, Cancérologie

La cancérologie, « science des cancers » également appelée oncologie, s'intéresse à tous les cancers. Elle est pratiquée par des médecins spécialistes, les cancérologues (ou oncologues) pour les tumeurs solides et les hématologues pour les cancers de type leucémie. La recherche en cancérologie rassemble des chercheurs de domaines différents (biologie, génétique, biochimie, épidémiologie...) dans le but de mieux comprendre les cancers, de mettre au point de nouveaux traitements et de mieux soigner les patients.

I.1.2.Formation du cancer

Selon National Cancer Institute (2015), La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle Cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de la réparation de l'ADN. Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation (lymphomes, carcinomes, sarcomes) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales. Représenté dans la figure I.01.

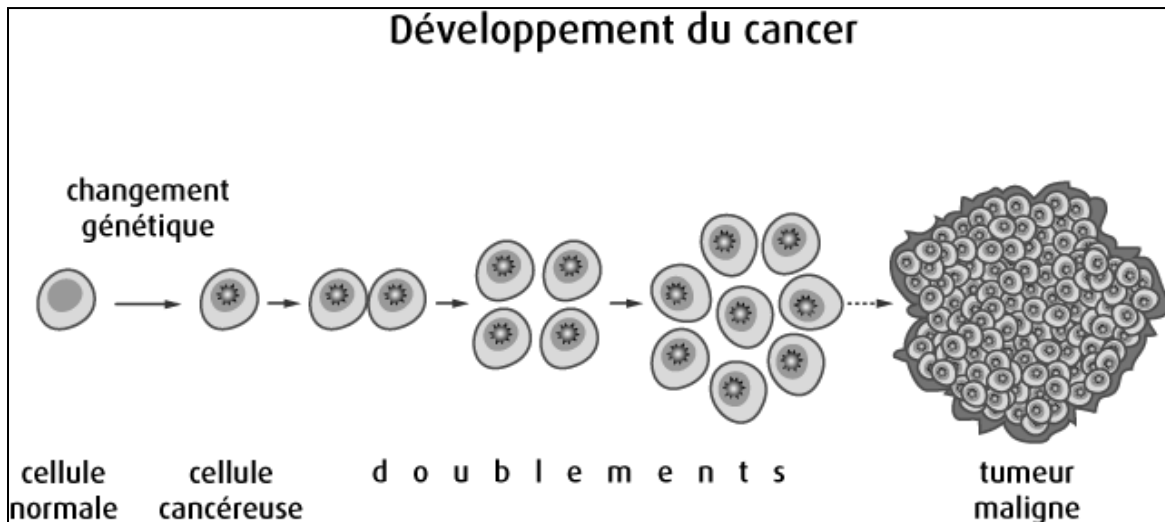


Figure I : 01. Développement d'une cellule cancéreuse [Maranne, 23 novembre 2016].

I.2 .Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse :

Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :

- elles sont immortelles : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur ;
- elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogénèse
- elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer. [Baicus C; et all,2014]

I.3.Le diagnostic :

Une des priorités en cancérologie est de réaliser un dépistage et un diagnostic précoces. Car plus un cancer est soigné tôt, meilleures sont les chances de guérison.

Lorsqu'un cancer est suspecté, suite à un examen clinique par le médecin ou à un dépistage, différents examens sont réalisés pour établir un diagnostic. Les examens pratiqués dépendent de la localisation de la masse tumorale.

- Le diagnostic repose sur une collaboration interdisciplinaire. Il permet de trouver la localisation de la tumeur initiale (primitive) et de mesurer son extension (stade), d'identifier le plus précisément possible le type de cancer et ses particularités génétiques, d'établir si la tumeur peut être enlevée de manière chirurgicale. La stratégie thérapeutique est établie sur l'ensemble de ces résultats. En allant aujourd'hui au plus près des caractéristiques de la tumeur, le diagnostic permet de s'acheminer vers des traitements personnalisés. [Zeichner S, Montero A, 2016].
- Avant tout, il faut consulter devant tout phénomène inhabituel qui persiste : toux, douleurs, grosseur, tache sur la peau, problèmes digestifs, urinaires, plaie, saignements, perte de poids inexplicée, etc. Le premier examen, clinique, est fait par le médecin. On utilise plusieurs méthodes pour la diagnostique [Hamilton W ; et all, 2016].

I.3.1.Les bio-marqueurs sanguins :

- Une prise de sang permet d'évaluer l'état de santé général et le fonctionnement des principaux organes. La présence de protéines produites de manière anormalement élevée par les cellules cancéreuses est simplement un indice pour le diagnostic, car elle peut également signer des pathologies non malignes. [Levin M, 2019]

I.3.2.L'imagerie médicale :

Le premier diagnostic est souvent posé via l'imagerie. Des progrès considérables ont été faits au cours des dernières années en la matière. De nombreuses techniques coexistent.

Chacune a ses indications, ses spécificités et ses limites : Radiographie, Endoscopie (ou fibroscopie), Tomographie par émission de positons (TEP ou PET-Scan), Scintigraphie, Tomoscintigraphie. [WHO – Cancer, 2016].

I.3.3.La biopsie :

Elle consiste à prélever un échantillon de tissu dans la région suspecte pour l'examiner au microscope (examen anatomopathologique) en vue de confirmer la nature cancéreuse de la lésion et d'en déterminer les caractéristiques et le stade. Elle est aussi utilisée pour identifier les altérations génétiques présentes dans la tumeur. [American Cancer Society, 2019].

I.3.4.L'analyse génétique et moléculaire des tumeurs :

Une tumeur est constituée de cellules présentant de nombreuses anomalies génétiques. Il est aujourd'hui possible d'en répertorier certain grâce à l'analyse du génome (l'ensemble des gènes) de la tumeur.

I.3.5.L'oncogénétique :

Cette discipline récente s'intéresse aux cancers qui surviennent dans un contexte de prédisposition génétique. Grâce à des tests génétiques, l'oncogénétique vise à identifier les malades et ses apparentés porteurs d'une telle mutation pour leur proposer un suivi adapté [WHO – Cancer, 2016].

I.4.Les facteurs de risques du cancer :

On ignore la cause exacte du cancer, mais différents facteurs peuvent jouer un rôle dans ce processus. Bien que des facteurs génétiques aient été associés à certaines formes de cancer, moins de 10 % des cancers sont héréditaires. Par exemple moins de 10 % des cancers du sein sont associés à des gènes mutés appelés BRCA1 et BRCA2. Ces deux gènes héréditaires sont responsables d'environ 50 % des formes héréditaires de cancer du sein.

La majorité des formes de cancer sont causées par des mutations génétiques de cellules qui se produisent pendant la vie d'une personne, sous l'influence des plusieurs facteurs représenté dans la figure I.02. [Howell DA, et ; all, 2015]

I.4.1.Les facteurs environnementaux :

- le tabagisme cause le cancer du poumon ; il est aussi associé à un plus grand risque de cancer de la bouche, du larynx, de l'œsophage, de la vessie et du col de l'utérus

- Les rayons du soleil : une exposition prolongée (par ex. le bronzage) provoque des lésions cutanées et peut entraîner un cancer de la peau.
- Un rayonnement ionisant : le lien entre le rayonnement ionisant et le cancer a déjà été établi, mais l'on ignore quelle quantité de rayonnement pourrait augmenter le risque de cancer [J Clavel,2016].

I.4.2.Les facteurs chimiques :

- l'exposition aux colorants industriels, à l'amiante et au benzène est associée au cancer ;
- Les traitements tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'administration d'immunosuppresseurs peuvent aussi augmenter le risque de cancer, en particulier celui de cancers hématologiques et cutanés.

I.4.3.Les facteurs biologiques :

- Un virus : certains virus, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH, responsable du sida), sont associés à un plus grand risque de cancer du foie, de lymphomes et de sarcomes. Le virus du papillome humain (VPH, qui cause les condylomes acuminés) est associé à une augmentation du risque du cancer de la bouche, de l'anus et du col de l'utérus. [Baptiste Abbar,et al, 2020].

I.4.4.Les facteurs liés à l'individu et son histoire :

- **L'avancée en âge** : c'est un facteur non évitable par excellence, augmente la probabilité d'avoir un cancer. Plus nous vieillissons et plus nous avons de risque de voir une de nos cellules devenir anormale et conduire à la formation d'une tumeur
- **Les hormones** : L'imprégnation hormonale de l'organisme au cours de la vie peut modifier le risque de cancers : l'âge de la puberté et de la ménopause, le nombre de grossesses, traitements hormonaux substitutifs à la ménopause (THS) ont un impact.
- **Une origine héréditaire** : Entre 5 et 10 % des cancers auraient une origine héréditaire comme les cancers de l'ovaire et du sein et les cancers du côlon. D'autres cancers, plus rares, ont presque toujours une origine héréditaire.
- **Les maladies inflammatoires ou auto-immunes** : Dans le cas de certaines maladies chroniques comme les maladies inflammatoires ou auto-immunes, les déficits immunitaires sont associés à un risque augmenté de cancer ou de lymphome [Jacques Crozemarie, 2015].

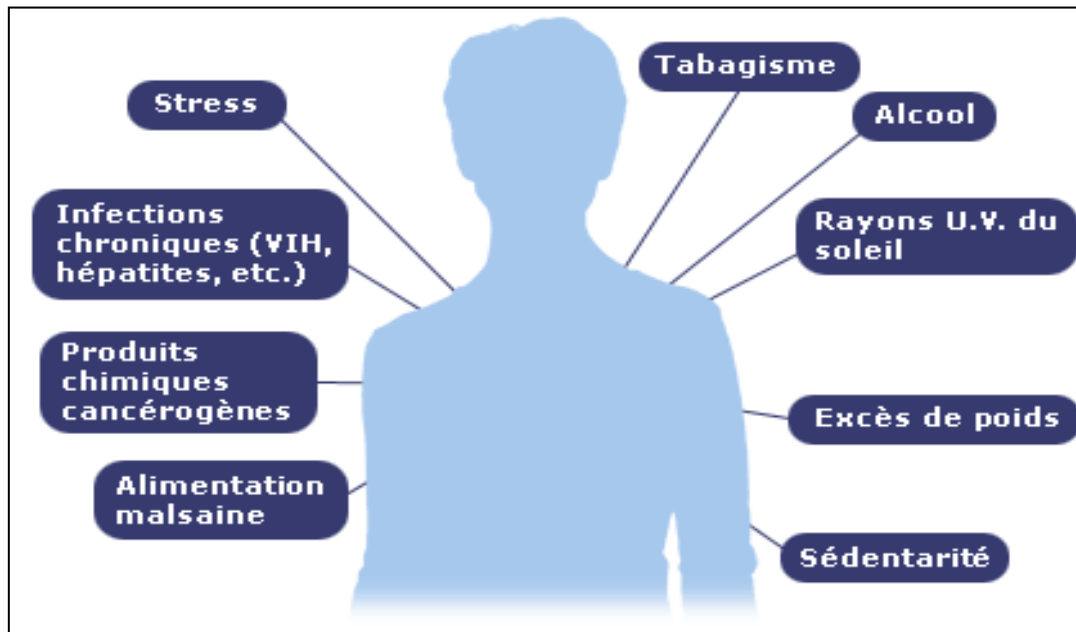


Figure I : 02. Quelques facteurs de risque du cancer [Jacques-allard, 2010].

I.5.les symptômes :

Le cancer se manifeste de manière très variable. Il évolue généralement sur de nombreuses années, souvent sans occasionner de symptômes. Les symptômes suivants peuvent être des signes de cancer. En leur présence, consultez un médecin.

- 1 - Toux, enrouement (voix rauque) ou essoufflement persistant et/ou inexplicable (surtout chez les fumeurs et anciens fumeurs)
- 2 - Difficulté à avaler, indigestion ou brûlures d'estomac persistantes et/ou inexplicables (surtout chez les personnes qui fument et boivent de l'alcool)
- 3 - Changement dans l'apparence d'un grain de beauté ou d'une tache pigmentée sur la peau
- 4 - Perte de poids inexplicable
- 5 - Plaie qui ne guérit pas (dans la bouche ou sur la peau)
- 6 - Changement du transit intestinal persistant et/ou inexplicable (ballonnement, constipation, diarrhée ou alternance des deux)
- 7 - Modification subite du sein : rétraction de la peau, écoulement, rougeur. Boule ou gonflement au sein ou n'importe où sur le corps.
- 8 - Fatigue ou fièvre persistante et/ou inexplicable

9 - Saignements inexpliqués : pertes de sang vaginales (en dehors des règles et après la ménopause), du sang dans l'urine, les selles, les expectorations (toux ou crachats), saignements du nez. Apparition spontanée d'hématomes.

10 - Problème pour uriner surtout si vous êtes un homme (douleur ou difficulté à uriner).

[Walter F, et al, 2016].

I.6.les types de cancer :

Le cancer est un terme générique qui regroupe différents types de tumeurs malignes. Chacune d'entre elles porte un nom spécifique en fonction du tissu qui lui a donné naissance. Les types sont représentés dans la figure I.03.

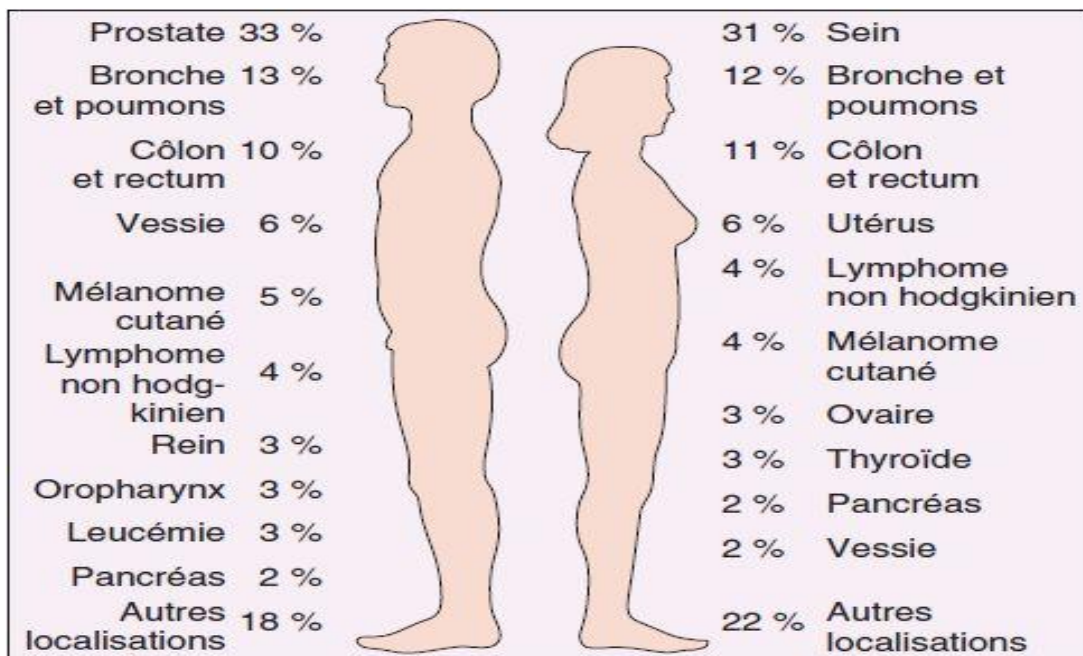


Figure I : 03. Estimation des nouveaux cas et décès des cancers selon le sexe. [Jemal A, et al.,2006].

I.7.Traitement :

Il existe plusieurs types de traitement du cancer. Les principaux traitements du cancer sont la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. On peut aussi avoir recours à d'autres types de traitements, comme l'hormonothérapie, le traitement ciblé, l'immunothérapie et la greffe de cellules souches

Le type de traitement que vous recevrez dépend de plusieurs facteurs, notamment :

Du type de cancer que vous avez du stade du cancer

- De vos préférences personnelles
- De votre âge
- Plans de traitement

Parfois, des personnes atteintes du même type de cancer peuvent recevoir des traitements différents. Certaines personnes ne recevront qu'un seul traitement, mais la plupart des personnes recevront une association de traitements, comme une chirurgie combinée à une chimiothérapie ou à une radiothérapie, ou aux deux [Hoffner B, Zitella LJ, 2018].

Lorsqu'on associe plusieurs types de traitement, on peut léser ensemble ou à différents moments.

_Un traitement de première intention est le premier traitement administré pour un type de cancer, ce traitement étant le plus courant ou un traitement privilégié (standard). Sur l'appelle également traitement principal.

_Un traitement néo-adjuvant est un traitement qu'on administre avant d'autres traitements, comme la chirurgie. On peut y avoir recours lorsque la tumeur est trop volumineuse pour être enlevée par chirurgie. Ce type de traitement peut comprendre la chimiothérapie, la radiothérapie ou l'hormonothérapie.

_Un traitement adjuvant est un traitement administré pour détruire les cellules cancéreuses qui pourraient rester après une chirurgie et pour réduire le risque de réapparition du cancer (récidive) [Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC, 2015].

I.7.1.Types de traitements

On distingue les types de traitements suivants.

▪ **Un traitement local** : se concentre sur une partie spécifique du corps. On y a souvent recours lorsque le cancer est présent uniquement dans cette région. La radiothérapie et la chirurgie sont des exemples de traitement local [Stubbe CE, Valero M].

▪ **Un traitement systémique** : circule dans le sang afin d'atteindre les cellules cancéreuses dans tout le corps. De nombreux agents chimiothérapeutiques sont des traitements systémiques qui sont absorbés par les cellules et les tissus du corps [Robert.PG, MD, PHD, 2020].

▪ **Le traitement ciblé** : a recours à des médicaments pour cibler des molécules spécifiques, comme des protéines, placé à la surface ou à l'intérieur des cellules cancéreuses. En ciblant ces molécules, les médicaments interrompent la croissance et la propagation des cellules cancéreuses et ainsi limitent les dommages aux cellules normales [Karczmarek-borowska B, Sałek-zań A , 2015].

I.7.2.Effets secondaires du traitement

Peu importe le traitement, il est possible que des effets secondaires se produisent, mais chaque personne les différemment. Les effets secondaires n'affectent pas toutes les personnes, et si c'est le cas, chacune d'elles ne les ressent pas de la même façon. Les effets secondaires peuvent se manifester au cours du traitement ou après. Ils peuvent se résorber rapidement ou durer longtemps [Bridges J,2015].

- **Découvrez les avantages surprenants d'un nouveau traitement contre le cancer :**

Une autre pièce du puzzle a été mise en place derrière un nouveau médicament dont le potentiel anticancéreux a été développé à l'Université de l'Alberta et des essais humains devraient commencer cette année, grâce à de nouvelles recherches publiées.

"Les résultats fournissent plus de justification et de justification pour le démarrage de l'essai clinique en mai", a déclaré l'auteur principal John Mackey, professeur et directeur des essais cliniques en oncologie au College of Medicine and Dentistry. « C'est un autre point de départ passionnant pour voir s'il s'agira d'un nouveau traitement contre le cancer.

Le médicament PCLX-001 est conçu pour tuer sélectivement les cellules cancéreuses en ciblant les enzymes impliquées dans la myristoylation, un processus clé du système de signalisation cellulaire qui est souvent défectueux dans les cellules cancéreuses. La molécule a été développée à l'origine par l'Université de Dundee comme traitement de la maladie du sommeil africaine. Luc Berthiaume, biologiste cellulaire de l'U d'A, a été le premier à comprendre qu'il pouvait agir contre le cancer.

Pour cette étude, Mackey et ses collaborateurs ont examiné les tumeurs du sein de plus de 700 femmes qui avaient participé à un essai clinique mondial pour un autre médicament en 1998. Ils ont découvert que 28 % des tumeurs contenaient l'enzyme N-myristoyltransférase 2 (NMT2), et que les patients qui avaient ces tumeurs étaient plus susceptibles de mourir au cours des 10 années suivantes. "Cela montre que l'une des cibles de notre médicament, l'enzyme NMT2, est cliniquement importante pour la survie globale", a déclaré Mackey, qui est également co-fondateur et directeur médical de Pacylex Pharmaceuticals, la société dérivée de l'Université d'Amérique créée pour développer PCLX-001.

Les chercheurs ont également signalé que les cellules cancéreuses du sein traitées avec PCLX-001 en laboratoire étaient moins viables et que le médicament ralentissait la croissance tumorale de 90 % chez les souris atteintes d'un cancer du sein humain. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés l'automne dernier sur l'effet du PCLX-001 contre le lymphome, un cancer du sang qui affecte les cellules du système immunitaire qui combattent les infections.

L'essai clinique se déroulera dans trois centres canadiens, dont le Cross Cancer Institute à Edmonton, et recrutera des patients atteints d'un lymphome avancé et déjà traité, d'un cancer du sein, du poumon, du côlon ou de la vessie. L'objectif est de trouver la dose optimale de PCLX-001 pour l'efficacité et la sécurité. "Ce sera la première fois que quelqu'un recevra du PCLX-001 ou un médicament de cette classe", a noté Mackey. "C'est très excitant, mais il y a beaucoup d'inconnues". Le traitement est représenté dans la figure I :04. [John Mackey ,2021].

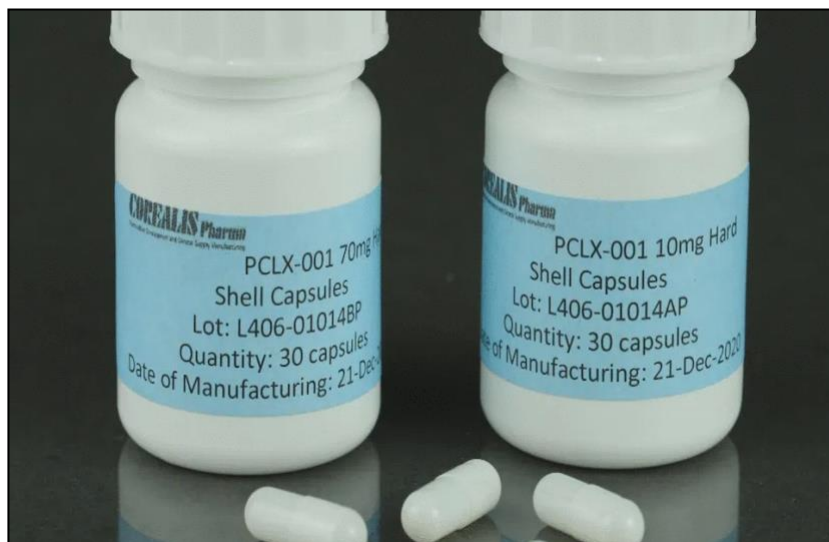


Figure I :04. Représente un nouveau traitement contre le cancer

II .l'anatomie et physiologie du sang et la moelle osseuse

II.1.Le sang :

II.1.1.Définition :

Le sang est un mélange de plasma et de cellules sanguines. Le plasma est surtout constitué d'eau, mais il contient aussi des protéines, des sels, des graisses et du sucre (glucose). Le sang fait circuler l'oxygène, le dioxyde de carbone, les éléments nutritifs, les déchets, les cellules et les hormones. Il fait partie de l'appareil circulatoire qui comprend le cœur et les vaisseaux sanguins. Analyser le sang est un moyen facile pour les médecins de chercher des signes de maladie et de gérer le traitement de la maladie. Représenté dans la figure II :05. [Charlette C,2021].

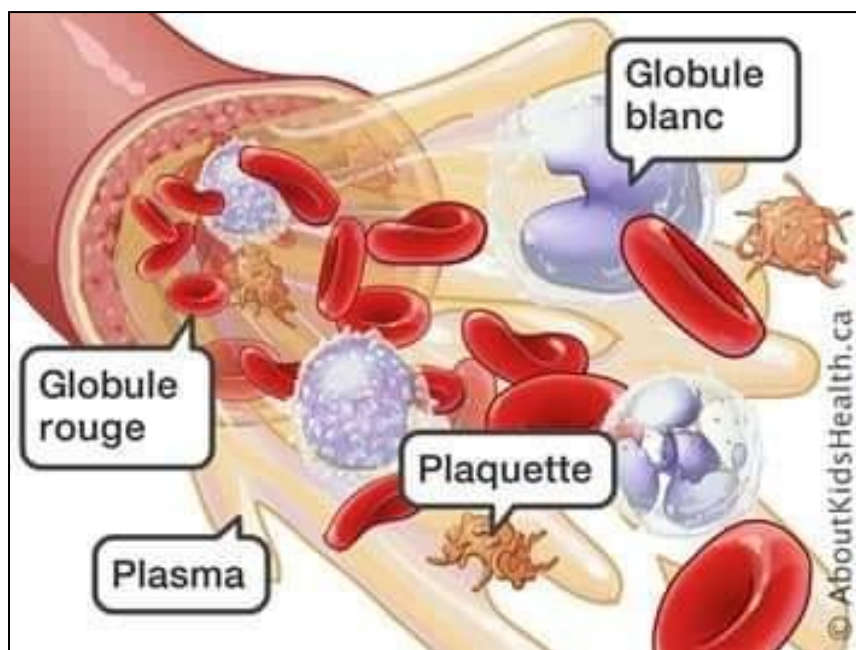


Figure II : 05. Les cellules sanguines et leurs composantes.

II.1.2.Le plasma :

Le plasma constitue 55 % du volume du sang total. Formé d'eau à 90 %, de sels, de lipides et d'hormones, le plasma est surtout un liquide riche en protéines, dont l'albumine, sa protéine principale, les immunoglobulines, ainsi que les facteurs de coagulation et le fibrinogène.

Le plasma remplit plusieurs fonctions : le transport des cellules sanguines et des substances nutritives, la régulation de l'eau et des sels minéraux de l'organisme, l'irrigation des tissus, la défense contre les infections, la coagulation du sang.

Les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes se retrouvent en suspension dans le plasma. [Charlette C ,2021].

II.1.3.Les types des cellules sanguines :

Il existe 3 types de cellules sanguines, soit les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.

II.1.3.1 .Les globules rouges : (les transporteurs de l'oxygène)

Les globules rouges ont pour mission de transporter l'oxygène des poumons vers les tissus et récupèrent en retour le gaz carbonique afin de l'évacuer lors de l'expiration. Les globules rouges sont les cellules les plus nombreuses dans le plasma : de l'ordre de 5 millions par mm³ de sang. Appelés également érythrocytes ou hématies, les globules rouges contiennent une protéine : l'hémoglobine, capable de fixer l'oxygène, c'est elle qui donne à notre sang sa couleur rouge. Leur membrane est hérissée de protéines : les antigènes, ce sont elles qui déterminent l'appartenance aux différents groupes sanguins : A, B, O et AB.

Lorsqu'on manque de globules rouges, on parle alors d'anémie, cela entraîne une forte fatigue. La transfusion de globules rouges peut être nécessaire lors d'une grave anémie ou d'une forte hémorragie. Représenté dans la figure II :06.



Figure II : 06. Globules rouges observé sous microscope.

II.1.3.2 .Plaquettes : guérir les blessures et les hémorragies :

Les plaquettes sanguines sont des cellules sans noyau formées dans la moelle osseuse. Elles jouent un rôle indispensable dans la coagulation en contribuant à l'arrêt des saignements, en prévenant ou stoppant les hémorragies. On en compte de 150 000 à 400 000 par mm^3 de sang. Lors d'une coupure, ces minuscules cellules colmatent la brèche en venant se coller sur la surface. Grâce à leurs propriétés adhésives, les plaquettes s'accrochent les unes aux autres et vont former un bouchon. Ensuite, différentes protéines du plasma vont renforcer ce « bouchon ». Elles permettent alors la cicatrisation de la blessure et forment une croûte rouge à la surface de la plaie évitant la perte de sang c'est ce que l'on appelle la coagulation. Représenté dans la figure II :07.

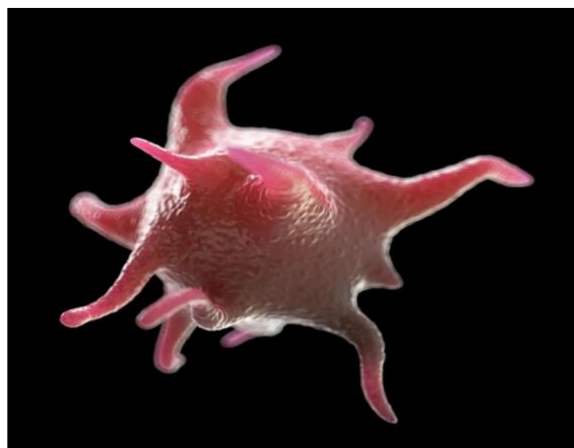


Figure II : 07. Les plaquettes sanguines

Pour certains patients, une transfusion de plaquettes peut être nécessaire pour stopper ou prévenir une hémorragie lors de certaines interventions chirurgicales lourdes. Chez les personnes atteintes de déficit plaquettaire ou de leucémie, cette transfusion est vitale. D'autres patients en ont besoin dans le cadre de traitement par chimiothérapie.

La durée de vie des plaquettes est très courte, elle est seulement de 7 jours [André et al, 2008].

II.1.3.3 .Les globules blancs : (leucocytes) :

Ce sont une composante importante du système immunitaire. Ils combattent les infections en défendant le corps contre les bactéries, virus et autres germes. La plupart des globules blancs se trouvent en dehors du sang, dans d'autres tissus du corps. Normalement, il y a très peu de globules blancs dans le sang. Représenté dans la figure II :08.

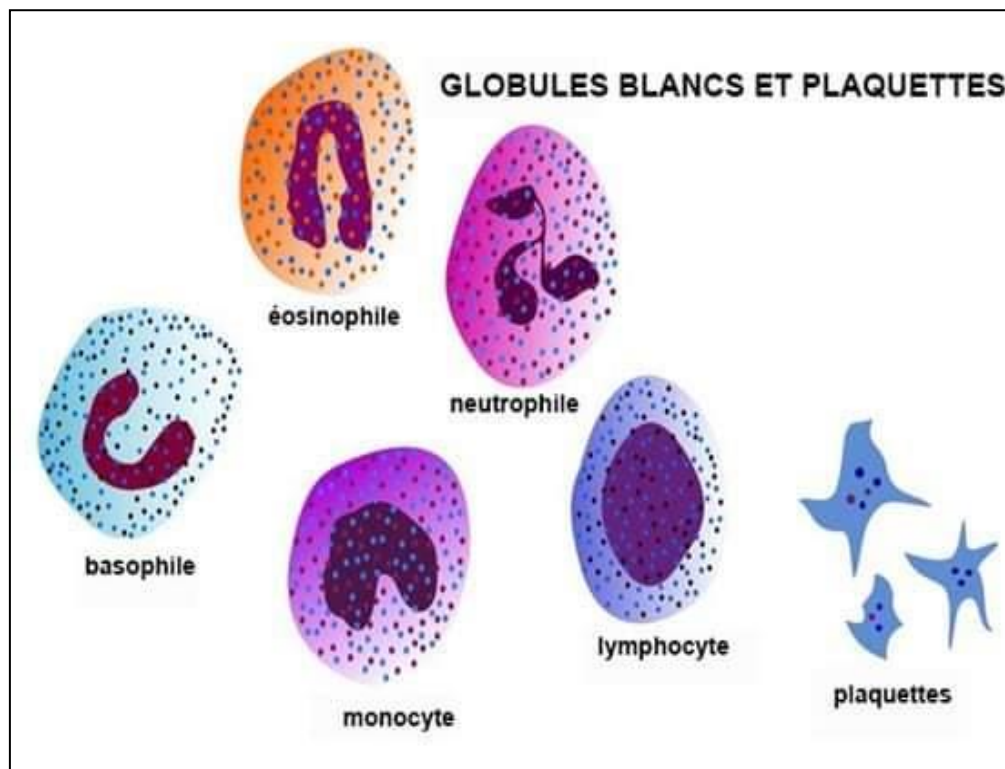


Figure II : 08. Les globules blancs.

II.1.3.3.1.Types de globules blancs

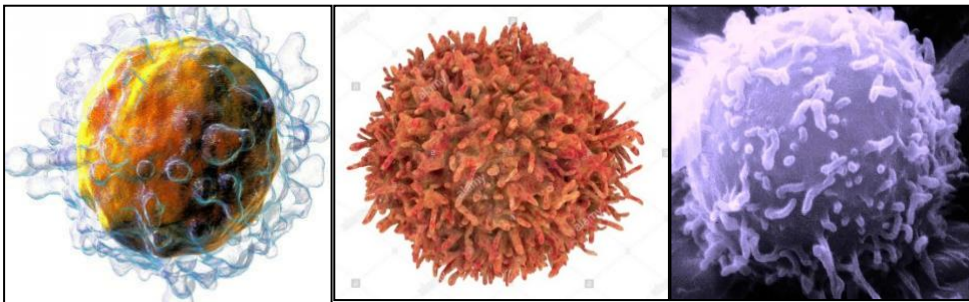
Il existe différents types de globules blancs. Chaque type effectue un travail différent. Les lymphocytes fabriquent des anticorps pour lutter contre les infections. On les trouve dans les

ganglions lymphatiques, le thymus, la rate, les amygdales, les végétations adénoïdes et la moelle osseuse. Ils sont aussi présents dans le tissu lymphatique d'autres parties du corps, comme l'appendice, l'intestin grêle et d'autres structures de l'appareil digestif et de l'appareil respiratoire.

Les 3 types principaux de lymphocytes sont les suivants :

- **lymphocytes B** : qui produisent des anticorps pour combattre les bactéries, virus et autres substances étrangères comme les champignons lymphocytes T, qui combattent les infections, détruisent les cellules anormales et contrôlent la réaction immunitaire.
- **cellules tueuses naturelles (NK)** : qui s'attaquent à toute cellule étrangère.
- **lymphocytes T**, qui combattent les infections, détruisent les cellules anormales et contrôlent la réaction immunitaire [André et al,2008].

Figure II : 09. Représente les principaux types des lymphocytes.



- Les granulocytes combattent les infections et s'activent en réaction à l'inflammation tissulaire. Les 3 types principaux de granulocytes sont les suivants :
 - _ **neutrophiles**, qui luttent contre les infections en entourant et en absorbant (ingérant) les bactéries [Stevens A, Lowe.J,1997].
 - _ **Éosinophiles**, et basophiles, qui attaquent et détruisent certains parasites et qui s'activent lors d'une réaction allergique.

_ Les **monocytes** aident à combattre les infections en se transformant en cellules appelées macrophages, qui absorbent les envahisseurs étrangers comme les bactéries et les déchets des cellules mourantes. Ils sont représentés dans la figure II :10.

Neutrophile

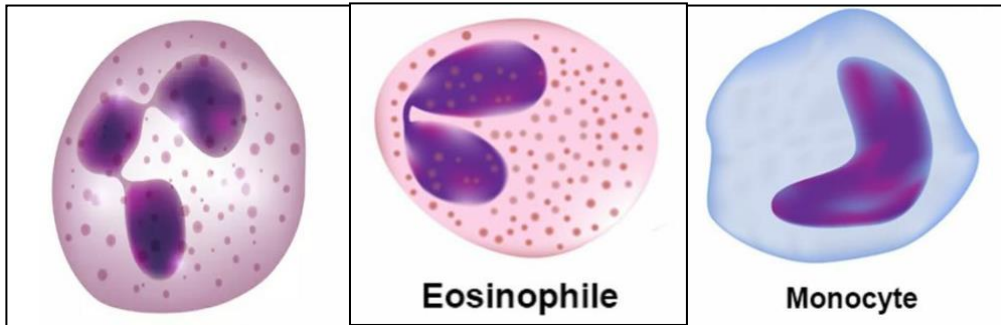


Figure II : 10. Représente les principaux types des granulocytes [Goldman, Armond S, 2013].

II.1.4.Développement des cellules sanguines :

Au tout début du développement des cellules sanguines, les cellules souches commencent à se développer soit vers la lignée cellulaire lymphoïde, soit vers la lignée cellulaire myéloïde. Dans les deux lignées, les cellules souches se transforment en blastes, qui sont encore des cellules immatures. Représenté dans la figure II.11.

II.1.4.1.Lignée cellulaire lymphoïde

Les cellules souches lymphoïdes deviennent des lymphoblastes, qui eux deviennent des lymphocytes. Les lymphocytes sont un type de globule blanc. Les lymphocytes aident à combattre les infections et à détruire les cellules anormales.

II.1.4.2.Lignée cellulaire myéloïde

Les cellules souches myéloïdes deviennent des globules rouges, des plaquettes et d'autres types de globules blancs (neutrophiles, éosinophiles, basophiles et monocytes). Les globules rouges transportent l'oxygène vers tous les tissus du corps. Les plaquettes forment des caillots dans les vaisseaux sanguins endommagés afin d'arrêter les saignements.

Les cellules progénitrices myéloïdes se développent en deux types différents de globules blancs appelés granulocytes et monocytes. Ces globules blancs détruisent les bactéries et d'autres envahisseurs étrangers et aident à combattre les infections [Société Canadienne, 2015].

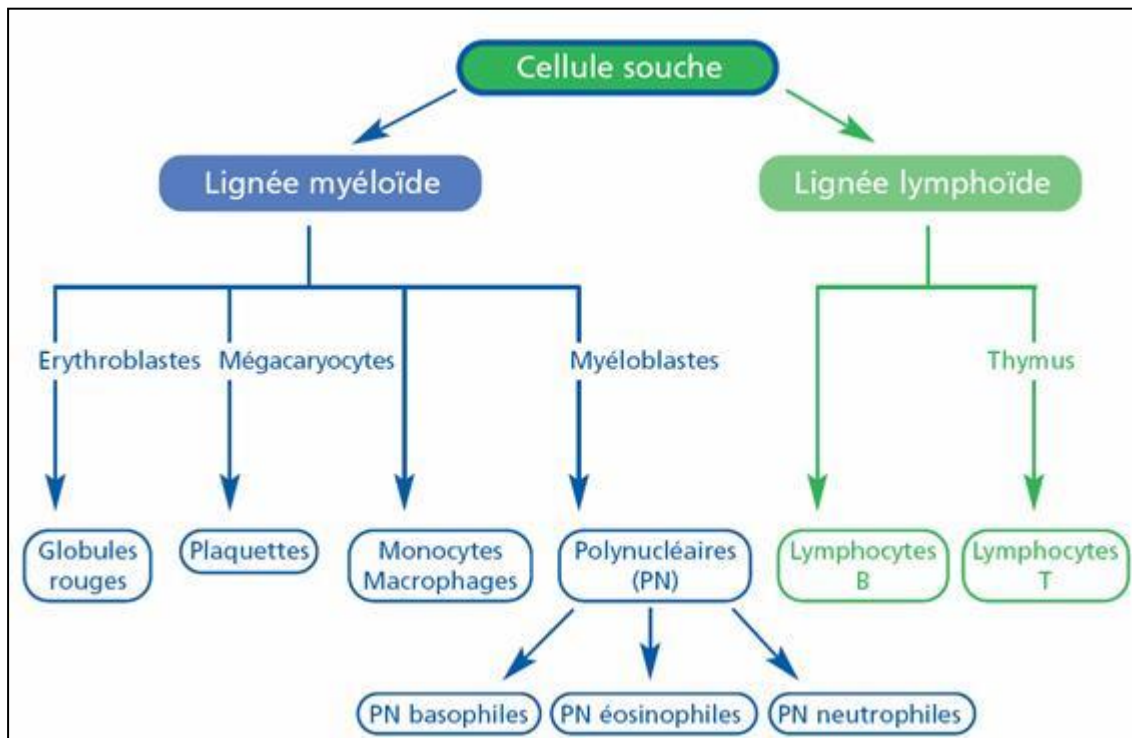


Figure II: 11. Schéma représente le développement des cellules sanguines

II.2.La moelle osseuse :

II.2.1.Définition :

La moelle osseuse correspond au tissu situé au milieu des os de l'organisme. On distingue deux sortes de moelle osseuse : la moelle rouge et la moelle jaune. La moelle rouge est une moelle active ayant des fonctions majeures dans la formation des globules rouges, des plaquettes et de cellules immunitaires qui vont entrer en jeu dans la défense de l'organisme. Cette moelle rouge est active dans tous les os chez le jeune enfant, mais l'activité de cette moelle diminue avec le temps et n'est active à l'âge adulte quasiment exclusivement que dans certains os plats ou courts, dits spongieux. Elle ne doit pas être confondue avec la moelle épinière qui est au centre du système nerveux. "Jusqu'à l'âge de 4 ans, la moelle osseuse se situe dans tous les os. Chez l'adulte, on la trouve dans le sternum, les côtes, les clavicules, l'os iliaque et les os longs (épiphyses du fémur et de l'humérus)", précise l'hématologue [Institut National du Cancer, 2015].

Dans les autres os dits os longs, une cavité centrale appelée cavité médullaire est de composition grasseuse : c'est la moelle jaune. "Plus globalement, l'hématopoïèse désigne l'ensemble des mécanismes aboutissant à la production continue et régulée des cellules sanguines ayant pour but d'assurer l'équilibre du tissu hématopoïétique (haimatos = sang ; poiem = faire)", commente le Dr Karim Maloum. Représenté dans la figure II.12.

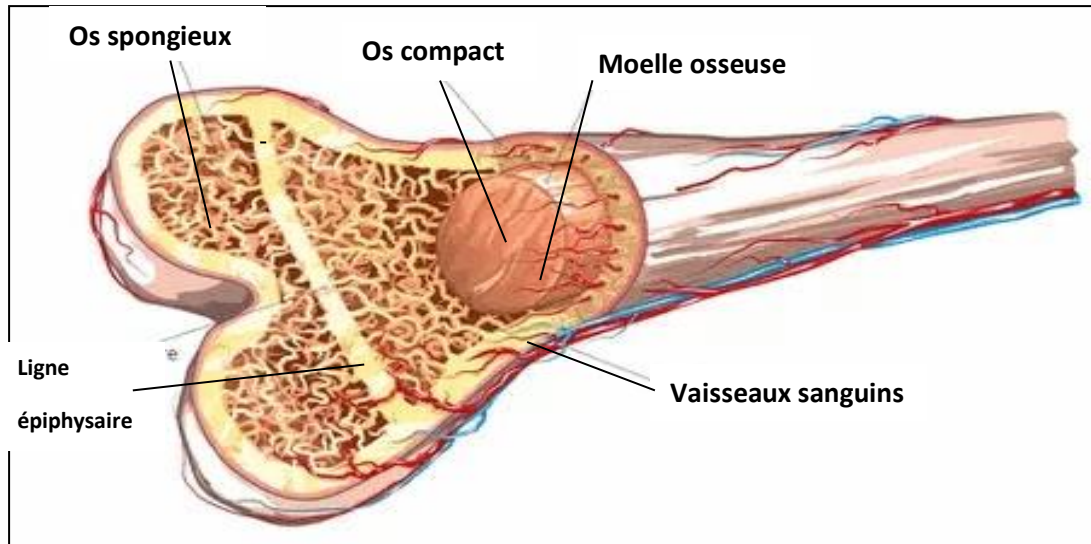


Figure II : 12. Schéma de la moelle osseuse [Journal des femmes Santé, 2019].

II.2.2.Rôle :

La moelle osseuse est le siège de l'hématopoïèse. L'os et la moelle adjacente contiennent plusieurs sous-ensembles de macrophages tissulaires résidents fonctionnellement uniques qui maintiennent et régulent des environnements de niche anatomiquement distincts au sein de ces tissus interconnectés. Trois sous-ensembles de macrophages tissulaires résidents os-moelle osseuse ont été caractérisés ; les macrophages insulaires érythroblastiques, les macrophages de niche de cellules souches hématopoïétiques et les macrophages osseux. Le rôle de ces macrophages dans le contrôle de l'homéostasie et de la réparation dans les niches osseuses et médullaires est examiné en détail.

CSH sont les cellules mères de toutes les cellules de la moelle osseuse et au final du sang. Elles ont trois fonctions principales :

- Elles sont capables d'auto renouvellement pour maintenir le stock de cellules sanguines à vie ;
- Elles sont dites pluripotentes, c'est-à-dire qu'elles sont capables de donner naissance aux précurseurs de toutes les lignées hématopoïétiques ;
- Elles sont dotées d'une capacité d'engagement en différenciation pour conduire en plusieurs étapes aux cellules du sang [Simranpreet Kaur,2017].

Chapitre II :

Leucémie ou cancer du sang :

III.1 .La leucémie :

III.1.1 .Définition :

Selon National Cancer Institute, la leucémie est un cancer des tissus responsables de la formation du sang, c'est-à-dire des cellules sanguines immatures se trouvant dans la moelle osseuse (= matière molle et spongieuse située au centre de la plupart des os).

La maladie débute habituellement par une anomalie dans la formation des cellules sanguines de la moelle osseuse. Les cellules anormales (ou cellules leucémiques) se multiplient et deviennent plus nombreuses que les cellules normales, empêchant ainsi leur fonctionnement adéquat. Représenté dans la figure III :13.

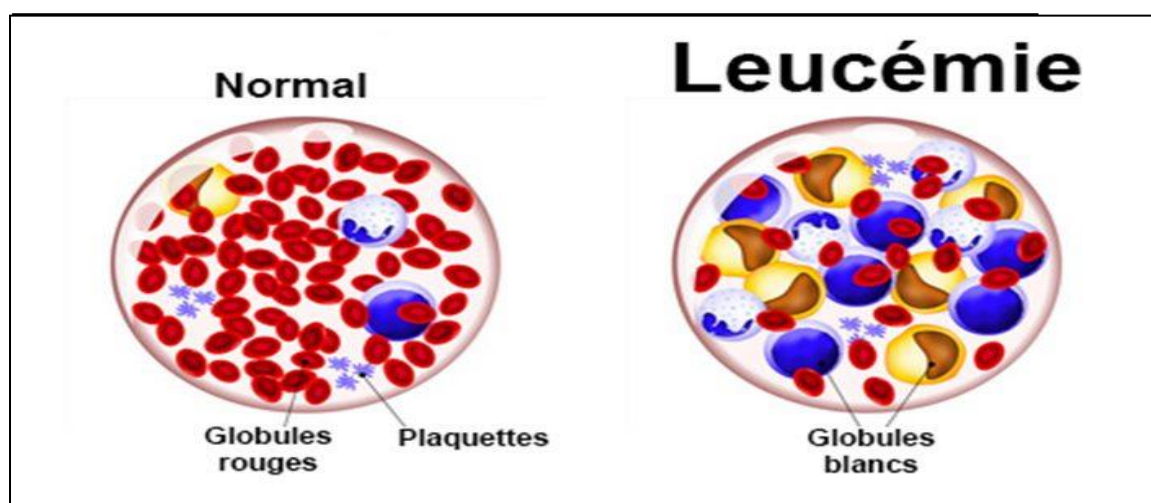


Figure III : 13. Représente la différence entre une cellule normale et une cellule contient la leucémie [Efrat L.Amitay, 2015].

III.1.2. les types de la leucémie :

Cliniquement et pathologiquement, la leucémie peut être divisée en plusieurs **sous-types**.- La première division sépare les leucémies en formes aiguës et chroniques. Dans les leucémies aiguës, les cellules sanguines anormales sont blastiques, restent généralement immatures et ne parviennent donc pas à réaliser les fonctionnalités attendues. Les leucémies aiguës se développent rapidement et nécessitent généralement une attention immédiate. Dans les leucémies chroniques, il existe encore des cellules blastiques, mais pas exclusives. Cependant,

à la différence des leucémies aiguës, ces cellules blastiques sont plus matures et peuvent encore fonctionner de manière normale.

La progression des leucémies chroniques est généralement beaucoup plus lente et peut ne pas nécessiter de traitement immédiat. La deuxième division est basée sur le type de cellule sanguine affectée, conduisant à des leucémies lymphoblastique et myéloïdes. Avec la leucémie lymphoblastique, les changements malins se produisent dans un type de cellules médullaires qui deviennent généralement des lymphocytes plus tard. Avec la leucémie myéloïde, les modifications malignes se produisent dans un type de cellules médullaires qui deviennent généralement des globules rouges, d'autres types de globules blancs et des plaquettes plus tard. Les deux divisions ci-dessus conduisent à un total de quatre sous-types principaux : LAL (leucémie lymphoblastique aiguë), LLC (leucémie lymphoblastique chronique), AML (leucémie myéloïde aiguë) et LMC (leucémie myéloïde chronique). Au-delà de ces quatre, il existe également d'autres sous-types plus petits. L'étiologie, les caractéristiques, le traitement et la survie des leucémies infantiles et adultes sont significativement différents. Les types sont représentés dans la figure III :14. [Klosterman, L, 2006].

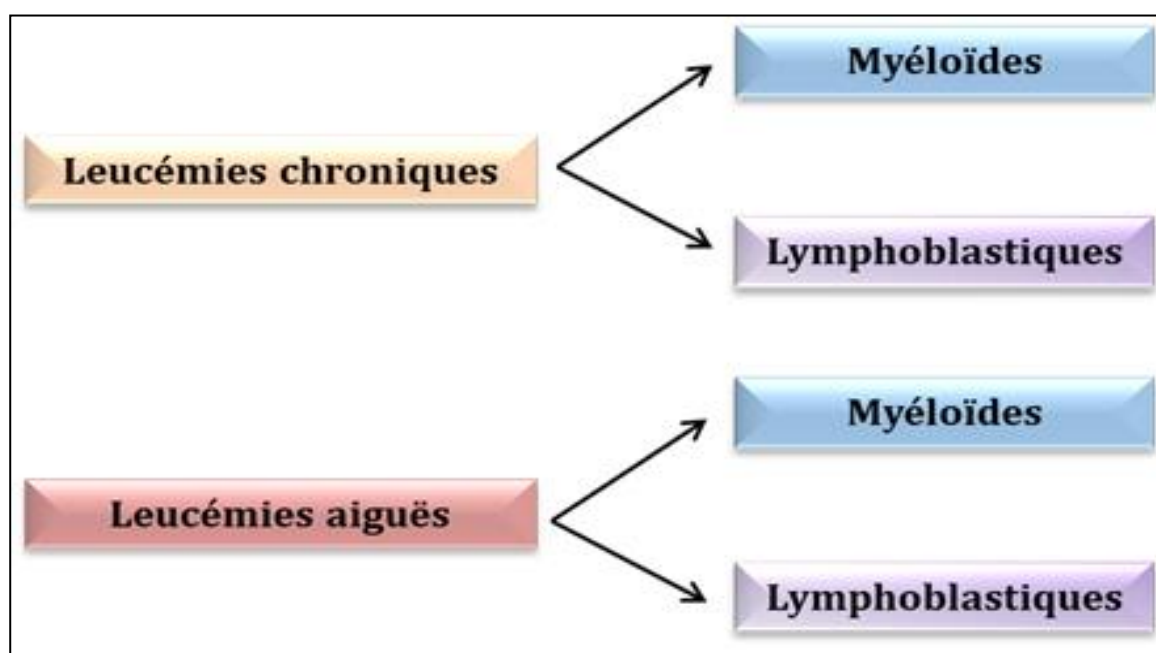


Figure III : 14. Schéma représente les types de leucémie [Institut Curie, 2019].

III.2. Leucémie aiguë :

III.2.1. définition :

Une leucémie aiguë est une prolifération maligne de cellules de la moelle osseuse. Ces cellules, appelées blastes, sont normalement chargées de donner naissance aux cellules sanguines matures. Ces blastes tumoraux vont progressivement envahir la moelle osseuse et vont être retrouvés dans le sang. Ils prolifèrent très rapidement (Jérôme, 2008). Ils sont dus à la prolifération de blastes, cellules d'origines lymphoïde ou myéloïde dont la maturation est bloquée à un stade immature ; cela explique que leur multiplication est très active et produit un clone de cellules identiques, qui envahissent la moelle et se disséminent vers les organes par la circulation sanguine et lymphatiques (syndrome tumorale) [Bell, 2010].

Les leucémies aiguës sont caractérisées par une présence de cellules d'origine hématologiques malignes immatures avec un déficit en cellules matures (insuffisance médullaire). Les leucémies sont des urgences nécessitant en parallèle et en urgence la recherche et le traitement des complications, et d'autre part l'identification de la maladie en vue du traitement étiologique. Le caractère aigu est défini par l'apparition rapide des signes cliniques ou biologiques, en principe moins de quelques semaines. On distingue les leucémies aiguës de la lignée myéloïde des leucémies aiguës lymphoblastique [Claude P., 2002].

III.2.2. Le diagnostic de la leucémie aiguë :

Une leucémie peut être suspectée suite à une simple prise de sang, lorsque la numération formule sanguine (NFS) est anormale : l'analyse sanguine montre alors une baisse du nombre de globules rouges, de plaquettes et de polynucléaires. Elle peut aussi mettre en évidence la présence de cellules leucémiques au travers d'une quantité de globules blancs anormalement élevée.

Cependant, le diagnostic de leucémie aiguë ne peut se fonder uniquement sur cette analyse sanguine. Si les résultats de la numération formule sanguine laissent suspecter une leucémie aiguë, le patient doit être adressé à un centre d'hématologie spécialisé pour confirmer le diagnostic grâce à un myélogramme.

Le myélogramme est l'examen clé permettant de poser un diagnostic de leucémie aiguë. Il consiste à analyser les cellules de la moelle osseuse au microscope. Le prélèvement de moelle osseuse est effectué sous anesthésie locale, par ponction dans le sternum ou dans l'os du bassin

(épine iliaque). Ce geste ne dure que quelques secondes mais peut être douloureux. Des antalgiques sont donc souvent prescrits en plus de l'anesthésie.

Le diagnostic est confirmé si l'analyse montre que la moelle contient plus de 20 % de cellules immatures. L'analyse morphologique des cellules permet alors de définir la sous-catégorie de leucémie aiguë. D'autres examens biologiques permettent d'obtenir des données complémentaires afin de mieux caractériser la maladie. C'est le cas notamment de l'étude des chromosomes des cellules anormales qui permet d'affiner le diagnostic et le pronostic, afin de choisir le meilleur traitement pour le patient [N Ben Salah, et al, 2014].

III.2.3. Classification de la leucémie aiguë :

III.2.3.1. La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) :

III.2.3.1.1. Définition :

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est un cancer du sang et de la moelle osseuse. Pendant une leucémie, les cellules cancéreuses remplacent les cellules sanguines normales ; cela peut provoquer une fièvre, de la fatigue, l'apparition d'ecchymoses, des problèmes de saignement, des infections et d'autres problèmes. On dit que la leucémie est aiguë lorsque les symptômes s'aggravent en très peu de temps. Les enfants touchés peuvent tomber malades très rapidement et ils doivent être immédiatement pris en charge par un médecin.

La LAL touche des globules blancs appelés lymphocytes. Ce sont des cellules qui luttent contre les infections et aident à protéger le corps contre les maladies. La moelle osseuse des patients atteints de LAL contient trop de globules blancs immatures (les blastes). Ces cellules ne fonctionnent pas normalement. Elles remplacent les globules blancs normaux, les globules rouges et les plaquettes. L'organisme a donc des difficultés à lutter contre les infections, la peau devient pâle et le patient a des problèmes de saignement [Spinella_ Jean-Francois, 2017].

La LAL est le type le plus fréquent de cancer de l'enfant. Une LAL est diagnostiquée chez environ 3 000 personnes de moins de 20 ans chaque année aux États-Unis. Elle touche le plus souvent des enfants de 2 à 5 ans, mais aussi des enfants plus âgés et des adolescents. Elle est légèrement plus fréquente chez les garçons que chez les filles [Graux, 2011].

III.2.3.1.2. Les sous-types de la LAL :

Les médecins utilisent les termes suivants pour décrire plus en détail les sous-types de LLA [Escherich G, et al, 2010] :

- la LLA à lymphocytes B (LLA-B).
- la LLA de type précurseur des lymphocytes B.
- la LLA de type pré-B.
- la LLA de type Philadelphie (LLA Ph).
- la LLA à lymphocytes T (LLA-T).
- la leucémie des cellules tueuses naturelles.

III.2.3.2. La leucémie aiguë myéloïde (LAM) :**III.2.3.2.1. Définition :**

Dans la leucémie myéloïde aiguë, la transformation maligne et la prolifération incontrôlée d'une cellule progénitrice hématopoïétique conduit à l'infiltration de la moelle normale par des cellules malignes leucémiques et leur passage potentiel en nombre élevé dans le sang périphérique, la leucémie myéloïde aiguë est causée par une série d'aberrations génétiques acquises. La transformation maligne se produit habituellement au niveau d'une cellule-souche pluripotente ou d'un progéniteur qui a des capacités d'autorenouvellement plus limitées. Une prolifération anormale, une expansion clonale et une diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée) conduisent à une diminution des éléments sanguins normaux et/ou au passage éventuel des cellules malignes dans le sang.

La leucémie myéloïde aiguë représente environ 25% des leucémies infantiles, et se développe souvent en bas âge. Cependant, l'incidence de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) augmente avec l'âge; c'est la forme la plus fréquente de leucémie aiguë chez l'adulte, avec une médiane d'âge autour de 68 ans.

La leucémie myéloïde aiguë est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais le risque moyen au cours de la vie dans les deux sexes est d'environ 0,5% [Ashkan Emadi, Jennie York Law, 2020]

III.2.3.2.2. Sous-types de leucémie aiguë myéloïde (LAM) :

Le système de classification de l’OMS se base sur les caractéristiques de la cellule et la génétique pour classer la LAM en plusieurs catégories générales.

- On observe de nombreuses anomalies chromosomiques dans la LAM. Parmi les plus courantes, on trouve celles-ci :
 - translocation (segment d’un chromosome transféré à un autre chromosome) des chromosomes 8 et 21, 15 et 17 ou 9 et 11 ;
 - inversion du chromosome 16 ;
 - délétion, en partie ou en totalité, du chromosome 5 ou 7 ;
 - chromosome 8 supplémentaire (trisomie).

- Des personnes atteintes de LAM présentent des changements, ou mutations, dans certains gènes dont ceux-ci :
 - gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3)
 - gène de la nucléophosmine (NPM1)
 - surexpression du gène ERG

Tableau 01 : La différence entre LAL et LAM [Institut National du cancer, 2016] :

Leucémies aiguës myéloblastique (LAM)	Leucémies aiguës lymphoblastique (LAL)
La plus fréquente de LA de l'adulte	La plus fréquente de LA de l'enfant
Âge moyen de survenue : 65 ans Incidence augmentant avec l'âge Rare chez l'enfant	Age de survenue : entre 2 et 15 ans, 80 % des LAL survenant chez l'enfant et 20 % chez l'adulte
Immunphénotype	

<p>Marqueurs principaux :</p> <p>Peroxydase+, CD13+, CD33+</p>	<p>Immunphénotype</p> <p>Marqueurs principaux :</p> <p>LAL B : peroxydase -, CD19+, CD20+, CD79a+</p> <p>LALT : peroxydase -, CD3+, CD5+</p>
--	---

III.2.3.2.3. Signes et Symptômes de la leucémie aiguë :

_ Les signes et symptômes de la LAL et LAM peuvent inclure les éléments suivants

[Jenny G,Zha, 2020] :

- De la fièvre
- Grande fatigue
- Infections
- Ecchymoses et saignements fréquents
- Saignements de nez fréquents
- Saignement difficile à arrêter, même pour une petite plaie
- Douleurs dans les os ou les articulations
- Douleur ou sensation de lourdeur sous la cage thoracique
- Ganglions lymphatiques enflés
- Une perte d'appétit
- Toutes petites taches rouge foncé (pétéchies) dues à un saignement sous la peau.
- Pâleur
- Essoufflement

III.2.4. Traitement de la leucémie aiguë :

III.2.4.1. La prise en charge des leucémies aiguës lymphoblastique (LAL) :

La durée du traitement d'une LAL est en moyenne de 2 à 3 ans. Ce traitement repose essentiellement sur l'administration de poly- chimiothérapies (association de plusieurs médicaments de chimiothérapie) et se déroule en trois phases. Dans de rares situations (moins de 5 % des patients), en cas de maladie particulièrement agressive, une greffe de moelle est proposée après 3 à 4 mois de chimiothérapie.

Un cathéter dit « central », facilitant les prélèvements sanguins, l'administration de médicaments par voie veineuse et les transfusions, est posé au cours d'une petite intervention chirurgicale, avant le début du traitement. Il est inséré, au niveau du cou ou du thorax, dans l'une des grosses veines qui mènent au cœur.

Soigner les LAL

★ La phase d'induction

Elle dure environ 35 jours et nécessite une hospitalisation. L'objectif est de détruire un maximum de cellules leucémiques. Pour ce faire, quatre médicaments sont associés des corticoïdes, ainsi que trois molécules anti-tumorales (vincristine, daunorubicine et asparaginase).

Grâce à ce type de protocole, une rémission complète est obtenue dans 98 % des cas et les principaux symptômes disparaissent. La rémission complète, ou « réponse complète », est définie par un nombre de cellules anormales inférieur à 5 % sur le myélogramme. Les cellules anormales résiduelles (qu'on ne voit plus au microscope) doivent cependant être éliminées pour éviter la rechute. C'est la raison pour laquelle les traitements complémentaires suivants sont absolument nécessaires.

★ La phase de consolidation et d'intensification D'une durée de 4 à 8 mois, cette deuxième phase de traitement peut être réalisée en hospitalisation de jour. Avec certains médicaments, de courtes hospitalisations sont toutefois nécessaires. Le traitement peut se fonder sur l'administration de la même poly-chimiothérapie que lors de la phase d'induction, ou passer par l'utilisation d'autres médicaments. Ainsi, lors de la période de consolidation (8-12 semaines), d'autres molécules anti-tumorales peuvent être administrées (cyclophosphamide, étoposide, méthotrexate, mercaptopurine, cytarabine...). Les choix thérapeutiques dépendent notamment du type de LAL dont est atteint l'enfant.

★ La phase d'entretien ou de maintenance Pendant 18 à 24 mois, un traitement à base de méthotrexate et de mercaptopurine est administré par voie orale. L'enfant peut alors reprendre une vie normale et retourner à l'école. Cependant, il garde une certaine fragilité par rapport aux infections.

À la fin de ces trois phases de traitement et pendant au moins les cinq années suivant le diagnostic, une surveillance particulière est requise afin de dépister toute rechute éventuelle.

★Prévenir l'atteinte du système nerveux central

Un des risques des LAL est l'atteinte du système nerveux central par les cellules leucémiques. Pour éviter ce risque, un traitement préventif par injections dites intrathécales de chimiothérapie est réalisé lors des ponctions lombaires. Ces ponctions sont réalisées dans le bas du dos, entre deux vertèbres de la colonne, pour atteindre le liquide céphalo-rachidien. Elles permettent de prélever du liquide céphalo-rachidien pour vérifier l'absence de cellules leucémiques au niveau du système nerveux central. Le geste est douloureux, mais l'utilisation d'anesthésiques locaux et de gaz sédatifs (inhalés dans un masque) le rend supportable. L'injection intrathécales est réalisée immédiatement après le retrait d'un peu de liquide céphalo-rachidien.

Lorsque le risque de propagation de la maladie au système nerveux central est particulièrement important, ou si des cellules y ont été trouvées dès le diagnostic, une irradiation crânienne à des doses modérées peut parfois être envisagée. Cependant, en raison de ses possibles effets secondaires, ce traitement n'est pas pratiqué chez les enfants de moins de 4 ans [Brown et al.,2012].

III.2.4.2.La prise en charge des leucémies aiguës myéloblastique (LAM) :

Si le traitement des leucémies aiguës myéloblastique est plus bref que celui des LAL, il est cependant plus intense. La phase d'induction passe par l'administration d'une polychimiothérapie plus lourde que dans le cas d'une LAL.

Elle associe une anthracycline (mitoxantrone, daunorubicine ou idarubicine) et la Cytarabine, administrées sur une période d'une semaine. L'intensité du traitement nécessite souvent un séjour en chambre stérile. Au bout de 35-40 jours, une réponse complète est toutefois obtenue dans 90 % des cas.

Après cette première phase, le choix du traitement (polychimiothérapie ou greffe de cellules souches hématopoïétiques) dépend des facteurs de risque de rechute.

S'il existe un donneur de moelle compatible (un frère ou une sœur, ou dans certains cas, un donneur non apparenté), une greffe peut être envisagée

(Voir encadré ci-contre). Elle est généralement réalisée après une cure de chimiothérapie dite « de consolidation ». Il s'agit alors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques prélevées dans la moelle osseuse du donneur. Cette greffe va non seulement permettre une intensification du traitement de chimiothérapie, mais elle présente en outre un intérêt au niveau immunologique les cellules immunitaires du donneur vont contribuer à détruire les cellules leucémiques résiduelles.

S'il n'existe pas de donneur familial, trois cures supplémentaires de chimiothérapie de consolidation sont réalisées, éventuellement suivies d'un traitement par interleukine 2 (IL-2). Le traitement par interleukine 2 dure un an. [Raffel GD, et al, 2015] [Kadia TM, et al,2016]

III.3. Leucémie chronique :

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

Les leucémies chroniques sont rencontrées chez l'adulte seulement [Ashkan Emadi, MD,PhD,2020].

III.3.1.Les types de leucémies chroniques :

III.3.1.1.Leucémie lymphoïde chronique(LLC) :

III.3.1.1.1.Définition :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie touchant des cellules du sang appelées les lymphocytes B. Ces cellules sont produites par la moelle osseuse. Elles jouent un rôle important au niveau du système immunitaire, c'est-à-dire de l'ensemble des mécanismes assurant la défense contre les agents extérieurs (bactéries, virus, champignons...). Comme toutes les cellules, les lymphocytes B ont normalement une durée de vie limitée, de l'ordre de quelques jours à quelques mois. Passé ce délai, ils meurent et sont remplacés par de nouvelles cellules, la production des lymphocytes étant continue. La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est caractérisée par une accumulation progressive de lymphocytes B malins phénotypiquement matures. Les sites primaires de la maladie comprennent le sang

périphérique, la moelle osseuse, la rate et les ganglions lymphatiques. [Ashkan Emadi, MD, PhD,2020].

III.3.1. 1.2.Le diagnostic :

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

D'autres éléments qui peuvent être retrouvés au diagnostic sont une hypogammaglobulinémie ($< 15\%$ des cas), des LDH (lactate déshydrogénase) élevées, une élévation de l'acide urique, des enzymes hépatiques élevés et, rarement, une hypercalcémie. Les études cytogénétiques et moléculaires effectuées à partir du sang périphérique au moment du diagnostic aident à déterminer le pronostic [Rawstron AC, 2008].

III.3.1.2.Leucémie myéloïde chronique (LMC) :

III.3.1.2.1.Définition :

La LMC prend naissance dans les cellules souches myéloïdes anormales et évolue lentement. Ces cellules anormales se transforment en granulocytes cancéreux, ou malins. La LMC affecte rarement les enfants et elle est un des types les moins courants de leucémies chez l'adulte. Environ 95 % des adultes atteints d'une LMC ont le chromosome Philadelphie (Ph) dans leurs cellules leucémiques. Le chromosome de Philadelphie (chromosome Ph1). Celui-ci consiste en fait dans le raccourcissement du bras long d'un chromosome 22, conséquence de la translocation $t(9; 22)(q34.1, q11.2)$. Le produit du gène chimérique BCR-ABL, la protéine BCR-ABL, a une forte activité tyrosine kinase et est responsable de la transformation

leucémique. Cette protéine est devenue la cible d'un inhibiteur puissant, l'imatinib, dont la grande efficacité thérapeutique a profondément modifié la prise en charge et le pronostic de la LMC [Kantarjian HM, et al, 2007].

III.3.1.2.2. Le diagnostic :

- **Clinique** : Splénomégalie (mesurée cliniquement en cm sous l'aube costale), signes généraux non spécifiques. Le plus souvent aucun symptôme.
- **Cytologique** : Sang : Hyperleucocytose avec myélémie (myéloblastes, myélocytes, promyélocytes, métamyélocytes) harmonieuse, thrombocytose fréquente, basophilie caractéristique. Moelle osseuse : hyperplasie myéloïde harmonieuse, micro-mégacaryocytes.
- **Cytogénétique** : Mise en évidence au niveau de la moelle osseuse du chromosome Ph1 ou de l'un de ses variantes, par cytogénétique conventionnelle ou par hybridation in situ (FISH), dans près de 95 % des cas.
- **Moléculaire** : Mise en évidence du transcrite BCR-ABL par PCR Quantitative (RQ-PCR) dans le sang ou la moelle osseuse. Typage et Quantification initiale du taux du transcrite [O'Brien SG, et al, 2003].

III.3.1.2.3. Les symptômes de leucémie chronique :

En cas de leucémie lymphoïde chronique, les principaux symptômes sont :

_gonflement des ganglions lymphatiques au niveau du cou, des aisselles et/ou de l'aîne

_hypertrophie de la rate

_infection des voies respiratoires supérieure. [Zulbaran-Rojas A, et al, 2018]

En cas de leucémie myéloïde chronique, ce sont les symptômes suivants qui prédominent :

_anémie et symptômes associés, dont la fatigue.

_hypertrophie (gonflement) de la rate. Les symptômes sont représenté dans la figure III.15.

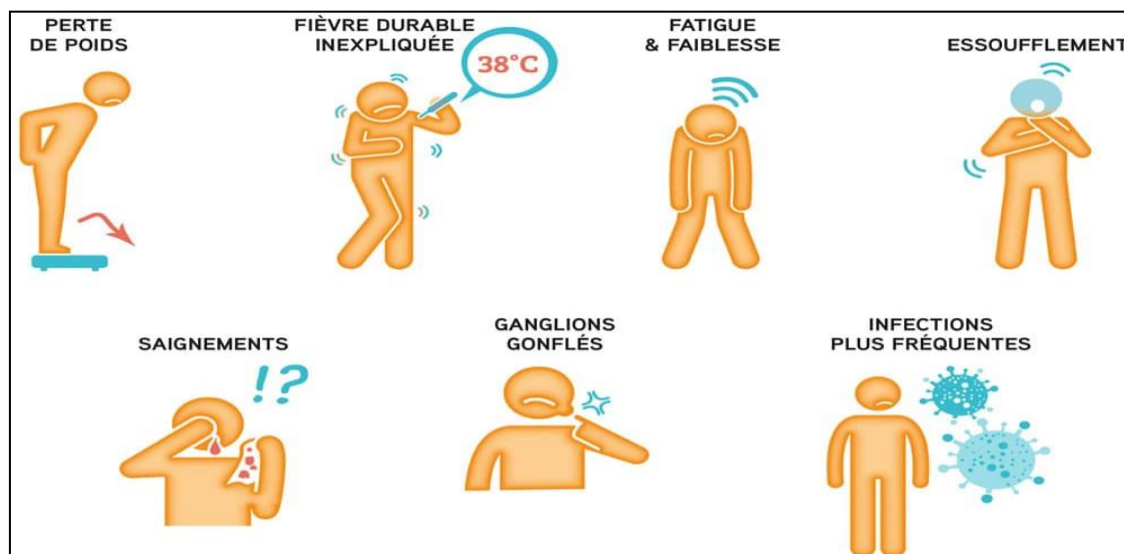


Figure III : 15. Les symptômes de leucémie chronique.

III.4. Traitement de leucémie chronique :

III.4.1. Traitement ciblé

Pour LMC :

Les agents ciblés appelés inhibiteurs de la tyrosine kinase constituent le traitement de première intention pour la plupart des personnes atteintes de LMC [R.Nasr,A Bazarbachi,2012].

Pour LLC :

On peut administrer un traitement ciblé quand la LLC est à risque moyen ou à risque élevé et quand elle récidive ou ne répond plus à la chimiothérapie. On peut associer les médicaments ciblés à une chimiothérapie [Pascale Cony-Makhoul,et al, 2008].

III.4.2. Greffe de cellules souches

Pour LMC :

On a rarement recours à la greffe de cellules souches comme traitement de première intention pour la LMC en phase chronique. Il arrive plus souvent qu'elle soit utilisée si la LMC est devenue résistante au traitement ciblé ou à la thérapie biologique.

La greffe de cellules souches et les agents chimiothérapeutiques utilisés en préparation à une greffe de cellules souches peuvent causer de graves effets secondaires, c'est pourquoi tout le monde ne peut pas recevoir ce traitement. La greffe d'intensité réduite peut être une option pour certaines personnes [National Cancer Institute, 2018].

Pour LLC :

La greffe de cellules souches ne constitue pas un traitement standard de la LLC à l'heure actuelle. Les personnes qui sont atteintes de LLC sont souvent âgées et risquent de ne pas bénéficier de cette greffe. Des chercheurs étudient la greffe d'intensité réduite afin de savoir si elle pourrait servir de traitement pour les personnes âgées atteintes de LLC [National Cancer Institute, 2018].

III.4.3. Transfusion de leucocytes du donneur

Avant une greffe de cellules souches, on prélève des cellules sanguines dans le sang du donneur. S'il y a une récurrence après une greffe de cellules souches, on administre les lymphocytes à la personne en une ou plusieurs perfusions. C'est ce qu'on appelle une transfusion de leucocytes du donneur (DLI) [P Saas, et al, 2008].

III.4.4. Thérapie biologique

La thérapie biologique à l'interféron alpha (Intron A, Wellferon) était le traitement de première intention de la LMC. De nos jours, on l'offre occasionnellement aux personnes qui ne tolèrent pas bien les effets secondaires du traitement ciblé ou aux personnes dont la LMC est résistante au traitement ciblé [LOUBNAN.S, 2020].

III.4.5. Chimiothérapie.

La chimiothérapie 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 (nombre peu élevé de globules rouges), atténuer la thrombocytopénie (nombre peu élevé de plaquettes) et réduire la taille des ganglions lymphatiques et de la rate.

On administre également une chimiothérapie si la rate est plus grosse que la normale (enflée). Réduire la taille d'une rate enflée soulage l'inconfort causé par la pression exercée sur d'autres organes [Yang HC, et al 2019].

La chimiothérapie était aussi l'un des principaux traitements de la LMC. On y a encore recours en préparation à une greffe de cellules souches et elle peut aussi être employée lorsque le traitement ciblé n'est plus efficace.

III.4.6.Chirurgie

On a parfois recours à une chirurgie pratiquée pour retirer la rate (splénectomie) quand la rate est plus grosse que la normale (enflée). On peut faire cette intervention si la rate est enflée et douloureuse et si la chimiothérapie ou la radiothérapie ne permet pas d'en réduire la taille. On peut aussi enlever la rate pour améliorer le nombre de cellules sanguines [M Moumine,et al, 2015].

III.4.7.Radiothérapie

On peut administrer une radiothérapie pour :

- réduire la taille d'une rate enflée si la chimiothérapie ne fonctionne pas.
- traiter la LMC qui pourrait s'être propagée hors de la moelle osseuse.
- soulager la douleur causée par l'accumulation de cellules leucémiques dans la moelle osseuse.
- traiter le corps dans son ensemble (irradiation corporelle totale) avant une greffe de cellules souches [Yang HC, et al 2019].

III.4.8.Observation vigilante

L'observation vigilante est aussi appelée surveillance active, c'est-à-dire qu'on surveille attentivement l'apparition de signes d'évolution de la LLC. Elle peut être une option s'il y a des signes de LLC mais pas de symptômes. On débute le traitement si la maladie évolue.

[Frankétienne, et al, 2021]

III.4.9.Traitement de soutien :

On administre un traitement de soutien pour maîtriser les complications habituellement associées aux traitements de la LMC, LLC et à la maladie même. Le traitement de soutien peut comporter [Ding W, et al, 2017] :

- des antibiotiques et des antifongiques pour prévenir ou combattre les infections
- des transfusions de produits sanguins pour remplacer les cellules sanguines dont le nombre est bas ou s'il y a des saignements.
- des facteurs de croissance, comme le filgrastim (Neupogen), pour inciter le corps à produire des globules blancs.
- des médicaments pour réduire les taux élevés de certaines substances chimiques dans le sang qui augmentent quand de nombreuses cellules cancéreuses meurent au début du traitement (syndrome de lyse tumorale).
- la leucaphérèse pour enlever beaucoup de globules blancs du sang.

II.5.Les facteurs de risques de leucémie :

N'importe qui peut contracter la leucémie. La plupart des personnes atteintes de leucémie ne savent pas ce qui l'a causé. Beaucoup n'ont aucun facteur de risque. Mais voici quelques facteurs de risque connus de leucémie :

II.5.1.Le tabac :

Les personnes qui fument sont plus susceptibles de développer une leucémie myéloïde aiguë (LAM) que les personnes qui ne fument pas.

II.5.2.Exposition à certains produits chimiques :

L'exposition à certains produits chimiques a été associée à certains types de leucémie. Par exemple, l'exposition au benzène est un facteur de risque de LAM. Il peut également être un facteur de risque de leucémie lymphoïde aiguë (LAL). L'exposition à l'agent orange, un herbicide utilisé pendant la guerre du Vietnam, a été associée à un risque accru de leucémie lymphoïde chronique (LLC) [Marie-Monique Robin, 2011].

II.5.3. Chimiothérapie dans le passé

Les personnes qui reçoivent certains médicaments chimiothérapeutiques pour traiter d'autres cancers sont plus susceptibles de contracter la LAM ou la LAL plus tard. Le risque de leucémie d'une personne est plus élevé pendant un certain nombre d'années après le traitement du premier cancer. Mais ce petit risque accru de contracter une leucémie plus tard ne l'emporte pas sur la nécessité d'utiliser ces médicaments pour traiter le cancer [Bhatia S., Sklar C, 2002].

II.5.4. Exposition aux radiations :

Des doses élevées de rayonnement augmentent le risque de LAM, de LAL et de leucémie myéloïde chronique (LMC). Cette exposition pourrait provenir d'une explosion de bombe atomique ou d'un accident de réacteur nucléaire. Il pourrait également provenir de la radiothérapie utilisée pour traiter un autre type de cancer [Oancea SC, et al, 2017].

II.5.5. Maladies congénitales rares :

Un petit nombre de personnes sont plus à risque de LAM et de LAL parce qu'elles souffrent de certaines maladies rares dès leur naissance. Par exemple, les personnes atteintes du syndrome de Down, de l'ataxie-télangiectasie et du syndrome de Bloom ont un risque accru de contracter une leucémie aiguë [Roula Ajrouche, 2015].

II.5.6. Certains troubles sanguins :

Les personnes atteintes de certaines maladies du sang sont plus susceptibles de contracter la LAM. Ces maladies comprennent les syndromes myélodysplasiques.

II.5.7. Histoire de famille :

La plupart des personnes atteintes de leucémie n'ont pas d'antécédents familiaux. Mais les personnes ayant des parents atteints de LAM ou de LLC peuvent courir un risque accru [Charlotte Demoor-Goldschmidt, et al, 2015].

II.5.8. Âge :

La plupart des types de leucémie, en particulier les leucémies chroniques, deviennent plus fréquents à mesure que les gens vieillissent. Mais tous est plus fréquent chez les enfants que chez les adultes. [Alicia Amigou, 2013].

Chapitre III:
Répartition statistique des cas de
Leucémie

III. Classement de leucémie dans le monde :

La leucémie représente le treizième cancer après les cancers du sein, des poumons, Colorectum, prostate, estomac, foie, col de l'utérus, œsophage, thyroïde, vessie, lymphome non hodgkinien et pancréas, avec une valeur estimée 474519 (2,86% de tous les nouveaux cancers). Sa fréquence fait de lui la dixième cause de décès dans le monde en 2020 avec une valeur de 311594 (3,4% des décès mondiale par le cancer). Représenté dans la figure IV :16. Et figure IV.17. [Leukaemia Globocan, 2020].

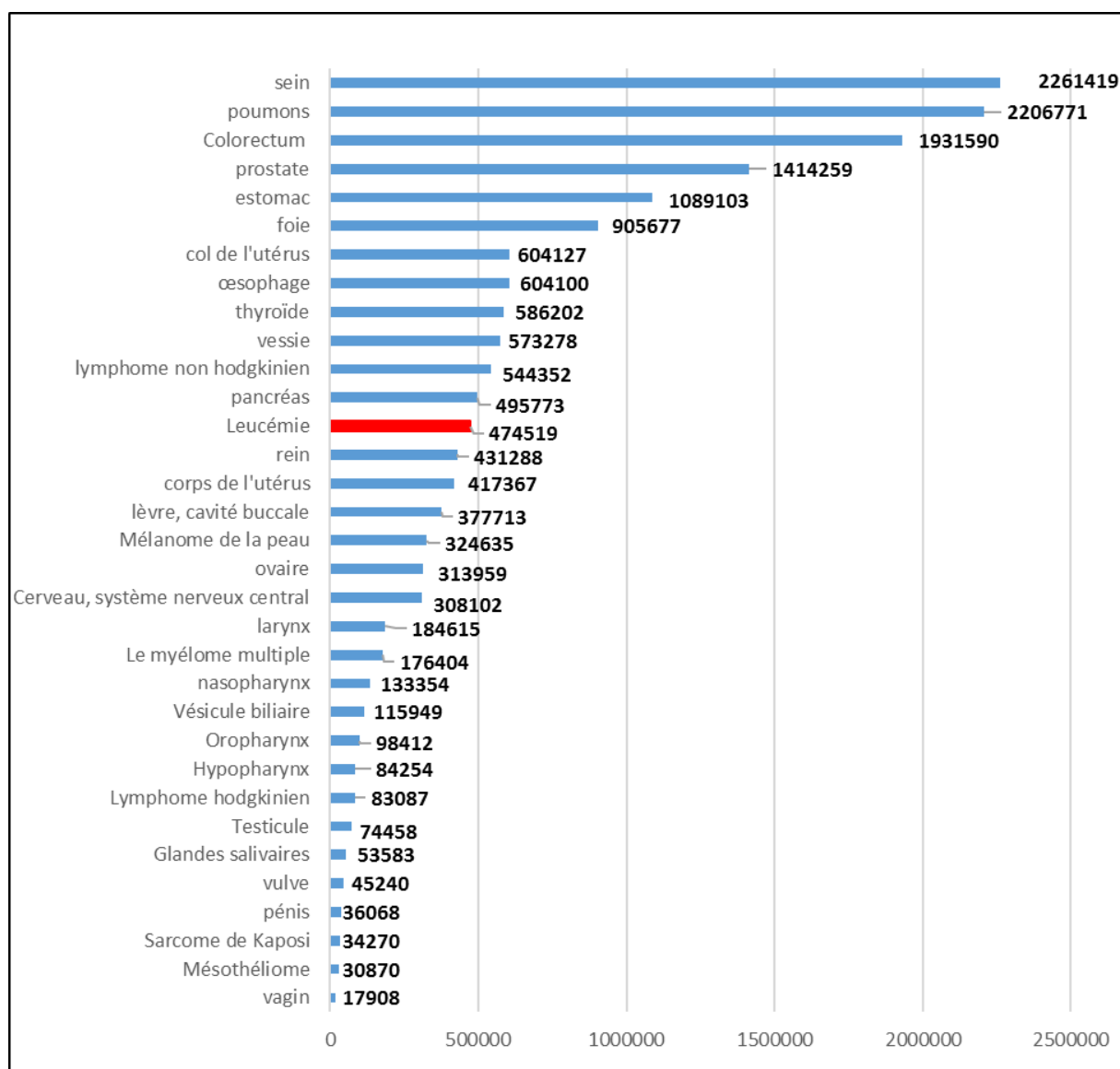


Figure III.16. Nombre des nouveaux cas dans le monde en 2020 [Leukaemia Globocan, 2020]

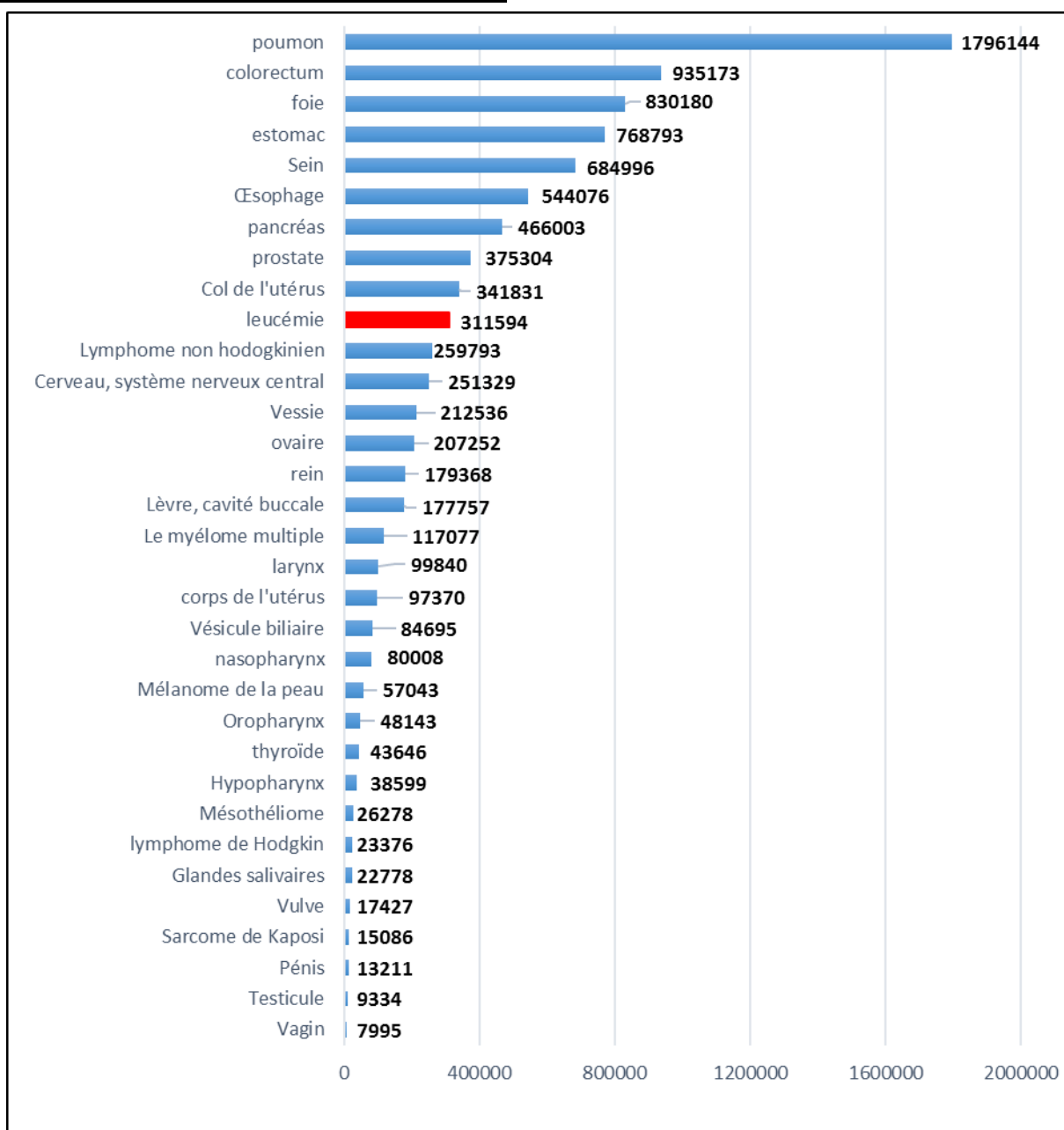


Figure III: 17. Nombre de mortalité dans le monde en 2020 [Leukaemia Globocan, 2020].

Dans cette partie du travail, une comparaison et une analyse des résultats obtenus dans trois différentes études qui s'intéressent à la répartition des nombres des cas et des décès de leucémie selon les facteurs suivants : Population, taux de progression, race, nutrition et virus Corona au niveau de trois continents dans le monde : Asie, Europe et Afrique

III.2. Répartition géographique d'Afrique :

Avec une surface émergée de 30 millions de km², l'Afrique est le troisième continent par sa superficie ; cela représente 6 % de la surface terrestre et 20 % de la surface des terres émergées, Il y a actuellement 63 pays et territoires en Afrique, dont 54 pays indépendants sont représentés à l'ONU. Séparé de l'Europe par la mer Méditerranée, il est rattaché à l'Asie à son extrémité nord-est par l'isthme de Suez (traversé par le canal de Suez) sur 163 km. De son extrémité nord, à Ras ben Sakka (37°21' N) en Tunisie, à son extrémité sud, au Cap des Aiguilles (34°51'15" S) en Afrique du Sud, le continent s'étend sur environ 8 000 km. Du Cap-Vert (17°33'22" O), à son extrême ouest, à Ras Hafun (51°27'52" E) en Somalie, à l'extrême est, il s'étend sur 7 400 km [Roland POURTIER, 2021].

Les terres arides représentent 60 % de son territoire. Son environnement est néanmoins très riche — on l'appelle le « paradis de la biodiversité » — et le continent abrite le second massif forestier continu de la planète, la forêt du bassin du Congo, mais cet environnement est menacé par la déforestation et la baisse de la biodiversité, conséquences du changement climatique et de la pression anthropique.



Figure III : 18. Carte géographique de l'Afrique [Ressource naturelle canada, 2021].

Chapitre IV

La population africaine a atteint 2020 1,3 milliard habitant, La répartition de cette population est fortement contrastée. Les hommes se concentrent sur certains littoraux (Maghreb, golfe de Guinée, Sud-Est africain), dans les grandes vallées (Nil, delta intérieur du Niger), ainsi que sur les hauts plateaux (Afrique orientale, Éthiopie, Grands Lacs). Représenté dans la figure IV.19.

Les grands déserts supportent évidemment des densités beaucoup plus faibles (Sahara, Namib, voire Kalahari).Le domaine de la forêt dense est également peu propice à de fortes densités humaines.

Les villes obéissent plus encore à ces règles de répartition : elles se concentrent surtout sur les littoraux (Alger, Casablanca, Lagos, Le Cap...) et dans les grandes vallées (Le Caire, Kinshasa).

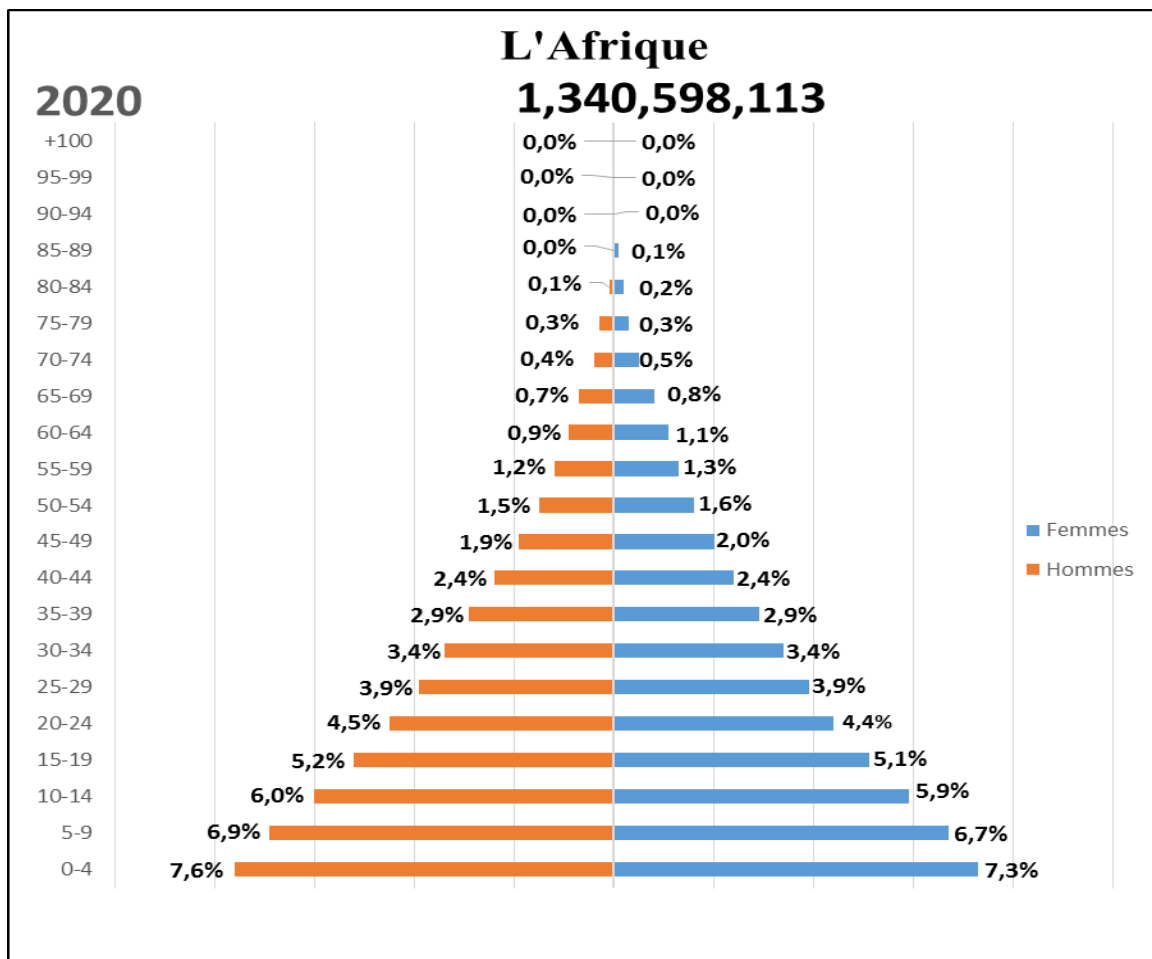


Figure III :19. Nombre de population de l’Afrique selon le sexe et l’âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années [United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019].

En 2019, l'Afrique a été confrontée à un environnement extérieur de plus en plus difficile. Le volume des échanges commerciaux internationaux s'est contracté – passant d'une croissance annuelle de 5,7 % en 2017 à 1,1 % en 2019, un ralentissement particulièrement marqué pour les métaux et les denrées alimentaires, Deux des principaux produits d'exportation de l'Afrique. L'indice mondial de la production industrielle a continué à montrer des signes de faiblesse, qui s'expliquent en partie par la baisse de l'activité économique en Chine et en Europe, le ralentissement économique aux États-Unis et les tensions commerciales qui en découlent avec la Chine. Les événements climatiques extrêmes, en particulier les tempêtes et les inondations dévastatrices qui ont touché l'Afrique australe au cours du premier semestre de 2019, ont freiné la production et la croissance agricoles. Ces évolutions ont modéré les perspectives de croissance en Afrique La croissance économique en Afrique en 2019 est estimée à 3,2 %, soit un peu moins que le taux de croissance de 3,4 % enregistré en 2018. La Côte d'Ivoire, l'Éthiopie, la Mauritanie, le Rwanda et la Tanzanie sont en tête et comptent parmi les économies qui affichent les taux de croissances les plus élevés au monde. Bien que stable, le taux de croissance est inférieur à la moyenne décennale de 5 % pour la région. La croissance plus lente que prévu est due en partie à l'expansion modérée des cinq grands pays du continent, soit l'Algérie, l'Égypte, le Maroc, l'Afrique du Sud et le Nigeria.[Groupe de la banque africaine de développement, 2019].

III.3. Répartition géographique d'Europe :

L'Europe est considérée conventionnellement comme un continent, délimité à l'ouest par l'océan Atlantique et la mer de Norvège, et au nord par l'océan Arctique. Sa limite méridionale est marquée par le détroit de Gibraltar qui la sépare de l'Afrique, tandis que les détroits respectivement du Bosphore et des Dardanelles marquent sa frontière avec l'Asie de l'Ouest. Sa limite à l'est, fixée par Pierre le Grand aux monts Oural, au fleuve Oural et au Caucase est la limite traditionnellement retenue, mais reste, faute de séparation claire et précise, l'objet de controverses selon lesquelles un certain nombre de pays sont ou ne sont pas à inclure dans le continent européen. Géographiquement, ce peut être considéré aussi comme une partie des supercontinents de l'Eurasie et de l'Afro-Eurasie. Dans son acception la plus commune, le continent européen couvre une superficie d'environ 10 millions de km² et a une population d'environ 743 millions d'habitants : les Européens [Jaqueline BEAUJEU-GARNIER, et al 2021].

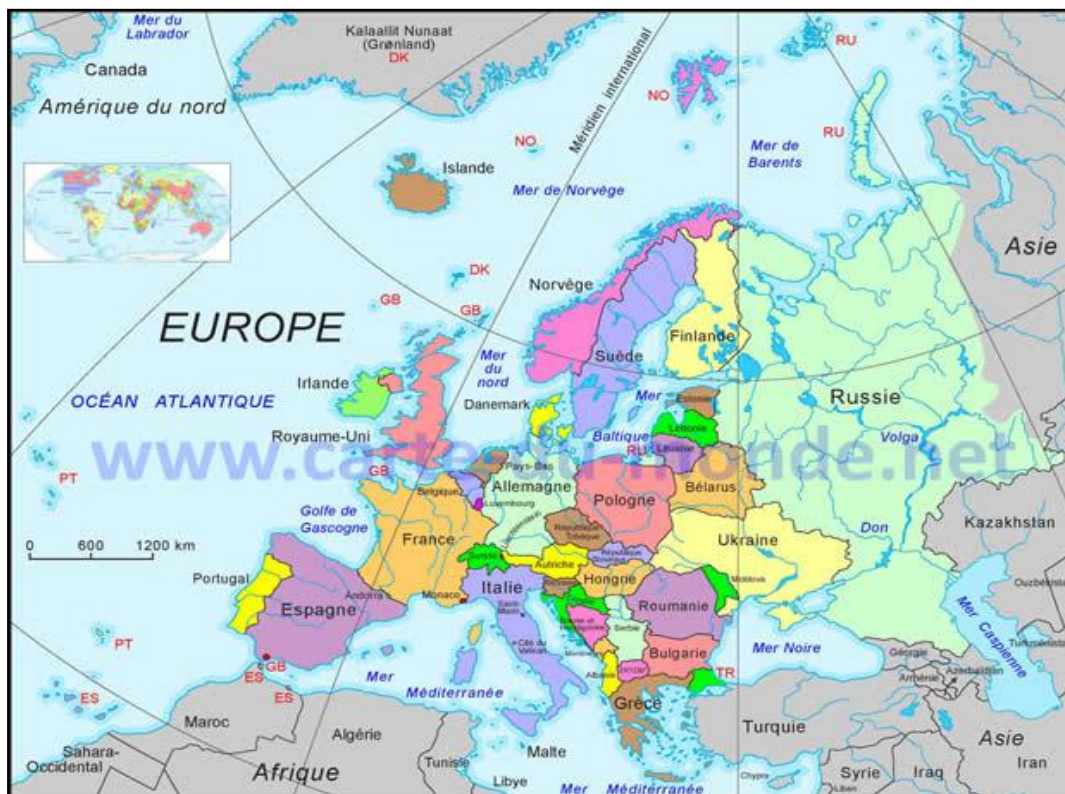


Figure III: 20. Carte géographique de l'Europe [Ressource naturelle canada, 2021].

D'après l'ONU, l'Europe compte 447,7 millions d'habitants en janvier 2020. Du fait de la faible natalité et du vieillissement de la population, la population de l'Europe augmente par le solde

migratoire. Le solde naturel devrait continuer à diminuer massivement dans les prochaines décennies, sans certitude que le solde migratoire le compense. Représenté dans la figure IV.21.

En 2020, selon la vice-présidente de la Commission européenne en charge de la Démographie et de la Démocratie, Dubravka Suica, plusieurs tendances caractérisent la démographie européenne : « Les gens quittent les zones rurales pour rejoindre les centres urbains, ils migrent de l'est vers l'ouest du continent. La population vieillit, les villages et les petites villes se retrouvent vidés de leur population [Cyrille Louis, 2020].

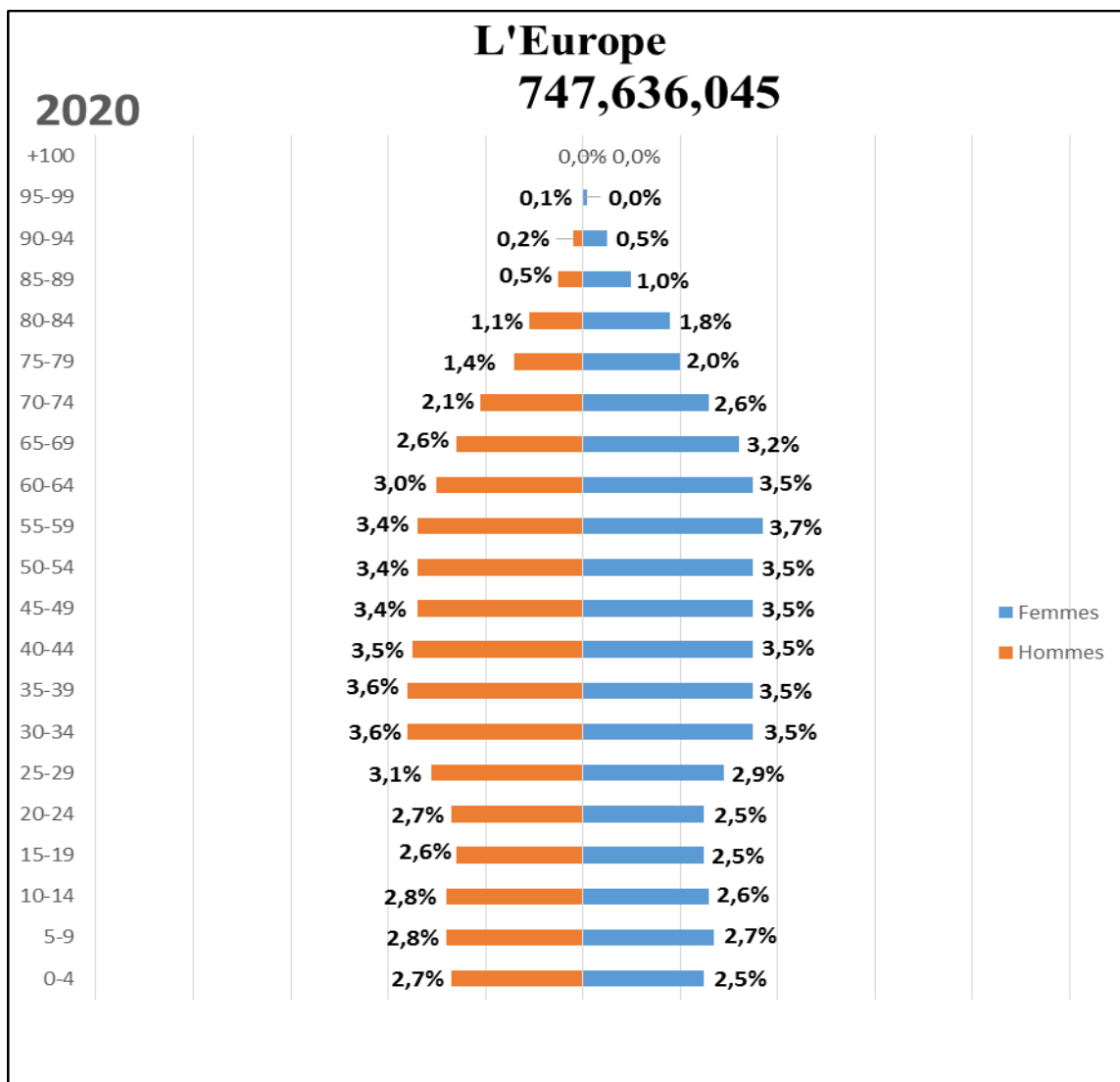


Figure III: 21. Nombre de population de l'Europe selon le sexe et l'âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années [United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019].

Si l'Europe est l'une des régions les plus riches et développées du monde, elle n'est pas un espace économiquement homogène : tous les pays européens ne sont pas des pays développés : l'Ukraine et la Moldavie font exception et sont classés comme pays à développement moyen avec un IDH inférieur à 0,8. L'Europe de l'Ouest et l'Europe du Nord très prospères contrastent avec certaines régions moins riches d'Europe centrale, d'Europe de l'Est (Moldavie, Ukraine, certaines régions de Roumanie, Russie) et d'Europe du Sud (Albanie, Serbie, Macédoine, certaines régions de Bulgarie, Italie du Sud, certaines régions d'Espagne, de Grèce et du Portugal) [Patrick Edery, 2016].

L'Union européenne, principal ensemble de la région, est la deuxième puissance économique du monde. Tous ses pays membres commercent entre eux librement grâce au Marché commun, et dix-huit de ses pays ont accentué leur collaboration au sein de la zone euro. Des accords de libre-échange ont également été passés avec des pays partenaires, comme la Suisse [Pascal Orcier, 2021].

III.4. Répartition géographique de l'Asie :

L'Asie est le plus vaste des continents : 44 millions de kilomètres carrés contient 44 pays. Elle s'étend sur 75 degrés de latitude et, en tenant compte des îles, sur 92 degrés (de la Severnaïa Zemlia, ou Terre du Nord, 81° de latitude nord, à l'île Roti, 11° de latitude sud) ; elle couvre 164 degrés de longitude du cap Baba en Asie Mineure au cap Dejnev en Sibérie. L'Asie est entourée au nord par l'océan Arctique, à l'est par l'océan Pacifique, au sud par l'océan Indien. Mais elle n'a pas de vraie limite à l'ouest : l'Europe n'est qu'une péninsule asiatique ; la ligne Oural-Caspienne n'a pas de signification géographique ; l'attribution du Caucase à l'Europe ou à l'Asie est incertaine ; on peut même se demander si la mer Rouge, prolongée par le golfe de Suez, sépare bien l'Asie de l'Afrique [Pierre CARRIERE, et al, 2021].



Figure III : 22. Carte géographique de l'Asie [Ressource naturelle canada, 2021].

L'Asie compte à ce jour 4,6 milliards d'habitants, soit plus de la moitié de la population mondiale (environ 60 %). Environ 2 milliards d'entre eux ont moins de 20 ans. La population est toutefois très inégalement répartie : aux déserts Humains de l'ouest et du nord de l'Asie s'opposent les grands foyers de peuplement de l'Asie du Sud et de l'est. Représenté dans la figure IV :23.

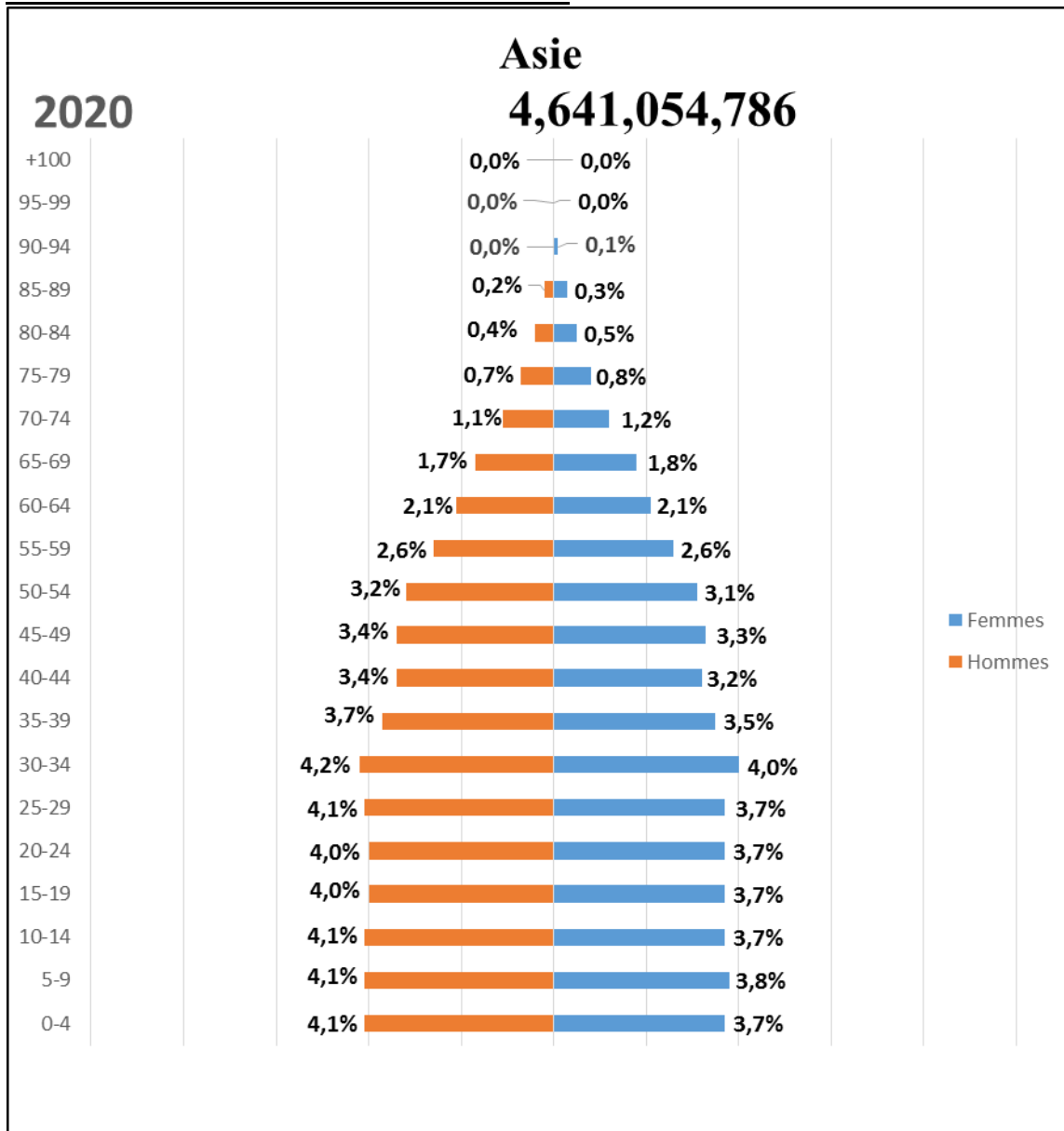


Figure III: 23. Nombre de population de l'Asie selon le sexe et l'âge en 2020 et les changements projetés de la croissance démographique au cours des années [United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019].

Premier foyer de population mondiale, l'Asie est également l'aire géographique qui connaît la plus forte croissance économique depuis 1985. Contrairement aux sombres.

Prédictions des années 1950, les pays d'Asie méridionale et orientale ne souffrent pas de famine, et ont tous atteint l'autosuffisance alimentaire. Cependant, une sous-alimentation chronique frappe encore le Yémen, l'Afghanistan, l'Irak en guerre, le Bangladesh et la Corée du Nord.

Malgré de fortes inégalités sociales et régionales, les indices de développement humain (I.D.H.) sont partout très élevés et les progrès sociaux importants en Asie orientale. En revanche, tous les pays du Moyen-Orient sont importateurs nets de denrées alimentaires et, si les bénéficiaires de la rente pétrolière bénéficient d'un I.D.H. élevé, surtout les petites pétromonarchies (Koweït, Émirats arabes unis, Qatar, Bahreïn), ce n'est pas le cas des autres pays [Philippe PELLETIER, 2021].

III.5. Répartition des cas de leucémie :

Le nombre de cas de leucémie est inégalement réparti dans le monde, cette répartition variée selon la population, le sexe, la situation géographique, la race, le mode de vie. Les deux figures suivantes représentent la répartition mondiale de la leucémie en 2020 chez l'homme et femme. Représenté dans la figure IV :24 et figure IV. 25.

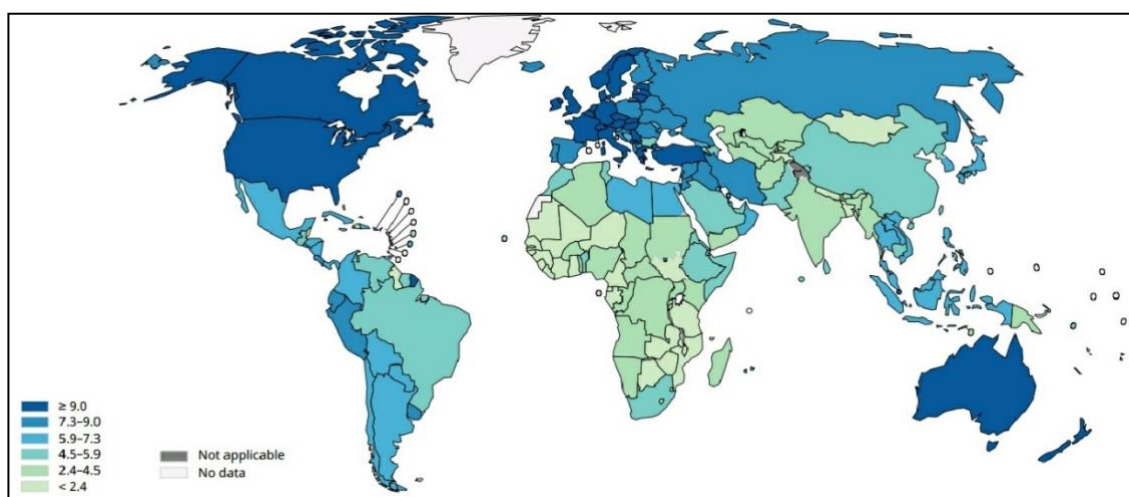


Figure III:24. Taux d'incidence normalisés (monde), leucémie, hommes, tous âges [Leukaemia Globocan, 2020].

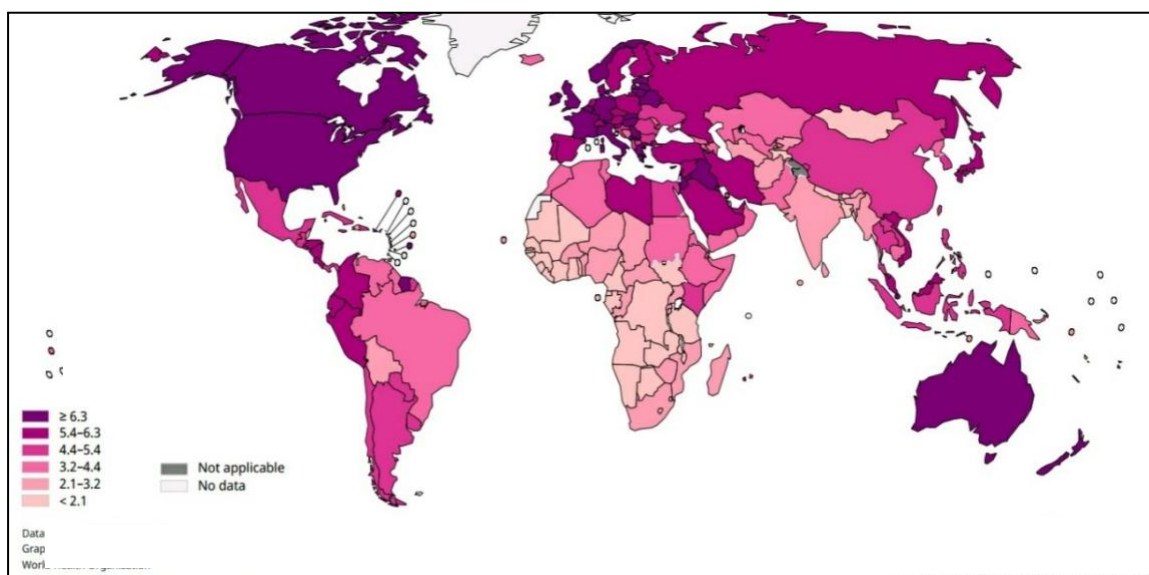


Figure III : 25. Taux d'incidence normalisés (monde), leucémie, femme, tous âges [Leukaemia Globocan, 2020].

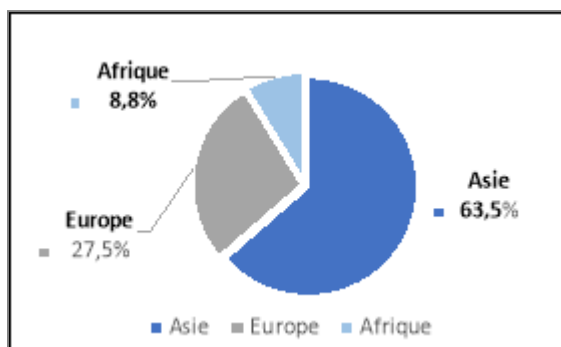
III.6. Répartition d'incidence et de mortalité de leucémie selon le sexe :

On a fait des recherches des nouveaux cas et décès de leucémie calculé en 2020 des trois continents : l'Afrique, l'Europe et l'Asie. Le tableau 02 représente les résultats.

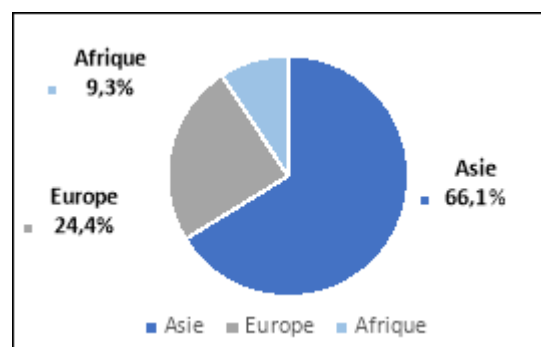
Sexes Région	Incidence			Mortalité		
	Male	Femelle	deux sexes	Male	Femelle	Deux sexes
Afrique de l'Est	5991	4756	10747	4388	3556	7944
Afrique centrale	1431	1172	2603	1126	912	2038
Afrique du Nord	5961	4833	10794	4378	3482	7860
Afrique australe	1117	910	2027	860	680	1540
Afrique de l'Ouest	3341	2626	5967	2510	1999	4509
Europe centrale et orientale	15233	13940	39173	9722	8959	18691
Europe de l'Ouest	18844	14021	32865	11714	8959	20693
Europe du Sud	12108	94451	12559	8089	6352	14441
Europe du Nord	9619	6804	16423	4821	3626	8447
Asie de l'Est	60362	45772	106134	44065	31857	75932
Asie de Sud-Est	20856	16169	37025	16004	12034	28088
Asie centrale du sud	41282	29391	70673	30990	21386	52276
Asie occidentale	9400	7418	16818	6683	5140	11823

Tableau 02 : Répartition des cas d'incidence et de mortalité selon le sexe dans les Trois continents, l'Afrique, l'Europe et l'Asie. [leukaemia Globocan, 2020].

Incidence des deux sexes :



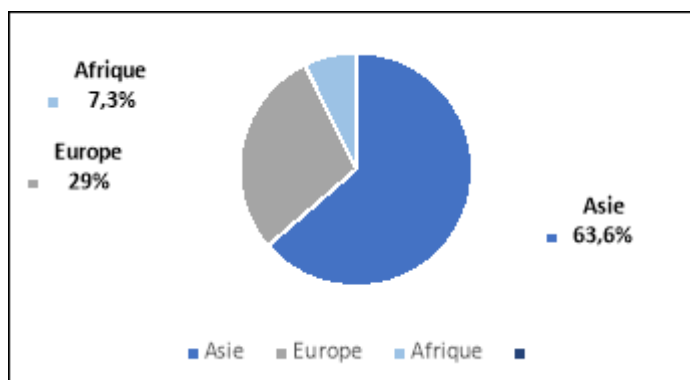
Mortalité des deux sexes :



Population	Nombre
Afrique	32138
Europe	100020
Asie	230650
Total	362808

Population	Nombre
Afrique	23891
Europe	62262
Asie	168119
Total	311594

Prévalence à 5ans, les deux sexes :



Population	Nombre
Afrique	73592
Europe	292006
Asie	641184
Total	1006782

Figure III : 26. Répartition d'incidence, de mortalité et de prévalence des deux sexes dans les trois continents [Leukaemia Globoan, 2020].

Les statistiques indiquent que 362 808 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués en 2020 entre Afrique, l'Asie, et l'Europe, représentant 76,4% du total des cas dans le monde. Les statistiques incluses dans le tableau indiquent que L'Afrique occupe la troisième place avec le taux d'incidence le plus bas estimé à 9% du nombre total des cas, avec un total de 32 138 cas, 17 841 cas pour les hommes et 13 262 pour les femmes. Nous notons que les régions de l'Afrique de l'Est et du Nord enregistrent des valeurs égales de 10 747 respectivement. 10 794 cas, suivis de l'Afrique de l'Ouest 5 967 cas, puis de l'Afrique du Sud et centrale, qui ont enregistré deux valeurs similaires, estimées à 2027 et 2603.

L'Europe arrive en deuxième position avec le nombre total de cas estimé à 100020 (27% du nombre total enregistré en Asie, en Afrique et en Europe) avec une légère majorité d'hommes estimée à 55 804, soit 56%, et 34 346 cas de femmes, soit 44%. On note la prévalence de cas à peu près égaux en Europe, avec des valeurs d'infection estimées à 32 865 cas en Europe occidentale et 29 173 cas en Europe centrale et orientale, dont 21 559 cas enregistrés en Europe du Sud et 16423 cas en Europe du Nord.

l'Asie arrive en tête de liste avec le plus grand nombre de cas estimé à 230 650 cas (64% du nombre total enregistré en Afrique, Europe et Asie) divisé en 131 900 cas pour les hommes, soit 57% et 97 742 pour femmes, soit 43%. Un grand nombre de cas sont concentrées en Asie de l'Est avec une valeur de 106 134 (y compris la Chine, Hong Kong, le Japon, Macao, la Mongolie, la Corée du Nord, la Corée du Sud et Taïwan), suivie de l'Asie centrale du Sud avec une valeur de 70 673 cas (régions du Kazakhstan, de l'Ouzbékistan, du Turkménistan et du Tadjikistan) puis Asie du Sud-Est avec 37 025 cas et 16 816 cas en Asie occidentale.

Quant au taux de mortalité, les statistiques ont enregistré 311 594 décès en , Afrique, Europe et Asie en 2020, ce qui représente 3% du taux de mortalité par leucémie dans le monde, L'Afrique a suivi le taux le plus bas de 23 891 décès, avec seulement 9,3% des cas enregistrés dans les trois continents, avec 60% de décès d'hommes et 40% de cas de femmes.

Elle est suivie par l'Europe avec un total de 62 262 décès, soit 24,4%, divisé en deux parties par une grande différence à 44 216 décès masculins de 71% et 27 916 décès féminins de 29%.

Et comme d'habitude, l'Asie est en première ligne avec le nombre de décès estimé à 168 119 décès, qui représente 66,1% des décès enregistrés dans les trois continents Avec une légère majorité d'hommes enregistrant une valeur de 58%, 98 750 décès et 70 377 décès féminins, 42% .

Le nombre total des cas enregistrées au cours des cinq dernières années depuis 2015 jusqu'à 2020 a été estimé à 1 006 782 cas, la majorité des cas ont été enregistrés en Asie, où le nombre des cas a été estimé à 641 184, ce qui représente 63,6% des cas enregistrées dans les trois continents et 292 006 cas enregistrés en Europe de 29% Enfin, l'Afrique a enregistré le plus petit nombre d'infections, estimé à 73 592, à 7,3% [Leukaemia Globocan, 2020].

IV.7. Les facteurs d'influence et responsables à l'augmentation d'incidence dans les trois continents :

IV.7.1. population et leucémie :

Pour savoir si la population a une relation avec le nombre des cas et pour exclure la possibilité que l'augmentation de la population soit proportionnelle au nombre des cas, nous avons calculé le pourcentage d'incidence de la leucémie par rapport au nombre de population dans chaque continent. Les résultats sont présentés dans le tableau 03 :

Tableau 03 : Répartition des cas selon la population de chaque continent [United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019] [Leukaemia Globoan, 2020].

	Population	Nombre des cas	Pourcentage % *1000
Afrique	1340598113	32138	2
Europe	747636045	100020	10
Asie	4641054786	230650	4

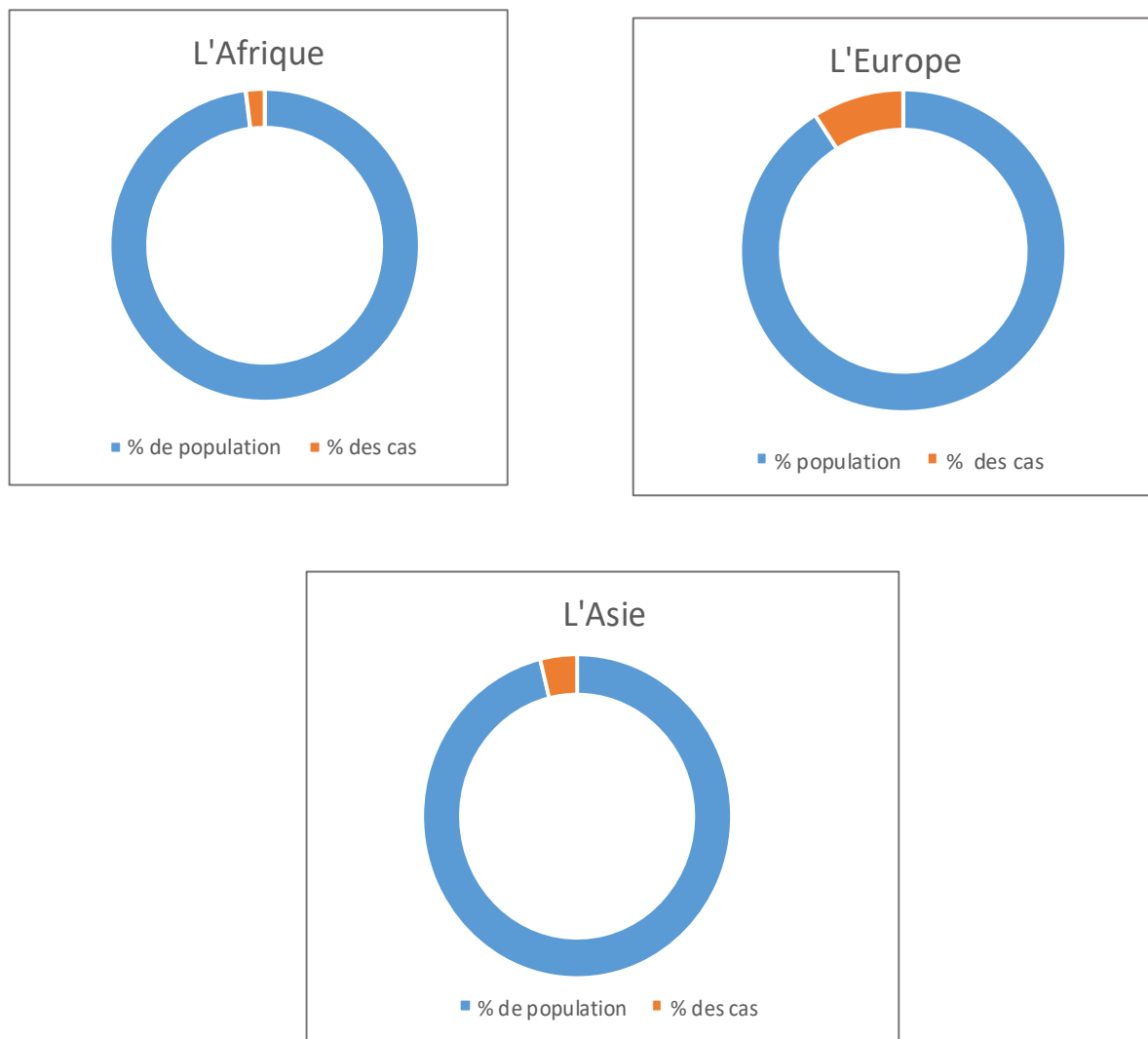


Figure III :27 : Répartition des cas selon la population de chaque continent

[[United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division, 2019].

[Leukaemia Globoan, 2020].

En regardant le nombre de cas sur chaque continent, on voit que l'Asie arrive en tête avec un très grand nombre de cas, suivie par l'Europe et l'Afrique, mais en calculant le pourcentage des cas touchés par la leucémie, on constate que l'Europe a le taux le plus élevé ou le nombre moyen estimé de cas 0,01 % de la population atteinte de leucémie, suivi par l'Asie avec un taux de 0,004 % de la population, et enfin l'Afrique qui a le taux le plus bas estimé à seulement 0,002%.

Bien que la population de l'Asie soit quatre fois celle de l'Europe, le taux d'infection en Europe est supérieur au taux d'infection en Asie avec un taux de 0,006%.

De ces résultats, nous concluons que l'augmentation du nombre de cas en Asie est en fait due à l'augmentation de la population de ce continent, et qu'il existe une relation proportionnelle entre le nombre de cas de leucémie et la population de ce continent. Cela signifie que plus la population est grande, plus le nombre d'infections est élevé et vice versa.

III.7.2.L'évolution et la leucémie :

On fait une comparaison de nombre des décès au nombre des cas sur chaque continent. Le graphique suivant montre la différence :

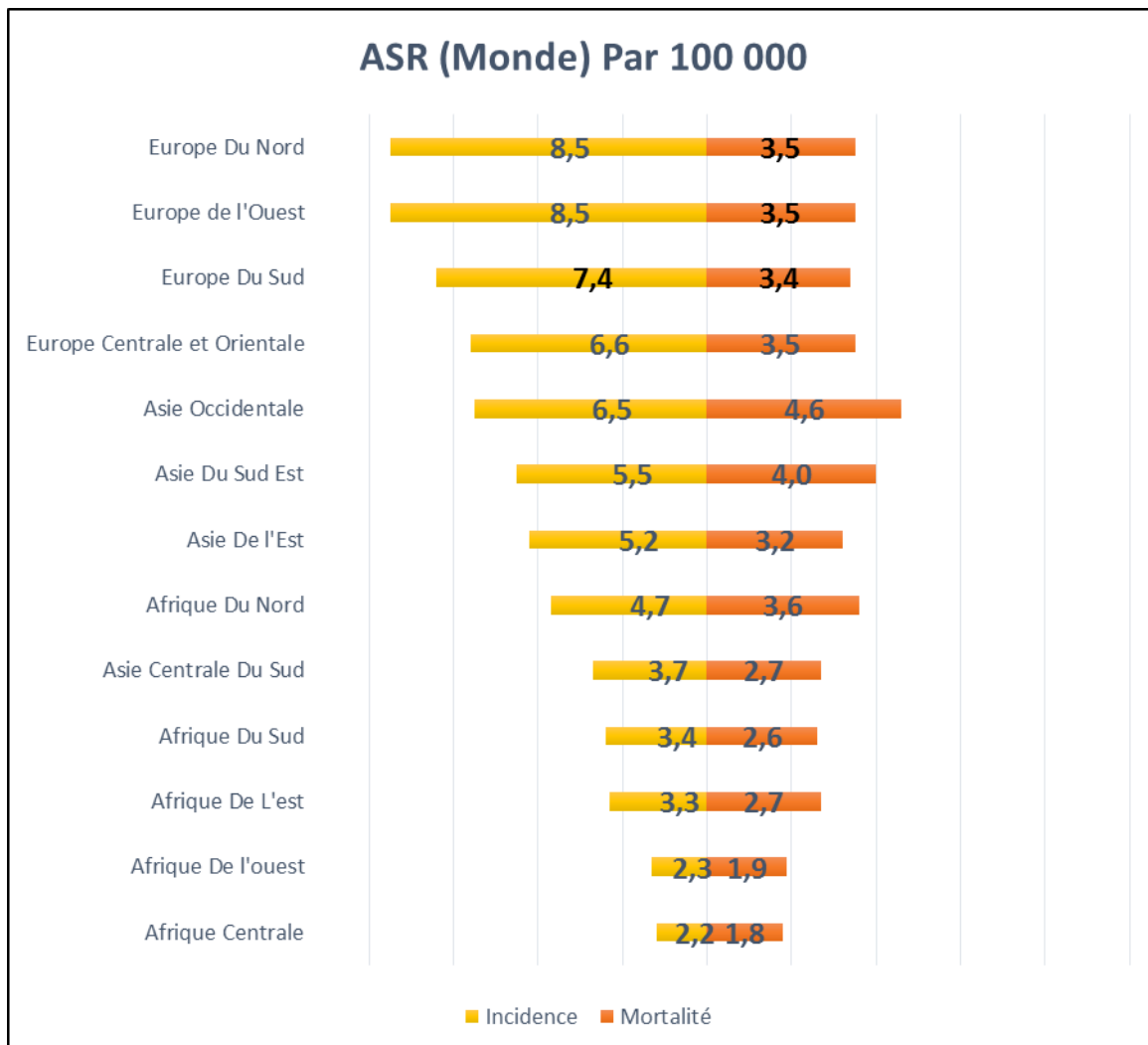


Figure III : 28. Comparaison du nombre des cas au nombre de décès dans différents régions en Afrique, Europe et Asie.

Selon le graphique, on note une différence intéressante dans le nombre de décès dans chaque continent, où, malgré la convergence du nombre de décès dans chaque région, le taux de mortalité par rapport au nombre de cas est très éloigné. Le nombre de décès par leucémie en Afrique, les résultats sont catastrophiques, surtout en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, où le nombre de décès est proche du nombre de cas. Les statistiques ont enregistré 81% des cas du décès. Quant à l'Asie, on note que le nombre de décès est supérieur à la moitié du nombre de cas, de 55% décédés par leucémie, Quant à l'Europe moins de la moitié du nombre des cas, 45% des décès, ce qui indique que le taux de guérison est élevé. Tant l'écart entre l'Asie et l'Europe est proche.

Afin de connaître les raisons de ces résultats, nous avons voulu savoir s'il existe une relation entre le nombre de décès et le taux de développement dans chaque continent. Et c'est pourquoi nous calculons le nombre IDH, le PIB et le PIB par habitant dans chaque continent qui permet d'être plus précis dans l'analyse du développement des Etats. Le tableau 04 montre les résultats trouvés :

Tableau 04. Étude de niveau de développement à l'aide de mesures telles que l'indice de développement humain et le produit intérieure brut de chaque continent. [Programme des Nations Unies pour le Développement, PNUD, 2019] [Justine Gay, 2021]

Les continents	IDH	PIB	PIB moyenne par habitant
Afrique	140	2090,11	2593,88
	54,6%	3,6%	4,5%
Europe	27	25254,13	37248,75
	10,5%	43,7%	65,3%
Asie	89	30442,77	17165,12
	34,7%	52,6%	30,1%

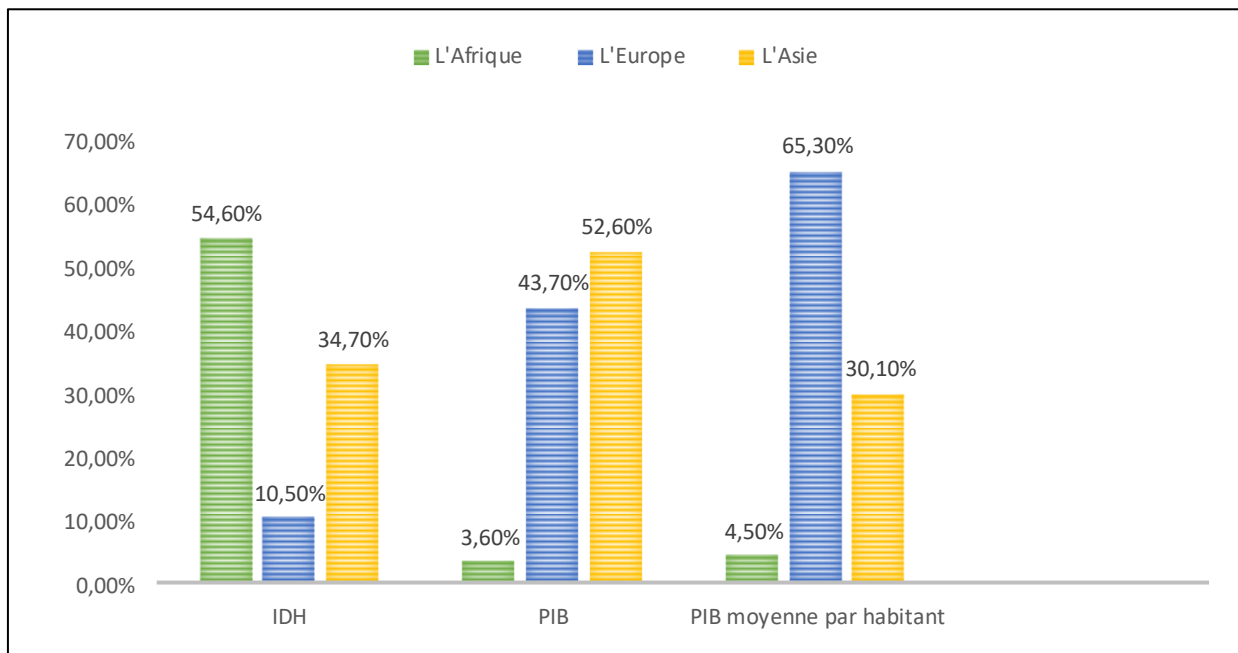


Figure III : 29. Histogramme représente le niveau de développement dans les trois continents. [Programme des Nations Unies pour le Développement, PNUD, 2019] [Justine Gay, 2021]

L'indice de développement humain est un indicateur statistique composite qui évalue le taux de développement humain dans les pays du monde entier. L'IDH repose sur trois critères : le PIB par habitant, l'espérance de vie à la naissance et le niveau d'éducation des enfants de 17 ans et plus. Et il mesure aussi indirectement la satisfaction des besoins matériels de base tels que l'accès à une alimentation saine, à l'eau potable, à un logement convenable, à une bonne hygiène et aux soins médicaux, et donc plus il est proche de 1, cela indique que le pays est développé, et plus grands qu'ils soient, cela indique le sous-développement du pays. Les résultats du tableau montrent l'évolution de cet indicateur en Afrique, en Europe et en Asie, ainsi que le revenu par habitant et national pour chaque continent [Michael Goujon, 2008].

L'Afrique a enregistré la valeur la plus élevée de 140, ce qui indique le déficit de développement africain, et avec la faiblesse individuelle et nationale revenu, les pays de ce continent souffrent de la faiblesse du secteur de la santé et de l'éducation, Il ne peut pas se permettre le coût de médicaments coûteux et d'équipements coûteux, ni fournir une éducation et une sensibilisation de la population à la maladie. Un grand pourcentage de patients meurt à cause manque de

médicaments et d'équipements médicaux ou de mauvaise qualité, ou du manque de médicaments nécessaires, ou de décès sans connaissance de la maladie en premier lieu en raison du manque de détection du cancer.

Par contre L'Europe a enregistré la valeur la plus basse de 27, ce qui indique les progrès du développement européen, et avec le revenu national et individuel élevé, les pays de ce continent ont pu fournir les fournitures nécessaires à la sécurité des médicaments et l'équipement médical coûteux nécessaire aux médicaments pour les patients, ainsi que d'éduquer la population à effectuer une détection précoce et un traitement du cancer avant son exacerbation. Elle est suivie par l'Asie avec un taux de développement humain de 89, ce qui a également permis de réduire le taux de mortalité des patients. Les résultats sont présentés dans la figure IV :29. D'après nos études théoriques, on a confirmé que l'évolution a un impact direct sur la prévalence du taux de mortalité par leucémie.

III.7.3. La race et leucémie :

La race des patients autodéclarée est le facteur le plus important associé à une survie plus faible chez les patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LAM), selon une étude présentée lors de la réunion annuelle de l'American Society of Hematology, tenue virtuellement du 5 au 8 décembre.

Bhavana, Bhatnagar DO, du Comprehensive Cancer Center de l'Ohio State University à Columbus, et ses collègues ont utilisé les données du programme de surveillance, d'épidémiologie et de résultats finaux pour comparer la survie de 11 190 adultes noirs et blancs non hispaniques (âgés de 18 à 60 ans) atteints de LAM et réalisé le profilage mutationnel de 81 gènes chez 1 339 patients atteints de LAM traités dans le cadre des protocoles de première ligne de l'Alliance for Clinical Trials in Oncology.

Les chercheurs ont découvert qu'après avoir pris en compte d'autres variables, le facteur le plus important affectant la survie des patients atteints de LAM était la race autodéclarée. Le risque de décès était plus élevé pour les patients noirs atteints de LAM que pour les patients blancs (rapport de risque : 1,28), avec des taux de survie globale à trois ans de 32 et 41 %, respectivement. Parmi les patients traités sur les protocoles Alliance, les patients noirs avaient une survie sans maladie (médiane, 0,8 versus 1,4 an) et une survie globale (médiane, 1,2 versus

1,8 ans) inférieures par rapport aux patients blancs. Par rapport aux patients blancs, les patients noirs avaient moins souvent une cytogénétique normale et avaient une fréquence plus faible de mutations NPM1 favorables au pronostic et des fréquences plus élevées de mutations du gène du spliceosome. Par rapport aux patients de type sauvage, les patients noirs porteurs de mutations FLT3-ITD ou IDH2 avaient une survie globale plus courte (rapports de risque, 1,95 et 2,17, respectivement).

Il est à noter que plusieurs des mutations qui ont un impact pronostique connu chez les patients atteints de LAM dans leur ensemble - et que nous utilisons généralement pour classer la maladie des patients - ne semblent pas avoir la même pertinence pronostique pour les patients noirs plus jeunes. « En outre, lorsque nous avons examiné tous les jeunes patients atteints de LAM, la race noire était un prédicteur indépendant de mauvais résultats dans les ensembles de données SEER et Alliance. Cela suggère que la race noire en elle-même semble être un facteur de risque si important qu'elle s'ajoute aux marqueurs sur lesquels nous comptons habituellement pour stratifier les patients en fonction du risque. » [Bhavana Bhatnagar et al, 2021].

Les Noirs occupent la majorité de la population en Afrique, et donc cette étude explique le taux de mortalité élevé en Afrique, par opposition à son taux en Europe et en Asie.

III.7.4.Nutrition et leucémie :

Dans le but de connaître l'effet de la nutrition sur la leucémie, Nous avons examiné l'association potentielle entre les facteurs alimentaires et le risque de leucémies chez les participants à l'étude European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, y compris la viande rouge et transformée, la volaille, les abats, Le poisson, les produits laitiers, les légumes, les fruits et les graines/noix, et le risque des deux, leucémies lymphoïdes et myéloïdes.

Des analyses de sous-types supplémentaires n'ont montré aucune association alimentaire avec le risque de sous-types majeurs de leucémies. En résumé, cette étude n'a pas soutenu un lien possible entre certains facteurs alimentaires et le risque de leucémies, au contraire, on a constaté qu'une alimentation saine et équilibrée a un grand rôle dans la prévention ainsi que dans la période de traitement. Cependant, dans certains cas, où la consommation de certains aliments à certaines périodes spécifiques de la vie d'un individu peut constituer un facteur de risque de leucémie. [Fatemeh Saberi Hosnijeh et al,2014].

On prend par exemple la consommation d'alcool chez les femmes enceintes et allaitantes, qui provoque des leucémies chez le fœtus, ainsi que la vente d'une alimentation riche en graisses ou l'abstention d'allaitement. Nous prenons ces facteurs comme exemples pour les étudier et les diffuser sur les continents.

III.7.4.1. Régime riche en graisse :

En utilisant un modèle de souris Knock-in MLL-AF9, nous avons découvert que la consommation d'un régime riche en graisses (HFD) accélère le risque de développer une leucémie myéloïde aiguë (LAM). Ce régime augmente la concentration de FLT3 dans les radeaux lipidiques à la surface cellulaire des cellules hématopoïétiques primitives, ce qui suractive ce récepteur ainsi que la signalisation JAK/STAT en aval connue pour améliorer la transformation des cellules Knock-in MLL-AF9. Le traitement de souris sur un HFD avec du Quizartinib, un puissant inhibiteur de la phosphorylation de FLT3, inhibe la signalisation JAK3/STAT3, et finalement antagonise le développement accéléré de la LMA qui s'est produit après le régime HFD. Nous pouvons donc conclure que, sur un modèle murin de LAM, un HFD renforce la voie de signalisation FLT3 sur les cellules hématopoïétiques primitives. [François Hermetet, et al, 2020]

III.7.4.2.L'alcool :

La consommation d'alcool par les parents avant et pendant la grossesse et l'allaitement a été liée à des résultats indésirables chez la progéniture, y compris la leucémogénèse. Nous avons donc cherché à évaluer systématiquement et à synthétiser quantitativement les données publiées sur l'association de la consommation paternelle pendant la préconception et de la consommation maternelle pendant la grossesse et l'allaitement avec le risque de leucémie chez l'enfant (0-14 ans).

En suivant les éléments de rapport préférés pour les révisions systématiques et les directives de méta-analyses, nous avons effectué des recherches dans Pub Med (jusqu'en février 2016) et dans les listes de référence des études pertinentes. Les études observationnelles examinant l'association entre la consommation d'alcool des parents et la leucémie infantile ont été considérées comme éligibles. Les données extraites de 39 études cas-témoins (plus de 16 000 cas de leucémie et 30 000 témoins) ont été regroupées et des estimations résumées des effets ont été calculées. [Infante-Rivard, C. et El-Zein, M, 2007]

Des analyses de sous-groupes ont été effectuées par type principal de leucémie aiguë [lymphoblastique ou myéloïde), cytogénétique / polymorphismes génétiques et boissons alcoolisées spécifiques. Nous avons trouvé une association dose-réponse statistiquement significative de tout niveau de consommation maternelle d'alcool par rapport à la non-consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement exclusivement avec leucémie myéloïde aiguë. En revanche, aucune association de la consommation paternelle avant la conception avec un type de leucémie n'a été notée. Dans les analyses spécifiques aux boissons, seule une association positive entre la consommation de vin par la mère et la LMA infantile a été trouvée, ce qui était plus prononcé dans les analyses incluant uniquement des études sur la leucémie infantile. La plus grande méta-analyse jamais réalisée montre une association dose-réponse importante et statistiquement significative de la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse et l'allaitement index avec risque de LAM. Les recherches futures explorant le rôle des polymorphismes génétiques devraient éclairer la physiopathologie sous-jacente.[Dre Lisa Graves, et al, 2020]

III.7.4.3.Allaitement maternel :

L'incidence du cancer chez l'enfant augmente et bien que rare, c'est une cause majeure de mortalité. La leucémie et le lymphome représentent 40 % de tous les cancers chez les enfants, mais leur étiologie est mal connue. Dans cette étude, nous avons examiné les associations entre l'allaitement et d'autres expositions au début de la vie avec la leucémie et le lymphome infantiles. Une étude cas-témoins basée sur la population menée en 2011-2013 comprenait des mères de 190 incidents (2005-2013) de cas de leucémie lymphome âgés de 1 à 19 ans au moment du diagnostic et 384 témoins basés sur la population. Des entretiens basés sur un questionnaire structuré informatisé ont été menés avec les mères. Des modèles de régression logistique multi variée ajustés pour les facteurs de confusion potentiels ont évalué l'association entre les modèles d'allaitement et la leucémie/lymphome infantile.

La catégorie d'allaitement maternel était associée à une diminution de 64 % du risque de leucémie infantile et des tendances similaires, avec un effet dose-réponse, ont été observées pour toute catégorie d'allaitement (exclusif et/ou partiel) pour 6, 12 et 18 mois et plus l'allaitement - une exposition contrôlable et modifiable est inversement associé au risque de leucémie et de lymphome infantiles avec un effet dose-réponse.[Darcy Güngör, et al,2019].

Tableau 05 : Répartition d’allaitement maternel et la consommation d’alcool pendant la grossesse et l’allaitement de chaque continent [[Mårdby AC, et al, 2017] [So Hee, et al, 2010] [Organisation mondiale de la Santé, 2018]

Continent pourcentage	L'Asie	L'Europe	L'Afrique
Consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement	20%	16%	16,4%
Allaitement maternel	50%	25%	28%

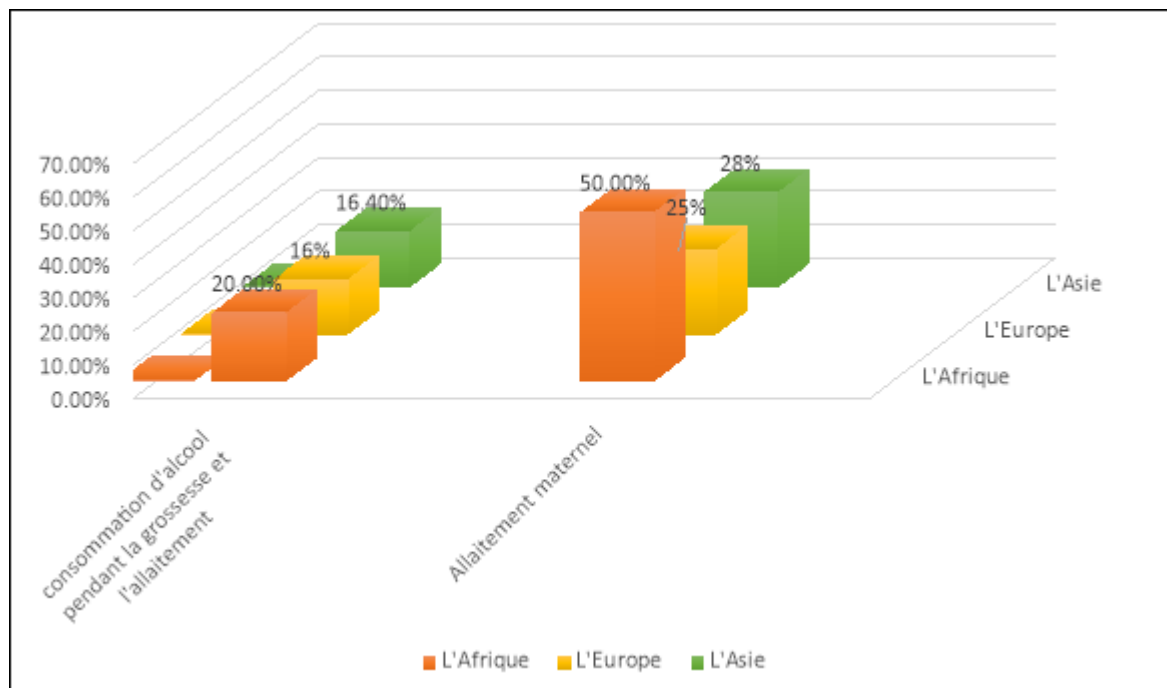


Figure III : 30. Histogramme représente les proportions l’allaitement maternel et la

consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement. [Mårdby AC, et al, 2017] [So Hee, et al, 2010] [Organisation mondiale de la Santé, 2018].

La prévalence de la consommation d'alcool (n'importe quelle quantité) pendant la grossesse et l'allaitement est plus élevée dans les pays africains, y compris l'Afrique de l'Est. D'après une compilation des études identifiées en Afrique, la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement varie environ 20 %. [Svetlana popova, et al, 2016] [Wagura P, et al, 2018].

Par contre une étude récente portant sur 7000 femmes dans 11 pays européens a évalué la proportion de femmes en Europe qui boivent de l'alcool pendant la grossesse et l'allaitement. Près de 16% des femmes vivant en Europe ont consommé de l'alcool pendant la grossesse et l'allaitement. [Mårdby AC, et al, 2017]

Aussi et d'après une compilation des études identifiées en Asie, 16,4 % ont déclaré avoir consommé de l'alcool pendant leur grossesse et allaitement [So Hee, et al, 2010] cette ratio est égal à celui de l'Europe, 12,2 % avaient consommé de l'alcool au cours des 30 jours précédents et 1,7 % ont déclaré avoir consommé de l'alcool façon excessive pendant leur grossesse. Au cours de l'année précédant la grossesse, 77,1 % avaient consommé de l'alcool et 22,3 % avaient consommé de l'alcool de façon excessive.

Pour le taux d'allaitement, selon le dernier rapport mondial sur la nutrition, publié en mai, onze pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale sont en bonne voie pour atteindre le taux de 50 % d'allaitement exclusif que se sont fixé les Nations unies pour l'horizon 2025. Le Burkina Faso, le Cameroun, la Mauritanie et la République démocratique du Congo (RDC) en font partie, même s'il leur reste de nombreux autres défis à relever pour que tous les nouveau-nés aient un bon départ dans la vie [Raoul Mbog 2020]

Selon des estimations, seulement 25 % des nourrissons de la Région européenne de l'OMS ont été allaités exclusivement au sein jusqu'à l'âge de 6 mois en 2006-2017, alors que ce pourcentage s'élevait à 43 % dans la Région de l'Asie du Sud-Est. Des données récentes sur l'allaitement maternel exclusif en provenance de 21 pays de la Région révèlent qu'en moyenne,

13 % des nourrissons sont allaités exclusivement au sein pendant les 6 premiers mois (environ 28%). Le taux moyen d'allaitement maternel exclusif reste donc bien en-deçà des recommandations mondiales, bien que ces taux varient sensiblement dans la Région. Même si le taux de commencement précoce de l'allaitement maternel est très élevé dans certains pays, les taux d'allaitement maternel exclusif chutent rapidement entre l'âge de 4 et 6 mois, et sont très faibles à 6 mois. Les résultats sont présentés dans le tableau 05 et la figure IV.30.

Des études ont été menées pour déterminer les raisons de la consommation maternelle d'alcool pendant la grossesse et l'allaitement. La plupart de ces mères ont démontré un niveau d'éducation inférieur, un niveau de grossesse planifiée inférieur, un niveau de connaissance inférieur de la grossesse par rapport à des risques de séquençage inférieurs lors d'une consommation élevée d'alcool au cours de l'année précédente. À la grossesse et au problème de santé mentale de la mère par rapport au groupe d'abstention Il a été démontré que le faible niveau d'instruction et les grossesses non planifiées sont des facteurs de risque importants de consommation d'alcool chez les femmes enceintes. [Katherine Dejong,MD, et al, 2020]

C'est vrai que le taux de mauvais allaitement en Europe et en Asie contribue à la forte incidence de leucémie chez les enfants, contrairement à l'Afrique qui a connu un taux d'allaitement beaucoup plus élevé, ce qui entraîne une diminution de l'incidence, mais l'intervention du pourcentage de consommation d'alcool pendant l'allaitement reflète tous les résultats, car le taux élevé d'allaitement maternel en Afrique, qui est censé prévenir le cancer, il devient un facteur de risque avec le taux élevé de consommation d'alcool, et c'est un facteur du taux élevé de leucémie dans Afrique.

IV.7.5.Covid 19 et leucémie :

La maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) a été détectée pour la première fois en Chine en décembre 2019 et déclarée pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) le 11 mars 2020. La gestion actuelle du COVID-19 est généralement basée sur un traitement de soutien. Et un traitement pour prévenir l'insuffisance respiratoire. L'option efficace du traitement antiviral et de la vaccination est actuellement en cours d'évaluation et de développement. [Khaled Habas et al, 2020]

La pandémie de COVID-19 pose un défi unique à la prise en charge des patients atteints de malignités hématologiques. La pneumonie virale est connue pour provoquer une maladie d'une gravité disproportionnée chez les patients atteints de cancer, et les patients atteints de lymphome, de myélome et de leucémie lymphoïde chronique sont susceptibles d'être particulièrement exposés à une maladie grave liée au COVID-19. Cette déclaration a été élaborée par consensus entre des auteurs australiens et néo-zélandais.

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une maladie du sujet âgé caractérisée par un déficit immunitaire. Par conséquent, les patients atteints de LLC peuvent être considérés comme présentant un risque plus élevé de complications graves du COVID-19. Cette étude rétrospective internationale, multicentrique a été menée pour caractériser et quantifier l'évolution du COVID-19 chez les patients atteints de LLC et identifier les facteurs prédictifs potentiels de résultat.

Sur 190 patients atteints de LLC et de COVID-19 confirmé diagnostiqués entre le 28/03/2020 et le 22/05/2020, 151 (79%) ont présenté un COVID-19 sévère (besoin d'oxygène et/ou admission en soins intensifs). Le COVID-19 sévère était associé à un âge plus avancé (≥ 65 ans) (rapport de cotes 3,72 [IC à 95 % 1,79-7,71]). Seuls 60 patients (39,7 %) atteints de COVID-19 sévère recevaient ou avaient reçu un traitement récent (≤ 12 mois) pour la LLC au moment de la COVID-19 contre 30/39 (76,9 %) patients atteints de maladie bénigne. Le taux d'hospitalisation pour COVID-19 sévère était plus faible ($p < 0,05$) pour les patients sous ibrutinib par rapport à ceux sous d'autres régimes ou hors traitement.

Sur 151 patients atteints d'une maladie grave, 55 (36,4 %) ont succombé contre seulement 1/38 (2,6 %) avec une maladie bénigne ; l'âge et les comorbidités n'ont pas eu d'impact sur la mortalité. Dans la LLC, (1) la gravité du COVID-19 augmente avec l'âge ; (2) le traitement anti-leucémique (en particulier les inhibiteurs de BTK) semble exercer un effet protecteur ; (3) l'âge et les comorbidités n'ont pas eu d'impact sur la mortalité, faisant allusion à un rôle pertinent de la LLC et de l'immunodéficience. [Pietro Di Ciaccio et al, 2020].

CONCLUSION

Conclusion :

La leucémie est un cancer des tissus responsables de la formation du sang, c'est-à-dire des cellules sanguines immatures se trouvant dans la moelle osseuse. 90% des facteurs de risques sont inconnus. Après avoir comparé et analysé les résultats obtenus dans cinq études théoriques différentes concernant la distribution des nombres de cas de leucémie et de décès selon les facteurs suivants : Population, taux de progression, race, nutrition et virus Corona au niveau des trois continents dans le monde : Afrique, Europe et Asie, nous avons pu tirer quelques conclusions : Il existe une relation entre le nombre des cas de leucémie et la population. Cela signifie qu'à mesure que le nombre de personnes augmente, le nombre d'infections augmente aussi, et vice versa.

Le développement a un impact direct sur l'augmentation de la mortalité par leucémie, car les pays développés peuvent fournir les fournitures nécessaires, les médicaments et l'équipement médical coûteux nécessaires au traitement, ainsi qu'éduquer la population à effectuer une détection et un traitement précoces du cancer avant qu'il ne s'aggrave, ce qui conduit à une diminution du taux de mortalité et à un taux de guérison élevé.

Le facteur le plus important influençant la survie des patients atteints de leucémie est la race. La race noire était un prédicteur indépendant de mauvais résultats dans les ensembles de données SEER et Alliance, car le risque de décès est plus élevé chez les patients noirs atteints de leucémie aiguë myéloïde (LAM) que chez les patients blancs. [Bhavana Bhatnagar et al, 2021]. Des analyses de sous-types supplémentaires n'ont montré aucune association alimentaire avec le risque de sous-types de leucémie majeurs. En bref, aucun facteur nutritionnel spécifique à l'origine de la leucémie n'a été détecté, au contraire, il a été constaté qu'une alimentation saine et équilibrée a un rôle important dans la prévention ainsi que dans la période de traitement. Sauf dans certains cas, où consommer certains aliments à certains moments de la vie d'un individu peut être un facteur de risque de développer une leucémie. [Fatima Sabri Hasaniya et al., 2014]. Le virus Corona constitue un facteur de risque pour les personnes atteintes de CLL, étant donné que la LLC affaiblit l'immunité des personnes infectées, mais il semble que le traitement anti-leucémique (en particulier les inhibiteurs de BTK) a un effet protecteur contre le virus corona [Pietro Di Ciaccio et al, 2020].

CONCLUSION

Les références :

1. American Cancer Society. Lifetime risk of developing or dying from cancer. Updated January 13, 2020.
2. McDonald OG, Li X. Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis . *Nat Genet.* 2017 Mar;49(3):367-376. doi:10.1038/ng.3753
3. Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: carcinogenicity and effects on response to cancer treatment – a review. *Front Oncol.* 2015;5. doi:10.3389/fonc.2015.00196
4. National Cancer Institute. What is cancer? Updated February 9, 2015.
5. American Cancer Society. Family cancer syndromes. Updated January 4, 2018.
6. Baicus C, Rimbas M, Baicus A, Caraiola S. Cancer and involuntary weight loss: failure to validate a prediction score. *PLoS ONE.* 2014;9(4):e95286. doi:10.1371/journal.pone.009528
7. InformedHealth.org. Colorectal cancer: Overview. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Updated April 5, 2018.
8. Howell DA, Warburton F, Ramirez AJ, Roman E, Smith AG, Forbes LJ. Risk factors and time to symptomatic presentation in leukaemia, lymphoma and myeloma. *Br J Cancer.* 2015;113(7):1114-20. doi:10.1038/bjc.2015.311
9. Hamilton W, Walter F, Rubin G, Neal R. Improving Early Diagnosis of Symptomatic Cancer. *Nature Reviews: Clinical Oncology.* 2016 Jul 26. (Epub ahead of print).
10. Walter F, Emery J, Mendonca S, et al. Symptoms and Patient Factors Associated with Longer Time to Diagnosis for Colorectal Cancer: Results From a Prospective Cohort Study. *British Journal of Cancer.* 2016 Aug 4. doi:10.1038/bjc.2016.221
11. Zeichner S, Montero A. Detecting Cancer: Pearls for the Primary Care Physician. *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* 2016. 83(7):515-23. doi:10.3949/ccjm.83a.15124
12. WHO - Cancer. Early Detection Of Cancer. World Health Organization. Published January 2016.
13. American Cancer Society. Testing Biopsy And Cytology Specimens For Cancer. Exams and Tests for Cancer. Updated December 2019.
14. Levin M, LoCicero L, Sather S. Cancer Diagnostic Imaging. *Health Encyclopedia - University Of Rochester Medical Center.* Updated November 2019.
15. National Cancer Institute. Surgery for Cancer. 2015.
16. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer.* 2003;98(4):697-702. doi:10.1002/cncr.11580
17. Tao JJ, Visvanathan K, Wolff AC. Long term side effects of adjuvant chemotherapy in patients with early breast cancer. *Breast.* 2015;24 Suppl 2:S149-53. doi:10.1016/j.breast.2015.07.035
18. Stubbe CE, Valero M. Complementary strategies for the management of radiation therapy side effects. *J Adv Pract Oncol.* 2013;4(4):219-31.

19. Karczmarek-borowska B, Sałek-zań A. Hepatotoxicity of molecular targeted therapy. *Contemp Oncol(Pozn)*. 2015;19(2):87-92. doi:10.5114/wo.2014.43495
20. Hoffner B, Zitella LJ. Managing Side Effects of Cancer Patients Treated With Immunotherapy. *J Adv Pract Oncol* 2018;9(3):287–292. doi:10.6004/jadpro.2018.9.3.4
21. American Society of Clinical Oncology. Making Decisions About Cancer Treatment. Updated 04/2018.
22. Bridges J, Hughes J, Farrington N, Richardson A. Cancer Treatment Decision-Making Processes for Older Patients with Complex Needs: A Qualitative Study. *BMJ Open*. 2015. 5(12):e009674.doi:10.1136/bmjopen-2015-009674
23. National Cancer Institute. Types of Cancer Treatment.
24. American Society of Clinical Oncology. Leukemia - Chronic Lymphocytic CLL:Diagnosis(06/2016). Accessed at www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chroniclymphocytic-cll/diagnosis on April 12, 2018.
25. Société canadienne du Cancer. Information sur le cancer – Leucémie [Consulté le 15 septembre 2013] www.cancer.ca.
26. Ding W, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL. *Blood*. 2017;26:3419.
27. Hoffman R, et al. Chronic myeloid leukemia. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. 7th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier; 2018. <https://www.clinicalkey.com>. Accessed March 29, 2019.
28. Van Etten RA. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. <https://www.uptodate.com/contents/search>. Accessed April 12, 2019.
29. Zulbaran-Rojas A, et al. A prospective analysis of symptom burden for patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Medicine*. 2018;7:5457.
30. Leukemia- chronic lymphocytic-Cll : type of treatment approved by the cancer.Net Editorial Board10/2017
31. Kolitz JE. Overview of acute myeloid leukemia in adults. UpToDate. 2018. Accessed at www.uptodate.com/contents/overview-of-acute-myeloid-leukemia-in-adults on June 12,2018.
32. National Cancer Institute. Physician Data Query (PDQ). Adult Acute Myeloid LeukemiaTreatment.2018. Accessed at www.cancer.gov/types/leukemia/hp/adult-aml-treatmentpdq on June 12, 2018.
33. Raffel GD, Cerny J. Chapter 106: Molecular Biology of Acute Leukemias. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer:Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. Robert.PG, MD ,PhD , Impérial collège London; Thérapie systématique du cancer/dernière version sept 2020
34. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerlyAMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.

35. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
36. Kadia TM, Ravandi F, Cortes J, Kantarjian H. New drugs in acute myeloid leukemia. *Ann Oncol*. 2016;27(5):770-778.
37. N Ben Salah, W El Borgi, A Chelbi, F Ben Lakhal, E Gouider, H Aounallah Skhiri, R Hafsia Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës: confrontation entre cytologie et immunophénotypage *Pathologie Biologie* 62 (6), 345-347, 2014
38. Baruchel A. Impact de la biologie dans la caractérisation, la compréhension et le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2003;10(Suppl 1):102–5. - PubMed
39. Dre Lisa Graves, George Carson, Nancy Poole, Dre Tejal Patel, Jodie Bigalky, Courtney R Green, Jocelynn L Cook Directive clinique no 405: Dépistage et conseils en matière de consommation d'alcool pendant la grossesse/ *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* 42 (9), 1174-1192. e1, 2020
40. Infante-Rivard, C. et El-Zein, M. Consommation d'alcool des parents et cancers de l'enfant : une revue. *J Tox Environ, partie B*, 2007, 10 (1 & 2), 101-129
41. So Hee Lee, Seung Ju Shin, Seong-Du Won, Eun-Ju Kim, Dong-Yul Oh ,Alcohol use during pregnancy and related risk factors in Korea .*Psychiatry Investigation* 7 (2), 86, 2010
42. Oancea SC, Rundquist BC, Simon I, et al. Les taux d'incidence de la leucémie lymphoïde chronique au niveau du comté sont associés aux niveaux de radon résidentiels. *Futur Oncol* . 2017;13(21):1873-1881.
43. Yang HC et al. Traitements de la goutte et risque de cancer : étude cas témoins. *Revue durhumatisme* 2019
44. François Hermetet , Rony Mshaik, Jean Simonet, Patrick Callier, Laurent Delva , Ronan Quéré ,Un régime riche en graisses intensifie la leucémie myéloïde aiguë induite par MLL-AF9 grâce à l'activation de la signalisation FLT3 dans les cellules hématopoïétiques primitives de souris ,*Représentant Sci* .2020.
45. Pietro Di Ciaccio et al. Australian and New Zealand consensus statement on the management of lymphoma, chronic lymphocytic leukaemia and myeloma during the COVID-19 pandemic. *Intern Med J*. 2020 Jun.
46. Khaled Habas et al. Resolution of coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020 Dec.
47. Maria A Karalexi et al .Consommation d'alcool des parents et risque de leucémie chez l'enfant : revue systématique et méta-analyse . *Eur J Cancer Préc* . 2017 sept
48. Darcy Güngör , Perrine Nadaud , Carol Dreibelbis , Concetta C LaPergola , Yat Ping Wong , Nancy Terry , Steve A Abrams , Leïla Béker , Tova Jacobovits , Kirsi M Järvinen , Laurie A Nommsen-Rivières , Kimberly O'Brien , Emilie Oken dix , Rafael Pérez Escamilla , Ekhard E Ziegler , Joanne M Spahn , Pratiques d'alimentation lactée des nourrissons et leucémie infantile : une revue systématique. *Suis J Clin Nutr* . 2019.
49. Mårdby AC, Lupattelli A, Hensing G, NordengH. Consommation d'alcool pendant la grossesse-Une étude européenne multinationale *Naissance des femmes*. 30 août 2017 (4)

50. Fatemeh Saberi Hosnijeh et al. Apports alimentaires et risque de leucémie lymphoïde et myéloïde dans l'enquête européenne prospective sur le cancer et la nutrition (EPIC). *Nutr Cancer* . 2014 .
51. Bhavana Bhatnagar et al. Poor Survival and Differential Impact of Genetic Features of Black Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Cancer Discov*. 2021 Mar.
52. KATHERINE DEJONG, MD, AMY OLYAEI, and JAMIE O. LO, MD , Alcohol Use in Pregnancy .*Clin Obstet Gynecol*. Author manuscript; available in PMC 2020 Mar 9.
53. Jacqueline BEAUJEU-GARNIER, Catherine LEFORT, Pierre-Jean THUMERELLE, « EUROPE -Géographie », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 30 juin 2021. URL :<https://www.universalis.fr/encyclopedie/europe-geographie/>
54. Pierre CARRIÈRE, Jean DELVERT, Xavier de PLANHOL, « ASIE (Structure et milieu) – Géographie physique », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 30 juin 2021. URL :<https://www.universalis.fr/encyclopedie/asie-structure-et-milieu-geographie-physique/>
55. Roland POURTIER, « AFRIQUE (Structure et milieu) - Géographie générale », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 23 juin 2021. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/afrique-structure-et-milieu-geographie-generale/>
56. Brodeur-Girard, Sébastien et collab. *Immédiat*, 2009, pp. 8-9. Ladouceur, Maude et collab. *Globe*, 2014, pp. 71. Institut de la statistique du Québec. « Estimation de la population du Québec, 1er juillet 1971 à 2020 », 29 septembre 2020.
57. Pison, Gilles. « Tous les pays du monde (2019) », *Population & Sociétés*, septembre 2019. *PopulationData*. « Palmarès - Les plus grandes villes du monde ».
58. Philippe PELLETIER, « ASIE (Géographie humaine et régionale) - Espaces et sociétés », *Encyclopædia Universalis* [en ligne], consulté le 30 juin 2021. URL : <https://www.universalis.fr/encyclopedie/asie-geographie-humaine-et-regionale-espaces-et-societes/>
59. Patrick Edery, « Union européenne : alignement des planètes sans précédent pour la France », *Economie Matin*, 13 octobre 2016 (lire en ligne)
60. Pascal Orcier, 2013-2021, « L'Europe entre associations, alliances et partenariats. L'état de l'Union européenne, de la zone euro, de l'espace Schengen et de l'Otan au 1er janvier 2021 », *Géoconfluences*, dernière mise à jour le 24 juin 2021. URL : <http://geoconfluences.enslyon.fr/doc/etpays/Europe/EurDoc13.htm>
61. Institut Curie « Cancers du sang : les leucémies » 26/01/2019. Disponible sur le site de l'Institut Curie. Dernier accès le 19/02/2019
62. Efrat L. Amitay, « Breastfeeding and Childhood Leukemia Incidence : a meta-analysis and systematic Review », *JAMA Pediatr*, vol 169(6):e151025, (2015)
63. Escherich G, Schrappe M, Creutzig U „Akute lymphoblastische Leukämie(ALL) im Kindesalter“, AWMF online 2016, http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014l_S1_Akute_lymphoblastische_Leukaemie_ALL_2016-04.pdf uri
64. Shallis RM, Wang R, Davidoff A, Ma X, Zeidan AM. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev*. 2019 Jul;36:70-87. Doi: 10.1016/j.blre.2019.04.005. Epub 2019 Apr 29.
65. Paysage génomique de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant .Thèse ou mémoire

Vignette ,Spinella_Jean-Francois_2017_

66. Escherich G, Horstmann MA, Zimmermann M, Janka-Schaub GE, COALL study group „Cooperative study group for childhood acute lymphoblastic leukaemia (COALL): long-term results of trials 82,85,89,92 and 97“, *Leukemia* : 2010;24(2):298-308, 20016530 pubmed
67. Institut National du Cancer Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) - recherche de mutations Dernière mise à jour 28/07/2016
68. Jenny G. ZhaJenny G. Zha, *Leucémie: 16 symptômes méconnus à surveiller de près* Mis à jour: Nov. 10, 2020
69. Ashkan Emadi, MD, PhD, University of Maryland;Jennie York Law, MD, *Revue générale des leucémies. University of Maryland Dernière révision totale mai 2020| Dernière modification du contenu mai 2020*
70. Rawstron AC, Bennett FL, O’Connor SL, et al: Monoclonal B-cell lymphocytosis and chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 359(6):575–583, 2008.
71. La Société Canadienne du Cancer .Qu’est-ce que la leucémie myéloïde chronique? 2014
72. Piyanuch Kongtim et al.Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia ,*Biol Blood Marrow Transplant.* 2016 Jan.
73. R Nasr, A Bazarbachi, *Leucémie myéloïde chronique: «archétype» de l’impact des traitements ciblés. Pathologie Biologie* 60 (4), 239-245, 2012
74. Pascale Cony-Makhoul, Anne Bergeron, Sélim Corm, Viviane Dubruille, Delphine Rea, Françoise Rigal-Huguet, Franck Emmanuel Nicolini ,*Recommandations pour la gestion des effets indésirables du traitement par dasatinib (Sprycel ®) au cours de la leucémie myéloïde chronique et des leucémies ...Bulletin du cancer* 95 (9), 805-811, 2008
75. National Cancer Institute. *Chronic Lymphocytic Leukemia Treatment (PDQ®)–Patient Version.* March 28. 2017. Accessed at www.cancer.gov/types/leukemia/patient/cll-treatment-pdq on April 17, 2018.
76. P Saas, F Bonnefoy, F Kleinclauss, Y Sun, P Tiberghien, B Gaugler, S Perruche. *Vers l’utilisation thérapeutique de l’administration intraveineuse de leucocytes apoptotiques du donneur en thérapie cellulaire? .Transfusion clinique et biologique* 15 (3), 98-108, 2008
77. Loubnan, Sarah, *profil épidémiologique, biologique et thérapeutique des patients suivis pour une leucémie lymphoïde chronique au service d’hématologie clinique de l’hôpital militaire d’instruction Mohamed de Rabat*: <http://hdl.handle.net/123456789/18852> date: 2020
78. M Moumine, M-K Moudén, M El Baaj, F Choumi, M Nassih, L Hadri. *Leucémie lymphoïde chronique vélaire, Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-faciale et de Chirurgie Orale* 116 (2), 103-105, 2015
79. Roula Ajrouche ,*Facteurs de risque des leucémies aiguës de l’enfant: analyse de l’enquête ESTELLE Paris* 11, 2015
80. Frankétienne, Emmelie Prophète Milcé et Louis Philippe Dalambert *au palmarès 2021 de l’Académie française*
81. Marie-Monique Robin .*Notre poison quotidien. La responsabilité de l’industrie chimique dans l’épidémie des maladies chroniques Lectures, Les livres,* 2011

82. J Clavel, Facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant ; enfant, Oncologie 18 (11-12), 579-582, 2016
83. Baptiste Abbar et al [HIV and cancer: Update 2020][Article in French]. Bull Cancer.2020 Jan.
84. Charlotte Demoor-Goldschmidt, Chiraz Fayech, Pauline Girard, Dominique Plantaz Tumeurs secondaires : incidence, facteurs de risque et recommandations de prévention Bulletin du Cancer 102 (7-8), 656-664, 2015
85. Alicia Amigou .Etude des facteurs de risque des leucémies de l'enfant .Paris 11,201
86. Simranpreet Kaur, Liza Jane Raggatt, Lena Batoon, David Arthur Hume, Jean-Pierre Levesque, Allison Robyn Pettit Rôle des macrophages de la moelle osseuse dans le contrôle de l'homéostasie et de la réparation dans les niches osseuses et médullaires Séminaires en biologie cellulaire et du développement 61, 12-21, 2017
87. Institut national du Cancer. La moelle osseuse - La prise en charge de la leucémie lymphoïde chronique 2015
88. Cloarec.C .Plasma sanguin : définition, composition, couleur et rôle .14 mars 2021
89. Journal des Femmes Santé. Cancer de la moelle osseuse : symptômes, stades et espérance de vie .2019
90. Mary Territo, MD, David Geffen , Maladies des monocytes. School of Medicine at UCLA .Dernière révision totale janv. 2020| Dernière modification du contenu janv. 2020
91. Stevens A, Lowe. J Histology humaine 2ème édition. 1997:101-104
92. Ashkan Emadi, MD, PhD, Jennie York Law, MD, Leucémie myéloïde aiguë (LMA) (Leucémie myéloïde aiguë) mai 2020

