



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Etude épidémiologique et génétique des leucémies

Présenté et soutenu par : *Kikaia Falah*

Le : 04/07/2017

Arar Rania

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Satta Dalila* *Professeur - UFM Constantine.*

Encadreur : *Chettoum Azziz* *maitre conférences A – UFM Constantine.*

Examineurs : *Rezgoune M^{ed} Larbi* *Docteur - UFM Constantine.*

*Année universitaire
2016 - 2017*

Remerciement

Nous remercions « Allah » de nous avoir accordé des connaissances de la science et de nous avoir aidés à réaliser ce travail et qui, sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.

*Au terme de ce modeste travail nous tenons à remercier chaleureusement et respectivement notre encadreur **Dr. Chattoum Azziz** pour nous avoir proposé ce sujet et avoir dirigé nos travaux, pour son constante disponibilité, pour les conseils qu'il nous a cessé de nous prodiguer et enfin pour son encouragement.*

Tous mes remerciements accompagnés de ma gratitude vont aux membres du jury pour la 'célérité' avec laquelle ils ont examiné, corrigé et critiqué ce travail.

*Nous tenons à remercier **Dr Benjakallah** chef de service d'hématologie de nous avoir accueillies au sein du service d'hématologie de l'hôpital militaire régionale universitaire de Constantine.*

*Nous remercions également **Dr Attari, Dr Otsmane, Dr Zouiten, Dr chihili** et **Dr l'Amara** pour leurs conseils et leur aide à la réalisation de la partie pratique, sans oublier de remercier l'équipe paramédicale avec laquelle ce fut un plaisir de travailler.*

Nous adressons nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de cette formidable année universitaire.

A Tous les membres du personnel du département de biologie animale, et en particulier tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout au long de notre cursus universitaire

Les mots ne suffisent pas pour remercier nos parents et toutes nos familles pour leur soutien et pour avoir toujours cru en nous. Ce travail est aussi le fruit de leur patience.

Enfin, nous adressons nos plus sincères remerciements à tous nos proches, amis et collègues et toute la promotion de génétique moléculaire 2017 ; qui nous ont toujours soutenue et encouragée au cours de la réalisation de ce mémoire.

Merci à tous et à toutes et que toute personne qui a contribué de près ou de loin à la réalisation de notre projet, trouve ici l'expression de nos sincères sentiments.

Merci ...

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chère

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formules, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie

Au meilleur des pères

Aucune dédicace ne saurait exprimer mes sentiments, Que Dieu vous bénisse et Esquik vaste paradis

À tous mes frères et soeurs, ainsi que leurs enfants

A mes très adorable frères et sœurs

Choubeila , Nasreddin , nessma, Ferial

À nos petits anges

Hebat Rahman, Adam ,lejayne, Noor Sin Laine, Bara , Mouhamed

A ma famille

Petite ou grand, proche ou lointaine, A tous ceux qui portent le nom ARAR

A tous mes amis

Sans qui la vie me semblerait bien fade, je vous souhaiter la prospérité et le succès

A vous tous...

Rania

Dédicace

Je dédie ce travail de Master :

*A la mémoire de mon père **Mohamed**, qui a voulu tous faire pour que je sois la meilleure dans mes études il aurait me voir arriver aujourd'hui jusque-là.*

- *A ma mère **Nacera**, qui a sacrifié tout pour moi et mon frère, et m'a encouragé dans tous les étapes de ma vie.*
- *A mon frère **Chihab Eddine** pour son amour et soutien aux moments difficiles*
- *A mon oncle **Hocine** et sa femme **Houria***
- *A mes grands mère **Zohra** et **Zineb***
- *A tous mes oncles **Hamid**, **Moussa**, **Yassine**, **mourad**, **AbdelGhani**, **Lakhdar** et leurs femmes leurs femmes respectivement **Mouni**, **Lamia**, **Sana**, **Souad**, **Ismahane** et **Asma**.*
- *A mes chères tantes **Houria**, **samira**, **karima**, **Leila**, **Souade** et ma bien aimée **Fairouz**.*
- *Chaleureusement, je dédie mes cousins **Nesma** et **Zizou**.*
- *Au docteur **Attari** spécial dédicace qui a pris son temps et m'a consacré des heures pour la réalisation de ce travail.*

Falah

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des tableaux, liste des figures

Introduction-1-

CHAPITRE 1 : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE.

| | |
|----------------------------------------------------|-----|
| 1. Généralité | -3- |
| 1.1. Le sang | -3- |
| 1.2. La moelle osseuse | -3- |
| 1.3. L'hématopoïèse | -4- |
| 1.3.1. Définition | -4- |
| 1.3.2. Localisation de l'hématopoïèse | -4- |
| 1.3.3. Régulation de l'hématopoïèse | -5- |
| 2. Classification des leucémies | -6- |
| 2.1. Définition des leucémies | -6- |
| 2.2. Les leucémies aiguës (LA) | -6- |
| 2.2.1. Définition | -6- |
| 2.2.2. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) | -6- |
| 2.2.2.1. Définition | -6- |
| 2.2.2.2. Epidémiologie | -7- |
| 2.2.3. Les leucémies aiguës myéloblastiques | -7- |
| 2.2.3.1. Définition | -7- |
| 2.2.3.1. Epidémiologie | -7- |
| 2.2.4. Etiopathogénie | -8- |
| 2.2.5. Diagnostic | -8- |
| 2.2.5.1. Les signes cliniques | -8- |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|------|
| 2.2.5.1.1. Le syndrome tumoral | -8- |
| 2.2.5.1.2. Signes liés à l'insuffisance médullaire | -9- |
| 2.2.5.1.3. Le syndrome de lyse cellulaire | -9- |
| 2.2.5.2. Les signes biologiques | -10- |
| 2.2.5.2.1. L'hémogramme | -10- |
| 2.2.5.2.2. Myélogramme..... | -10- |
| 2.2.5.2.3. Etude morphologique des frottis médullaire | -10- |
| 2.2.5.2.4. Etude cytochimique | -10- |
| 2.2.5.2.5. Immunophénotypage par cytométrie de flux (CMF) | -11- |
| 2.2.6. Physiopathologie | -11- |
| 2.2.6.1. Physiopathologie de LAL | -11- |
| 2.2.6.2. Physiopathologie de LAM | -11- |
| 2.2.7. Classification des leucémies aiguës | -12- |
| 2.2.7.1. Leucémie aigüe myéloïde | -12- |
| 2.2.7.2. Leucémie aigüe lymphoblastique | -12- |
| 2.3. Les leucémies chroniques | -15- |
| 2.3.1. Définition | -15- |
| 2.3.2. Leucémie lymphoïde chronique | -15- |
| 2.3.2.1. Définition | -15- |
| 2.3.2.2. Epidémiologie | -15- |
| 2.3.2.3. Etiopathogénie de LLC | -15- |
| 2.3.2.4. Diagnostic | -16- |
| 2.3.2.4.1. Signes cliniques | -16- |
| 2.3.2.4.2. Signes biologiques | -16- |
| 2.3.2.4.2.1. L'hémogramme | -16- |
| 2.3.2.4.2.2. L'immunophénotypage | -17- |
| 2.3.2.5. Physiopathologie de LLC | -17- |
| 2.3.2.6. Classification de LLC | -18- |
| 2.3.3. Leucémie myéloïde chronique (LMC)..... | -18- |
| 2.3.3.1 Définition | -18- |
| 2.3.3.2. Epidémiologie | -19- |
| 2.3.3.3. Etiopathologie | -19- |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------|------|
| 2.3.3.4. Diagnostic | -20- |
| 2.3.3.4.1. Les signes cliniques de LMC | -20- |
| 2.3.3.4.2. Bilan biologique de LMC | -20- |
| 2.3.3.4.2.1. L'hémogramme | -20- |
| 2.3.3.4.2.2. Le myélogramme | -21- |
| 2.3.3.4.2.3. Autres examens nécessaires | -21- |
| - La RT-PCR (<i>Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction</i>) | -21- |
| - Le caryotype | -21- |
| - L'hybridation fluorescente in situ (FISH) | -21- |
| 2.3.3.5. Physiopathologie de LMC | -21- |
| 2.3.3.5.1. Le gène BCR et sa protéine | -21- |
| 2.3.3.5.2. Le gène ABL et sa protéine | -22- |
| 2.3.3.5.3. Le transcrit de fusion BCR-ABL | -24- |
| 2.4. Les leucémies biphénotypiques (leucémies mixtes) | -24- |
| 2.5. La leucémie à tricholeucocytes | -25- |
| | |
| 3. Les anomalies cytogénétiques des leucémies | -26- |
| 3.1. Les techniques d'analyses cytogénétiques des leucémies | -26- |
| 3.2. Cytogénétiques des leucémies | -26- |
| 3.2.1. Anomalies récurrentes des LAL | -26- |
| 3.2.1.1. LAL-B avec t(12;21)(p13;q22) et ETV6-RUNX1 | -26- |
| 3.2.1.2. LAL-B avec t(1;19)(q22;p13.3) et E2A-PBX1 | -26- |
| 3.2.1.3. LAL-B avec réarrangement du gène MLL | -26- |
| 3.2.1.4. LAL avec t(9;22)(q34;q11) et fusion BCR-ABL1 | -27- |
| 3.2.1.5. Leucémies aiguës de type Burkitt | -27- |
| 3.2.1.6. Autres anomalies récurrentes dans les LAL-B | -28- |
| 3.2.1.7. Autres anomalies récurrentes dans les LAL-T | -28- |
| 3.2.2. Les anomalies récurrentes des LAM | -28- |
| 3.2.2.1. LAM avec t(8;21)(q22;q22) et RUNX1-RUNX1T1 | -28- |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 3.2.2.2. LAM avec inv(16)(p13;q22) ou t(16;16)(p13q22) et CBFβ-MYH11..... | -29- |
| 3.2.2.3. Leucémies aiguës promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12) et PML-RARA | -29- |
| 3.2.2.4. LAM avec réarrangements du gène MLL | -30- |
| 3.2.2.5. Autres anomalies récurrentes dans les LAM | -30- |
| 3.2.3. Les anomalies cytogénétiques des LLC | -31- |
| 3.2.3.1. Délétion 13q14 | -31- |
| 3.2.3.2. Délétion 11q22-23 | -31- |
| 3.2.3.3. Trisomie 12 | -31- |
| 3.2.3.4. Délétion 6q | -31- |
| 3.2.3.5. Mutation ou délétion de p53 sur le chromosome 17 | -31- |

CHAPITRE 2 : PARTIE PRATIQUE

| | |
|------------------------------------------------------------------------|------|
| 1. patients et méthodes | -31- |
| 1.1. Recrutement des malades | -31- |
| 1.2. Recueils des données | -31- |
| 1.3. Population d'étude | -31- |
| 1.4. Méthodes statistique | -31- |
| 1.5. Analyses hématologiques | -31- |
| 1.4.4. Analyse cytogénétique | -32- |
| 1.4.5. Réalisation du frottis sanguin | -32- |
| 1.4.6. Coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG) | -33- |
| 2. Résultats | -34- |
| .1. Etude épidémiologique | -34- |
| 2.1.1. Fréquence | -34- |
| 2.1.2. Répartition selon l'âge | -34- |
| 2.1.3. Répartition selon le sexe | -35- |
| 2.1.4. Répartition selon l'origine | -35- |
| 2.1.5. Etude statistique des leucémies selon leur classification | -36- |
| 2.1.5.1. Leucémies aiguës | -36- |
| 2.1.5.2. Leucémie lymphoïde chronique | -37- |

| | |
|----------------------------------------------------|------|
| 2.1.6. Sex-ratio | -37- |
| 2.2. Etude clinique | -39- |
| 2.2.1. Antécédents | -39- |
| 2.2.2. Habitudes toxiques | -39- |
| 2.2.3. Syndrome anémique | -40- |
| 2.2.4. Syndrome tumoral | -40- |
| 2.2.5. Syndrome hémorragique | -41- |
| 2.2.6. Syndrome infectieux | -41- |
| 2.3. Etude biologique | -42- |
| 2.3.1. FNS | -42- |
| 2.3.1.1. Taux des globules blancs (GB) | -42- |
| 2.3.1.2. Taux des plaquettes (PLQ) | -42- |
| 2.3.1.3. Concentration de l'hémoglobine (Hb) | -43- |
| 2.3.2. Etudes génétiques | -43- |
| 2.3.2.1. Extraction de l'ADN | -43- |
| 3. Discussion | -44- |
| 4. conclusion | -45- |
| Références bibliographiques | -46- |
| Annexes | -49- |
| Résumé en arabe | |
| Résumé en anglais | |
| Résumé en français | |

Liste des abréviations

Acm : anticorps monoclonaux

ABL : abelson

BCR : breakpoint cluster region

cIgM : immunoglobuline M intracytoplasmique.

CMF : La cytométrie de flux

cCD3 : CD3 intracytoplasmique.

cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire

EDTA : acide éthylène diamine tétra-acétique

EGIL : l'European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias

EPO : érythropoïétine

FAB : franco-américano britannique

FCH : facteurs de croissance hématopoïétiques

FISH : hybridation in situ en fluorescence

Flk-3 : Fms-like tyrosine kinase 3

Flt-2 fetal liver kinase-2

GAP : GTPase activating protein

GB : globules blancs

GFHC : Groupe francophone d'hématologie cellulaire

GM-CSF : granulocyte-monocyte colony stimulating factor

G-SCF : granulocyte colony-stimulating factor

Hb : hémoglobine

HCL : hairy cell leukemia

HM : hémopathie maligne

HMRUC : hôpital militaire régional universitaire de Constantine

Ig : antigène

IgS : immunoglobuline de surface

IL-2 : interleukine 2

IL-3 : interleukine 3

IL-6 : interleukine 6

IL-7 : interleukine 7

IL-11 : interleukine 11

IRM : imagerie par résonance magnétique

LA : leucémies aiguës

LA-bi : leucémies aiguës biphénotypiques

LAL : leucémie aiguë myéloïde

LAL-B : leucémie aiguë lymphoïde à précurseurs B

LAL-T : leucémie aiguë lymphoïde à précurseurs T

LAM : leucémie aiguë lymphoïde

LDH : lactate déshydrogénase

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LMC : leucémie myéloïde chronique

LT : La leucémie à tricholeucocytes

M-BCR : major-break point cluster region

MO : moelle osseuse

NFS : numération-formule sanguine

OMS : organisation mondiale de la santé

PAX-5 : Paired-box gene 5

PLQ : plaquettes

pRb : protéine du rétinoblastome

RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction

SCF : stem cell factor

SEERS : Surveillance Epidemiology and End Results

SH : Src homology

SNC : système nerveux central

TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transférase.

TPO : throbopoïétine

Liste des figures

Partie synthèse bibliographique

Figure 1 : Représentation schématique des principales étapes cibles des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse

Figure 2 : Le chromosome Philadelphie.

Figure 3 : Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine.

Figure 4 : Représentation schématique de la protéine Abl.

Figure 5 : Représentation schématique de la translocation (9 ;22)(q34 :q11) et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Partie patients et méthodes

Figure 1 : technique d'étalement d'un frotti sanguin.

Figure 2 : représentation du pourcentage selon le type leucémique diagnostiqué.

Figure 3 : répartition des leucémies en fonction de l'âge.

Figure 4 : répartition des leucémies en fonction du sexe.

Figure 5 : répartition des patients en fonction de leur origine géographique.

Figure 6 : représentation des effectifs de la LAM selon la classification FAB.

Figure 7 : répartition des LAM selon le sexe.

Figure 8 : répartition des LAL selon le sexe.

Figure 9 : répartition des LMC selon le sexe.

Figure 10 : répartition des LLC selon le sexe.

Figure 11 : répartition des patients selon la présence ou l'absence du syndrome anémique.

Figure 12 : répartition des patients selon la présence ou l'absence du syndrome tumoral.

Figure 13 : répartition des patients présentant un syndrome hémorragique.

Figure 14 : représentation des patients selon la présence ou l'absence du syndrome infectieux.

Figure 15 : répartition des patients selon le taux des globules blancs.

Figure 16 : répartition des patients vis-à-vis leur taux plaquettaires.

Figure 17 : répartition des patients selon le sexe et la concentration d'hémoglobine.

Liste des tableaux

Partie synthèse bibliographique

Tableau 1 : Facteurs favorisants classiques des leucémies aiguës.

Tableau 2 : Classification morphologique d'après le FAB.

Tableau 3 : Classification immunophénotypique des LAL B selon l'EGIL.

Tableau 4 : Classification immunophénotypiques des LAL T selon l'EGIL.

Tableau 5 : score de Matutes(score immunophénotypique pour le diagnostic de LLC).

Partie patients et méthodes

Tableau 1 : les différents types de leucémies aiguës (LA).

Tableau 2 : répartition des patients selon les sous types de LAL.

Tableau 3 : effectifs et pourcentages des patients et leurs habitudes toxiques.

Introduction

Introduction

Diverses hémopathies malignes peuvent être dues à la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique (**Hanahan et Weinberg, 2000 ; Sawyers et al, 1991**).

L'hématopoïèse dont le nom signifie « formation du sang » est le processus par lequel l'organisme produit et renouvelle tous les éléments figurés du sang, il s'agit d'un ensemble d'étapes successives s'effectuant au sein de la moelle osseuse (**Cordonnier N et al. 2001**).

Toutes les cellules sanguines sont produites à partir d'une même cellule indifférenciée, la cellule souche hématopoïétique. Cette dernière, a deux propriétés essentielles : l'auto-renouvellement et le pouvoir de différenciation. En réponse à un signal exogène, elle est capable de se différencier en globule rouges (ou hématies), en globules blancs (lignée myéloïde ou lymphoïde) ou en plaquettes (ou thrombocytes). On distingue ainsi, quatre compartiments : les cellules souches hématopoïétiques, les progéniteurs (engagés vers un lignage cellulaire), les précurseurs ayant la propriété de se diviser et se différencier et les cellules matures ou fonctionnelles, pouvant passer dans le sang (**Jain NC ,1993**).

L'hématopoïèse nécessite un micro-environnement médullaire adapté riche en facteurs de croissance tels que l'IL-7 (interleukine 7), l'EPO (érythropoïétine), le TPO (thrombopoïétine) ou le GM-CSF (granulocyte-monocyte colony stimulating factor). En outre, la différenciation et la détermination de la lignée des cellules hématopoïétiques sont sous l'influence de facteurs de transcription tels que PAX-5 (Paired-box gene 5), PU-1 ou GATA-1(**Schalm et al. 2000**).

Par ailleurs, la perturbation de l'hématopoïèse peut donc être à l'origine d'une hémopathie maligne : les leucémies et/ou les lymphomes. Ce dysfonctionnement peut être consécutif à une expression inadaptée ou à des altérations structurales de certains gènes suite à des mutations ponctuelles ou à des anomalies de structures telles que les translocations chromosomiques (**DeVita et Canellos, 1999**).

Dans cette étude, nous avons choisi un type d'hémopathies malignes, les leucémies. Parmi les leucémies, on distingue les leucémies aiguës des leucémies chroniques. Les leucémies aiguës sont caractérisées par un blocage de la maturation des cellules médullaires, d'où une anomalie de la différenciation. De plus, les leucémies aiguës diffèrent des leucémies chroniques par leur rapidité évolutive spontanée (**Smith BP, 2000**).

Les leucémies sont également classées selon le type cellulaire affecté et sont, le plus fréquemment, divisées en leucémies lymphoblastiques et myéloblastiques .Les hémopathies malignes sont réparties en fonction de leur degré de sévérité et du stade de maturation représenté (**Rabbitts, 1991**). Ce travail comprend deux parties :

- une partie bibliographique, comporte une synthèse sur les hémopathies malignes qui s'appuie sur les différents types de leucémies ;
- une partie pratique, qui consiste en une enquête épidémiologique rétrospective allant de 2010 à 2017 réalisée dans le service d'hématologie à l'hôpital militaire de Constantine, des résultats seront ensuite discutés et enfin une conclusion.

Partie

Synthèse

bibliographique

1- Généralités

1.1. Le sang

Le sang est un tissu vivant spécialisé d'origine mésenchymateuse, dont la matrice extracellulaire, le plasma, est liquide. Il circule dans les vaisseaux sanguins, constituant le système circulatoire sanguin (**Laurent B, 2014**)

L'organisme humain adulte contient environ cinq litres de sang qui circule tout en assurant la constance du milieu intérieur (pH, hydratation, température), il apporte à tous les tissus des éléments nutritifs (l'oxygène et les nutriments) et de défenses dont ils ont besoin et évacue le CO₂ et les déchets. (**Dadoune JP, 1990**).

Les éléments figurés du sang sont soit de véritables cellules, les leucocytes, qui sont en transit dans le sang et leurs fonctions ne se développent totalement que dans les tissus conjonctifs, soit des éléments dépourvus de noyaux les hématies et les plaquettes. Ces éléments anucléés, comportant uniquement des structures cytoplasmiques sont spécifiques du sang et ne sortent des vaisseaux qu'en cas d'hémorragies (**Dadoune JP, 1990**).

1.2. La moelle osseuse

La moelle osseuse (MO) dite « rouge », est un organe ayant un poids compris entre 1,6kg et 3 kg chez l'adulte (**Dadoune JP, 1990**) localisé dans la cavité médullaire de nombreux os (les os plats : crâne, os iliaque (os du bassin), côtes, sternum et colonne vertébrale). La MO comprend un tissu spécialisé exerçant plusieurs fonctions, dont la principale fonction est l'hématopoïèse qui consiste à la formation des trois types de cellules sanguines :

- les globules rouges (hématies ou érythrocytes), assurant le transport de l'oxygène dans l'organisme ;
- les globules blancs (ou leucocytes), luttant contre les infections ;
- les plaquettes, intervenant en cas de saignement en s'agrégeant les unes avec les autres au niveau de la lésion du vaisseau sanguin et en libérant des substances chimiques pour bloquer l'hémorragie (**Blaise et al, 2013**).

La MO participe également à l'épuration des cellules vieilles ou altérées du sang grâce à sa richesse en macrophages. En outre, elle a un rôle dans le système immunitaire en permettant la maturation des lymphocytes B.

1.3. L'hématopoïèse

1.3.1. Définition

L'hématopoïèse est la formation des cellules effectrices du sang périphérique et de la MO dont 1×10^{12} cellules sont formées quotidiennement (**Müller C.I et al**) qualifiée de complexité ; elle comprend trois compartiments :

- un compartiment de cellules très primitives, à haut pouvoir de prolifération, capables de s'autorenouveler avec haut potentiel de différenciation (multipotentes) vers toutes les lignées hématopoïétiques (myéloïdes et lymphoïdes) ;
- un compartiment intermédiaire de cellules non identifiables morphologiquement (les progéniteurs), capables de proliférer sans s'autorenouveler et de se différencier ; elles sont déterminées vers une seule (ou deux) lignée cellulaire ;
- un compartiment de maturation, où les cellules sont identifiables morphologiquement, elles synthétisent les protéines spécifiques de lignée ; les plus jeunes cellules (les précurseurs) de ce compartiment conservent une capacité de division, permettant une amplification très importante de la production car chaque compartiment comprend un nombre important de mitoses ainsi, la différenciation d'une seule cellule peut aboutir à la formation de plusieurs centaines de milliers de cellules matures (**Macé B, 2008**).

1.3.2. Localisation de l'hématopoïèse

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

- **stade primitif mésodermique (hématopoïèse vitelline)** : il apparaît au seizième jour dans la paroi du sac vitellin, diminue dès la cinquième semaine et disparaît à la neuvième semaine.
- **stade hépatosplénique** : il se déroule du deuxième au huitième mois de la vie intra-utérine. L'hématopoïèse hépatique commence à la fin de la cinquième semaine du développement (orientation des précurseurs vers l'érythropoïèse), après le troisième mois, l'hématopoïèse est complète. Par ailleurs, la rate est le siège d'une hématopoïèse du troisième au sixième mois.
- **stade médullaire** : à partir de la quinzième semaine, la MO prend le relais du foie et devient hématopoïétique. Toutes les lignées myéloïdes et lymphoïdes sont identifiables dès la vingtième semaine et la production médullaire est très dominante à la fin du septième mois (**Macé B, 2008**).

1.3.3. La régulation de l'hématopoïèse

La prolifération et la différenciation des cellules souches, des cellules progénitrices et des cellules effectrices sont régulées par les facteurs de croissances hématopoïétiques (FCH) (Figure 1) :

- cellules souches et cellules progénitrices : Flt-2/Flk-3 ligands, stem cell factor (SCF) ;
- érythropoïèse : érythropoïétine, SCF, interleukine-3 (IL-3) ;
- thrombopoïèse : throbopoïétine, SCF, IL-3, IL-6, IL-11 ;
- granulopoïèse : IL-3, le facteur stimulant les colonies de granulocytes (G-CSF) GM-CSF ;
- lymphocytopoïèse : Flt-2/Flk-3 ligands, SCF, IL-2, IL-6, IL-7 (Müller C.I. et al, 2008).

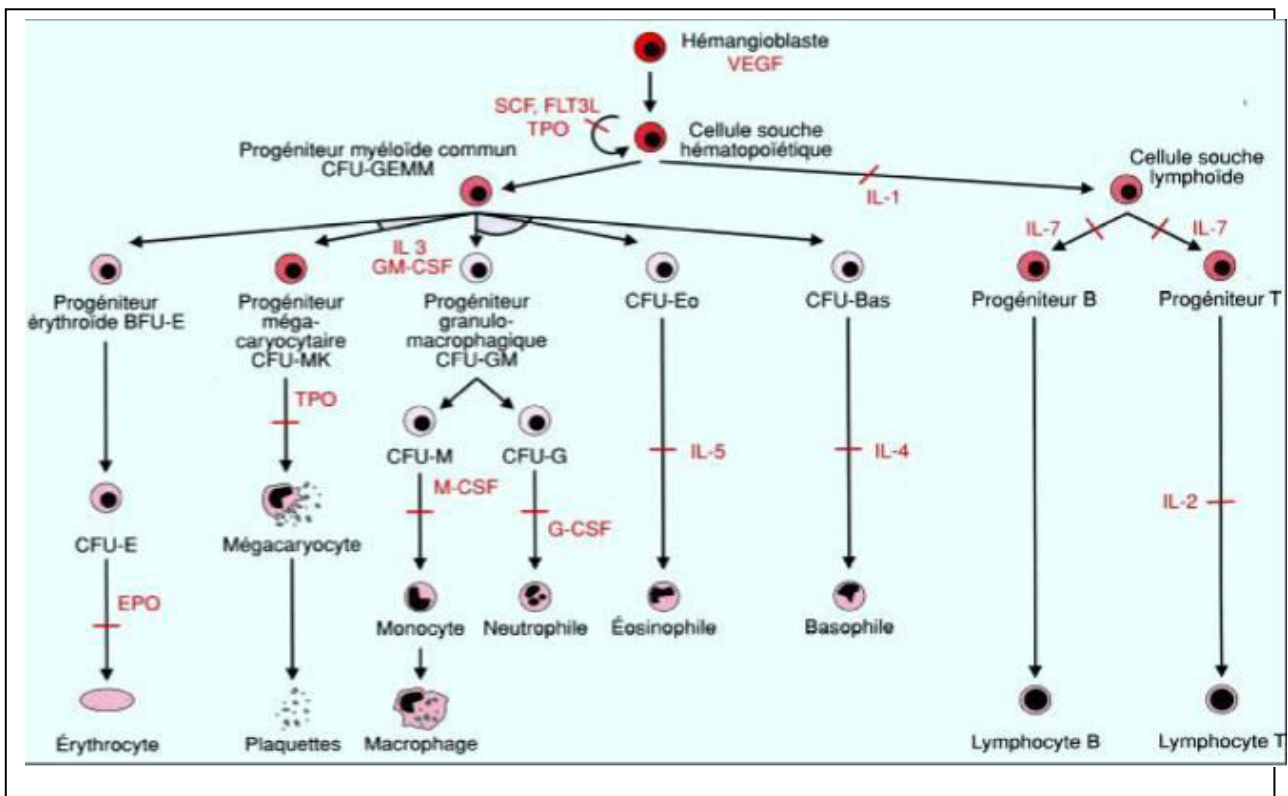


Figure 1. Représentation schématique des principales étapes cibles des facteurs extrinsèques de l'hématopoïèse (Lacombe, 2006).

2. Classification des leucémies

2.1. Définition des leucémies

Le terme « leucémie » définit une maladie du sang, se caractérisant notamment par une augmentation importante du nombre de globules blancs (Cahn Y et al, 2006).

Par ailleurs, les leucémies représentent un groupe hétérogène de transformation maligne des néoplasies caractérisés par des précurseurs hématopoïétiques blastes peu différenciés, incapables d'achever leur maturation, qui prolifèrent d'abord dans la moelle interférant ainsi, avec l'hématopoïèse normale et le système immunitaire, puis essaient par voie sanguine dans les autres organes tels que les ganglions, le foie, la rate, la peau, les viscères et le système nerveux central (Harisson TR, 1993).

2.2 Les leucémies aiguës

2.2.1 Définition

Les leucémies aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la MO des précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation notamment les blastes, de plus de 20% selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (Vardiman JW et al, 2002), ou de 30% selon le FAB (Franco-Americano-Britannique) (Bennett JM et al, 1976).

Avec un passage habituel dans le sang et envahissement des autres organes homogènes hématopoïétiques (les ganglions et la rate) ; ces précurseurs évoluent rapidement, mettant en jeu la vie des patients à court terme en l'absence de traitement. Il existe deux variétés de LA : la leucémie aigue lymphoblastique (LAL) et la leucémie aigues myéloblastique (LAM). (Berthou C, 2006).

2.2.2. La leucémie aigue lymphoblastique

2.2. 2.1. Définition

La leucémie aigue lymphoblastique (LAL), une affection hématologique maligne due à une prolifération clonale de progénitures lymphoïdes malignes transformées. La sélection du clone malin résulte d'un blocage de différenciation de la progéniture lymphoïde, puis d'un accroissement de ses capacités de survie et de prolifération cellulaire (SFH-commission pédagogique).

La classification actuelle de l'OMS (Jaffe ES et al, 2001) distingue deux entités diagnostiques : la LAL à précurseur B et la LAL à précurseur T, chaque entité comprenant un large

spectre de formes cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires (Merle-Béral H et al, 2008).

2.2.2.2 Épidémiologie

La LAL, premier cancer de l'enfant, représente 80% des leucémies aiguës chez l'enfant et 20% des leucémies chez l'adulte (Thomas X, 2005).

L'incidence annuelle de la LAL de l'adulte est estimée à 1/100000 par an (Beckerich F, 2015), il s'agit le plus souvent d'un homme que d'une femme avec une fréquence qui s'accroît avec l'âge, un critère de gravité important (Thomas X, 2005). En outre, la LAL est considérée comme étant une maladie orpheline chez l'adulte.

2.2.3. La leucémie aigue myéloblastique

2.2.3.1. Définition

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) constituent un ensemble de proliférations clonales aboutissant à l'accumulation dans la moelle, le sang et éventuellement d'autres organes (hématopoïétiques et non hématopoïétiques), de précurseurs hématopoïétiques de nature myéloïde (lignées granuleuses et monocytaires) avec blocage à un stade précoce de leur différenciation en éléments figurés du sang et de réponse aux facteurs de croissances (Prebet T et al, 2012).

2.2.3.2. Épidémiologie

Les LAM représentent 1% des cancers et 80% des leucémies aiguës chez l'adulte dont l'incidence est en constante augmentation (Belot A et al, 1980-2005).

L'incidence annuelle selon les données américaines du programme SEERS (Surveillance Epidemiology and End Results) est de 4/100000 habitants dans la population générale et de 18/100000 habitants au-delà de 65 ans. L'âge médian au diagnostic est de 70 ans et les hommes semblent plus fréquemment atteints que les femmes avec un sexe ratio de « 3 : 2 » (Prebet T et al, 2012).

2.2.4. Étiopathogénie

La plupart des leucémies n'ont pas d'étiologie connue cependant des facteurs de risques (**Tableau 1**) peuvent favoriser leur apparition.

Tableau 1. Facteurs favorisants classiques des leucémies aiguës

| Pathologies génétiques constitutionnelles |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> - Trisomie 21 - Syndrome de Bloom - Anémie de Fanconi - Ataxie-télangiectasie - Syndrome de Klinefelter - Osteogenes is imperfecta - Syndrome de Wiskott-Aldrich |
| Expositions toxiques environnementales |
| <ul style="list-style-type: none"> - Radiations ionisantes - Benzène - Solvants organiques |
| Agents chimiothérapeutiques |
| <ul style="list-style-type: none"> - Alkylants et nitroso-urées - Inhibiteurs de la topo-isomérase II |
| Antécédents personnels d'hémopathie |
| <ul style="list-style-type: none"> - Syndromes myélodysplasiques - Syndromes myéloprolifératifs (en particulier leucémie myéloïde chronique) - Hémoglobinurie paroxystique nocturne - Aplasie médullaire |
| Antécédents de leucémie aiguë chez un jumeau monozygote |
| Virus (Human T-cell lymphoma virus-1 et leucémies/lymphomes à cellules T) |

2.2.5. Diagnostic

2.2.5.1. Les signes cliniques

2.2.5.1.1. Le syndrome tumoral

Plus rarement que dans les LAL, la LAM se révèle par un syndrome tumoral pouvant se manifester par une hypertrophie des organes hématopoïétiques : adénopathies, hépatomégalie, splénomégalie ou par une hypertrophie gingivale très évocatrice de la LAM4 ou la LAM5.

La LAM peut également apparaître sous forme de lésions cutanées telles que les nodules violacés ou les placards fermes, enchâssés dans le derme et indolores, comme elle peut être une tumeur localisée (chlorome ou sarcome granulocyttaire) pouvant virtuellement atteindre tous les organes extrahématopoïétiques **(Huguet F, Récher C, 2012)**

Dans la LAL, l'expansion extramédullaire des cellules leucémiques est responsable d'un syndrome tumoral associé cliniquement des polyadénopathies et une hépatosplénomégalie. L'expansion tissulaire est également fréquente dans les reins et peau (leucémides cutanées) le système nerveux central (SNC) (essentiellement dans les LAL-B en rechute), le médiastin (LAL-T) et les testicules (chez l'enfant essentiellement). **(Farnault L et al, 2015)**.

Par ailleurs, l'atteinte méningée, rare au diagnostic, est présente dans 5% à 15% des cas à la rechute où elle peut être isolée, mais accompagne ou précède souvent la rechute médullaire. Les présentations les plus fréquentes de cette méningite blastique réalisent un tableau d'hypertension intracrânienne et surtout une atteinte des nerfs crâniens, en particulier oculomoteurs et sensitifs. **(Prebet T et al, 2012)**.

2.2.5.1.2. Signes liés à l'insuffisance médullaire

Les signes d'insuffisance médullaire s'associent à des degrés de divers, **(Farnault L et al, 2015)** se traduisant par une tricytopénie : anémie responsable d'une asthénie et une pâleur cutanéomuqueuse, thrombopénie responsable d'un syndrome hémorragique et une neutropénie responsables de fièvre et d'infection. **(Prebet T et al, 2012)**.

2.2.5.1.3. Le syndrome de lyse cellulaire

Il s'agit d'une acidose métabolique avec « trou anionique » supérieure à 17mmol/l, observée dans les formes très proliférâtes et favorisée par le début de chimiothérapie. Il peut s'y associer une anurie avec hyperuraturie, déshydratation par hypercalcémie, trouble du rythme par hyperkaliémie. Les taux de lactate déshydrogénase (LDH), d'enzymes hépatiques et d'acide urique ont souvent anormaux au diagnostic traduisant l'importance de la masse tumorale et l'infiltration des organes

hématopoïétiques secondaires. Ce syndrome de lyse cellulaire doit être traité mais surtout prévenu dans toutes les formes hyperleucocytaires avant l'induction thérapeutique par l'instauration d'une hyperdiurèse alcaline sans apport de potassium. Une leucaphérèse peut aussi parfois être utile de même qu'une dialyse rénale (**Michallet AS, et al, 2005**).

2.2.5.2. Signe biologique

2.2.5.2.1. L'hémogramme

Dans la plupart des cas, les résultats de l'hémogramme fournis par l'automate sont anormaux à des degrés divers et montrent : des anomalies quantitatives isolées ou associées (anémie normo ou macrocytaire non régénérative, une thrombopénie, leucocytose variable, allant d'une leucopénie plus ou moins profonde avec neutropénie à une franche hyperleucocytose pouvant dépasser 100 G/L, voire pancytopenie plus ou moins profonde) et/ou des anomalies qualitatives il s'agit d'alarmes de suspicion d'éléments inhabituels (myélémie, cellules lymphoïdes anormales, blastes) fournies par l'automate. Leur spécificité est variable mais leur présence, sur un échantillon vu pour la première fois, est une indication formelle à examiner le frottis de sang. Dans le cadre de la démarche d'accréditation des laboratoires, le Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC) a récemment publié des recommandations pratiques sur les critères de revue des frottis de sang au microscope. (**Genevieve F et al, 2014**).

D'une façon générale, la présence d'anomalies qualitatives et/ou quantitatives de l'hémogramme rend indispensable l'examen du frottis de sang au microscope, lorsque le patient est vu pour la première fois, même si l'automate propose une formule leucocytaire. (**Imbert M et al, 2015**).

2.2.5.2.2. Myélogramme

Examen clé du diagnostic, il est indispensable même s'il existe des blastes circulants. Il va permettre d'affirmer le diagnostic et le type de la leucémie.

2.2.5.2.3. Etude morphologique des frottis médullaires

Il faut d'abord détecter les blastes, les cellules peuvent avoir de multiples aspects cytologique, notamment une taille variable, un noyau régulier ou irrégulier (encoché, plicaturé), une chromatine de densité variable, le plus souvent déliée à fine, pouvant renfermer un ou plusieurs nucléoles, et un cytoplasme d'abondance variable, pouvant être à peine visible, de basophilie variable, pouvant renfermant des granulations. Certains blastes peuvent avoir un aspect cytologique plus évocateur. (**Imbert M et al, 2015**).

Le pourcentage des blastes dans les LA est élevé. Un décompte sur 200 éléments est préconisé. (Swerdlow SH et al, 2008).

2.2.5.2.4. Etude cytochimique

Elle met en évidence des activités enzymatiques spécifiques dans les blastes, notamment la myéloperoxydase, dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de la LA.

2.2.5.2.5. Immunophénotypage des blastes par cytométrie de flux

La cytométrie de flux (CMF) détecte et quantifie l'expression d'antigènes (Ig) à la surface et dans le cytoplasme des cellules hématopoïétiques normales et pathologiques. Elle constitue une étape essentielle dans le diagnostic et le suivi de la majorité des hémopathies malignes. Le principe de cette technique consiste en la réalisation d'un marquage préalable des cellules par des anticorps monoclonaux (Acm) couplés à des fluorochromes. En revanche, les mesures sont effectuées pendant que ces cellules défilent une à une, dans un flux liquidien, devant une ou plusieurs sources lumineuses d'excitation (laser) (Merle-Béral H et al, 2008).

2.2.6. Physiopathologie

2.2.6.1. Physiopathologie de LAL

Les lymphoblastes sont des précurseurs lymphoïdes anormaux des lignées B ou T. Comme pour les LAM, la sélection du clone malin résulte d'un blocage de différenciation du progéniteur lymphoïde, puis d'un accroissement de ses capacités de survie et de proliférations cellulaires (Kelly LM et Gilliland DG, 2002).

2.2.6.2. Physiopathologie de LAM

Le phénotype leucémique est conféré à une cellule-souche hématopoïétique (CSH) normale ou à un progéniteur déjà engagé dans la différenciation, par l'addition d'au moins de deux événements mutationnels (Pui C-H et al, 2004) (Asnafi V et al, 2009).

La caractérisation des anomalies moléculaires issues de ces événements chromosomiques ou mutationnels a permis de démontrer que des traitements ciblés sur des oncogènes peuvent changer le cours de la maladie.

L'hématopoïèse leucémique conserve des caractéristiques comparables à celle de l'hématopoïèse normale. Schématiquement, le clone leucémique est organisé de façon hiérarchique en trois compartiments distincts :

- un compartiment minoritaire de cellules souches leucémiques pour la plupart quiescentes, mais capables de s'autorenouveler ou de s'engager dans un processus de prolifération/maturation ;
- un compartiment plus mature de progéniteurs leucémiques ayant perdu des capacités d'autorenouveaulement, mais hautement proliférant avec des propriétés clonogènes ;
- un compartiment majoritaire de cellules leucémiques (blastes leucémiques) ayant des capacités de différenciation limitée à un stade donné de différenciation granulomonocytaire, représentant la grande majorité des cellules leucémiques retrouvées dans le sang et la moelle osseuse, et définissant la classification morphologique. (**Huguet F, Récher C, 2004**).

2.2.7. Classification des leucémies aiguës

2.2.7.1. Leucémies aiguës myéloïdes

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser la classification Franco Américano Britannique (FAB) comprenant 8 groupes (LAM zéro à LAM 7) selon le type et le degré de différenciation (granuleuse, monocytaires, érythroblastique ou mégacaryocytaire) :

- LAM avec différenciation minimale (M0)
- LAM sans cellules de maturation (M1)
- LAM avec cellules de maturation (M2)
- Leucémie aiguë myélomonocytaire (M4)
- Leucémie aiguë monoblastique (M5)
- Erythroleucémie (M6)
- Leucémie aiguë mégacaryoblastique (M7) (**Vardiman JW et al, 2002**).

Or que la classification OMS est basée sur la morphologie, elle regroupe également les éléments cliniques, cytogénétiques et moléculaires, permettant l'identification de quatre catégories :

1- les LAM avec des anomalies cytogénétiques récurrentes (30% des LAM) associées pour la plupart à un bon pronostic, parmi lesquelles on trouve la LA promyélocytaire avec t(15 ;17), la LA myéloblastique avec t(8 ;21) et la (LA) myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16 ;

2- les LAM avec dysplasie multilignée (10-15% des LAM) présentant des cellules myéloïdes en dehors des blastes, morphologiquement anormales avec un pronostic péjoratif ;

3- les LAM secondaire à une chimiothérapie (10-15% des LAM) ayant un mauvais pronostic pour une partie d'entre elles ;

4- autres types de LAM (40-50% des LAM), que l'on classe suivant la formulation du groupe FAB (**SFH- commission pédagogique**).

2.2.7.2. Leucémies aiguës lymphoïdes :

L'utilisation clinique de la classification FAB est généralement limitée (exception : sous-type L3, plus courante dans les LAL-B). L'immunophénotypage, la cytogénétique et la génétique moléculaire sont plus utiles sur le plan pronostique et thérapeutique.

Tableau 2. Classification morphologique d'après le FAB (Wäsch R et al)

| Type | caractéristiques |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| L1 | Leucémie aiguë lymphoblastique à petites cellules : petites cellules monomorphes avec de petits nucléoles. |
| L2 | Leucémie aiguë lymphoblastique polymorphocellulaire : cellules polymorphes plus grandes avec un ou plusieurs nucléole(s) bien visible(s), faible rapport noyau/cytoplasme. |
| L3 | Leucémie aiguë lymphoblastique de type Burkitt : grandes cellules avec nucléoles bien visibles, mal structurés et cytoplasme basophile comportant souvent des vacuoles. |

La mise en évidence par cytométrie en flux de marqueurs cellulaires (membranaires et intracytoplasmiques) a permis d'affirmer la nature lymphoïde des blastes et d'individualiser différents sous-groupes. Ces constatations constituent la base de la classification immunophénotypiques de l'EGIL (l'European Group for the Immunological Characterization of Leukaemias) (Tableau 3), largement utilisée aujourd'hui et qui reconnaît quatre sous-groupes au sein des LAL B et quatre sous-groupes au sein des LAL T (Tableau 4) ; au sein de ces groupes sont individualisés les cas dont les blastes Co expriment un marqueur myéloïde (LAL My +).

Tableau 3. Classification immunophénotypique des LAL B selon l'EGIL. (Valensi F, 2005).

| EGIL | Autres classifications | Marqueurs communs | Autres marqueurs | Marqueurs myéloïdes |
|-----------|------------------------|--------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| BI | LAL Pro B | CD19 + CD79a +/- cyt/m CD22 +/-**** (au moins deux des trois | TdT* + CD10 - CIgM**- IgS**** | CD15 +/- CD65 +/- BI My + |

| | | marqueurs) DR+ | | |
|-------------|------------------------------|----------------|--------------------------------|------------------------------|
| BII | LAL Prepre-B ou B commune | | TdT + CD10 + cIgM - IgS - | CD13 et/ou CD33 BII My + |
| BIII | LAL Pre-B | | LAL B mûre | CD13 et/ou CD33 BIII My + |
| BIV | LAL B mûre | | TdT - CD10 +/- cIgM + IgS + | CD13 et/ou CD33 BIV My + |

*TdT : terminal desoxyribonucleotidyl transférase.

** cIgM : immunoglobuline M intracytoplasmique.

*** IgS : immunoglobuline de surface (membranaire).

**** cyt/m CD22 : CD22 intracytoplasmique ou membranaire.

Tableau 4. Classification immunophénotypiques des LAL T selon l'EGIL (Valensi F, 2005)

| EGIL | Equivalent physiologique | Marqueurs communs | Autres marqueurs |
|---------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| TI | Pro T | cCD3** + CD7 + TdT + DR- | Aucun |
| TII | pre T | | CD2 + CD5 +/- CD3-CD1 |
| TIII T | T Cortical | | CD2 + CD5 + CD4 +/- CD8 +/- CD1 + CD3 |
| TIV | T Mur | | TIVa: CD2+ CD5+ CD3+ TCR α/β + CD4+ ou CD8+ TIVb: CD5+ CD3+ |

| | | | |
|--|--|--|-----------------------------------------|
| | | | TCR γ/δ + CD2- CD4- CD8- |
|--|--|--|-----------------------------------------|

* Si les blastes des différents sous-groupes de l'EGIL Co expriment un ou plusieurs marqueurs myéloïdes, la classification prévoit des sous-groupes supplémentaires : TI+My, TII+My, TIII+My, TIV+My. ** cCD3 : CD3 intracytoplasmique.

2.3. Les leucémies chroniques

2.3.1. Définition

Le terme « chronique » signifie l'installation progressive de la maladie avec une lente évolution dans un premier temps. (**Société Française d'Hématologie. 2009**). Cette évolution est lente et spontanée, car les cellules des leucémies chroniques qui prolifèrent, ont déjà achevé leur maturation et elles sont plus matures que dans le cas des leucémies aiguës (**Fondation ARC pour la recherche sur le cancer .2013**).

2.3.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

2.3.2.1. Définition

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une pathologie maligne qui est définie par la prolifération et l'accumulation, dans le sang et les organes hématopoïétiques (moelle osseuse, ganglions, rate et foie), de petits lymphocytes B d'aspect mature et d'origine monoclonale, présentant un phénotype caractéristique. (**Travade P et al, 2000**).

2.3.2.2 Epidémiologie

La LLC représente 1% des cas de cancers et 12,5% des hémopathies malignes (HM), elle est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux, quels que soient le sexe et la race. Sa fréquence augmente avec l'âge avec une incidence de 5/100 000 après 50 ans, de 30/100 000 après 80 ans et très rare avant 40 ans (**Sant et al, 2010**).

En revanche, le taux standardisé d'incidence ajusté à la population mondiale est de 3,6/100 000 habitants en 2005 pour les hommes et de 20 100 000 pour les femmes (**Shanafelt et al, 2010**).

2.3.2.3 Etiopathogénie de LLC

La cause principale de la LLC est inconnue (**Linnet MS et al, 2007**) et parmi les facteurs environnementaux, le rôle de la radioactivité qui reste à préciser (**Gluzman DF et al, 2011**).

Indépendamment, les facteurs environnementaux ne semblent pas jouer un rôle important dans la pathogénie de la maladie, bien qu'une augmentation du risque ait été évoquée dans différentes professions (producteurs de soja, utilisateurs d'herbicides, travailleurs dans l'industrie du caoutchouc ou de l'amiante...), la LLC est la seule leucémie pour laquelle n'a jamais été mise en évidence une relation avec l'irradiation (**Travad P et al, 2000**).

Cependant, des facteurs génétiques semblent jouer un rôle dans la pathogénie de la maladie. De plus, s'il existe une prédisposition familiale, le risque est accru de deux à sept fois pour la famille au premier degré, avec un phénomène d'anticipation (apparition de plus en plus tôt de la maladie au cours des générations) (**Boulwood J, 2001**) (**Rosenwald A et al, 2003**).

2.3.2.4 Diagnostic

2.3.2.4.1 Signes cliniques

La présence d'adénopathies périphériques pouvant atteindre une ou plusieurs aires ganglionnaires, sont en règle générale, indolores. Leur taille est extrêmement variable, pouvant parfois être très volumineuse, une splénomégalie et/ou une hépatomégalie sont parfois retrouvées (**Genet P et Sutton L, 2006**).

Le diagnostic est réalisé une fois qu'une complication infectieuse se manifeste, étant liée à un déficit immunitaire induit par l'hémopathie. D'autres symptômes tels que la fièvre, et l'altération de l'état général, sont rares au moment du diagnostic (**Genet P et Sutton L, 2006**).

L'atteinte d'autres organes comme la peau, les amygdales, le tube digestif, la plèvre et les poumons, le système nerveux et les reins, est décrite mais rarement rencontrée (**Dighiero G et al, 1991**).

Néanmoins, l'anémie et la thrombopénie ont une valeur pronostique considérable, elles apparaissent en effet comme le signe de gravité majeur dans toutes les classifications (**Travad P et al, 2000**).

2.3.2.4.2 Signes biologique

Deux éléments sont essentiels au diagnostic :

2.3.2.4.2.1. L'hémogramme

D'une part, il montre de façon constante une hyperlymphocytose supérieure à $5\ 000/\text{mm}^3$, le nombre de lymphocytes est variable, pouvant même dépasser $100\ 000/\text{mm}^3$; l'aspect morphologique des lymphocytes de la LLC est celui des lymphocytes normaux, matures. D'autre part, quelques anomalies cytologiques sont toutefois notées, la plus fréquente est l'existence

d'ombres de Gumprecht qui traduisent l'existence de noyaux lysés par des phénomènes d'apoptose (Genet P et Sutton L, 2006).

2.3.2.4.2.2 L'immunophénotypage

Actuellement l'examen immunophénotypique est indispensable pour le diagnostic de LLC et a remplacé le myélogramme, il montre l'existence des cellules B (CD19, CD 20), monoclonales (expression d'une seule chaîne légère), exprimant de faibles taux d'Ig de membrane et de CD79b, Co exprimant CD5 ET CD 23 et n'exprimant pas FMC7(Travade P et al, 2000).

Matutes a proposé un score (tableau 5) qui tient compte la présence de faible taux IgS, l'expression du CD5, du CD23, la très faible expression du CD79b et l'absence d'expression du FMC7. La présence d'au moins quatre ou cinq de ces critères affirme le diagnostic de LLC. Un score inférieur doit faire discuter d'autres diagnostics. (Matutes E et al 1994) et (Mauro FR et al, 1999).

Tableau 5 : score de Matutes(score immunophénotypique pour le diagnostic de LLC) (Matutes E et al, 1994)

| Antigène | 1 | 0 |
|------------------------------------|--------------------------------|--------|
| Ig de surface (κ/λ) | Faible ou - | + / ++ |
| CD5 | + | - |
| CD23 | + | - |
| CD79/CD22 | Faible ou - | + / ++ |
| FMC7 | - | + |
| Score > 3 | LLC typique | |
| Score \leq | Diagnostic de LLC peu probable | |

2.3.2.5 Physiopathologie de LLC

L'origine de la maladie reste inconnue, mais au sein des hémopathies lymphoïdes B, la LLC se caractérise par trois grandes particularités (Caligaris-Cappio F et al 1999) et (Dighiero G, Binet JL, 1996).

– **défaut d'apoptose** : il ne s'agit pas d'une maladie proliférative, mais d'une dysrégulation de l'apoptose conduisant à une accumulation de cellules ;

- **grande prévalence des phénomènes auto-immuns** : principalement dirigés contre des cellules hématopoïétiques ;
- **déficit immunitaire sévère** : notamment hypogammaglobulinémie s'aggravant au cours de la maladie (**Travade P et al, 2000**).

2.3.2.6. Classification des LLC

La classification de Binet est incontournable : elle identifie avec un examen clinique et un hémogramme trois stades d'évolution très différente (**Binet JL et al, 1981**).

Le stade A (65 %) est caractérisé par l'absence d'atteintes ganglionnaires ou la présence de moins de trois aires ganglionnaires, l'absence d'anémie et l'absence de thrombopénie. Une aire ganglionnaire est une atteinte uni ou bilatérale aires ganglionnaires cervicales, axillaires, inguinales, une hépatomégalie ou une splénomégalie. La définition de la présence d'aires ganglionnaires teintées est basée sur l'examen clinique et non sur les techniques d'imagerie (échographie, tomodensitométrie ou IRM), avec des adénopathies significatives cliniquement quand le diamètre est supérieur à 1cm.

Le stade B (28%) est définie par l'atteinte d'au moins trois aires ganglionnaire, sans anémie ni thrombopénie.

Le stade C (9%) se définit par la présence d'une anémie (hémoglobine <10g/dl) ou d'une thrombopénie (PLQ <100x10⁹/l), quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes anormales. (**Cazin B et al, 2013**).

2.3.3 Leucémie myéloïde chronique LMC

2.3.3.1 Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif clonal à prédominance granuleuse, dû à la transformation d'une cellule souche pluripotente (**Gonon-Demoulian R, Goldman J et Nicolini F, 2014**)

la LMC constitue un des modèles d'étude privilégiés de la leucémogénèse car les cellules tumorales sont caractérisées par un échange de matériel chromosomique tel que la translocation (9 ; 22), entraînant la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL (**figure 2**) (**Leguay T et Mahon FX, 2005**)

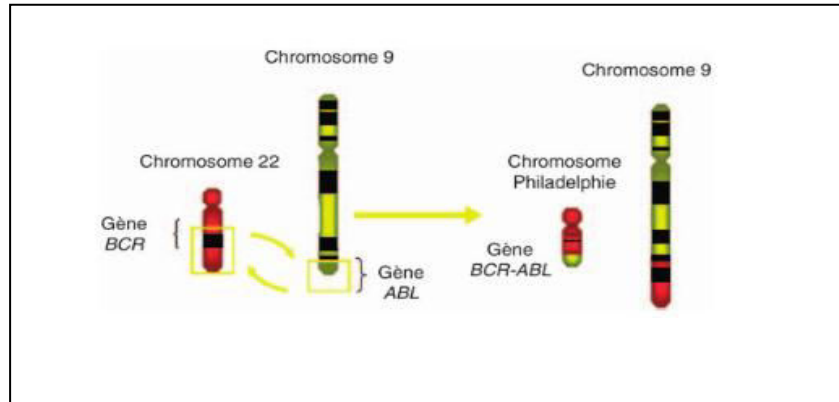


Figure 2. Le chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t (9 ;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelée : chromosome Philadelphie ;ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique BCR-ABL.(Leguay T, Mahon FX, 2005)

La LMC évolue en trois phases : une phase chronique une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aigüe ou acutisation.

2.3.3.2 Epidémiologie

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare, classée parmi les néoplasies myéloprolifératives. Elle représente 15 % de l'ensemble des leucémies. Son incidence annuelle est estimée entre 0,6 et 2/100 000 habitants. Elle peut survenir à tous les âges de la vie, y compris chez l'enfant ; cependant, l'âge médian lors du diagnostic est d'environ 65 ans (Hehlmann R et al, 2007). Les hommes sont plus fréquemment atteints que les femmes, ratio hommes/femmes étant estimé entre 1,3 et 1,8(Rohrbacher M et Hasford J, 2009). La gravité de cette hémopathie est liée à son évolution inexorable vers la leucémie aiguë fatale, en l'absence de traitement adapté.

(Rea D et Cayuela JM, 2014).

2.3.3.3 Etiopathologie

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Néanmoins, une étiologie est actuellement discutée indiquant que l'exposition à des radiations ionisantes peut jouer un rôle favorisant l'apparition de la LMC, ainsi que l'exposition au benzène qui peut également faire partie des facteurs de risques (Brandt et al, 2016).

Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée *in vitro* par l'augmentation de la fréquence de détection

du réarrangement *BCR-ABL* après irradiation de lignées cellulaires initialement *BCR-ABL* négatives (Deininger et al. 1998).

2.3.3.4. Diagnostic

2.3.3.4.1. Les signes cliniques de LMC

L'histoire naturelle de la LMC comprend trois phases évolutives : une première phase dite « chronique » elle dure en moyenne 4 à 5 ans, peu symptomatique, suivie d'une deuxième phase, caractérisée par une accélération de la maladie, elle dure en moyenne 12 à 18, et enfin une troisième phase, appelée « transformation aiguë », prenant l'aspect d'une leucémie aiguës secondaire, résistante ou réfractaire au traitement, conduisant au décès du patient.

Il existe donc un passage progressif d'une hyperproduction chronique d'éléments matures variés à une prolifération rapide de cellules immatures (arrêt de la différenciation et emballement d'un ou de plusieurs sous-clones). Par ailleurs, la phase chronique peut parfois passer inaperçue et les malades se présentent directement en phase accélérée ou blastique. (Leguay T, Mahon FX, 2005)

2.3.3.4.2 Bilan biologique de LMC

2.3.3.4.2.1. L'hémogramme

L'hémogramme ou numération-formule sanguine (NFS) est l'examen le plus important car il permet à lui seul d'évoquer le diagnostic :

- l'hyperleucocytose est franche, supérieure à $20 \times 10^9/l$, majoritairement composée de polynucléaires neutrophiles, associée à une basophilie et à une éosinophilie ;
- la myélémie est constante et harmonieuse, sans hiatus de différenciation et la blastose est faible lors de la phase chronique ($< 5\%$) ;
- l'anémie (normocytaire et normochrome) est peu courante et modérée ;
- la thrombocytose est habituelle, souvent supérieure à $500\,000/mm^3$ mais parfois elle est très élevée et elle est rarement responsable d'incidents thrombotiques par thrombopathie associée (Leguay T et Mahon FX, 2005).

2.3.3.4.2.2. Le myélogramme

Il révèle une moelle dont la richesse cellulaire est importante, avec une hyperplasie granuleuse marquée, une blastose médullaire inférieure à 10 % en phase chronique et parfois même une basophilie et une éosinophilie peuvent être détectées dans le sang. En revanche, les mégacaryocytes sont souvent en nombre élevé et de petite taille, cela est donc inutile pour le diagnostic de LMC. Le

myélogramme permet cependant, de confirmer la phase de la maladie et de réaliser le caryotype initial (Leguay T et Mahon FX, 2005)

2.3.3.4.2.3. Autre examen nécessaire

Le critère fondamental du diagnostic est la présence du gène de fusion *BCR-ABL* détecté par biologie moléculaire :

- **la RT-PCR (*Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction*)** : elle met en évidence le transcrit de fusion Bcr-Abl dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin. Evidemment, elle permet la définition du sous-type moléculaire produit. Cet examen est aujourd'hui indispensable au diagnostic de LMC.

- **le caryotype** : il est réalisé sur échantillon médullaire, il consiste à mettre en évidence dans 95 % des cas la présence du chromosome Philadelphie, classiquement présent dans toutes les cellules, il permet aussi de détecter des anomalies cytogénétiques surajoutées et donc de préciser la phase de la maladie. C'est pour cette raison qu'il doit être effectué à partir de cellules de la moelle osseuse.

- **L'hybridation fluorescente in situ (FISH)** : elle visualise directement le gène de fusion *BCR-ABL* sur les noyaux, qu'il y ait translocation visible en cytogénétique ou pas. L'avantage de cette technique est de détecter les remaniements *BCR-ABL* sans chromosome Philadelphie et d'être plus sensible que le caryotype. Cependant, elle ne permet pas de mettre en évidence des anomalies cytogénétiques additionnelles. En revanche, elle peut être utile pour rechercher une délétion du chromosome 9, reconnue comme facteur pronostique péjoratif. (Huntly BJ et al, 2003).

2.3.3.5. Physiopathologie de LMC

2.3.3.5.1 Le gène BCR et sa protéine

Le gène *BCR*, situé sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée *major-break point cluster region* (M-BCR) où ont lieu la majorité des points de cassure dans la LMC. Ce gène s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb, codant une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire. (Figure 3).

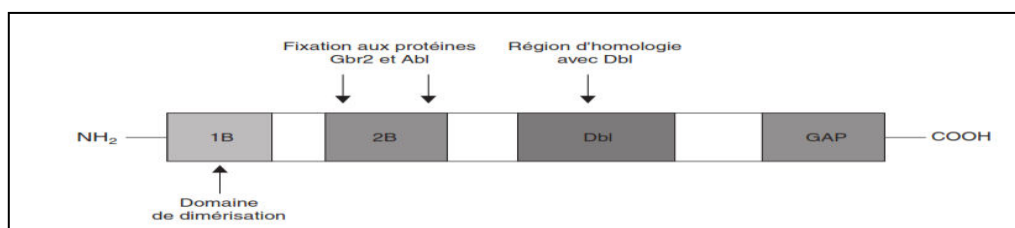


Figure 3. Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine. (**Leguay T, Mahon F.-X, 2005**).

Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière péri chromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire. (**Goldman JM, Melo JV, 2003**). La protéine Bcr est constituée de plusieurs domaines.

Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BcrAbl conduisant à l'ouverture de l'activité kinase et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine Abl et la protéine Grb2. Indépendamment, la région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbp (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). Sa partie C-terminale est absente dans la protéine de fusion Bcr-Abl, ayant une fonction GAP (*GTPaseactivatingprotein*) pour les protéines G de type Rac. Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BcrAbl, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires. Néanmoins, les fonctions réelles de la protéine Bcr sont peu connues (**Leguay T., Mahon F.-X, 2005**).

2.3.3.5.2. Gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson (*c-ABL*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34. Son nom est dérivé de son homologue viral, gène Abelson (*v-ABL*), responsable d'une leucémie chez la souris. Il existe deux variantes possibles pour le premier exon, 1a et 1b et les ARN messagers produits mesurent respectivement 6 et 7 kb. Ces ARN sont ensuite traduits en deux variétés de protéines d'environ 145 kDa, leur synthèse est en fonction du premier exon : 1a ou 1b. (**Thijsen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkuppele G, 1999**).

La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme (1a majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante. La structure de la protéine cellulaire Abl est hautement conservée. Comme la plupart des protéines induisant un signal intracellulaire, la protéine Abl possède des domaines d'homologie SH (Src homology) semblables à ceux de la protéine Src. Le domaine SH3 est un régulateur négatif du domaine SH2, qui est pour sa part un régulateur positif du domaine SH1,

support de l'activité tyrosine kinase de la protéine Abl (**Figure 4**). Dans la partie C-terminale de la protéine, il existe une séquence de localisation nucléaire NLS (Nuclear Localization Signal) ainsi que des domaines lui permettant de se fixer aux filaments d'actine et l'ADN. Par ailleurs, la protéine Abl est dotée d'une dualité structurale et fonctionnelle, avec des domaines de régulation lui permettant de jouer un rôle à la fois dans le noyau et dans le cytoplasme de la cellule et de transiter entre les deux compartiments, sa fonction dépend donc de sa localisation. (**Hantschel O et alSuper, 2004**).

Dans le compartiment nucléaire, Abl joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire ; lors de la phase G0, Abl se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines inhibitrices du cycle telles que pRb (protéine du rétinoblastome). Lors de la transition G1/S, la protéine pRb est phosphorylée et se dissocie d'Abl, permettant ainsi, son activation. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine Abl joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de croissance. (**Leguay T, Mahon FX, 2005**)

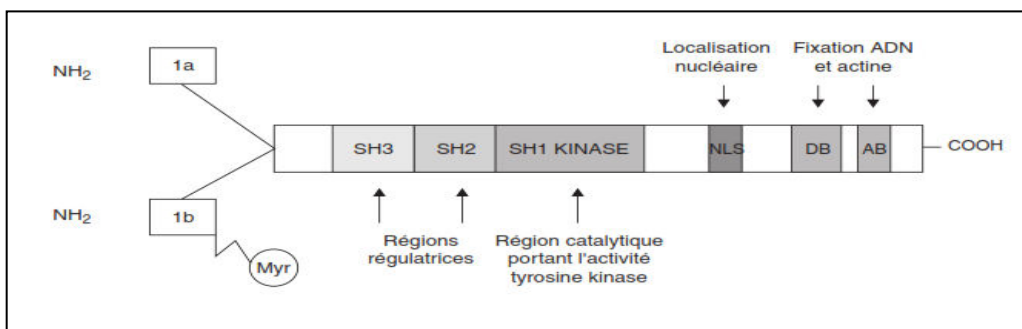


Figure 4. Représentation schématique de la protéine Abl. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), ayant un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine.

NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) est un domaine de fixation de l'actine. (**Leguay T., Mahon F.-X, 2005**).

2.3.3.5.3. Le transcrit de fusion BCR-ABL

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène ABL rompu entre les exons 1 et 2 et du gène BCR fracturé dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). Cette région correspondant aux exons 12 à 16 du gène BCR, est subdivisée en cinq bandes, de b1 à b5, analogues aux cinq exons

impliqués (exons 12 = b1, exon 13 = b2 jusqu'à l'exon 16 = b5). La coupure au sein de cette région se produit préférentiellement entre les exons b2 et b3 ou b3 et b4 (**Figure 5**) (**Melo JV, 1996**).

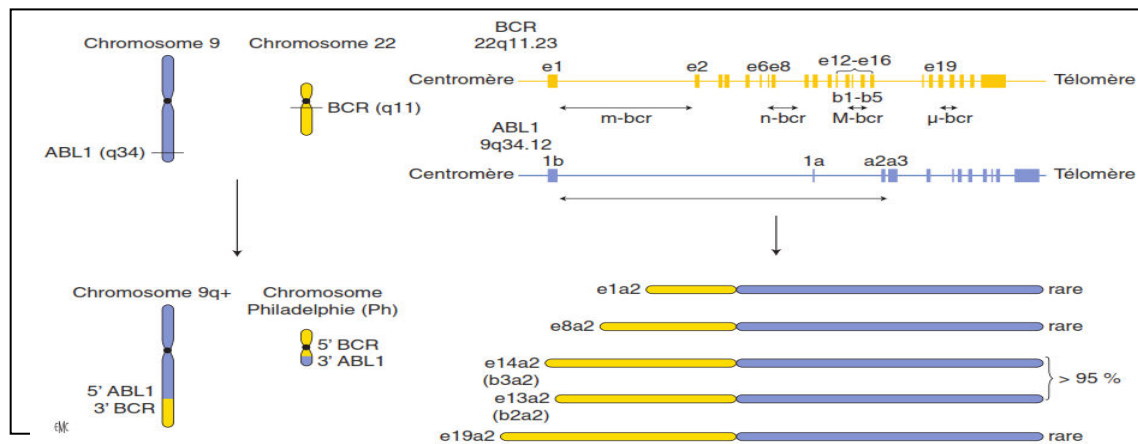


Figure 5. Représentation schématique de la translocation (9 ;22)(q34 :q11) et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC) (**Rea D, Cayuela JM, 2014**).

Ainsi se forment, respectivement, les produits de fusion b2a2 et b3a2. Les ARN messagers transcrits, codent tous deux une protéine chimérique de 210 kDa. Cependant, la protéine codée par le variant b3a2 est plus fréquente et comprend 25 acides aminés de plus que celle du variant b2a2 ; aucune étude n'a permis de démontrer une différence d'évolution clinique ou biologique entre ces deux variantes. (**Leguay T, Mahon FX, 2005**)

2.4. Les leucémies biphénotypiques (leucémies mixtes)

Les leucémies aiguës biphénotypiques (LA-bi) myéloïdes et lymphoïdes sont des formes rares de leucémies aiguës qui s'observent chez l'adultes et l'enfant. Elles représentent de 3,6 à 8% des cas de LA dans la littérature (**Buccheri V et al, 1993**) (**Killick S et al, 1999**) et (**Legrand O et al, 1998**)

Le besoin d'une définition précise est important, car un pourcentage important de LAM ou LAL peuvent exprimer un antigène d'une autre lignée (**Drexler H.G et al, 1993**) (**Pui C.H et al, 1998**). Cette expression anormale est généralement considérée comme une infidélité de lignée et non comme une LA-bi vraie avec implication de deux lignées.

2.5. La leucémie à tricholeucocytes

La leucémie à tricholeucocytes (LT) ou *hairy cell leukemia* (HCL), décrite en 1958 (**Bouroncle BA et al, 1958**) représente environ 2 % de l'ensemble des leucémies (**Bernstein L et al, 1990**),

survient préférentiellement chez l'homme (huit fois sur dix) à partir de la cinquième décennie avec une étiologie inconnue. Néanmoins, l'existence de formes familiales suggère dans certains cas, une prédisposition génétique (Casado LF et al, 1998), (Makower D et al 1998) et (Virchis AE, Mehta AB, 1997) et le rôle de facteurs environnementaux reste à préciser. Par ailleurs, une étude française sur les facteurs de risque professionnels a mis en cause l'activité des agriculteurs, en particulier la culture de fourrage et l'exposition aux insecticides organophosphorés. Cette étude a noté un lien négatif avec la consommation de tabac chez les hommes (Clavel J et al 1995)

3. Les anomalies cytogénétiques des leucémies

3.1. Les techniques d'analyses cytogénétiques des leucémies

La réalisation du caryotype et des techniques de FISH est obligatoire pour la prise en charge de nombreuses hémopathies. Elle peut aider au diagnostic et a très souvent un intérêt pour le pronostic et donc pour la décision et/ou le choix thérapeutique. Ces analyses étant facilement réalisables, maîtrisées par de nombreux laboratoires, elles restent encore à l'heure actuelle des outils importants dans les arbres décisionnels (Nguyen-Khac Fet al, 2016)

3.2. Cytogénétique des leucémies

3.2.1. Les anomalies récurrentes des LAL

3.2.1.1. LAL-B avec t(12;21)(p13;q22) et ETV6-RUNX1

Il s'agit des LAL les plus fréquentes chez l'enfant (25 % des LAL-B de l'enfant), tandis que les cas rapportés chez l'adulte sont plutôt rares (2 %). Il s'agit typiquement de LAL-B communes (BII selon l'EGIL) avec un marqueur myéloïde CD13 ou CD33 fréquemment associé. La t(12;21) est indécélable par cytogénétique conventionnelle mais accessible aux techniques de FISH ou de biologie moléculaire. Cette translocation est responsable de la fusion des gènes ETV6 (TEL) et RUNX1 (AML1). Les gènes ETV6 et RUNX1 codent pour deux facteurs de transcription critiques pour l'hématopoïèse. (Duployer N, Preudhomme C, 2015).

3.2.1.2. LAL-B avec t(1;19)(q22;p13.3) et E2A-PBX1

Elle représente environ 5 % des LAL-B de l'enfant et 3 % des LAL-B de l'adulte. Il s'agit très souvent de LAL pré-B (BIII selon l'EGIL) dont elles représentent 25 % des cas. La t(1;19) entraîne la fusion des gènes E2A (TCF3) et PBX1 codant tous deux pour des facteurs de transcription, de ce fait, il en résulte une protéine de fusion dans laquelle le domaine de liaison à l'ADN d'E2A est

remplacé par celui de PBX1. Les points de cassure sont dans l'immense majorité des cas situés entre les exons 13 et 14 d'E2A et entre les exons 1 et 2 de PBX1, entraînant la fusion de l'exon 13 d'E2A avec l'exon 2 de PBX1. **(Duployer N, Preudhomme C, 2015).**

3.2.1.3. LAL-B avec réarrangement du gène MLL

Les translocations impliquant le gène MLL sont retrouvées dans 3 à 10 % des LAL-B de l'adulte, 2 à 8 % des LAL-B de l'enfant mais 70 % des LAL du nourrisson. Ces LAL sont en général hyperleucocytaires et de type pro-B (BI selon l'EGIL) avec expression d'un ou plusieurs marqueurs myéloïdes. Parmi le nombre important de translocations impliquant MLL décrites dans les LAL, la t(4;11)(q21;q23), responsable de la fusion AF4-MLL (MLLT2-MLL), représente plus de la moitié des cas. Les autres gènes partenaires fréquemment retrouvés sont les gènes ENL (19p13) et AF9 (9p22). La fusion MLL-ENL est aussi fréquemment retrouvée dans les LAL-T. Bien que retrouvée dans les LAL, la fusion AF9-MLL est quant à elle plutôt associée aux LAM. **(Duployer N, Preudhomme C, 2015).**

3.2.1.4. LAL avec t(9;22)(q34;q11) et fusion BCR-ABL1

Il s'agit de l'anomalie cytogénétique récurrente la plus fréquente dans les LAL de l'adulte puisqu'elle est retrouvée dans environ 30 % des LAL-B, tandis qu'elle reste rare chez l'enfant (3 % des LAL-B). Les LAL BCR-ABL1+ (ou LAL Ph+) sont typiquement des LAL-B communes (BII selon l'EGIL), ou plus rarement pro-B (BI) avec expression d'un ou plusieurs marqueurs myéloïdes dans plus de la moitié des cas. Le transcrite BCR-ABL1 est beaucoup plus rarement retrouvé dans les LAM (1 % des LAM de novo) ou les LAL-T (moins de 1 %). En revanche, sa présence est une caractéristique de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Dans les LAL, le point de cassure du gène BCR est généralement localisé dans la région m-bcr (minor break point cluster region) au niveau du premier intron. Ce point de cassure conduit à la fusion du premier exon de BCR (e1) avec le second exon d'ABL1 (a2). Le transcrite de type e1a2 code pour une protéine de 190 kDa nommée p190^{BCR-ABL}. Ce type de transcrite est retrouvé dans 70 % des LAL Ph+ de l'adulte et 90 % des LAL Ph+ de l'enfant. L'identification du chromosome Philadelphie ou/ou de la fusion BCR-ABL1 est primordiale puisque ce sous-groupe de leucémies bénéficie des traitements par ITK (Inhibiteurs de Tyrosine Kinase) Initialement considérées comme les LAL les plus péjoratives, ces LAL ont vu leur pronostic bouleversé par les ITK. **(Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al, 2013).**

3.2.1.5. Leucémies aiguës de type Burkitt

La cytogénétique a mis en évidence la t(8;14)(q24;q32) ou plus rarement la t(2;8) ou la t(8;22). Ces anomalies ont comme conséquence la juxtaposition du gène c-MYC au locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (14q32) ou à celui des chaînes légères (2p11 ou 22q11), induisant sa surexpression. Cependant, la présence de plusieurs translocations différentes ainsi que la grande hétérogénéité des points de cassure rendent difficile l'application de la biologie moléculaire, à laquelle seront préférées les techniques cytogénétiques conventionnelles et surtout la FISH (**Duployer N, Preudhomme C, 2015**).

3.2.1.6. Autres anomalies récurrentes dans les LAL-B

Les LAL-B avec t(5;14)(q31;q32) sont une entité très rare (moins de 1 % des LAL). Cette translocation est responsable de la fusion du gène de l'IL3 avec le locus codant les chaînes lourdes d'immunoglobuline. La conséquence est une hyperproduction d'IL3, responsable de d'une hyperéosinophilie. (**Roberts KG, et al, 2012**).

La t(17;19)(q22;p13.3), responsable de la fusion E2A-HL, est généralement marquée par une hypercalcémie au diagnostic et un pronostic très sombre. Enfin certaines translocations impliquant les tyrosines kinases JAK2, ABL1 (autre que BCR-ABL1) et PDGFRB ont été rapportées dans certaines LAL-B à haut risque. (**Roberts KG, et al, 2012**).

3.2.1.7. Autres anomalies récurrentes dans les LAL-T

Les anomalies cytogénétiques récurrentes les plus souvent retrouvées dans les LAL-T, impliquent les loci des gènes codant les chaînes du TCR (chaînes alpha et delta en 14q11, bêta en 7q35 ou gamma en 7p14-15). Dans la majorité des cas, ces translocations entraînent la dérégulation de la transcription du gène partenaire par juxtaposition avec la région régulatrice du gène du TCR (**Meijerink JPP, 2010**).

On trouve les gènes codant pour les facteurs de transcription HOX11 (TLX1) en 10q24 et HOX11L2 (TLX3) en 5q35. Une hyper expression de HOX11, résultant le plus souvent d'une t(10;14)(q24;q11) ou d'une t(7;10)(q35;q24), est décrite dans 30 % des LAL-T de l'adulte et 5 % des LAL-T de l'enfant. Une hyper expression de HOX11L2, généralement due à une t(5;14)(q35;q32) ou une t(5;14)(q35;q11), est quant à elle décrite dans 20 % des LAL-T de l'enfant mais moins de 10 % des LAL-T de l'adulte. Ces deux anomalies reflètent deux entités distinctes. Le sous-groupe HOX11 est associé à un bon pronostic Tandis que le sous-groupe HOX11L2 est corrélé à un mauvais pronostic dans plusieurs études. Plus récemment, des anomalies impliquant le cluster

HOXA ont été décrites dans environ 3 % des LAL-T, résultant d'une $inv(7)(p15q35)$ ou d'une $t(7;7)(p15;q35)$ (Duployer N, Preudhomme C, 2015).

3.2.2. Les anomalies récurrentes des LAM

3.2.2.1. LAM avec $t(8;21)(q22;q22)$ et RUNX1-RUNX1T1

Elles représentent 5 à 10 % des LAM de l'adulte et jusqu'à 20 % des LAM de l'enfant. La $t(8;21)$ est responsable de la fusion des gènes RUNX1T1 (ETO,8q22) et RUNX1 (AML1, 21q22). Ce dernier, code pour la sous-unité alpha2 du CBF (Core Binding Factor), dont la fonction est indispensable à l'hématopoïèse physiologique ; les points de cassure de ce gène sont tous localisés au niveau de l'intron 5 tandis que ceux du gène RUNX1 se situent en amont de l'exon 2. Le résultat mène donc toujours à la fusion de l'exon 5 de RUNX1 avec l'exon 2 de RUNX1T1, permettant la détection du transcrite de fusion avec un seul couple d'amorces chez l'ensemble des patients (Duployer N, Nibourel O, Marceau-Renaut A, et al, 2012).

3.2.2.2. LAM avec $inv(16)(p13;q22)$ ou $t(16;16)(p13q22)$ et CFBF-MYH11

Elles représentent 5 à 10 % des LAM et surviennent aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. L'invasion $inv(16)$ ou la translocation $t(16;16)$ sont responsables de la fusion des gènes CFBF (16q22) et MYH11 (16p13). Le gène CFBF code pour la sous-unité bêta du CBF et son réarrangement conduit comme pour la $t(8;21)$ à la dérégulation du complexe. Actuellement, plus de 10 transcrits différents ont été décrits. Toutefois, le type A est majoritaire et représente plus de 85 % des cas alors que les types D et E représentent chacun 5 à 10 % des cas, tandis que les autres transcrits sont décrits de manière sporadique. En outre, la trisomie 22 semble quasi spécifique de ce sous-type de LAM, s'accompagne d'un pronostic favorable et sa mise en évidence doit faire rechercher une inversion 16, souvent difficilement identifiable en cytogénétique conventionnelle et justifiant le recours à la biologie moléculaire ou à la FISH (Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al, 2013).

3.2.2.3. Leucémies aiguës promyélocytaire avec $t(15;17)(q22;q12)$ et PML-RARA

La translocation $t(15;17)$ est pathognomonique des LAM3 de la classification FAB qui représentent environ 10 % des LAM. Elle peut être de novo ou secondaire à une néoplasie en particulier le cancer du sein. Cette translocation induit la fusion du gène PML (promyélocytic leukemia) relocalisé en 15q24 avec le gène RARA (17q21) codant pour le récepteur alpha de l'acide rétinoïque. La protéine chimérique PML/RARa induit la formation d'un récepteur altéré de l'acide rétinoïque entraînant un blocage de la différenciation myéloïde au stade promyélocytaire.

ont démontré que de fortes concentrations d'acide rétinoïque (ATRA) permettent de lever le blocage de la différenciation granulocytaire (**Chomienne C et al, 1990**). Cytogénétiquement, 92 % des LAM3 présentent une translocation $t(15;17)(q24;q21)$ classique. (**Melnick A, Licht JD, 1999**).

Enfin, des variantes cytogénétiques ont été décrites dans moins de 2 % des LAP et conduisent à la fusion de RARA avec d'autres gènes tels que ZBTB16 (PLZF, 11q23), NPM1 (5q35), NUMA1 (11q13) ou STAT5B (17q11.2). Certains de ces variantes, comme les formes avec fusion ZBTB16-RARA ou STAT5B-RARA semblent de plus mauvais pronostic avec une moindre sensibilité aux traitements par ATRA ou les dérivés de l'arsenic (**Melnick A, Licht JD., 1999**).

3.2.2.4. LAM avec réarrangements du gène MLL

Elles représentent 4 à 6 % des LAM de l'adulte. Le gène MLL (KMT2A), situé en 11q23, code pour un régulateur épigénétique impliqué dans les modifications post-traductionnelles des histones via son activité H3-lysine 4-méthyltransférase. Plus de 80 translocations différentes impliquant le gène MLL ont été rapportées dans les LA, aussi bien dans les LAM que dans les LAL. La grande diversité des gènes partenaires possibles ainsi que la grande variabilité des points de cassure limitent l'utilisation de la biologie moléculaire en pratique courante comme test diagnostique. En revanche, l'utilisation de la technique de FISH à l'aide des sondes couvrant le gène MLL s'avère très intéressante pour dépister les cas positifs. Au sein des LAM, la $t(9;11)(p22;q23)$, responsable de la fusion MLLT3-MLL(AF9-MLL) est de loin la plus fréquente des translocations impliquant MLL (environ 50 % des cas). Elle peut être retrouvée à tout âge, mais préférentiellement dans les LAM de l'enfant (9 % des LAM contre 2 % chez l'adulte). (**Melnick A, Licht JD, 1999**).

3.2.2.5. Autres anomalies récurrentes dans les LAM

Outre les quatre catégories précédentes, d'autres anomalies récurrentes sont plus rarement décrites :

- les LAM avec $t(6;9)(p22;q34)$ et fusion DEK-NUP214 représentent environ 1 % des LAM. Ces LAM de mauvais pronostic, présentent dans la majorité des cas une basophilie médullaire ainsi qu'une dysmyélopoïèse importante.

- les LAM avec $inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)$ et fusion RPN1-EVI1 représentent 1 à 2 % des LAM. La fréquence de cette anomalie est particulièrement importante dans les LAM secondaires à un SMD ou à une LMC.

- une translocation cryptique récurrente, la $t(5;11)(q35;p15.5)$, responsable de la fusion NSD1-NUP98 a été rarement observée dans des LAM de l'enfant. Ces LAM présentent très souvent une délétion 5q et sont marquées par une évolution défavorable.

- les LAM avec t(8;16)(p11;p13) et fusion MYST3-CREBBP (MOZ-CBP), exceptionnelles (0,2 %), sont caractérisées par des blastes sujets au phénomène érythrophagocytose. (**Balgobind BV et al, 2009**).

3.2.3. Les anomalies cytogénétiques des LLC

Les LLC sont le plus souvent des gains ou des pertes de matériel génétique. En utilisant des méthodes sensibles comme l'hybridation *in situ*, des anomalies du caryotype sont retrouvées dans 50 à 80 % des cas (**Dohner H, Stilgenbauer S, Dohner K, Bentz M, Lichter P, 1999**) (**Juliusson G, Merup M, 1998**) :

3.2.3.1. Délétion 13q14 : c'est la plus fréquente (50 % des anomalies). L'hypothèse la plus probable est celle de la perte d'un gène suppresseur de tumeur dans la délétion (ou perte d'un allèle et mutation de l'autre). Le gène du rétinoblastome a d'abord été évoqué, mais sa responsabilité a été écartée. En outre, deux gènes candidats ont été récemment clonés, LEU1 et LEU2, mais aucune mutation n'a été trouvée dans ces gènes qui ne semblent donc pas impliqués. La délétion 13q14 est considérée comme de bon pronostic, mais une étude récente a montré qu'elle était associée à une plus grande évolutivité dans les formes précoces de la maladie. (**Starostik P, O'Brien S, Chung CY, Haidar M, Manshoui T, Kantarjian H et al, 1999**)

3.2.3.2. Délétion 11q22-23 : elle représente 13 à 19 % des anomalies et s'observe dans des LLC tumorales et de mauvais pronostic. Le gène *ATM* est localisé dans cette partie du chromosome et pourrait être impliqué dans la maladie. Cependant, malgré des travaux récents montrant des mutations de ce gène dans la LLC, ce phénomène n'est observé que dans un nombre marginal de cas (**Travade P, Tournilhac O et Dighiero G, 2000**)

3.2.3.3. Trisomie 12 : c'est l'anomalie le plus anciennement décrite, présente dans 20 % des cas où il existe des anomalies cytogénétiques. Pour certains, elle serait associée à une maladie plus agressive, avec une morphologie anormale des lymphocytes et l'expression de gènes des Ig non mutés. (**Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK, 1999**) Cette trisomie 12 résulte de la duplication d'un des deux chromosomes et la surexpression d'un gène pourrait contribuer à la leucémogénèse, peut-être le gène *MDM2* qui est surexprimé, mais en fait non muté. (**Travade P, Tournilhac O et Dighiero G, 2000**).

3.2.3.4. Délétion 6q : elle est retrouvée dans 5 % des cas et touche deux régions, 6q21q23 ou 6q25-q27. À l'heure actuelle, aucun gène candidat n'a été identifié dans ces régions. (**Travade P, Tournilhac O et Dighiero G, 2000**).

3.2.3.5. Mutation ou délétion de p53 sur le chromosome 17 : elle est retrouvée dans 15 % des LLC et signe toujours des formes graves. Cette mutation peut apparaître au cours de l'évolution de la maladie, particulièrement en cas de syndrome de Richter, conférant un avantage prolifératif aux cellules mutées qui deviennent résistantes aux traitements antimitotiques. (**Travade P, Tournilhac O et Dighiero G, 2000**).

+

*Partie Patients
et méthodes*

1. patients et méthodes

1.1. Recrutement des malades

Cette étude épidémiologique concerne sur 91 patients (de sexe masculin et féminin) diagnostiqués et pris en charge à l'hôpital militaire régional universitaire Benbaatouche Abdel Ali de Constantine (HMRUC).

1.2. Recueils des données

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

1.3. Population d'étude

La compilation des données sur dossiers nous a permis d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion :

➤ Critères d'inclusion

Tout patient atteint de leucémie, admis au service d'hématologie et dont le diagnostic a été confirmé par une étude biologique, la population étudiée est représentée par les malades âgés de plus de 18 ans.

➤ Critères d'exclusion

Tout dossier incomplet

1.4. Méthodes statistique

La saisie et l'analyse des données ont été réalisées à l'aide des logiciels « Microsoft Office Excel 2013 » pour Windows version 8.1 N et « IBM SPSS ».

1.5. Analyses hématologiques

L'hémogramme est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant de type EDTA. (**Tableau 1 et 2 des annexes**).

Le myélogramme ou la ponction-aspiration est la technique de choix pour évaluer la cellularité globale de la moelle osseuse rouge, pour réaliser une analyse cytologique des cellules médullaires, et en apprécier ainsi la répartition des différentes lignées hématopoïétiques et la maturation cellulaire au sein de chaque lignée.

Chez l'adulte on ponctionne à l'aide d'un trocart le manubrium sternal, l'épine iliaque antérosupérieure ou de préférence postérosupérieure, l'os y étant moins résistant.

1.4.4. Analyse cytogénétique

L'extraction de l'ADN (technique au NaCl) : les leucocytes sont séparés du sang total par lyse hypotonique et traités ensuite par un détergent (SDS) et une protéinase K. L'ADN nucléaire est libéré dans le milieu et les protéines qui lui sont associés sont digérés et éliminées par précipitation au NaCl. La pelote d'ADN est formée dans le surnageant par précipitation avec l'éthanol.

1.4.5. Réalisation du frottis sanguin

Un frottis sanguin est l'observation au microscope d'une goutte de sang étalée sur une lame de verre afin d'examiner les cellules sanguines. Cette analyse est réalisée classiquement chez un sujet à jeun ; cette précaution n'est pas toujours nécessaire.

Le prélèvement peut être effectué sur du sang capillaire ou sur du sang veineux recueilli sur EDTA (éthylène diamine tétra acétique). Dès que la prise de sang est terminée, il faut homogénéiser le prélèvement par des mouvements de retournement doux pour éviter l'apparition de caillot. Une agitation forte provoque l'hémolyse.

Une petite goutte de sang est déposée de deux millimètres de diamètre environ à un centimètre à l'une des extrémités d'une lame propre posée horizontalement sur un plan dur. Puis, on place le bord de la lame rodée ou de la lamelle sur la lame et on fait glisser celle-ci jusqu'à ce qu'elle entre au contact avec la goutte, en maintenant un angle de 45°

L'étalement est réalisé à partir du sang frais (prélèvement de moins de 3 heures) prélevé sur EDTA ou, plus rarement, directement par prélèvement capillaire.

Les lames doivent être en verre, dégraissées, à bords rodés à 45°, à pans coupés.

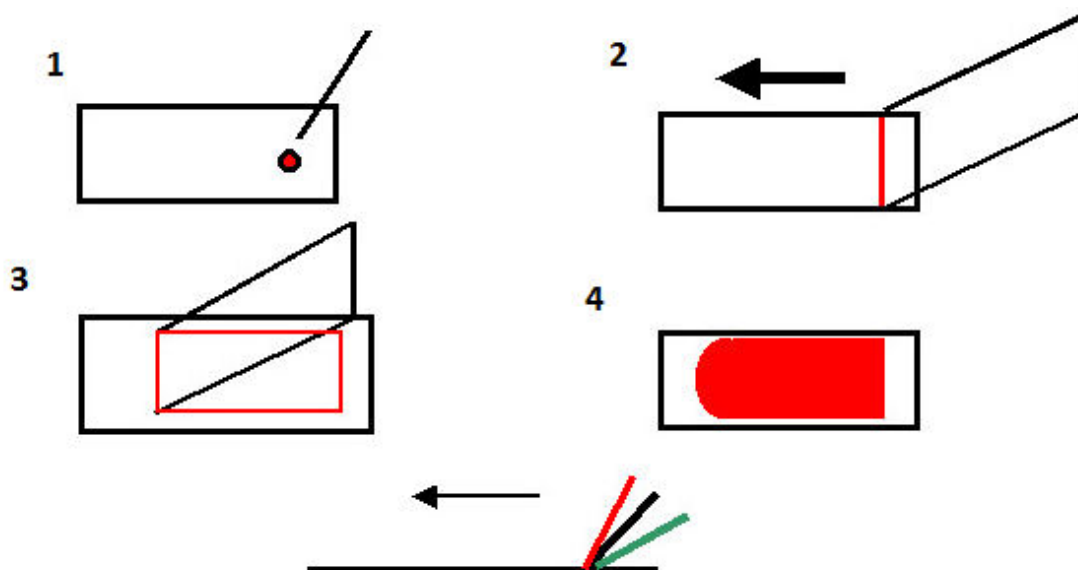


figure 1 : technique d'étalement d'un frottis sanguin.

1.4.6. Coloration au May-Grünwald Giemsa (MGG)

Après que la lame sèche bien à l'air libre, on la dépose sur un portoir et elle couvrir bien avec la solution May- Grünwald pendant 3 minutes.

Entre temps on prépare la solution diluée de Giemsa avec un tampon ou bien tous simplement avec l'eau de robinet (1 volume de Giemsa + 3 volume tampon) ; puis recouvrir la lame avec la solution diluée (après rinçage avec l'eau de robinet) et laisser agir pendant 10 minutes et on rince.

2. Résultats

2.1. Etude épidémiologique

2.1.1. La fréquence

Au cours de cette étude, nous avons colligé 91 cas. La LLC est au premier rang 37 cas (41%), suivi par la LAM 31 cas (34%), puis par la LMC 11 cas (12%) et enfin la LAL 10 cas (11%) (**Figure 2**).

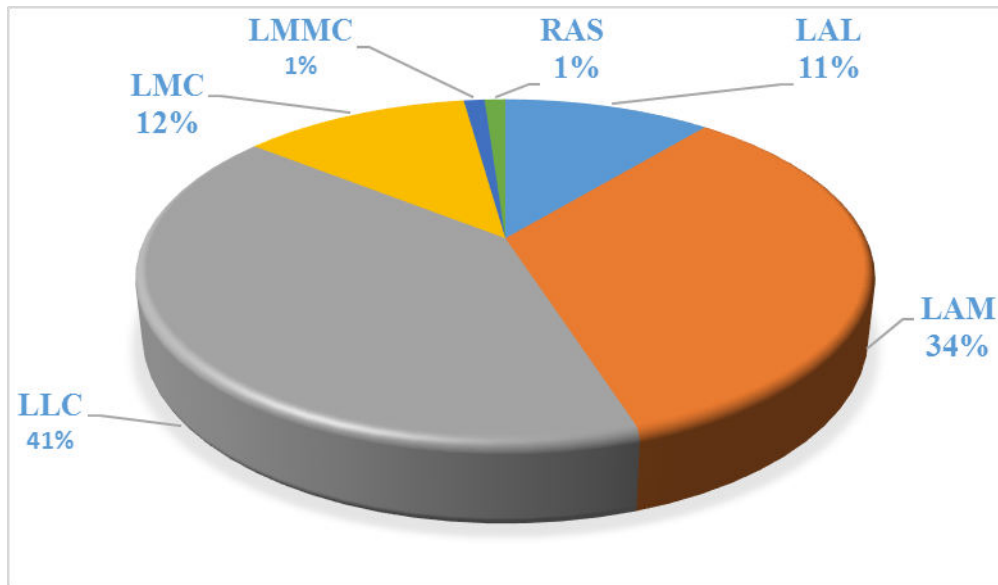


Figure 2 : représentation du pourcentage selon le type leucémique diagnostiqué.

2.1.2. Répartition selon l'âge

La moyenne d'âge des patients est de **65.80 ans** avec des extrêmes allant de 18 ans à 88 ans avec une prédominance des cas dont la tranche d'âge est entre **71 à 88 ans**.

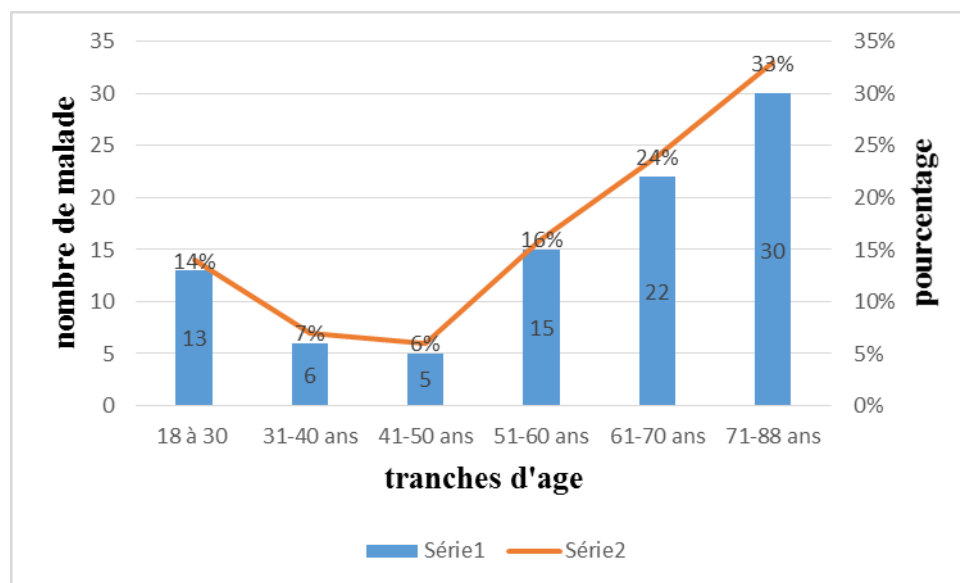


Figure 3 : répartition des leucémies en fonction de l'âge.

2.1.3. Répartition selon le sexe

Dans cet effectif, 64 patients de sexe masculin (70%) 27 sont de sexe féminin (30%) avec

un sex-ratio H/M de 2.37

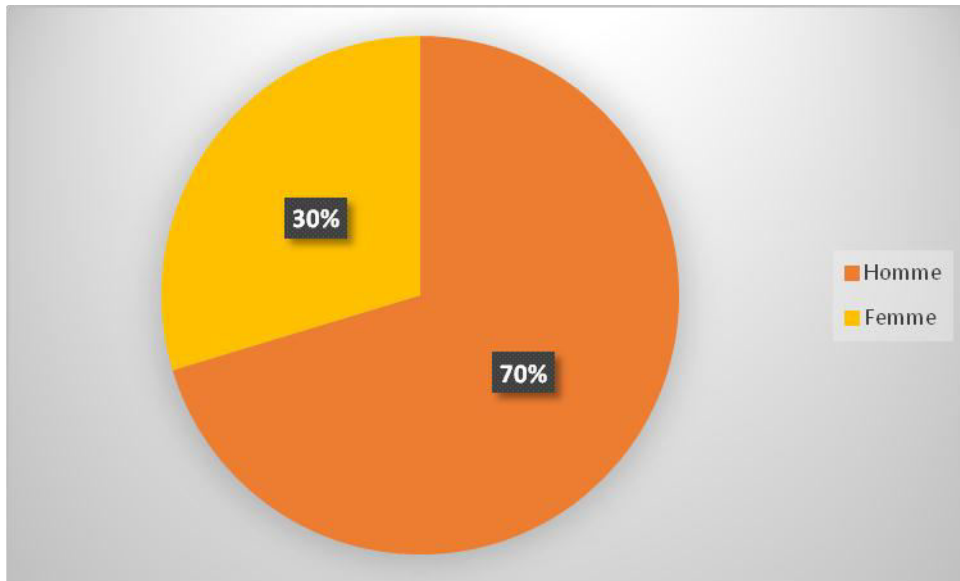


Figure 4 : répartition des leucémies en fonction du sexe.

2.1.4. Répartition selon l'origine géographique

La majorité des patients résident dans la région Est du pays, la ville de Constantine est majoritaire avec 16 cas, suivie par la ville Skikda avec 12 cas, la ville Guelma 9 cas et 8 cas pour la ville de Tébessa.

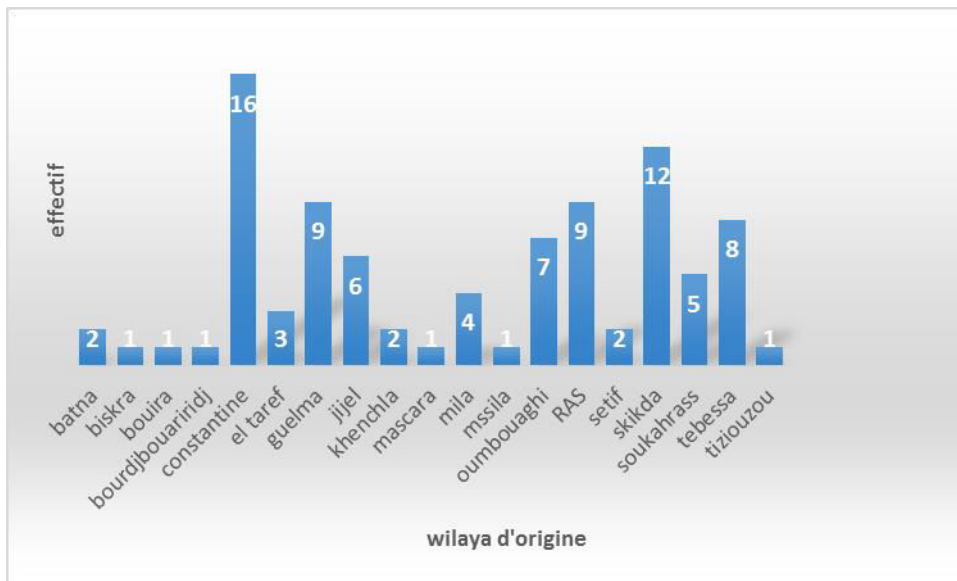


Figure 5 : répartition des patients en fonction de leur origine géographique.

2.1.5. Etude statistique des leucémies selon leur classification

2.1.5.1. Leucémies aiguës (LA)

Tableau 1 : les différents types de leucémies aiguës (LA).

| | Nombre de patients | Pourcentage |
|------------|--------------------|---------------|
| LAM | 31 | 75.60% |
| LAL | 10 | 24.40% |

Les données enregistrées dans le tableau ci-dessus indiquent que la LAM prédomine avec 75,60 % tandis que la LAL n'est que 24.40 %.

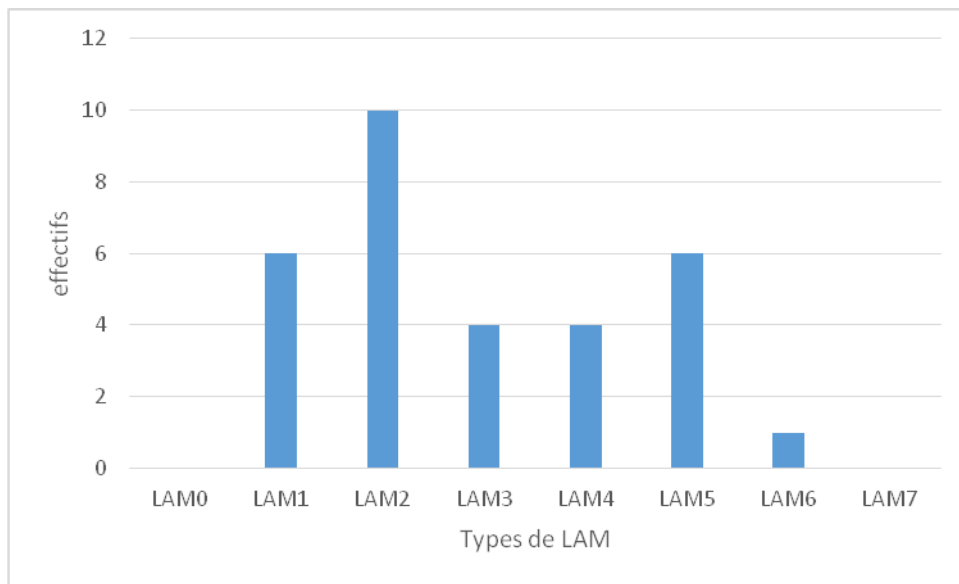


Figure 6 : représentation des effectifs de la LAM selon la classification FAB.

Au sein de la LAM une prédominance de la LAM2 (soit 10 cas), suivie par la LAM1 et LAM5 (6 cas chacune) ensuite la LAM3 et la LAM 4 (4 cas chacune) et enfin la LAM6 avec un seul patient.

Pour la LAL, 7 patients avaient la LAL-B et 3 seulement avaient la LAL- T.

Tableau 2 : répartition des patients selon les sous types de LAL.

| sous type de LAL | effectif | pourcentage |
|------------------|----------|-------------|
| LAL-B | 7 | 70% |
| LAL-T | 3 | 30% |

2.1.5.2. La leucémie lymphoïde chronique

Dans notre échantillon, 36 patients ont été diagnostiqués pour une LLC et répartis comme

suit :

- ✚ LLC stade A : 4 patients.
- ✚ LLC stade B : 11 patients.
- ✚ LLC stade C : 21 patients.

2.1.6. Sex-ratio

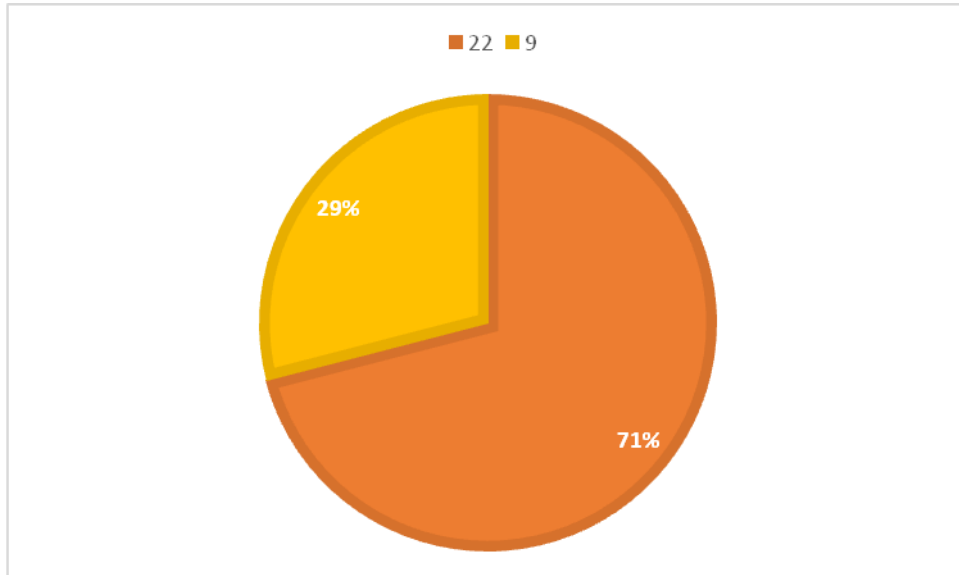


Figure 7 : répartition des LAM selon le sexe.

La figure 9 indique que la LAM est une prédominante dans le sexe masculin.

Le sex-ratio est de 2 :1 et la moyenne d'âge est de 55.16 (**figure I annexes**).

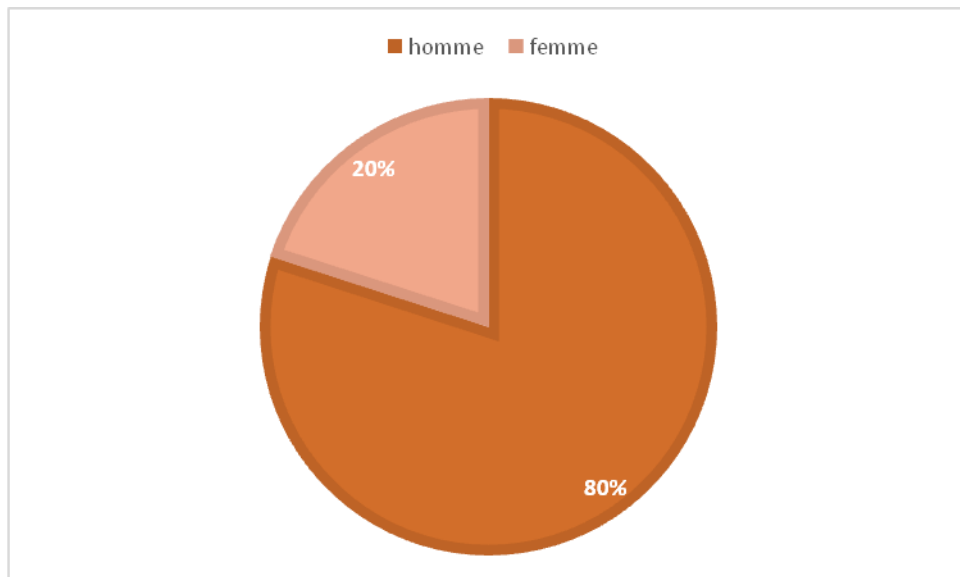


Figure 8 : répartition des LAL selon le sexe.

- ✚ En ce qui concerne la LAL (**figure I annexe**), **04** patients sont de sexe masculin et une seule patiente, avec un sex-ratio 4 :1. L'âge moyen de la population étudiée est de 45.2 ans.

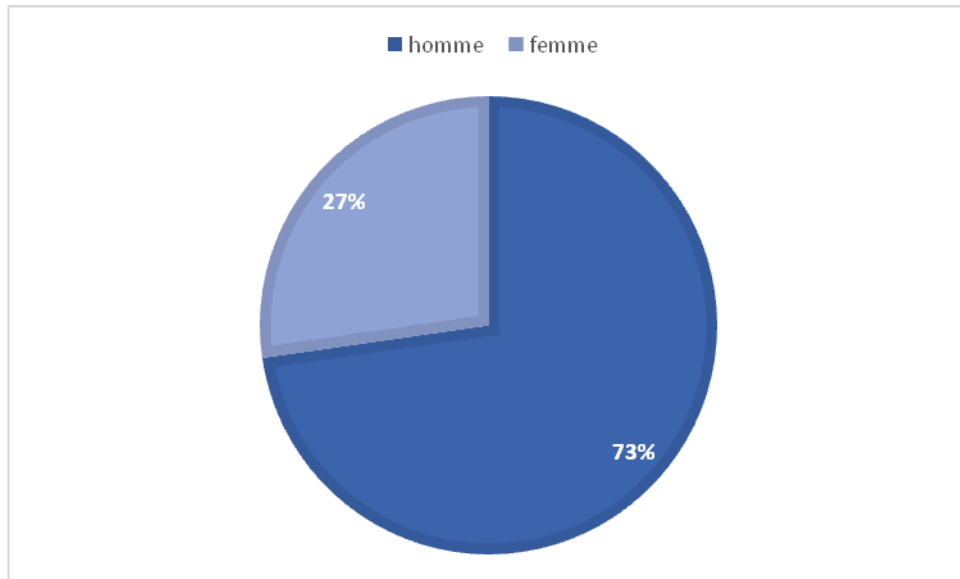


Figure 9 : répartition des LMC selon le sexe.

La répartition des LMC selon le sexe indique une prédominance masculine, représentant 73% des patients atteints de LMC (sex-ratio : 2 :1) ; avec un âge moyen de 51 ans (**figure I annexes**).

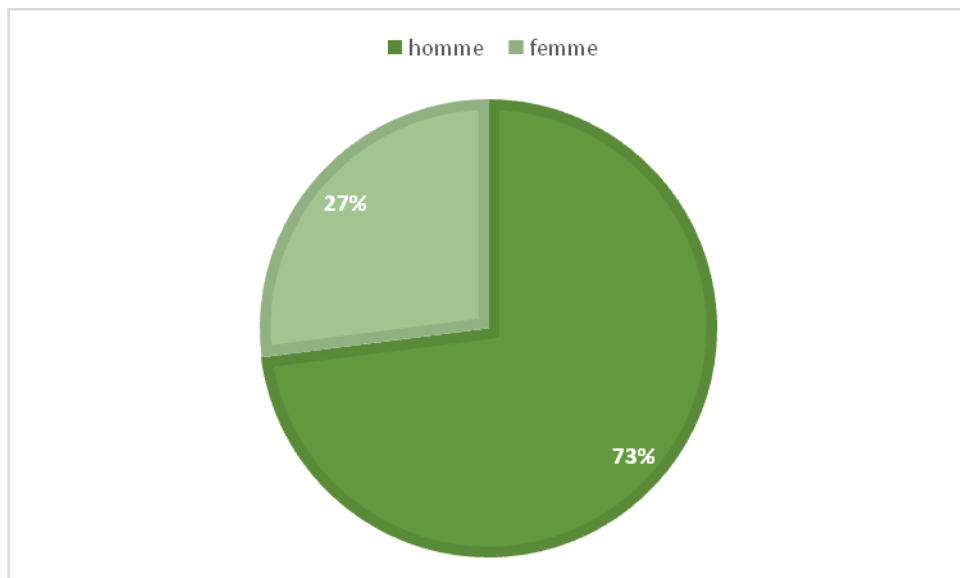


Figure 10 : répartition des LLC selon le sexe.

Pour LLC, nous avons colligé sur ces 03 mois d'étude 37 cas de LLC, dont 41% de tous les différents types de leucémies. Une prédominance masculine est significative (73%) avec un sex-ratio de 2 :1.

La répartition selon l'âge des patients atteints de LLC, objective une atteinte essentiellement des sujets âgés. L'âge moyen est de 69.76 ans (**figure I annexe**) avec des extrêmes d'âges de 21 et 88 ans.

2.2. Etude clinique

2.2.1. Antécédents

Dans cette étude, 34 patients, (soit 26%), n'ont aucun antécédent pathologique ni chirurgical, suivis de 16 patients (12%) hypertendus, puis par 13 cas (10%) diabétique (le diabète type 1) et enfin 7 patients (5%) de diabète non insulino-dépendant (diabète type 2).

Pour le reste des patients, les antécédents sont indiqués dans le (tableau 3 annexe).

2.2.2. Habitudes toxiques

Notre étude note, que 90.1% n'ont aucune habitude toxique, 2.2% des patients sont des fumeurs, tabagiques et alcooliques et sont exposés aux produits toxiques.

| Habitude toxique | Effectif | Pourcentage |
|---------------------------------------------------|----------|-------------|
| RAS | 82 | 90.1% |
| Tabac | 7 | 7.7% |
| Tabac + alcool + exposition aux produits toxiques | 2 | 2.2% |

Tableau 3 : effectifs et pourcentages des patients et leurs habitudes toxiques.

2.2.3. Syndrome anémique

Quel que soit le type de leucémie diagnostiquée, 47 patients présentent un syndrome anémique se traduisant par une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie...etc. ; par contre rien n'a été signalé pour 4 cas. Le reste des patients ne présentaient pas ce syndrome.

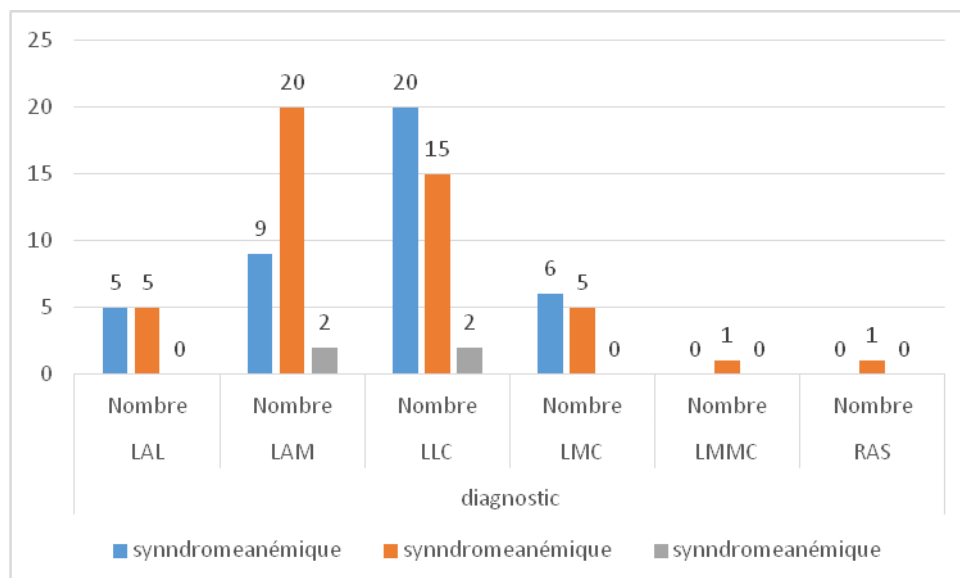


Figure 11 : répartition des patients selon la présence ou l'absence du syndrome anémique.

2.2.4. Syndrome tumorale

Le syndrome tumoral se manifeste surtout chez les patients ayant une LLC (33 cas), suivi par la LMC et la LAM 10 cas pour chacune et pour la LAL 6 cas.

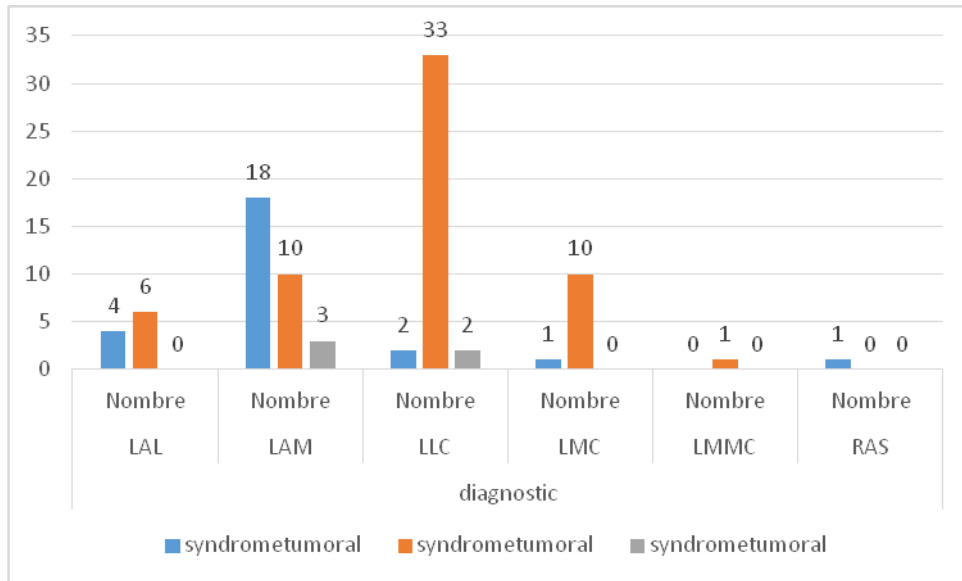


Figure 12 : répartition des patients selon la présence ou l’absence du syndrome tumoral.

2.2.5. Syndrome hémorragique

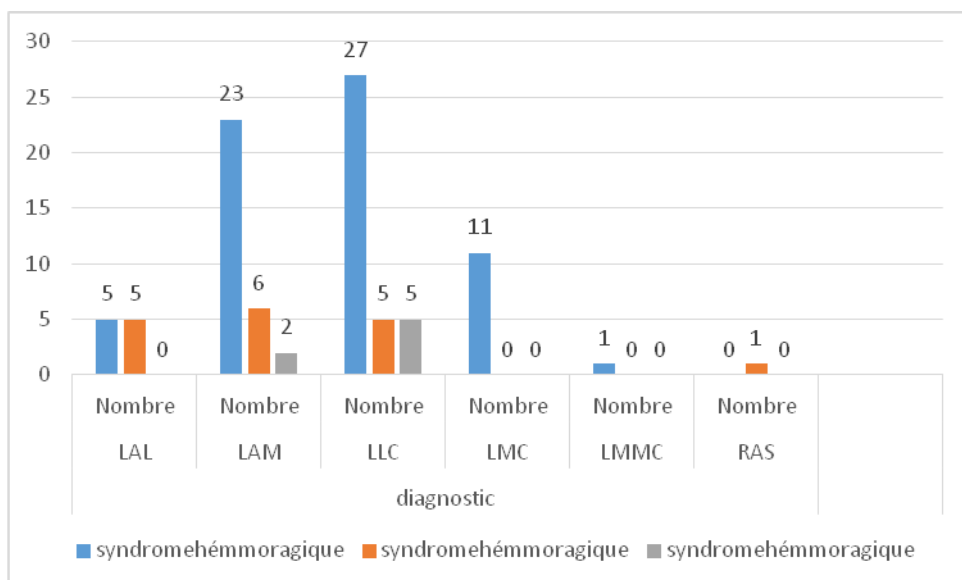


Figure 13 : répartition des patients présentant un syndrome hémorragique.

On constate que 73.6% de la population étudiée ne présente pas un syndrome hémorragique pour les quatre types de leucémies.

2.2.6. Syndrome infectieux

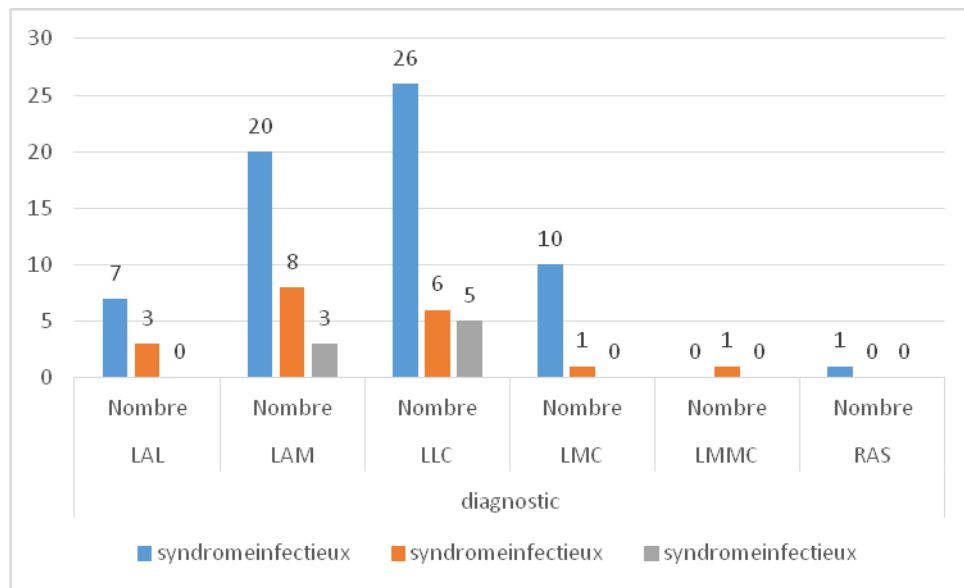


Figure 14 : représentation des patients selon la présence ou l’absence du syndrome infectieux.

Les données montrent que peu de patients avaient un syndrome infectieux (19 cas) dont 8 cas pour la LAM.

2.3. Etude biologique

2.3.1. FNS

La FNS a été étudiée à travers les trois axes suivants :

2.3.1.1. Taux des globules blancs (GB)

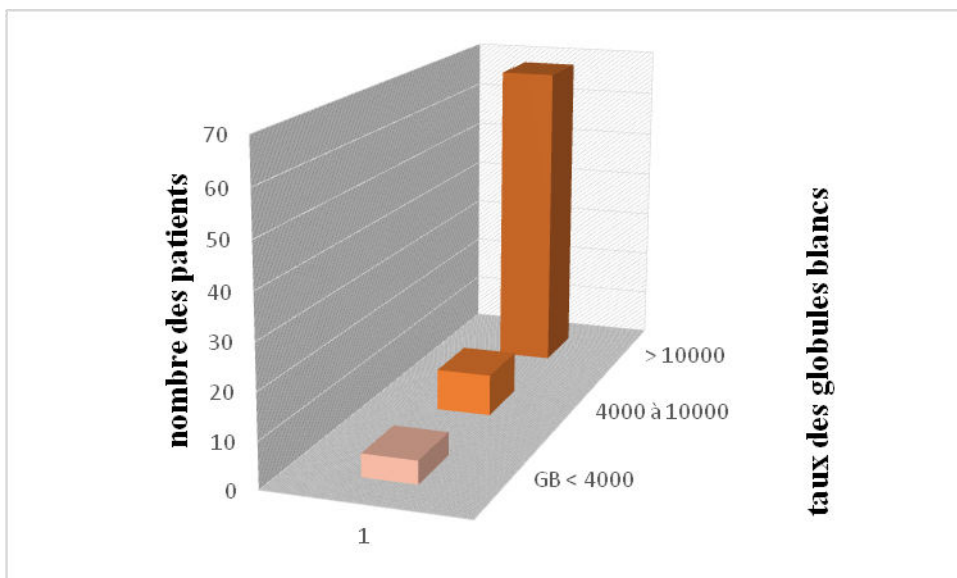


Figure 15 : répartition des patients selon le taux des globules blancs.

Une hyperleucocytose est observée chez 68 patients, dont 9 cas sont dans la fourchette physiologique (4000 à 10000 élément/mm³) et 05 cas ont une leucopénie (figure 15).

2.3.1.2. Taux des plaquettes

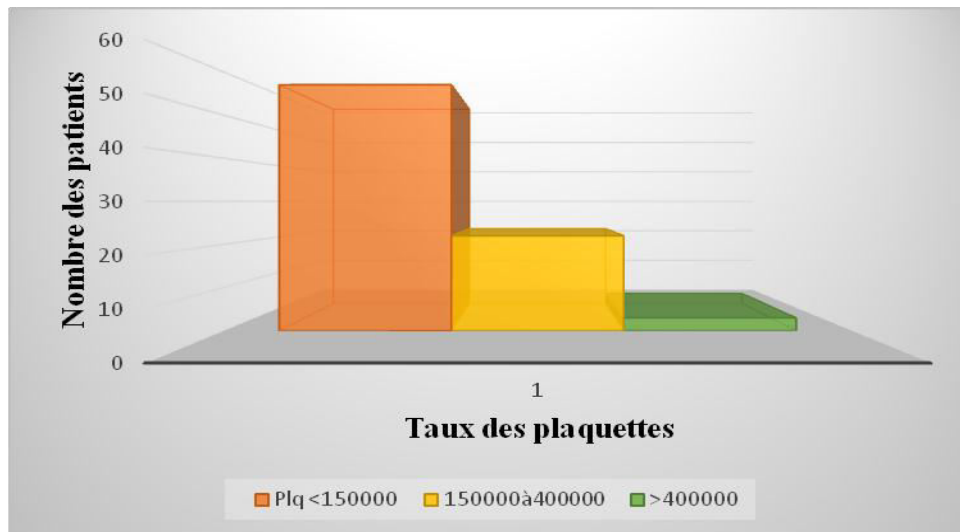


Figure 16 : répartition des patients vis-à-vis leur taux plaquettaires.

On observe que 57 cas manifestent une thrombopénie, 3 cas ont une thrombocytose et 22 cas un taux plaquettaire normal.

2.3.1.3. Concentration de l'hémoglobine (Hb)

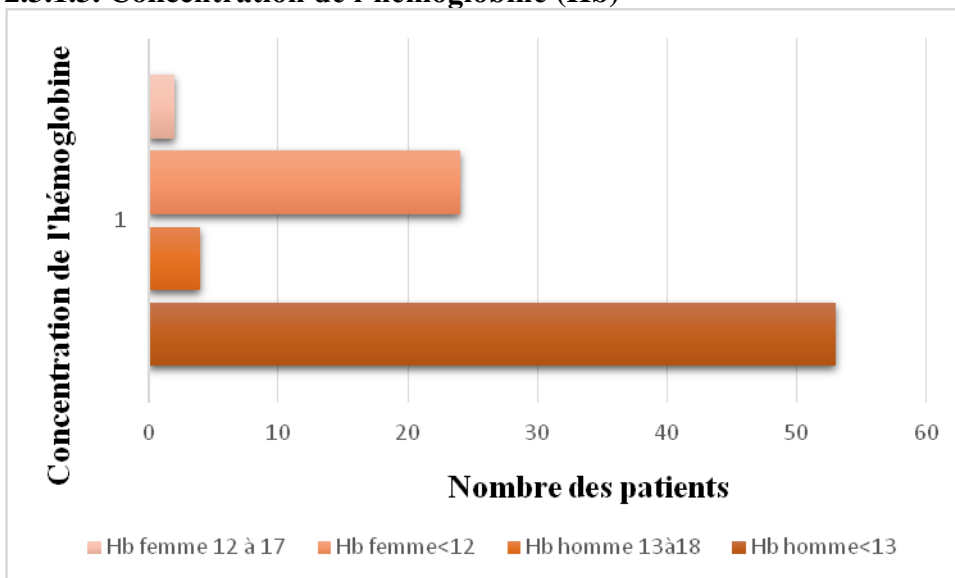


Figure 17 : répartition des patients selon le sexe et la concentration d'hémoglobine.

La majorité des patients chez les deux sexes manifestent une anémie (53 hommes et 24 femmes), seulement 6 patients de notre population d'étude ont une concentration d'hémoglobine adéquate (**Figure 17**).

2.3.2. Etude génétique 2.3.2.1. Extraction de l'ADN

Au cours de cette investigation, l'extraction de l'ADN s'est réalisée sur 03 malades et la manipulation a été pratiquée au niveau du laboratoire de biochimie au CHU Constantine.

3. Discussion

Dans notre étude, vu que la majorité des patients résident dans l'Est algérien, nos résultats ne peuvent pas être concluants pour le territoire national et restent donc spécifiques pour la région Est.

Selon (**French cooperative group on chronic lymphocytic leukemia, 1990**) LLC est la plus fréquente des leucémies dans les pays occidentaux quel que soit le sexe et la race ; dans notre étude épidémiologique la LLC (leucémie lymphoïde chronique) est aussi la plus représentative des leucémies chez les patients dont l'âge varie entre 18 et 88 ans avec un pourcentage de 41%.

Les données analysées montrent que la LAM (leucémie aigüe myéloïde) est de 34% de toutes les leucémies et une présence est de 75.60% au sein des LA (leucémie aigüe). Nos résultats se rapprochent de la bibliographie car selon (**Belot A et al, 2008**), la LAM représente 80% des LA de l'adulte.

En revanche, les résultats indiquent que la LAM touche les patients plus précocement avec un âge moyen de 55.16 ans, alors que (**Belot A et al, 2008**) publient que l'âge médian au diagnostic est de 68 ans et la répartition selon le sexe reste à prédominance masculine d'après (**Huguet F et Récher C, 2012**)

En ce qui concerne, la LMC le taux est de 12% et un âge moyen de 51 ans. Ces deux critères restent aux alentours de l'épidémiologie de LMC

Enfin pour la LAL, elle est la moins fréquente de l'ensemble des leucémies (11%) et représente 24.40% des LA.

Les analyses génétiques (comme la PCR) n'ont pas été réalisées suite à l'absence des réactifs.

La quasi-totalité des patients présentaient une hyperleucocytose (< 10000 éléments/mm³) lors du premier diagnostic biologique (FNS), nos résultats convergent avec les citations bibliographiques (**Genet P et Sutton L, 2006**).

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

4. Conclusion

A travers cette étude, il semble que l'incidence des leucémies est en croissance significative ces dernières années et touche une population plus jeune comparée aux études européennes.

Cela incite à développer des stratégies de prises en charges adaptées à notre contexte algérien et en se basant beaucoup plus sur la cytogénétique, la biologie moléculaire et la FISH, pour mieux comprendre et traiter ces hémopathies au pronostic souvent péjoratif.

L'élaboration des registres nationaux peut donner des idées plus claires sur les données épidémiologiques des différentes leucémies ou encore des différentes hémopathies (incidence et prévalence).

La sensibilisation des professionnels de la santé ainsi qu'une sensibilisation à plus large échelle de la population générale peut réduire les délais de prise en charge et améliorer indirectement le pronostic de ces pathologies.

Annexe

Fiche d'exploitation

Nom :

Prénom :

Age :

Profession :

Origine :

Statut matrimonial :

Nombre d'enfants :

Antécédents :

Habitudes toxiques :

Diagnostic :

Année :

Examen clinique initial : Etat général : Bon moyen altéré Score OMS :

Syndrome anémique :

Syndrome tumoral :

Syndrome hémorragique :

Syndrome infectieux :

Autres :

Examens complémentaires :

FNS : GB=

Hb=

PLQ =

FS :

Myélogramme :

Biopsie/siège :

Autres :

Examen de certitude :

Traitement :

Evolution :

Tableau 1 : valeurs normales du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine en fonction de l'âge et du sexe.

| Age/ sexe | Globules rouges ($10^6/\text{mm}^3$) | Taux d'hémoglobine (g/dl) |
|------------|-------------------------------------------|------------------------------|
| Homme | 4.5 à 6.2 | 13 à 18 |
| Femme | 4 à 5.4 | 12 à 17 |
| Enfant | 3.6 à 5 | 12 à 16 |
| Nouveau-né | 5 à 6 | 14 à 20 |

Tableau 2 : valeurs normales de la formule sanguine et des plaquettes.

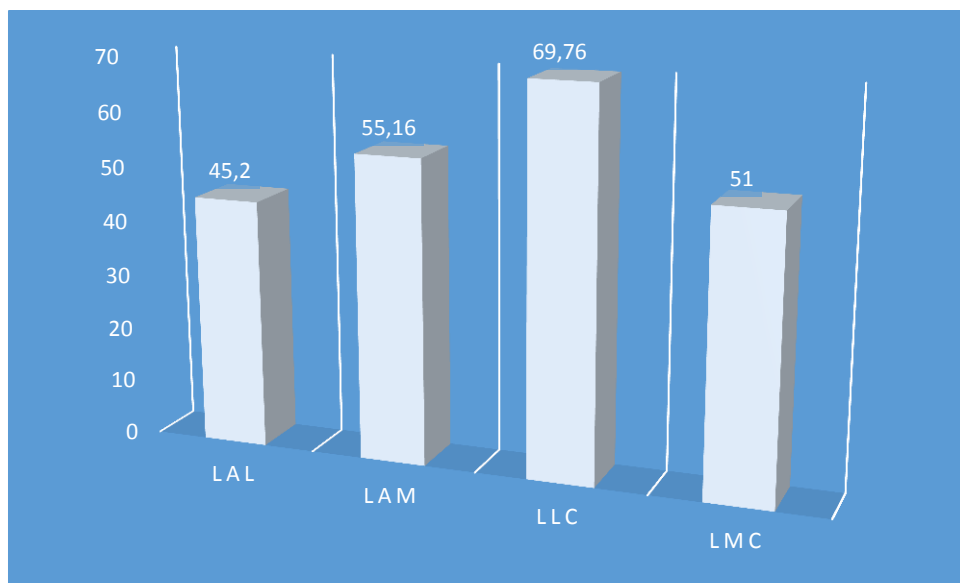
| CELLULES | VALEURS |
|--------------|-----------------------------------------------------------|
| LEUCOCYTES | 4-10 $10^9/\text{L}$ ou 4000 à 10000/ mm^3 |
| NEUTROPHYLES | 2.5-7.5 $10^9/\text{L}$ ou 2500 à 7500/ mm^3 |
| EOSINOPHYLES | 0.1-0.5 $10^9/\text{L}$ ou 100 à 500/ mm^3 |
| BASOPHYLES | 0-0.150 $10^9/\text{L}$ ou 0 à 150/ mm^3 |
| LYMPHOCYTES | 1.5-4 $10^9/\text{L}$ ou 1500 à 4000/ mm^3 |
| MONOCYTES | 0.4-1.0 $10^9/\text{L}$ ou 400 à 1000/ mm^3 |
| PLAQUETTES | 150-400 $10^9/\text{L}$ ou 150000 à 400000/ mm^3 |

Tableau 3 : nombre et antécédents personnels des malades .

| Maladie | Nombre de malade |
|-------------------------------------|------------------|
| DNID | 7 |
| HYPOTHYROIDIE | 1 |
| ulcère de l'estomac | 1 |
| angine à répétition | 1 |
| amygdalectomie | 2 |
| spondylodiscite brucellienne | 1 |

| | |
|--------------------------------------------|----|
| HTA | 16 |
| RAS | 34 |
| Anémie ferriprive, hémolytique | 3 |
| lipomes multiples | 1 |
| tuberculose ganglionnaire | 1 |
| troubles psychiatrique | 1 |
| HBP | 6 |
| hernie | 3 |
| parkinson | 1 |
| carcinome papillaire cervical | 1 |
| zona | 2 |
| LLC traité | 3 |
| diabète 1 | 13 |
| hémorragie interne | 1 |
| cholécystectomie | 3 |
| salpengectomie | 1 |
| LMC | 2 |
| hépatite B | 1 |
| thrombocytémie | 1 |
| cardiopathie | 3 |
| appendicectomie | 2 |
| PTI réfractaire | 1 |
| splénectomie | 1 |
| consanguinité 2^{ème} degré | 1 |
| rétrécissement mitral | 1 |
| LAM | 1 |
| hyperthyroïdie | 2 |
| Néo rectal | 1 |
| bicytopénie | 1 |
| diverticulose colique | 1 |
| anxiété | 1 |
| polyarthrite rhumatoïde | 1 |
| fissure anale | 1 |

| | |
|------------------------------|---|
| goutte | 1 |
| maladie hémorroïdaire | 1 |
| transfusion | 1 |
| FCF | 1 |
| LMNH | 2 |
| pancytopénie | 1 |
| dyslipidémie | 1 |



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin* 2016 ; 74(5) : 509-10 doi:10.1684/abc.2016.1150.

Ansafi V, Buzyn A, Le Noir S. NOTCH1/FBXW7 mutations identifies a larg subgroup with favorable outcome in adult T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) : a Group for Recherche on Adulte Acute Lymphoblastic Leukemia (GRAALL) study. *Blood* 2009 ;113 :3918-24.

Bernstein L, Newton PK, Rosj R. Epidemiology of hairy cell leukemia in Los Angeles Country. *Cancer Res* 1990;50: 3605-3609.

Binet JL, Auquier A, Dighiero G, Chastang C, Piguet H, Goasguen J, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48:198–206.

Boulwood J. Ataxia telangiect asiagene mutations in leukaemia and lymphoma. *J Clin Pathol*2001; 54: 512-516.

Bouroncle BA, Wiseman BK, Doan CA. Leukemic reticuloendotheliosis. *Blood* 1958 ; 13 : 609-630.

Buccheri V., Matutes E., Dyer MJ., Catovski D., Lineage commitment in biphenotypic acute leukemia, *Leuk.* 6 (1993) 919-927.

Casado LF, Mouleon P, Villarrubia B, Toledo MC, MartinezFrejo MC. Familial hairy cell leukemia: a HLA-linked disease or farmers-linked disease? *Haematologica* 1998;83: 751-752.

Caligaris-Cappio F, Hamblin TJ. B-cell chronic lymphocytic leukemia: a bird of a different feather. *J Clin Oncol*1999;17:399-408.

Cazin B, Delmer A, Cymbalista F, Leblond V, Letestu R, Levy V, et al. Leucémie lymphoïde chronique. *EMC - Hématologie* 2013;8(3):1-15 [Article 13-013-B-20].

Clavel J, Mandereau L, Cordier S, Le Goaster C, Hémon D, Conso F et al. Hairy cell leukaemia, occupation, and smoking. *Br J Haematol* 1995 ; 91 : 154-161.

Chomienne C, Ballerini P, Balitrand N, et al. All-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia.II. In vitro studies: structure-fonction relationship. *Blood* 1990;76:1710-7.

Cordonnier N, Fontaine JJ. Cours d'histologie générale. Hématologie. Polycopié de l'unité d'anatomie pathologique de l'ENVA 2001, 73p.

DeiningerMW, Bose S, Gora-TyborJ, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res*1998;58:421-5.

DeVita, V.T., Jr. and Canellos, G.P. (1999) The lymphomas. *Semin Hematol*, 36,84-94.

Dighiero G, Binet JL. Chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Cell Ther* 1996 ; 38 (suppl) : S41-S61.

Dohner H, Stilgenbauer S, Dohner K, Bentz M, Lichter P. Chromosome aberrations in B-cell chronic lymphocytic leukemia: reassessment based on molecular cytogenetic analysis. *J Mol Med* 1999 ; 77 : 266-281.

Drexler H.G., Thiel E, Ludwig W.D., Acute myeloid leukemias expressing lymphoid-associated antigens : diagnostic incidence and prognostic significance, *Leuk.* 1993 Apr ; 7(4):489-98.

Duployer N, Preudhomme C. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - AVRIL 2015 - N°471, 51-64.

Duployez N, Nibourel O, Marceau-Renaut A, et al. Minimal residual disease monitoring in t(8;21) acute myeloid leukemia based on RUNX1RUNX1T1 fusion quantification on genomic DNA. *Am J Hematol* 2014;89:610-5.

Farnault L, Boudjarane J, Baccini V, Costello R. Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *EMC-Hématologie* 2015 ;10(1) :1-14 [Article 13-018-G-40].

Fondation ARC pour la recherche sur le cancer .2013. Les leucémies de l'adulte. Centr'Imprim 36100 Issoudun. Disponible sur le site www.fondation-arc.org . Page 8, 9, 10,12.

Genet P, Sutton L. L'externe de l'hématologie . chapitre 1.Leucémies lymphoïdes chroniques. 2006. La revue du praticien .56. 439 page. 439.440.441.442.

Genevieve F, Galois AC, Mercier-Bataille D, et al. Revue microscopique du frottis sanguine : Propositions du Groupe francophone d'hématologie cellulaire (GFHC). *Feuil Biol* 2014;317:7-16..
Imbert M, Wagner-Ballon O. REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES : Place du biologiste dans la prise en charge des leucémies aiguës : de l'hémogramme à la classification OMS - AVRIL 2015 - N°471//83.

Gluzman DF, Sklyarenko LM, Nadgornaya VA, Zavelevich MP. Mature B-cell neoplasms in Chernobyl clean-up workers of 1986/1987: summary of cytomorphological and immunocytochemical study in 25yearsafterChernobylaccident.*ExpOncol*2011;33:47-51.

Gonon-Demoulian R, Goldman J, Nicolini F. Historique de la leucémie myéloïde chronique : un paradigme de traitement du cancer. *Bull Cancer* 2014 ; 101 : 56-67.doi : 10.1684/bdc.2013.1876.

Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 2003;349:1451-64.

Hamblin TJ, Davis Z, Gardiner A, Oscier DG, Stevenson FK. Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999 ; 94 : 1848-1854.

Hanahan, D. and Weinberg, R.A. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100, 57-70.

Hehlmann R, Hocchous A, Baccarani M, on behalf of the European LeukemiaNet. *Lancet* 2007;370:342–50.

Hantschel O, Superti-Furga G. Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:33-44.

Huguet F, Récher C. Leucémies aiguës de l'adulte. EMC- Traité de Médecine Akos 2012 ;7(3) :1-9 [Article 4-0100].

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organisation Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.

Jain NC. Essentials of veterinary hematology 1993. 1st edition. Blackwell scientific publications, 417p.

Jourdan E, Boissel N, Chevret S, et al. Prospective evaluation of gene mutations and minimal residual disease in patients with core binding factor acute myeloid leukemia. *Blood* 2013;121:2213-23.

Juliusson G, Merup M. Cytogenetics in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 1998 ; 25 : 19-26.

Kelly LM, Gilliland DG, Genetics of myeloid leukemias. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2002 ; 3 :179-98.

Killick S., Matures E., Powles R.L., Hamblin M, Swansbury J., Treleaven J.G., Zomas A., Atra A., Catovski D, Outcome of biphenotypic acute leukemia, *Haematol* 8 (1999) 699-706.

Laurent B. 14 décembre 2001. Mécanismes d'adhérence des leucocytes aux fibres synthétiques ; application à la filtration du sang. Thèse de doctorat en biomécanique, université paris 7denisdiderot. Ufr de physique.

Legrand O., Perrot J.Y., Simonon G., Baudard M., Cadiou M., Blanc C., Ramond S., Viguie E, Marie J.P., Zittoun R., Adult biphenotypic leukemia: an entity with poor prognosis which is related to unfavorable cyto- genetics and P-glycoprotein overexpression, *Br. J. Haematol.* 1 (1998) 147-155.

Leguay T., Mahon F.-X. Leucémie myéloïde chronique. EMC (Elsevier SAS, Paris), Hématologie, 13-011-B-10, 2005.

Linnet MS, Schubauer-Berigan MK, Weisenburger DD, Richardson DB, Landgren O, Blair A, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis. *Br J Haematol* 2007;139:672–86

Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia-Marco J, Houlikan A, Que TH et al. The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994;8:1640-1645.

Matutes E et al. *Leukemia* 1994 ;8(10) :1640-5. Moreau EL et al. *Am J Clin Pathol* 1997 ;108 :378.

Mauro FR, Mandelli F, Foa R, Coluzzi S, Ceretti R, Girelli G. Autoimmune haemolytic anemia in CLL - clinical, therapeutic and prognosis features of 52 cases. In : VIII international workshop on CLL (Paris1999). Abingdon : Darwin Medical Communications, 1999 : P097.

Meijerink JPP. Genetic rearrangements in relation to immunophenotype and outcome in T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2010;23:307-18.

Melnick A, Licht JD. Deconstructing a disease: RARA, Its fusion partners, and their roles in the pathogenesis of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1999;93:3167-215.

Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-84.

Merle-Béral H., Le Garff-Tavernier M. Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-L-10, 2008.

Nguyen-Khac F, Daudignon A, Eclache V, Lafage-Pochitaloff M, Lefebvre C, Luquet I, Penther D. Introduction pour la place de la cytogénétique dans la prise en charge des hémopathies malignes : Pane F, Frigeri F, Sindona M, Luciano L, Ferrara F, Cimino R, et al. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). *Blood* 1996;88:2410-4.

Pui C.H., Raimondi S.C., Head D.R., Schell MJ., Rivera G.K., Mirro J., Crist W.M., Behm EG., Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse, *Blood* 78 (1991) 1327-1337. 9-498.

Pui C-H, Relling MV, Downing JR, Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004 ;350 :1535-48.

Rea D, Cayuela JM. Leucémie myéloïde chronique. EMC - Hématologie 2014;9(4):1-12 [Article 13-011B-10].

Rabbitts, T.H. (1991) Translocations, master genes, and differences between the origins of acute and chronic leukemias. *Cell*, 67, 641-644.

Roberts KG, Morin RD, Zhang J, et al. Genetic alterations activating kinase and cytokine receptor signaling in high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Cell* 2012;22:153-66.

Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:295–302.

Rosenwald A, Wright G, Wiestner A, Chan WC, Connors JM, Campo E et al. The proliferation gene expression signature is a quantitative integrator of oncogenic events that predicts survival in mantle cell lymphoma. *Cancer Cell* 2003; 3: 185-197.

Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by Morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010;116:3724–34.

Sawyers, C.L., Denny, C.T. and Witte, O.N. (1991) Leukemia and the disruption of normal hematopoiesis. *Cell*, 64, 337-350.

Schalm OW, Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC. Schalm's veterinary hematology. 5th ed, 2000. Blackwell scientific editions, 1344p.

Smith BP. Large animal internal medicine, 4th ed, 2008. Mosby, 2112p.

Société Française d'Hématologie .mars 2009. Information patient Fiche d'information Association de patients Disponible sur le site : <http://www.leucemie-espoir.org>

Starostik P, O'Brien S, Chung CY, Haidar M, Manshoui T, Kantarjian H et al. The prognostic significance of 13q14 deletions in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 1999 ; 23 : 795-801.

Swerdlow SH., Campo E, Harris NL, et al., World Health Organization (WHO) tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyon IARC Press, 2008.

Thijssen S, Schuurhuis G, van Oostveen J, Ossenkoppele G. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. *Leukemia* 1999;13:1646-74.

Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A GRAALL study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:150-5.

Travade P, Tournilhac O et Dighiero G. Leucémie lymphoïde chronique. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie*, 13-013-B-20, 2000, 12 p.

Vardiman JW et al. *Blood* 2002 ;100 :2292.

Virchis AE, Mehta AB. Familial occurrence of hairy cell leukemia in a father and daughter: a case report. *Blood* 1997 ; 90 (suppl 1) : 303B. 98.

Abstract

Various of hématological malignancies can be the résultat of deregulation of the hematopoietic homeostasis, among them leukemias commonly known as blood cancer. Leukemia represent an heterogenous group of malignant transformation of neoplasia characterized by hematopoietic precursors (Blastes) with little differentiatin unable to complete their maturation.

The diagnosis of this diseases is made through the FAB classification based on cytological, hematological and biochemical criteria or by the OMS classification which introduced cytogenetic as another diagnostic tool.

In ovr work, we carried out an epidemiological study, including patients diagnosed at HMRUC level over a period of 6 years and 5 months (2010-May 2017) by means of a datta sheet containing epidemiological, clinical, therapeutic and evolutionary criteria.

On all the cases studied, LLC is the most frequent (41%) followed by LAM and LMC (34% et 12% respectively) and finally LAL (11%).

In conclusion our results remain to be compared with other works for other periodes and regions in order to generalize the percentage of leukemias for the entire Algerien population.

Résumé :

Diverses hémopathies malignes peuvent être dues à la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique. Parmi eux les leucémies, couramment dit cancer du sang. Les leucémies représentent un groupe hétérogène de transformation maligne des néoplasies caractérisés par des précurseurs hématopoïétiques (blastes) peu différenciés, incapables d'achever leur maturation.

Le diagnostic de ces maladies se fait par le biais de la classification FAB basée sur des critères cytologique, hématologique et biochimique ou bien par la classification OMS qui a introduit la cytogénétique comme une autre manche pour le diagnostic.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique comprenant les malades diagnostiqués au niveau du HMRUC sur une période de 6 ans et 5 mois (2010 – Mai 2017) au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif.

Sur la totalité des cas étudiés, LLC est la plus fréquente (41%) suivie par LAM et LMC (34% et 12 % respectivement) et enfin la LAL (11%).

En conclusion nos résultats restent à comparer avec d'autres travaux pour d'autres périodes et d'autres régions à fin de généraliser les pourcentages de leucémies pour toute la population algérienne.

الملخص

ترجع اسباب امراض الدم الخبيثة الى حدوث خلل في توازن تخليق خلايا الدم المختلفة ,ومن بينها نجد ما يعرف باللوكميما او سرطان الدم الخبيث, حيث تظهر اللوكيميا مجموعة غير متجانسة من التحولات الخبيثة , تتميز هذه الاورام بعدم قدرة السلانف المكونة للخلايا الدم على النضج ,تشخيص هذه الامراض من خلال معايير التصنيف FAB الذي يركز على معايير خلوية ,ودموية, وبيوكيميائية او عن طريق تصنيف المنظمة العالمية للصحة OMS التي ادخلت علم الوراثة الخلوية كمؤشر اخر للتشخيص,

قمنا خلال ها العمل بدراسة وبائية شملت المرضى الذين تم فحصهم على مستوى المستشفى العسكري الجهوي بقسنطينة خلال مدة قدرت بستة اعوام وخمسة اشهر (من 2010 الى غاية ماي 2017)وهذا عن طريق ملا بطاقة معلومات شملت كل من الاعراض الوبائية والسريرية والعلاجية وكذا التطورية

ومن خلال كل الحالات المدروسة وجدنا انا (ل ل م) ب 41% هي الاكثر شيوعا متنوعة ب (ل ح م) و (ل ح ل) ب 34% و 11% على التوالي واخيرا (ل م م) ب 12%

وفي الختام عند مقارنة نتائجنا مع اعمال اخرى لفترات ومناطق مختلفة يتسنى لنا ضبط النسب المؤية لمرض اللوكيميا لكل سكان الجزائر .

ETUDE ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE DES LEUCÉMIES

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Diverses hémopathies malignes peuvent être dues à la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique. Parmi eux les leucémies, couramment dit cancer du sang. Les leucémies représentent un groupe hétérogène de transformation maligne des néoplasies caractérisés par des précurseurs hématopoïétiques (blastes) peu différenciés, incapables d'achever leur maturation.

Le diagnostic de ces maladies se fait par le biais de la classification FAB basée sur des critères cytologique, hématologique et biochimique ou bien par la classification OMS qui a introduit la cytogénétique comme une autre manche pour le diagnostic.

Dans notre travail, nous avons réalisé une étude épidémiologique comprenant les malades diagnostiqués au niveau du HMRUC sur une période de 6 ans et 5 mois (2010 – Mai 2017) au moyen d'une fiche d'exploitation comprenant des critères d'ordre épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif.

Sur la totalité des cas étudiés, LLC est la plus fréquente (41%) suivie par LAM et LMC (34% et 12 % respectivement) et enfin la LAL (11%).

En conclusion nos résultats restent à comparer avec d'autres travaux pour d'autres périodes et d'autres régions à fin de généraliser les pourcentages de leucémies pour toute la population algérienne.

Mots clefs : Leucémies, épidémiologie, cytogénétique.

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Satta Dalila* Professeur UFM Constantine 1

Rapporteur : *Chettoum Azziz* Maître conférences A UFM Constantine 1

Examineur : *NOM Prénom rezghoune M^{ed} Larbi* docteur UFM Constantine 1

Date de soutenance : 04/07/2017