

Master Bio-46/01

Inscrit Sous le N°: 4688  
Date le: 14-09-10  
Code: 14-09-10



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD -TLEMEN-  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE, DE LA TERRE ET  
L'UNIVERS

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE

« Antibiotiques, Antifongiques : physico-chimie, synthèse et activité  
biologique »

**Mémoire**

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER**

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Option : Biochimie Appliquée

THÈME

**Approches épidémiologiques de la leucémie myéloïde chronique à  
Tlemcen**

Présenté par : **M<sup>r</sup> BENAOUA Abdennasser.**

Soutenu le : **15/07/2010**

Devant le jury :

Président : **Mme BOUCHERIT Z.** Maître de conférences

Examineur : **M<sup>r</sup> ABDELLAOUI A.** Maître assistant

Promoteur : **M<sup>me</sup> BENMANSOUR M.** Maître assistant



**Année universitaire : 2009 / 2010**

## Remerciements

*Tout d'abord, nous remercions dieu d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner, d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers.*

*Je remercie vivement **M<sup>me</sup> BENMANSOUR M**, assistante chargé de cours, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen. Pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ces précieux conseils, pour ces orientations et pour ces tous encouragements.*

*Je tiens à remercier profondément **M<sup>me</sup> BOUCHERIT.Z**, maître de conférences au département de Biologie, faculté des sciences, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant de présider ce jury.*

*J'exprime également mes sincères remerciements à **M<sup>r</sup> ABDELLAOUI. A**, assistant chargé de cours au département de Médecine, faculté de Médecine, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, d'avoir accepté d'examiner et discuter ce travail.*

*Je tiens à remercier tout le personnel du service d'hématologie clinique du CHU Tlemcen pour l'aide qui mon apporté pour la réalisation de cette étude et tous particulièrement Mme le Professeur Mesli. N.*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin. Merci*



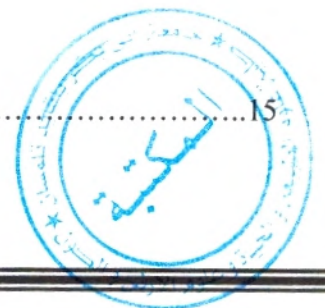
# SOMMAIRE

## \* SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCTION.....   | 1  |
| 2. LES HEMOPATHIES MALIGNES.....                             | 3  |
| 2.1. Définition.....   | 3  |
| 2.2. L'hématopoïèse.....                                     | 3  |
| 2.3. Classification .....                                    | 4  |
| 2.4. Les syndromes myéloprolifératifs .....                  | 5  |
| 2.5. Classification des syndromes myéloprolifératifs .....   | 5  |
| 2.5.1. La polyglobulie primitive .....                       | 6  |
| 2.5.2. Splénomégalie myéloïde.....                           | 6  |
| 2.5.3. La thrombocytémie essentielle.....                    | 6  |
| 3. La leucémie myéloïde chronique.....                       | 6  |
| 3.1. Epidémiologie .....                                     | 7  |
| 3.2. LMC et chromosome Philadelphie.....                     | 8  |
| 3.3. Oncogenèse induite par Bcr-Abl .....                    | 9  |
| 3.4. Traitements de la leucémie myéloïde chronique.....      | 11 |
| 3.4.1. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques ..... | 11 |
| 3.4.2. L'interféron-alpha .....                              | 11 |
| 3.4.3. L'hydroxyurée (Hydrea®).....                          | 12 |
| 3.4.4. Le busulfan (Myleran®).....                           | 12 |
| 3.4.5. L'imatinib (Glivec®) .....                            | 12 |
| 4. Objectif de travail .....                                 | 14 |

## \* MATERIEL ET METHODES

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 1. Population étudiée..... | 15 |
|----------------------------|----|



|   |    |
|---|----|
| 2. Etude épidémiologique .....  | 15 |
| 2.1 Type de l'étude.....  | 15 |
| 2.2 Période d'étude .....   | 15 |
| 2.3 Lieu de l'étude .....   | 15 |
| 2.4 Population d'étude.....   | 15 |
| 2.4.1 Critères d'inclusion .....  | 15 |
| 2.4.2 Critères de non inclusion .....   | 16 |
| 3. Paramètres d'étude .....   | 16 |
| 4. Analyses statistiques .....  | 16 |
| <b>* RESULTATS ET INTERPRETATION</b>  |    |
| 1. Incidence .....  | 18 |
| 2. Répartition selon les caractéristiques des patients .....  | 19 |
| 2.1 Sexe .....  | 19 |
| 2.2 Âge.....  | 20 |
| 2.3 Répartition géographique .....  | 21 |
| 2.4 Profession .....  | 22 |
| 3. Signes cliniques .....   | 22 |
| 3.1 Antécédents .....   | 22 |
| 3.2 Splénomégalie, hépatomégalie .....  | 22 |
| 4. Caractéristiques biologiques .....   | 23 |
| 4.1 Détermination du taux des globules blancs chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins..... | 23 |
| 4.2 Détermination du taux des globules rouges chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins..... | 24 |
| 4.3 Détermination du taux des plaquettes chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins .....     | 25 |
| 4.4 Détermination du transcrit BCR/ABL chez les patients atteints de LMC.....                           | 26 |
| 5. Traitement .....   | 26 |
| • DISCUSSION.....   | 27 |
| • CONCLUSION.....   | 30 |
| • REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....  | 31 |

## Liste des figures

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 1</b> : hématopoïèse .....  | 3  |
| <b>Figure 2</b> : Classification simplifiée des syndromes myéloprolifératifs .....  | 5  |
| <b>Figure 3</b> Incidence des différentes catégories d'hémopathies malignes chez l'homme et chez la femme dans différentes régions du monde ..... | 7  |
| <b>Figure 4</b> : La translocation t(9;22)(q34;q11). .....  | 9  |
| <b>Figure 5</b> : Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par Bcr-Abl ..   | 10 |
| <b>Figure 6</b> : Structure chimique de l'imatinib .....  | 12 |
| <b>Figure 7</b> : Incidence des nouveaux cas LMC par année.....   | 18 |
| <b>Figure 8</b> : Répartition des patients atteints de LMC selon le sexe.....   | 19 |
| <b>Figure 9</b> . Répartition des patients atteints de LMC par groupe d'âge de 10 ans.....  | 20 |
| <b>Figure 10</b> . Répartition des patients atteints de LMC par secteur sanitaire.....  | 21 |
| <b>Figure 11</b> . Répartition des patients LMC selon stade de splénomégalie.....   | 22 |
| <b>Figure 12</b> . Taux de globules blancs chez les sujets atteints de LMC.....   | 23 |
| <b>Figure 13</b> . Taux des globules rouges chez les sujets atteints de LMC.....  | 24 |
| <b>Figure 14</b> . Taux des plaquettes chez les sujets atteints de LMC.....   | 25 |

## Liste des abréviations

**CHU** : Centre Hospitalo Universitaire  
**LH** : Lymphome de Hodgkin  
**LLA** : Leucémie Lymphoblastique Aigue  
**LLC** : Leucémie Lymphocytaire Chronique  
**LMA** : leucémie myéloïde aigue  
**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique  
**LNH** : Lymphome Non Hodgkinien  
**MDS** : Myélodysplasie  
**MP** : Myélofibrose Primitive  
**OMF** : Ostéomyélofibrose  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**Ph** : Philadelphie  
**PI3K** : Phosphatidyl Inositol 3 Kinase  
**PV** : Polyglobulie de vaquez  
**SMP** : Syndromes Myéloprolifératifs  
**TE** : Thrombocytemie essentielle

## RESUME

Notre travail consacré aux aspects épidémiologiques de la LMC, est une étude rétrospective portant sur les dossiers des malades.

Elle a couvert la période de 1999 à 2009 et inclus les dossiers des malades recrutés dans le service d'hématologie clinique et le centre sanitaire de BAB WAHREN à Tlemcen.

Nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1.07.

La distribution des cas selon l'âge permettait de noter une fréquence élevée pour les tranches d'âge de 30 à 40 ans et 40 à 50 ans, 14 et 11 cas respectivement.

La place des facteurs de risque classiquement rapportés n'a pu être évaluée à cause du caractère rétrospectif de notre étude.

La majorité de nos patients résident à Tlemcen suivie de Maghnia et Ouled mimoun, de faibles fréquences sont observées aux autres daïras.

L'étude des antécédents médicaux montre une splénomégalie pour 64.81% des malades à différents stades.

Des études prospectives prenant en compte les facteurs favorisant la survenue de la LMC en Algérie pourraient aider à la compréhension des particularités épidémiologiques observées au cours de ce travail et à l'élaboration de stratégies de traitement et de prévention en Algérie.

**Mots clés** : Leucémie myéloïde chronique, Epidémiologie, paramètres hématologiques, CHU Tlemcen.

**SYNTHÈSE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**



## 1. INTRODUCTION :

Même si les possibilités de guérir d'un cancer atteignent aujourd'hui plus de 50%, et malgré les progrès incessants faits tant en matière de traitement que de détection et de prévention, cette maladie véhicule encore beaucoup de peur et reste crainte par la majorité des malades (Horde, 2009).

En effet, d'après les prévisions établies en 2005 par l'OMS, une personne sur trois sera atteinte d'un cancer avant l'âge de 75 ans. Dans plusieurs pays occidentaux, au Canada et en France notamment, le cancer est la première cause de décès prématuré, c'est-à-dire avant l'âge de 65 ans. (Schreiber, 2009).

Cette pathologie touche environ 10 millions de personnes dans le monde. Plus de 4,4 millions des cas proviennent d'Asie. L'Europe compte 2,8 millions de cas, l'Amérique du Nord 1,4 millions et l'Afrique 627 000 cas. (Bême, 2000).

Dans la wilaya de Tlemcen, le service d'épidémiologie et de médecine préventive estime le nombre de cas incident de cancer en général à 700 jusqu'à 1000 cas/ ans [Registre du cancer de Tlemcen, 2006].

Les hémopathies malignes qui représentent une part importante de ces pathologies cancéreuses ; sont l'ensemble des cancers développés du tissu hématopoïétique et des ganglions lymphatiques [(Bauduer, 2002), (Valens, 2003)]. Elles concernent environ un cancer sur douze en France et sont les cancers les plus fréquents chez l'enfant (Carli et Brücker, 2005). Elles représentent 1,99% et 1.95% de causes de mortalité chez l'homme et la femme respectivement. (Anonyme, 1997).

Par ailleurs, en Algérie une étude menée à Sétif entre 1990 et 1997, montrait que les tumeurs du système hématopoïétique représentaient 6,7 % des tumeurs chez l'homme et 5,6 % des tumeurs chez les femmes [Registre du cancer de Sétif].

A Tlemcen, L'incidence des hémopathies malignes pour l'année 2007 et 2008 est estimée entre 77 et 87 nouveaux cas dont 53 % est de sexe masculin et 34% de sexe féminin [Registre du cancer de Tlemcen, 2006].

Cependant, Malgré l'amélioration du diagnostic et les progrès thérapeutiques réalisés ces dernières décennies, la mortalité par hémopathie maligne reste élevée.

De ce faite, si les hémopathies malignes constituent un fardeau dans les pays riches dotés d'un arsenal thérapeutique performant, elles pourraient constituer un danger latent pour des pays où même le diagnostic n'est pas facile à poser (Cissoko, 2005). Aussi les meilleures stratégies de lutte contre ces affections dans les pays à faibles moyens économiques, matériels et humains devront prendre largement en compte les approches préventives qui passent par la caractérisation des aspects épidémiologiques des hémopathies malignes dans ces pays [(Diallo D A et coll ; 2005) ; (Colin et coll ; 2001)].

C'est dans cette perspective que nous avons voulu conduire ce travail qui a pour but de préciser les aspects épidémiologiques actuels des hémopathies malignes en générale et les syndromes myéloprolifératifs en particulier recrutées sur une période de 10 ans entre 1999-2009 dans le cadre du service d'hématologie du CHU de Tlemcen.



## 2. LES HEMOPATHIES MALIGNES :

### 2.1. Définition :

Les hémopathies malignes sont l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes [(Bernard et coll.,1998) ; (Harrison, 1993)]. Elles résultent le plus souvent d'une dérégulation de l'homéostasie hématopoïétiques [(Hanahan et Weinberg, 2000) ; (Sawyers et coll.,1991)].

### 2.2. L'hématopoïèse :

Le processus de fabrication des éléments figurés du sang (globules rouges, globules blanc et plaquettes), appelé hématopoïèse, est un phénomène complexe, basé sur l'auto-renouvellement, la différenciation et la maturation d'une petite population de cellules souches (Adimy, 2008). (**Figure N°1**). L'hématopoïèse figure en bonne place parmi les systèmes biologiques les plus complexes et en même temps les plus stables. Elle a lieu chez l'homme adulte dans la moelle osseuse. Les cellules souches hématopoïétiques, une fois qu'elles atteignent l'état quasi final de leur développement, entrent dans la circulation et devienne des cellules sanguines (Adimy, 2008).

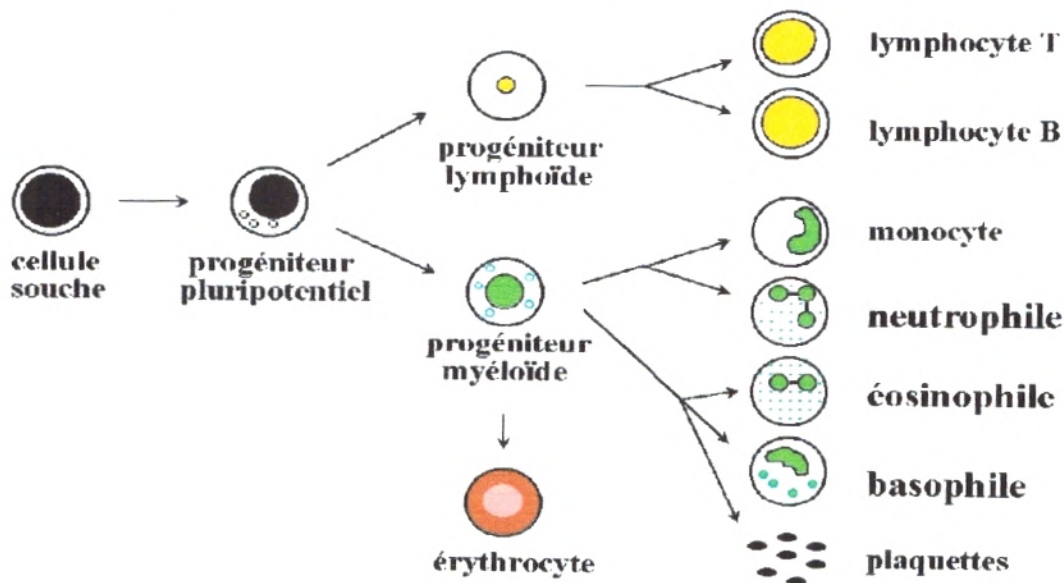


Figure N°1 : Hématopoïèse (Adimy, 2008).

**2.3. Classification :**

Les classifications des hémopathies se sont succédé depuis le début des années 1970 pour aboutir à une classification internationale consensuelle publiée en 2000 sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (Jaffe et coll ; 2001).

Cette nouvelle classification tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde, puis des éléments cliniques, morphologiques ou histologiques, génétiques et moléculaires pour définir chaque entité (Jaffe et coll ; 2001) (**Tableau N°1**).

**Tableau N°1 : Classification des hémopathies malignes (Mehta et Hoffbrand A. Victor, 2003).**

|           | Aigue  | Chronique   |
|-----------|--|---|
| lymphoïde | Leucémie lymphoblastique aigue (LLA) et sous types | Leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et variantes<br><br>Lymphome hodgkinien(LNH) non<br><br>Lymphome de hodgkin(LH)<br><br>Myélome multiple et variantes |
| myéloïde  | Leucémie myéloïde aigue(LMA) et sous types         | Leucémie myéloïde chronique(LMC) et variantes<br><br>Myélodysplasie(MDS)<br><br>Affections myéloprolifératives  |

#### 2.4. Les syndromes myéloprolifératifs :

Les syndromes myéloprolifératifs (ou SMP) sont des maladies chroniques caractérisées par une prolifération clonale des cellules myéloïdes (précurseurs des lignées granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires) avec une conservation de leur capacité de différenciation. (Chomel et coll., 2009).

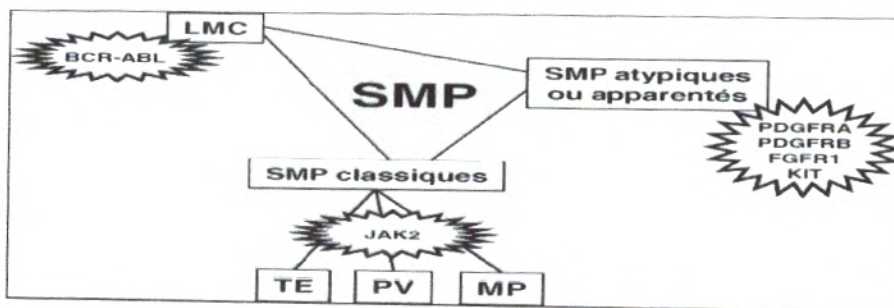
Les syndromes myéloprolifératifs sont répartis en polycythémie vraie (PV), thrombocytémie essentielle (TE), ostéomyélofibrose (OMF) et leucémie myeloïde chronique (LMC) (Rufer et coll., 2003).

L'origine de ces pathologies n'est pas toujours connue. Cependant, il a clairement été démontré qu'elles sont fréquemment liées à des anomalies chromosomiques (mutation génétiques ou translocation). L'identification des gènes affectés par ces anomalies a permis une meilleure connaissance de ces pathologies et une meilleure compréhension de leurs mécanismes d'apparition (Rufer et coll ; 2003).

#### 2.5 Classification des syndromes myéloprolifératifs :

La classification 2001 des hémopathies malignes regroupe au sein de l'entité SMP chroniques, des SMP classiques comme la LMC, la PV, la TE, la MP mais aussi des pathologies plus rares comme la leucémie chronique à neutrophiles, la leucémie chronique à éosinophiles et un groupe de SMP atypiques (Vardiman et coll., 2002).

La classification OMS des hémopathies malignes a été révisée en 2008 suite à la découverte de la mutation JAK2 V617F (Tefferi et Vardiman, 2008). (**Figure N° 2**).



**Figure N°2 :** Classification simplifiée des syndromes myéloprolifératifs (SMP).  
 Polyglobulie de Vaquez (PV), thrombocytémie essentielle (TE) et myélofibrose primitive (MP)  
 (Chomel et coll., 2009).

### **2.5.1 La polyglobulie primitive (PV) :**

La polyglobulie de Vaquez (PV) ou polyglobulie primitive est une affection clonale caractérisée par une augmentation de la masse érythrocytaire totale et de l'hémoglobine sans stimulation excessive par l'érythropoïétine (Chomel et coll ; 2009).

Elle survient surtout après 50 ans, avec une prédominance masculine. Dix nouveaux cas/million d'habitants/an sont rapportés (Najman et coll ; 1994).

### **2.5.2 Splénomégalie myéloïde (SM) :**

Elle se développe plus couramment chez des sujets âgés de plus de 60 ans. Elle se caractérise par une hyperleucocytose avec myélémie et surtout une érythroblastose sanguine aboutissant à l'érythromyélie très caractéristique. La moelle est le siège d'une fibrose plus ou moins importante (Leguay et Mahon, 2005).

### **2.5.3 La thrombocytémie essentielle (T E) :**

Elle se caractérise par une thrombocytose importante avec hyperleucocytose modérée. C'est un diagnostic d'élimination des autres syndromes myéloprolifératifs. Ces derniers doivent être tout d'abord éliminés (pas de chromosome Philadelphie en faveur d'une LMC, pas de myélofibrose en faveur d'une splénomégalie myéloïde primitive, pas de masse sanguine augmentée en faveur d'une polyglobulie vraie) (Leguay et Mahon, 2005).

### **2.5.4 La leucémie myéloïde chronique (LMC) :**

La leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif chronique traduisant une prolifération de la cellule souche hématopoïétique et caractérisé par une prolifération dominante de la lignée granuleuse (Sébahoun, 2005). Elle évolue en trois phases : une phase chronique, une phase accélérée et une phase de transformation en leucémie aigue.

La LMC est le résultat d'un échange de matériel génétique ou translocation réciproque (c'est-à-dire sans perte de matériel) entre les chromosomes 9 et 22 (Treuil, 2008). Elle se caractérise par la présence d'une anomalie cytogénétique acquise : le chromosome Philadelphie (Ph).

3. LEUCEMIE MYELOIDE CHRONIQUE (LMC) :

3.1 Epidémiologie :

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies de l'adulte, avec environ dix nouveaux cas par an pour un million d'habitants, soit 600 nouveaux cas par an en France (Leguay et Mahon, 2005). Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec un sex-ratio proche de 2. Son incidence augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés (Leguay et Mahon, 2005).

De plus, selon les données du Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, les hémopathies myéloïdes dans leur ensemble ont une incidence de 10,6. Les différents taux d'incidence selon la classification OMS sont exposés dans la **Figure N°3** (Parkin, 2002).

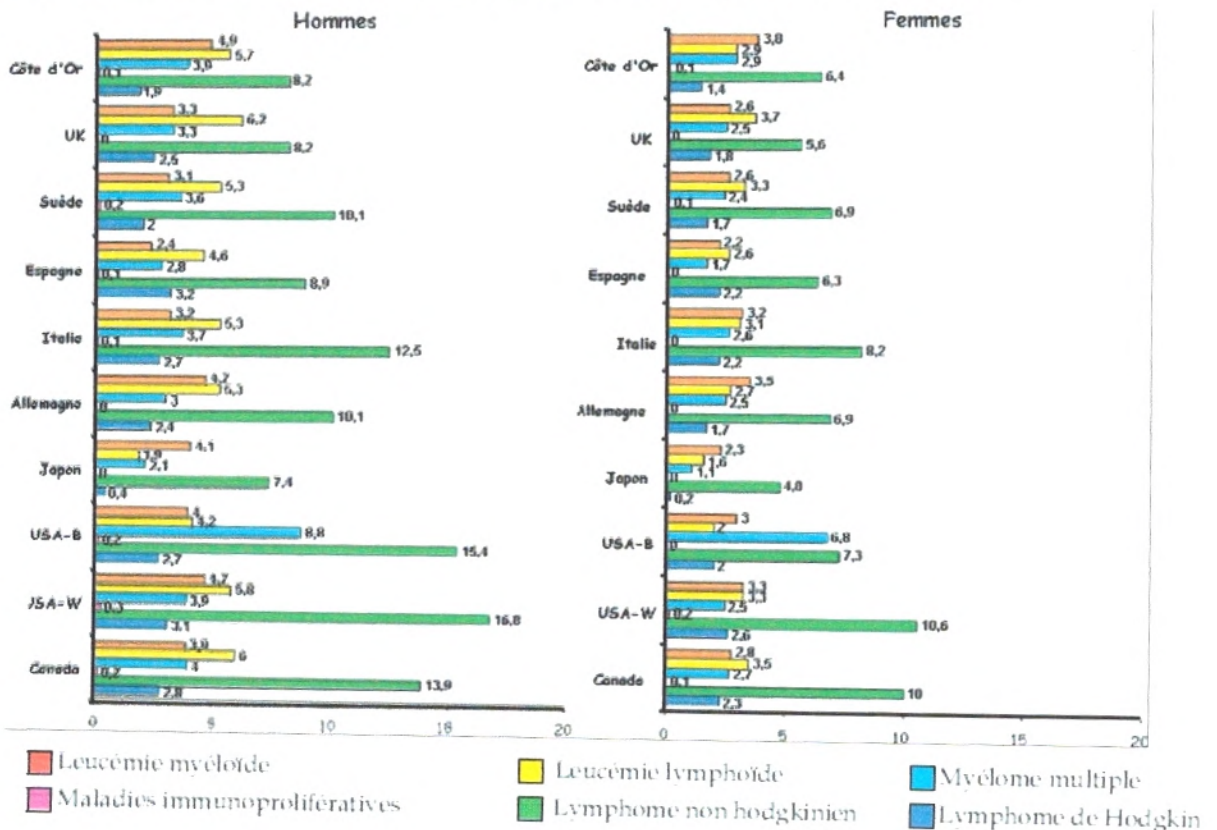


Figure N°3 : Incidence des différentes catégories d'hémopathies malignes chez l'homme et chez la femme dans différentes régions du monde (Parkin, 2002).

La LMC, quoique pouvant se manifester à tout âge, est typiquement une maladie de l'adulte (médiane de survenue entre 45 et 50 ans), et sa fréquence augmente avec l'âge. (Deininger et coll ; 1998).

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, l'exposition à des radiations ionisantes pourrait jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée est liée à l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima (Deininger et coll ; 1998).

En Algérie, une étude épidémiologique, faite entre 1994 et 2004 a montré un taux de prévalence est de 1,8/100.000 habitants.

L'incidence est en progression puisqu'elle passe de 0,19/100.000 habitants en 1994 à 0,4/100.000 habitants en 2004. (Djouadi-Lahlou, 2009).

La répartition des nouveaux cas de LMC par année passe de 53 cas en 1994 à 130 cas en 2004, avec une moyenne de 88 nouveaux cas par année. (Djouadi-Lahlou, 2009).

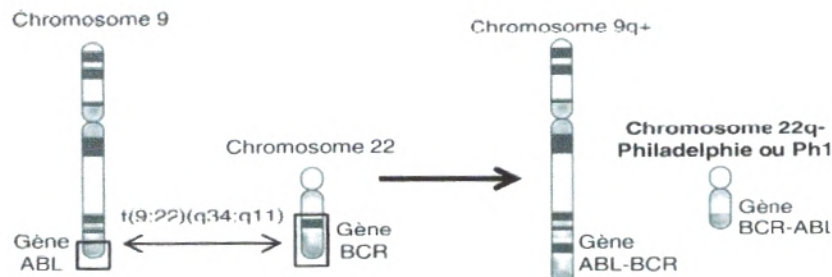
Cette étude a aussi démontré une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1,12. L'âge moyen au diagnostic est de 44 ans (Djouadi-Lahlou, 2009).

### **3.2 La LMC et le chromosome Philadelphie :**

La LMC est caractérisée par la présence d'un marqueur cytogénétique, le chromosome Philadelphie positif, qui se traduit par la translocation chromosomique t(9;22) dans plus de 90 % des cas, et par une fusion des gènes BCR (gène dont la fonction normale est encore mal connue, situé sur le chromosome 22) et ABL (ou proto-oncogène Abelson, situé sur le chromosome 9) (Hagemeijer, 1987).

Les remaniements entre les gènes BCR (chromosome 22) et ABL (chromosome 9) ont pour conséquence la formation du gène chimérique BCR-ABL sur le chromosome 22q- (chromosome Philadelphie ou Ph1) et du gène réciproque ABL-BCR sur le chromosome 9q+ (Figure N°4). Il est admis que ces événements moléculaires ont lieu au sein de la cellule souche hématopoïétique pluripotente. Si les mécanismes donnant naissance à la translocation t(9;22)(q34;q11) sont peu connus, ils pourraient être facilités par une grande proximité entre les chromosomes 9 et 22 dans les cellules en interphase (Lukasova et coll., 1997). ou à la présence de séquences homologues sur ces 2 chromosomes (Saglio, 2002).





**Figure N°4** : La translocation  $t(9;22)(q34;q11)$ . (Chomel et coll., 2009).

### 3.3 Oncogenèse induite par Bcr-Abl :

Si la protéine Abl effectue des navettes entre le noyau et le cytoplasme, l'oncoprotéine Bcr-Abl est exclusivement cytoplasmique. Lors de la translocation  $t(9;22)$ , il y a perte de l'extrémité N-terminale d'Abl impliquée dans l'autoinhibition de l'activité tyrosine kinase (Pluk et coll ; 2002).

De plus, la partie Bcr de Bcr-Abl est à l'origine de dimères ou de tétramères Bcr-Abl qui facilitent l'autophosphorylation de l'oncoprotéine et son activation. La juxtaposition de Bcr à Abl a ainsi pour conséquence majeure l'activation constitutive de la fonction tyrosine kinase d'Abl (Pendergast et coll., 1991).

La phosphorylation d'un grand nombre de substrats par la protéine p210BCR-ABL est directement responsable des caractéristiques de cette cellule leucémique [(Deininger et coll., 2000), (Ren, 2005)].

La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation impliquées dans la prolifération cellulaire et la différenciation (voies mitogéniques de Ras et des MAP kinases, voie de la PI3K ou phosphatidyl inositol-3 kinase, voie de JAK/STAT, Myc ...) [(Deininger et coll., 2000), (Ren, 2005)].

Bcr-Abl altère également les propriétés d'adhésion entre les progéniteurs leucémiques et le stroma médullaire en phosphorylant des protéines du cytosquelette [(Deininger et coll., 2000), (Gordon et coll., 1987)].

### **3.4 Traitements de la leucémie myéloïde chronique :**

Le traitement de la LMC, durant de nombreuses années, a évolué au gré des améliorations de la prise en charge des patients et des découvertes thérapeutiques (Leguay et Mahon, 2005).

Les thérapeutiques conventionnelles permettent la régression des signes cliniques et biologiques de la phase chronique. Seules les thérapeutiques éradiquant le chromosome Ph à l'échelon cytogénétique peuvent influencer sur l'évolution : il s'agit de la greffe de moelle osseuse allogénique, de l'interféron alfa et de l'imatinib (Treuil, 2008).

#### **3.4.1 Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques :**

Seul traitement curatif, elle permet, l'élimination des cellules leucémiques et la reconstitution d'une hématopoïèse normale (Leguay et Mahon, 2005).

La greffe reste encore pour certains le traitement de référence en première intention chez les patients jeunes ayant des facteurs de mauvais pronostic. Dans les autres cas, elle est proposée en deuxième intention (Treuil, 2008).

#### **3.4.2 L'interféron-alpha :**

L'interféron alpha recombinant, biothérapie introduite dans les années 1980, agit plus profondément que la chimiothérapie, peut induire une rémission cytogénétique, parfois complète et durable. Cette thérapie est devenue un traitement initial de choix chez la plupart des patients. Mais le produit est souvent mal supporté et induit des effets secondaires pénibles (Sébahoun, 2005).

La place des interférons alpha dans le traitement des hémopathies malignes est actuellement plus restreinte que par le passé. Ceci est lié au progrès thérapeutique avec l'arrivée de nouvelles molécules particulièrement efficaces et adaptées telle l'anti-tyrosine kinase (Lacotte et Guilhot, 2002).

### 3.4.3 L'hydroxyurée (Hydrea®) :

L'hydroxyurée (Hydréa®), inhibiteur de la synthèse de l'ADN, est le plus souvent prescrite. Son action est rapide et sa toxicité est faible (Sébahoun, 2005). Facile d'utilisation, sa posologie de 50 mg/kg/jour per os permet une rémission hématologique mais cette thérapeutique n'éradique pas le chromosome Ph des cellules médullaires (Treuil, 2008).

### 3.4.4 Le busulfan (Myleran®):

Le busulfan (Myleran®) est un agent alkylant qui est également utilisé mais son maniement est plus délicat du fait de sa myélotoxicité. Toutefois il est à noter que cette chimiothérapie, même si elle améliore la qualité de vie du patient, ne prolonge ni la survie, ni le délai de transformation aiguë (Sébahoun, 2005).

### 3.4.5 L'imatinib (Glivec®) :

En 1996, une molécule de la famille des aminopyrimidines (l'imatinib mésylate)(Figure N°6) a montré *in vitro* sur des cellules Ph positif et *in vivo* chez la souris, une forte activité anti-tyrosine kinase (Druker et coll ; 1996).

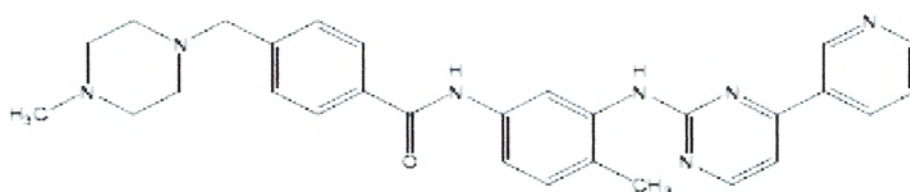


Figure N°6 : Structure chimique de l'imatinib (Treuil , 2008).

Cette molécule a ensuite été testée chez des patients atteints de LMC et résistants au traitement standard (interféron-alpha), a montré sa supériorité en terme de réponses cytogénétiques et moléculaires. L'imatinib (Glivec®) est un inhibiteur compétitif de l'ATP, actif sur la protéine Bcr-Abl. Cette molécule se lie au site de fixation de l'ATP du domaine kinase uniquement lorsque la protéine est dans sa forme inactive (Druker et coll., 1996).

Il présente une efficacité thérapeutique remarquable dans la phase chronique de la LMC avec un taux de survie de 87 % à 5 ans (Druker et coll., 1996).

Son action inhibitrice repose sur son activité compétitrice avec l'ATP au niveau de la poche de liaison de la protéine avec ce dernier. En l'absence d'activation de la tyrosine kinase, les substrats nécessaires pour la multiplication cellulaire ne sont pas phosphorylés et la prolifération n'intervient pas (Figure N°7) (Treuil , 2008).

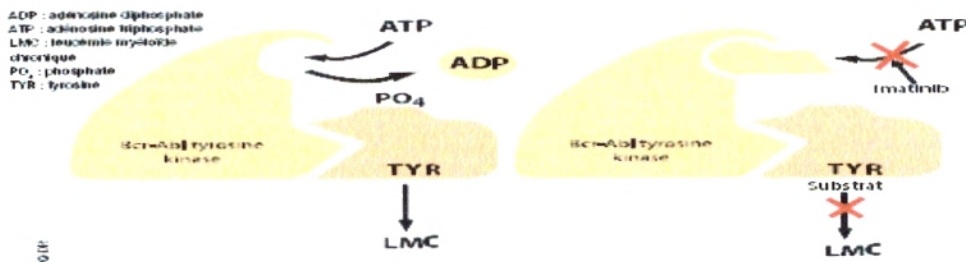


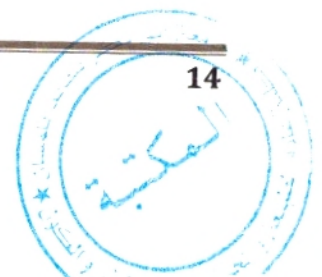
Figure N°7 : Mécanisme d'action de l'imatinib. (Treuil , 2008).

### 4. Objectif de travail :

A partir de cette synthèse bibliographique, nous souhaitons investir notre recherche sur les hémopathies malignes à travers une approche épidémiologique qui est et reste un préalable indispensable à la lutte contre ces affections.

Le Protocol à suivre tiendra compte :

- De l'analyse des données d'incidences et de prévalence de la LMC au CHU de Tlemcen.
- D'établir la répartition de cette affection selon les différentes régions de la wilaya de Tlemcen.
- D'établir la répartition selon les caractéristiques des patients (âge, sexe, lieu de résidence et profession).
- De rechercher les différents facteurs de risques. liés au mode de vie ; les facteurs environnementaux, professionnels ou génétiques.
- D'évaluer la prise en charge et la survie des patients atteints.



### **1- Population étudiée :**

Notre travail est réalisé sur une population atteinte de leucémie myéloïde chronique, dans une étude cas- témoins, au niveau du CHU de Tlemcen et le centre sanitaire de BAB WAHREN.

### **2- Etude épidémiologique :**

#### **2-1 Type de l'étude :**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive portant sur les dossiers des malades dans les archives au service d'hématologie clinique et sur les fiches de consultation de ce service.

La collecte d'information est réalisée grâce à l'établissement d'une fiche technique dument remplie pour l'exploitation des résultats.

#### **2-2 Période d'étude :**

Notre étude a couvert une période de 10 ans, allant de juin 1999 à Décembre 2009.

#### **2-3 Lieu de l'étude :**

Le service d'Hématologie clinique et le secteur sanitaire de BAB WAHREN ont servi de lieu de recrutement des dossiers des malades. Ces structures ont une fréquentation à prédominance adulte et relèvent d'une gestion clinique commune profitant de la prestation des spécialistes en hématologie, oncologie, radiothérapie.

#### **2-4 Population d'étude :**

L'étude a concerné tous les sujets qui répondaient aux critères suivants :

##### **2-4-1 Critères d'inclusion :**

Tous les patients suivis en consultation hématologique ou hospitalisés au CHU de Tlemcen de 1999 à 2009, dont les dossiers ont été retrouvés et dont le diagnostic d'une LMC a été retenu sur la base des examens biologiques et/ou histologiques, ont fait l'objet de cette étude.

### 2-4-2 Critères de non inclusion :

N'étaient pas inclus dans notre étude les cas de LMC diagnostiqués en dehors de notre période d'étude et les dossiers des malades pour lesquels le diagnostic de LMC n'a pu être retenu formellement.

### 3- Paramètres d'étude :

Les paramètres sur lesquels notre étude a porté sont :

- Les données sociodémographiques :

L'âge, le sexe, l'ethnie, la profession, le secteur d'activité, la résidence habituelle.

- Les antécédents d'exposition à des facteurs de risque :

Radiations électromagnétiques et ionisantes, infection virale.

- Les paramètres biologiques au diagnostic :

hémogramme, myélogramme, biologie moléculaire, détection d'anomalies chromosomiques.

Les données ont été directement recueillies à partir des dossiers des malades disponibles dans les archives du service d'hématologie clinique. De même, l'état de quelques dossiers médicaux dans la salle des archives ne nous a pas permis de trouver certaines informations.

### 4- Analyses statistiques :

Les résultats obtenus sont présentés sous 2 formes soit :

- Pourcentage pour les données épidémiologiques.
- Moyenne +/- erreur standard pour les paramètres biologiques.

La comparaison des moyennes entre les patients atteints d'une LMC et les témoins est réalisée par le test « t » Student.

M=la moyenne

$$m \pm \sigma / \sqrt{(N-1)}$$

$$\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_1 x_i$$

V= la variance

$$V_x = \frac{1}{n} \sum (x_i - \bar{x})^2$$

$\sigma$  = l'écartype

$$\sigma_x = \sqrt{V_x}$$

$S_m$  = l'erreur standard de la moyenne

$$S_m = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{n^2}}$$

Pour comparer deux échantillons indépendants, on applique le test de Student «  $t_e$  » à un degré de liberté qui dépend de la taille de l'échantillon.

$$v = ddl = n - 1$$

$$t_e = \frac{|x_1 - x_2|}{\sqrt{\sigma^2 \left[ \frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}}$$

La différence entre deux moyennes est :

Peu significative si :  $P \leq 0.05$  (\*)

Significative si :  $p \leq 0.01$  (\*\*)

Très significative si :  $p \leq 0.001$  (\*\*\*)

Non significative si :  $p > 0.05$



**RÉSULTATS ET  
INTERPRÉTATION**

Sur une période de 10 ans (1999-2009), 54 dossiers de LMC évaluables ont été analysés.

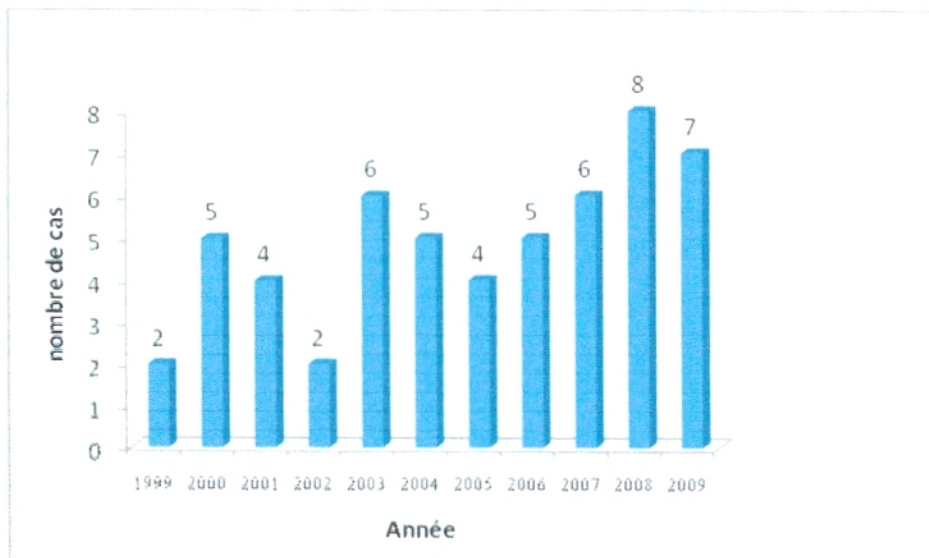
**1- Incidence :**

La répartition des nouveaux cas de LMC par année sur la période allant de 1999 à 2009 est représentée dans la Figure 7.

Elle est de 2 cas en 1999, 5 cas en 2000, 4 cas en 2001, 2 cas en 2002, 6 cas en 2003, 5 cas en 2004, 4 cas en 2005, 5 cas en 2006, 6 cas en 2007, 8 cas en 2008, 7 cas en 2009,

Nous avons en moyenne 5,4 cas par année.

L'incidence annuelle est en fluctuation selon les années, avec un maximum pour les ans 2008 et 2009.

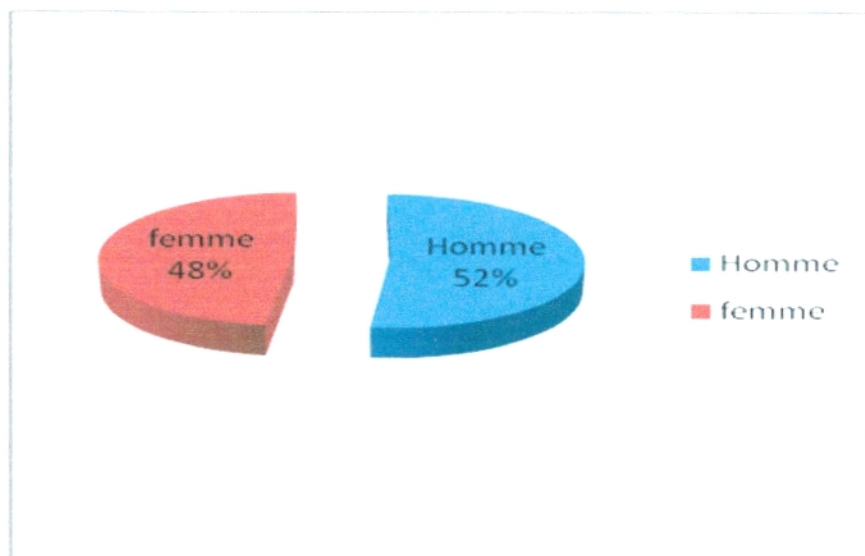


**Figure 7.** Incidence des nouveaux cas LMC par année.

## 2- Répartition selon les caractéristiques des patients :

### 2.1 Sexe :

La répartition des patients atteints de LMC à Tlemcen est représentée dans la Figure 8.

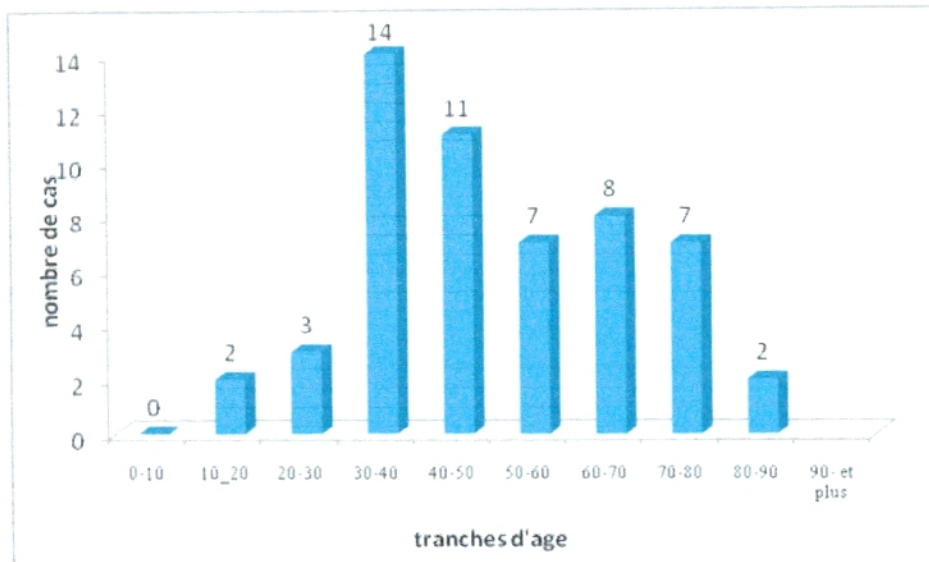


**Figure 8.** Répartition des patients atteints de LMC selon le sexe.

On note dans notre série une légère prédominance masculine. En effet Sur 54 patients nous avons 28 Hommes (52%) et 26 femmes (48%), le sexe .ratio H/F est de 1,07.

## 2.2 Âge :

La répartition des patients selon l'âge est représentée dans la Figure 9.



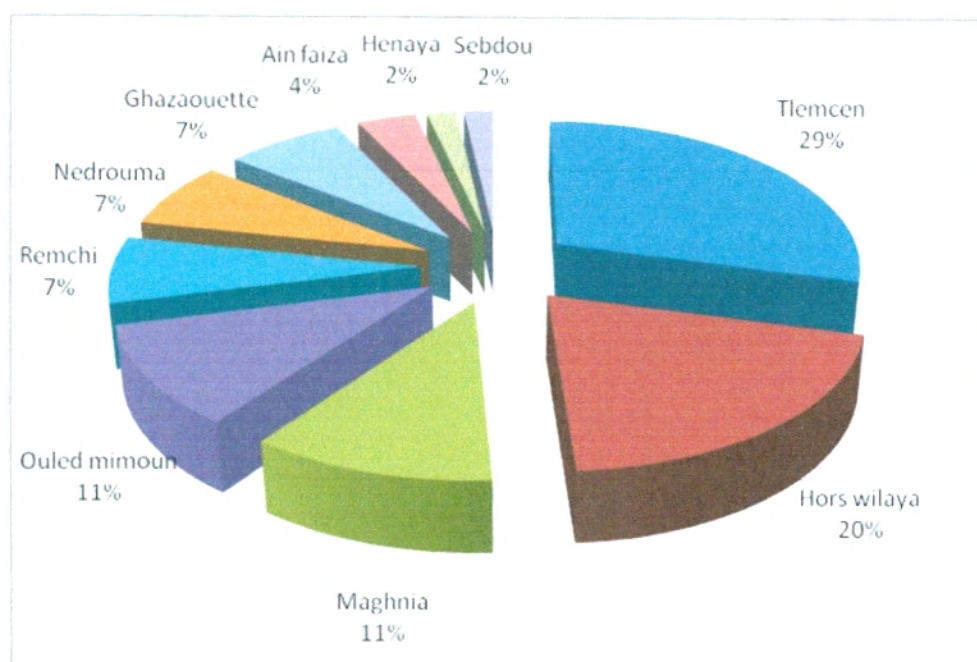
**Figure 9.** Répartition des patients atteints de LMC par groupe d'âge de 10 ans.

L'âge moyen des patients est de 49,64 ans avec des extrêmes allant de 14 ans à 88 ans.

Le pic de fréquence est situé dans la tranche d'âge 30 à 40 ans.

### 2.3 Répartition géographique :

La Figure 10 illustre la répartition des patients atteints de LMC par secteur sanitaire



**Figure 10.** Répartition des patients atteints de LMC par secteur sanitaire.

Le lieu de résidence est précisé dans les 54 dossiers, 16 patients sont originaires de la Daïra de Tlemcen (29%), alors que 11 patients demeurent hors de la wilaya de Tlemcen (20%), 6 patients sont retrouvés dans la daïra de Maghnia et Ouled mimoun (11%), seulement 1 patient réside à Hennaya et Sebdou (2%), alors que 4 patients (7%) demeurent a Remchi, Nedrouma et Ghazaouet.

**2.4 Profession :**

Elle n'est pas précisée dans la majorité des dossiers des malades.

Néanmoins, nous notons que la plupart des patients sont en retraite et qu'ils ont fait plusieurs métiers pendant leur vie.

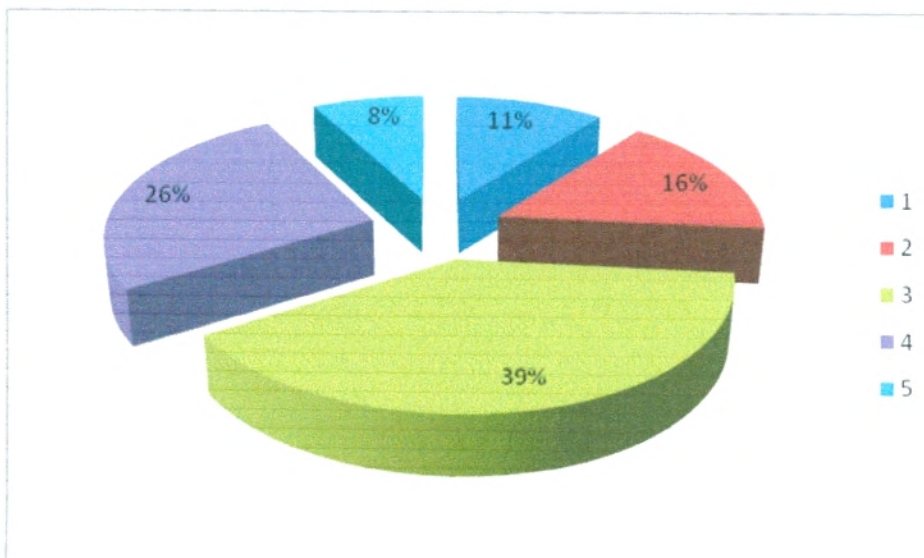
**3. Signes cliniques :**

**3-1 Antécédents :**

Notre étude des dossiers des malades révèle que dans 36 cas, il n'y a pas d'antécédents, par contre une HTA est retrouvée dans 5 cas, un DNID dans 2 cas, une allergie dans 2 cas, un adénome prostate dans 2 cas et une splénectomie pour 1 cas.

**3-2 Splénomégalie, hépatomégalie :**

Nos résultats montrent qu'au diagnostic, 35 patients (64.81%) parmi les 54 patients atteints de la LMC présentent une splénomégalie à différents stades. dont 15 cas (39%) de splénomégalie en stade III, 10 cas (26%) de splénomégalie stade IV, 3 cas (8%) de splénomégalie stade V (voire Figure 11). Hépatomégalie est présente que dans 6 cas (11.11%) de nos patients atteints de LMC.

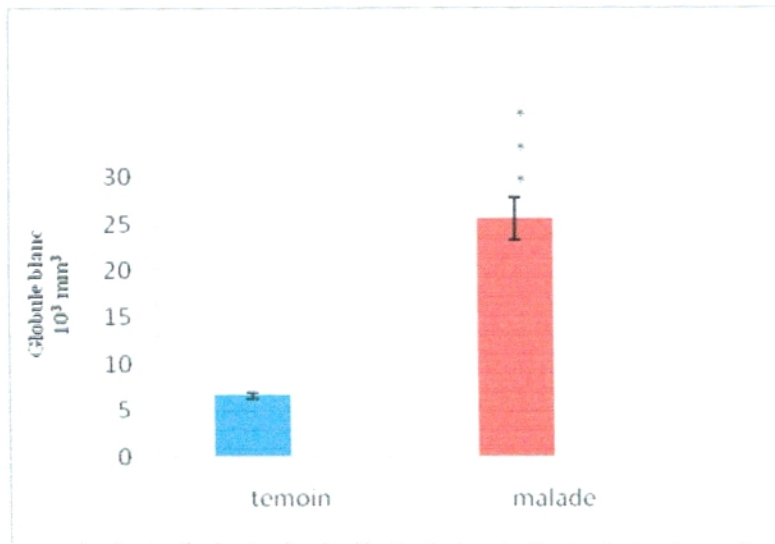


**Figure 11.** Répartition des patients LMC selon stade de splénomégalie.

**4. Caractéristiques biologiques :**

**4-1 Détermination du taux des globules blancs chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins :**

Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure 12.



**Figure 12.** Taux de globules blancs chez les sujets atteints de LMC.

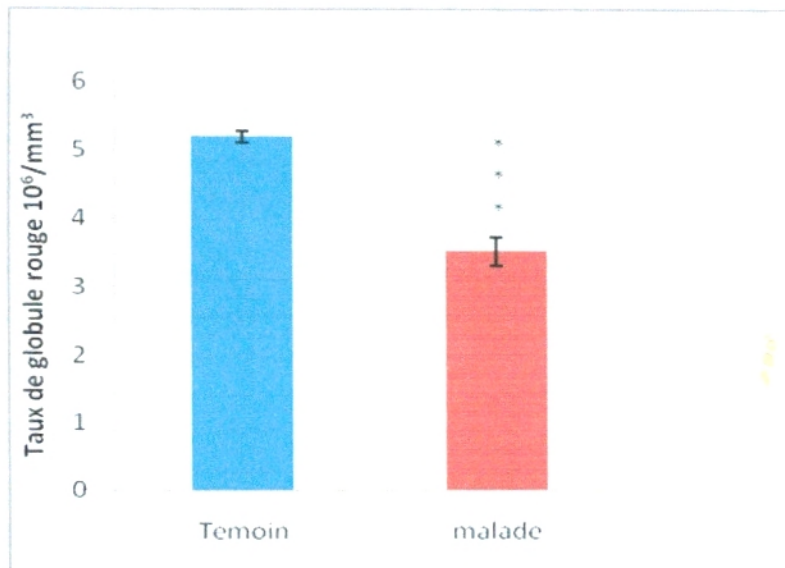
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES.

La comparaison des moyennes entre les témoins et les patients atteints de LMC est réalisée par le test de Student « t » après analyse de la variance.  $p^* < 0.05, p^{**} < 0.01, p^{***} < 0.001$ .

Nos résultats montrent une augmentation hautement significative du taux de globules blancs chez les malades par rapport aux témoins.

**4-2 Détermination du taux des globules rouges chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins :**

Les résultats obtenus sont représentés dans la Figure 13.



**Figure 13.** Taux des globules rouges chez les sujets atteints de LMC.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES.

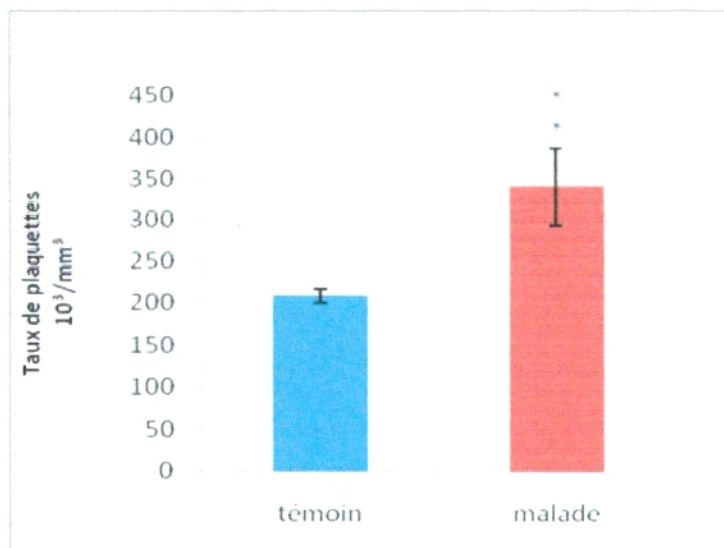
La comparaison des moyennes entre les témoins et les patients atteints de LMC est réalisée par le test de Student «t » après analyse de la variance.  $p^* < 0.05$ ,  $p^{**} < 0.01$ ,  $p^{***} < 0.001$ .

Selon ces résultats on remarque une diminution très significative du taux de globules rouges chez les malades par rapport aux témoins.



**4-3 Détermination du taux des plaquettes chez les sujets atteints de LMC comparés aux témoins :**

Les résultats obtenus sont représentés dans la figure 14.



**Figure 14.** Taux des plaquettes chez les sujets atteints de LMC.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES.

La comparaison des moyennes entre les témoins et les patients atteints de LMC est réalisée par le test de Student «t » après analyse de la variance.  $p^* < 0.05, p^{**} < 0.01, p^{***} < 0.001$ .

Selon ces résultats on remarque une augmentation significative du taux de plaquettes chez les malades par rapport aux témoins.

#### 4-4 détermination du transcrit BCR/ABL chez les patients atteints de LMC :

L'exploration en biologie moléculaire pour la quantification du transcrit BCR/ABL est faite chez seulement 13 patients sur la totalité de nos patients. Ces derniers se sont avérés positifs avec un ratio BCR-ABL/ABL variant de 3 à 100%. (Tableau 2)

**Tableau 2 :** Quantification du transcrit BCR/ABL chez les patients atteints de LMC.

| Ratio BCR-ABL/ABL(%) | Nombre de cas |
|----------------------|---------------|
| 3                    | 1             |
| 27                   | 1             |
| 30                   | 1             |
| 45                   | 1             |
| 55                   | 1             |
| 55                   | 1             |
| 89                   | 1             |
| 98                   | 2             |
| 100                  | 2             |
| (-)                  | 3             |

#### 5- Traitement :

Avant 2007, date d'introduction d'imatinib au CHU de Tlemcen, la totalité des patients était traités à l'hydroxurée (hydréa). Depuis, tous les patients ont bénéficiés d'imatinib mésylate, à la dose de 400 mg/ jour en phase chronique.

# **DISCUSSION**

La LMC est une affection relativement rare à Tlemcen, nous avons en moyenne 5.4 cas par ans, son incidence est en augmentation puisqu'elle passe de 2 cas/an en 1999 à 7 cas/an en 2009, ceci pourrait s'expliquer probablement par l'ouverture de plusieurs centre sanitaires sur l'ensemble de la wilaya, qui accueillent et orientent les malades vers le service d'hématologie du CHU de Tlemcen où il existe des automates qui rendent la numération sanguine accessible et plus facile à réaliser, d'où le taux important de découverte fortuite suite à la pratique d'un hémogramme.

Par ailleurs, sur l'échelle nationale l'Algérie présente une élévation du taux d'incidence qui passe de 0.19/100 000 habitants en 1994 à 0.4/100 000 habitants en 2004 (Djouadi-Lahlou, 2009).

Ce taux fait de l'Algérie une zone d'incidence relativement faible comparée aux séries publiées où l'incidence rapportée varie entre 1 à 2/ 100 000 habitants/ an (Dreyfus , 1992 ; Boice et coll., 1985; Parkin, 2002).

Sur 54 patients, nous avons 28 (52%) hommes et 26 (48%) femmes, On note une légère prédominance masculine avec un sexe ratio H/F=1.07. Ce dernier varie entre 1.4 et 2.2 dans les séries de la littérature (Choquet, 2007), en France il est de 1.4 (Nicolini., 2005) et en Italie (Readelli A et coll., 2004). Par contre, à Oran une prédominance féminine est observée, avec un sexe ratio = 0.94 (Zatla L et coll., 2008), ce résultat est confirmé par d'autres études réalisées au Mali durant la période 1988-1992 (Cissoko, 2005).

La réponse à la question de l'appartenance à un sexe comme facteur de risque pour la survenue de la LMC mérite d'être mieux explorée, car elle permettrait une meilleure compréhension de la maladie.

L'âge médiane au diagnostic dans les pays occidentaux varie de 55 à 60 ans, il est seulement 49 ans dans notre étude, ce qui fait de la LMC une affection de l'adulte jeune, mais elle peut se voir dans toutes les tranches d'âge. Elle est exceptionnelle chez l'enfant et

l'adolescent. Dans notre étude seulement 2 patients sont âgés de 15 ans. En plus, il est à noter que la prise en charge des adolescents se fait dans le service de pédiatrie du CHU de Tlemcen.

Nos résultats concordent avec les études multicentriques effectuées à l'échelle nationale (Djouadi-Lahlou., 2009) qui donnent des moyennes d'âge de 44 ans. Même profil trouvé à Oran (Zatla L et coll., 2008). Par contre, cette moyenne d'âge reste inférieure à celle de la population atteinte de LMC en France d'après l'étude de Nicolini qui est de 54 ans (Nicolini F., 2005).

Les résultats sont confirmés lorsqu'on fait la répartition des patients selon les tranches d'âge où notre étude retrouve des fréquences élevées pour l'adulte avec un pic important pour la tranche d'âge de 30 à 40 ans (14 cas).

La provenance des patients montre une origine géographique prédominante au centre de la wilaya de Tlemcen par rapport aux autres daïras. Ceci s'explique probablement par une grande densité de la population au centre de la wilaya.

L'étiologie de la LMC n'est pas bien élucidée jusqu'à présent, les facteurs génétiques sont très peu incriminés, très peu de cas familiaux sont décrits (Dreyfus., 1992).

Dans notre étude on ne retrouve pas de cas familiaux, ni d'antécédents de LMC chez les ascendants de patients suivis pour cette affection.

Bien que l'excès d'hémopathies malignes soit souvent rapporté dans le milieu agricole, et même si la relation avec certaines professions est suspectée, les produits aux quels ces patients sont exposés, les modalités d'exposition au risque en terme de niveaux et durée restent souvent méconnus ce qui nous permet pas d'établir une relation de cause à effet.

Pour les paramètres hématologiques, l'hyperleucocytose et la thrombocytose déterminés chez notre population, sont en accord avec les données de la littérature [(Bosly., 2000) ; (Zatla L et coll., 2008)].

Le diagnostic de la LMC à Tlemcen reste insuffisant puisqu'il repose essentiellement sur l'hémogramme et myélogramme, d'où l'intérêt de développer les moyens diagnostiques permettant l'exclusion des autres SMP, caryotype, biologie moléculaire à la recherche du transcrit BCR/ABL.

C'est pour cela la détection du chromosome Philadelphie et la quantification du transcrit BCR-ABL est faite chez seulement 13 patients et pour cause le cout de l'examen qui reste bien au-dessus des moyens des patients. Il faut savoir que cette exploration moléculaire est assurée par les laboratoires privés et n'est pas pris en charge par le CHU de Tlemcen.

# **CONCLUSION**

A la lumière de ce travail rétrospectif de 10 ans ayant concerné, 54 dossiers de patients, il apparaît que les aspects épidémiologiques de la LMC recrutées dans le service d'Hématologie clinique et le centre sanitaire de BAB WAHREN se singularisent par :

1. une augmentation significative de leur incidence ces dernières années.
2. une légère prédominance masculine.
3. une augmentation hautement significative du taux de globules blancs chez les malades par rapport aux témoins.
4. une diminution très significative du taux de globules rouges chez les malades par rapport aux témoins.
5. Une augmentation significative du taux de plaquettes chez les malades par rapport aux témoins.

Les facteurs favorisant la survenue de la LMC n'ont pas été explorés de façon systématique et exhaustive par notre étude. Des études prospectives prenant en compte les facteurs favorisant la survenue de la LMC en Algérie pourraient aider à la compréhension des particularités épidémiologiques observées au cours de ce travail et à l'élaboration de stratégies de traitement et de prévention.

Malgré ses insuffisances méthodologiques, cette étude devrait permettre d'actualiser les connaissances sur l'épidémiologie des hémopathies malignes en milieu hospitalier Algérien et de formuler des questions de recherche pour une meilleure compréhension de cette affection.



**RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Adimy M. (2008). Modélisation de la leucémie myéloïde chronique, université de Pau.
2. Allan NC; Richards SM; Shepherd PC. (1995). UK-MRC randomized, multicenter trial of interferon-alpha for CML: improved survival irrespective of cytogenetic response. *Lancet*; 345 : 1392-9.
3. Bauduer F. (2002). Aspects cliniques des leucémies aiguës. *Ency Méd Chir Hématologie*.
4. Bernard J ; Lévy J P ; Varet B, Claudel JP ; Rain JD ; Sultan Y. (1998). *Hématologie. Abrégé*. Masson, 9ème ed. Paris. 352p.
5. Bernard D. (1992) *Hématologie*. Édition 1992.
6. Bême D. (2000).Le cancer en chiffres. [www.doctissimo.fr/html/sante/mag\\_2001/mag0803/sa\\_4385\\_cancer\\_chiffres.htm](http://www.doctissimo.fr/html/sante/mag_2001/mag0803/sa_4385_cancer_chiffres.htm)..27 avril 2010.
7. Boice JD; Day NE; Andersen A; Brinton LA . (1985). Second cancer following radiation treatment for cervical. An international collaboration. A mong cancer registries. *J Natl cancer inst* .955-975.
8. Bories D, Devergie A, Gardembas-Pain M. (2003). Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie* 9 : 497-512.
9. Bosly A. (2000). Les syndromes myéloprolifératifs. *Revue de la médecine générale*. N° 170. Février .

10. Canitrot Y ; Lautier D ; Laurent G ; Frechet M ; Ahmed A ; Turhan A.G. (1999). Mutator phenotype of BCR-ABL transfected Ba/F3 cell lines and its association with enhanced expression of DNA polymerase beta. *Oncogene*. 18:2676—80.
11. Carli P.M ; Brücker G. (2005 a). Guide de recommandations pour l'enregistrement des hémopathies malignes par les registres de cancer. Institut de veille sanitaire.
12. Carli P.M ; Brücker G. (2005 b) Registre des hémopathies malignes de Côte d'Or, l'Institut de veille sanitaire.
13. Choquet S. (2007). Hématologie . Edition ellipses.
14. Chomel .J.-C; Sorel. N; Mayeur-Rousse C; Turhan A.G. (2009). Les syndromes myéloprolifératifs, Immuno-analyse et biologie spécialisée. 24, 69—85.
15. Cissoko L.N.S. (2005). Caractéristiques épidémiologiques des hémopathies malignes dans les services d'hématologie-oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du Point G, thèse Doctorat.
16. Dal Maso L ; Franceschi S. (2003). Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS. *Lancet Oncol*. 4:110-9.
17. Deininger M. W; Bose S; Gora-Tybor J; Yan X. H; Goldman J. M; Melo J.V. (1998). Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res*. 58: 421–5.
18. Deininger M. W; Bose S; Gora J. (1998). Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation *Cancer Res*. 58 : 421-9.
19. Deininger M.W; Goldman J. M; Melo J. V. (2000). The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 96:3343—56.

20. Deutsch E; Dugray A; Abdulkarim B; Marangoni E; Maggiorella L; Vaganay S. (2001). BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood*. 97:2084—90.
21. Diallo D.A; Cissoko L.S; Cissoko Y; Diallo Y; Baby M; Mouhaha J. (2005). Epidemiologie actuelle des hémopathies malignes dans les services d'Hématologie oncologie médicale et de médecine interne de l'hôpital du point G, Bamako, Mali. N°4.
22. Dicko M . (2005). Le Bilan de prise en charge des hémopathies malignes dans deux services hospitaliers de Bamako au Mali :à propos d'une étude rétrospective portant sur huit années d'activité, Thèse Doctorat.
23. Djouadi K ; Lahlou A. (2009). Revue Algérienne d'hématologie, approches épidémiologiques en Algérie, numéro 00.
24. Druker B.J; Guilhot F; O'Brien S.G; Gathmann I; Kantarjian H; Gattermann N. (2006). Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*.355:2408—17.
25. Druker B. J; Tamura S; Buchdunger E; Ohno S; Segal G. M; Fanning S . (1996). Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*.2:561—6.
26. Faderl S; Talpaz M; Estrov Z; O'Brien S; Kurzrock R; Kantarjian H. M. (1999). The biology of chronic myeloid leukemia. *New Engl J Med*.341:164—72.
27. Gourin-Chaury M. P; Girault S ; Philippon C; Gachard N; Abraham J ; Tisseuil C ; Touati M; Turlure P ; Bordessoule D. (2008). Cancers diagnostiqués chez des patients atteints de Leucémie Myéloïde Chronique et traités par inhibiteurs de Tyrosine Kinase. Résultats de l'observatoire du Réseau d'Hématologie du Limousin Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU Dupuytren, Limoges

28. Gordon M. Y; Dowding C. R; Riley G. P; Goldman J. M; Greaves M.F. (1987). Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature* 1987;328:342—4.
29. Gorin N.C. (1988). L'autogreffe de moelle en hématologie. *Encycl. Med. Chir.* (Paris-France), SANG, 13060A, 7. 8p.
30. Guilhot F; Chastang C; Michallet M. (1997). Interferon alpha-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*; 337: 223-30.
31. Hagemeijer A. (1987). Chromosome abnormalities in CML. In : Goldman JM, eds. *Chronic myeloid leukaemia, Bailliere's Clinical Haematology.* 963 : 892.
32. Hanhan D; Weinberg R.A. (2000). The hallimarks of cancer. *Cell*, 100,57-70.
33. Hansen J.A; Gooley T.A; Martin P.J. (1988). Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 338 : 962-71.
34. Harisson T. R. (1993). *Principe de médecine interne. Médecine-sciences.* Flammarion. 5ème éd. Paris.
35. Hehlmann R; Heimpel H; Hasford J. (1993). Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia : prolongation of survival by hydroxyurea. *Blood.* 82 : 398-409.
36. Henderson E . S. (1972). *Acute Leukemia.* In: William W J BEUTLER, ERSLER et al. *Haematology.* McGraw-Hill, New York (USA).
37. Horde P. (2009). Les statistiques du cancer aujourd'hui, [www.Santé-Médecine.net](http://www.Santé-Médecine.net) (sante-medecine.commentcamarche.net, 26 avril 2010).

38. Italian Cooperative Study Group on CML. (1998). Long-term follow-up of the Italian trial of interferon versus conventional chemotherapy in CML. *Blood*. 92: 1541-9.
39. Jaffes ; Harris N. L; Stein H; Vardiman J.W. (2001). World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press, Lyon.
40. Joseph V; Simone, J; Claude Benne; Fred Plum. (1997). Introduction. In : J. CLAUDE BENNETT, FRED. PLUM CECIL: Med interne, 1ère édition. Paris: Flammarion. p 1004-8.
41. Kantarjian H.M; Smith T. L; O'Brien S. (1995). Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 254-62.
42. Lacotte-Thierry et Guilhot F. (2002). interféron et hématologie, la revue de medecine interne, service d'oncologie hématologique et de thérapie cellulaire. CHU pointiers, edition scientifique et médical Elsevier, 481s-488s.
43. Lampert F; Henze G; Langermanh .J. (1984). Acute Lymphoblastic Leukaemia: Current status of therapy in children, recents results. *Cancer Res*. 93: 312 – 4.
44. Leguay. T ; Mahon F.X. (2005). Leucémie myéloïde chronique, EMC-Hématologie 2. 187–205.
45. Lewalle P ; Martiat. P. (2003). La leucémie myéloïde chronique en 2003, Laboratoire d'Hématologie Expérimentale et Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet, U.L.B. *Rev Med Brux*. 24 : 420-30.
46. Lukasova E; Kozubek S; Kozubek M; Kjeronska J; Ryznar L; Horakova J. (1997). Localisation and distance between ABL and BCR genes in interphase nuclei of bone marrow cells of control donors and patients with chronic myeloid leukaemia. *Human Genet*.100:525—35.

47. Mbanya D.N; Minkoulou E.M; Kaptue L.N. (2002). Infection in adults with haematological malignancies in Yaounde, Cameroon. *West Afr J Med*, Jul- Sep; 21 (3): 183-4
48. Mehta Atul B; Hoffbrand A. Victor. (2003). *Hématologie*. Ed. Deboeck .
49. Menif S., Zarrouki S., Jedd R.; Ben Alyaya. (2008). Quantitative detection of bcr.abl transcripts in chronic myeloid leukemia. *Pathologies. Biology*.
50. Najman A; Verdy E; Potron G; Isnard F. (1994). *Hématologie*. Tome I. Ellipses, Paris.435-6.
51. Nicolini F ; Rousselot P ; Guilhot F ; Guilhot J. (2005). Leucémie myéloïde chronique : une prise en charge spécifique pour le sujet âgé. Société Nationale Française de Médecine Interne, Nantes.
52. Parkin D . M ; Whelan S. L; Ferlay J; Raymond L ; Young J. (1997). Cancers incidence in five continents. *Iarc scientific publications*. Volume VII ;143.
53. Parkin D.M. (2002). International agency for research on cancer, international association of cancer registres. *Cancer incidence in Five Continents*. Vol VIII. IARC Sc. Publ. N° 155, Lyon, France.

54. Pendergast A. M; Muller A. J; Havlik M. H; Maru Y. (1991). Witte ON. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a onphosphotyrosine- dependent manner. *Cell*. 66:161—71.
55. Pluk H; Dorey K; Superti-Furga G. (2002). Autoinhibition of c-Abl. *Cell*. 108:247-59.
56. Ren R. (2005). Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat Rev Cancer* 5:172—83.
57. Redaelli A; Laskin B. L; Stephens J. M; Botteman M. F; Pashos C. L. (2004). The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocitic leukemia. *Eur J Cancer car* ; 13:279-87.
58. Registre du cancer de Tlemcen. (2006).
59. Registre du cancer de Sétif , [www.semepsetif.edu.dz/reg.htm](http://www.semepsetif.edu.dz/reg.htm).
60. Roux C ; Agape P ; Lemmonier C ; Perez E ; Mimoune A ; Clabé A ; Lam Kam A ; Berg S; Zunic P. (2008). Aspects Epidémiologiques de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) à La Réunion Hématologie, Groupe Hospitalier Sud Réunion (ghsr);Saint-Pierre.
61. Rufer A; Andreas T; André T; Walter A.W. (2003). Syndromes myéloprolifératifs : polycythémie vrai, thrombocytémie essentielle, ostéomyélofibrose. *Forum Med Suisse* N°43.
62. Saglio G; Storlazzi C.T; Giugliano E; Surace C; Anelli L; Rege-Cambrin G. (2002). A 76-kb duplicon maps close to the BCR gene on chromosome 22 and the ABL gene on chromosome 9: possible involvement in the genesis of the Philadelphia chromosome translocation. *Proc Natl Acad Sci USA*.99:9882—7.
63. Sattler M; Verma S; Byrne C. H; Shrikhande G; Winkler T; Algate P. A. (1999). BCR/ABL directly inhibits expression of SHIP, an SH2-containing polyinositol-5-phosphatase involved in the regulation of hematopoiesis. *Mol Cell Biol*.19:7473—80.



64. Sacryers, C.L; Denny, C.T ; Witte O.N. (1991). Leukemia and the disruption of normal hematopoiesis. *Cell*, 64, 337-350.
65. Schreiber D.S. (2009). le cancer: les chiffres. <http://www.guerir.org/dossiers/cancer-information/description-de-la-maladie/le-cancer-les-chiffres>, 26 avril 2010.
66. Sébahnoun G. (2005). Hématologie clinique et biologique 2<sup>e</sup> éd. Rueil-Malmaison.578p.
67. Strukmans F. (1989). Les greffes de moelle dans le traitement des leucémies aiguës. X<sup>ème</sup> congrès de la société française d'hématologie, 14 au 17 juin. Rouen, France ; 1989.p. 47-55.
68. Tefferi A ; Vardiman J. W. (2008). Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemi*.22:14—22.
69. Treuil. P. (2008). Actualités pharmaceutiques N° 473, CHU de Limoges (87) p 25.
70. Valensi F. (2003). Classification des leucémies aiguës. Apport des propositions de l'organisation mondiale de la santé. *Encyc Méd chir (édition scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris)*.
71. Van Etten R. A. (2007). Oncogenic signaling: new insights and controversies from chronic myeloid leukemia. *J Exp Med* 2007;204:461—5.
72. Vardiman J. W; Harris N. L; Brunning R. D. (2002). The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 100:2292—302.
73. Zatla L; Dahméne M.R ; Yachkour M ; Rahal Y ; Sfaoui W ; Taibi K ; Kéhal F; Touhami H. (2008). Hématologie, Centre Hospito-Universitaire Oran, Algérie.