

Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen –



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Spécialité : Génétique

M É M O I R E

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

Présenté par :

AKABLI Soulef & GAFFOUR Nawel

*Caractérisation épidémiologique de la population de Tlemcen par la leucémie
lymphoïde chronique 2020-2026*

Soutenu publiquement, le 23/06/2026, devant le jury composé de :

Présidente :	AOUAR Amaria	PR	Univ. Tlemcen
Encadrant :	GUERD Nadia	MCA	Univ. Tlemcen
Co-Encadreur :	BOUAZZA Hayet	MCB	Univ. Tlemcen
Examineur :	RIDOUH Mokhtar	MCB	Univ. Tlemcen

Année universitaire 2025-2026

Remerciements

*Avant tout, nous rendons grâce à **Allah**, le Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la patience et la volonté d'accomplir ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre encadrante, **Madame Guerd Nadia**, pour la confiance qu'elle nous a témoignée en acceptant de diriger ce travail. Sa disponibilité, ses précieux conseils et sa rigueur scientifique ont été déterminants dans l'élaboration de ce mémoire. Qu'elle trouve ici le témoignage de notre respect et de notre sincère reconnaissance.*

*Nos remerciements les plus chaleureux vont également à notre co-encadreuse, **Madame Bouazza Hayat**, pour son accompagnement bienveillant, ses orientations éclairées et le temps qu'elle nous a généreusement consacré tout au long de ce parcours. Sa pédagogie et sa disponibilité ont été pour nous une aide précieuse et constante.*

*Nous exprimons toute notre gratitude à **Madame Aouar Amaria** pour l'honneur qu'elle nous fait en présidant ce jury, et à **Monsieur Ridouh Mokhtar** pour avoir accepté d'examiner ce travail. Nous leur sommes reconnaissantes de l'intérêt qu'ils portent à notre modeste contribution.*

Nous adressons également nos remerciements à l'ensemble du personnel du service d'Hématologie de l'EHS Centre Anti-Cancer de Tlemcen, médecins, infirmiers et techniciens, pour leur accueil, leur coopération et leur aide précieuse lors de la collecte des données.

Nos remerciements vont aussi à tous nos enseignants du Département de Biologie de l'Université Aboubakr Belkaïd de Tlemcen, qui ont contribué à notre formation tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, nous remercions du fond du cœur nos familles et nos proches pour leur soutien indéfectible, leur patience et leur amour qui ont été notre plus grande source de motivation.

À toutes celles et ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à la réalisation de ce travail, nous adressons nos plus sincères remerciements.

Dédicace

À mes très chers parents,

Aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur tout ce que vous représentez pour moi. Vous avez été ma première école, mon refuge et ma force dans les moments de doute. Chaque effort que vous avez consenti en silence, chaque nuit que vous avez passée à prier pour ma réussite, chaque sourire d'encouragement que vous m'avez offert — tout cela a contribué à faire de moi la personne que je suis aujourd'hui. Ce travail est le vôtre avant d'être le mien, car sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Je vous aime infiniment.

À ma chère famille,

Vous avez toujours été là, dans les moments de joie comme dans les moments difficiles, avec une bienveillance et une chaleur qui m'ont portée tout au long de ce parcours. Votre soutien indéfectible et vos mots d'encouragement ont été une lumière dans les moments où le chemin me semblait long. Je suis profondément reconnaissante de vous avoir à mes côtés.

À mes chers amis,

Vous qui avez partagé avec moi les doutes, les rires, les longues journées de travail et les petites victoires du quotidien. Votre présence a rendu ce chemin infiniment plus léger et plus beau. Merci pour votre générosité, votre sincérité et pour tous ces souvenirs que je garderai précieusement au fond du cœur.

À ma chère binôme, GAFFOUR Nawel

Ce travail est autant le tien que le mien. Merci pour ta patience, ton sérieux et ta bonne humeur dans les moments les plus intenses. Ce que nous avons accompli ensemble restera gravé dans ma mémoire comme l'une des plus belles expériences de ce parcours universitaire. Je suis fière de ce que nous avons construit côte à côte.

À vous tous, je dédie ce modeste travail, avec tout l'amour et la gratitude que je porte dans le cœur. Puisse-t-il être à la hauteur de tout ce que vous m'avez donné.

AKABLI Soulef

Dédicace

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

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chère À ceux dont je récolte aujourd'hui les fruits de leurs prières,

À mes chères mères, sources de tendresse, lumières de mon chemin, et piliers de ma force et de mon inspiration.

À mes chers pères, qui ont semé en moi l'ambition, et qui ont été mon soutien et mes modèles à chaque étape.

À mon partenaire de vie, mon compagnon de route, mon cher époux, qui a partagé mes ambitions, enduré les difficultés à mes côtés, et fut pour moi un moteur constant vers la réussite.

À la prunelle de mes yeux et la source de mon bonheur, mon fils adoré Ahmed DJoude dont la présence m'insuffle l'espoir d'un avenir meilleur.

À mes piliers et mes soutiens dans cette vie, mes frères et sœurs : Ma tendre sœur Hanan et ses enfants, que Dieu vous préserve pour être ma joie et ma fierté. Ma chère sœur Hadil, complice de mon âme et de mes pas. Mes frères et soutiens, Ali et Mohamed Riad, que vous restiez à jamais ma fierté.

À la femme de mon frère si chère, et à ma magnifique nièce, les fleurs de notre famille qui apportent un parfum si particulier à nos vies.

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

À tous ceux qui m'ont soutenu, de près ou de loin à la réalisation de ce travail

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

A tous les amis qui j'ai connu jusqu'à maintenant. Merci pour votre affection, votre soutien et vos encouragements.

GAFFOUR Nawel

Sommaire

Table des matières

Remerciements.....	I
Dédicace.....	II
Dédicace.....	III
Sommaire	IV
Liste des figures	VII
Liste des tableaux.....	VIII
Liste des abréviations.....	IX
Résumé.....	X
Introduction générale	1
Chapitre I :Synthèse bibliographique.....	3
1. SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE ET GÉNÉRALITÉS	4
1.1 Les organes hématopoïétiques	4
1.2 La moelle osseuse	4
1.3 Les cellules souches hématopoïétiques.....	4
2. L'hématopoïèse.....	5
3. Le sang et ses dérivés.....	5
2. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER ET LES LEUCÉMIES	6
2.1 Définition du cancer.....	6
2.2 Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse.....	6
2.3 Définition des leucémies.....	7
3. LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC).....	8
3.1. Historique.....	8
3.2. Définition	8
3.3. Epidémiologie	9
Physiopathologie.....	11
4.4. Facteurs de risque de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :.....	11
1. Facteurs démographiques (âge et sexe)	12
2. Groupe sanguin :.....	12
3. Lieu de résidence et parenté géographique :.....	12
4. Facteurs infectieux et immunologiques	13
5. Lymphocytose monoclonale B (LMB)	13

6. Comorbidités :	13
7. Déterminisme génétique de la maladie :	13
5. Etude clinique :	14
5.1. Circonstances de découverte :	14
5.2. Critères diagnostiques :	15
6. Les stades de la leucémie lymphoïde chronique	16
7. Complications de la maladie :	17
7.1 Complications Infectieuses	17
7.2. Complications Auto-Immunes	18
7.3. Complications Hématologiques	19
7.4. Syndrome de Richter	19
7.5. Complications Iatrogènes	19
8. Traitement	19
Thérapie initiale	20
Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire	21
9. Conclusion:	23
Chapitre II: Matériel et méthodes	24
• Objectifs de l'étude :	25
Population étudiée :	25
• Type d'étude :	26
3) Type d'étude :	26
Critères d'inclusion :	26
Critères d'exclusion :	26
• Variables étudiées :	27
Chapitre III: Résultats et interprétations	28
• Etude épidémiologique:	28
La répartition des patients selon le lieu de résidence:	28
1.2/ Calcule d'incidence:	28
1.3/Répartition des patients selon le sexe:	29
1.4/Répartition des patients selon l'âge:	29
1.5/La répartition des patients par année:	30
1.6/Répartition des patients selon la profession:	31
1.7/La répartition des patients selon les antécédents personnels:	32
1.8/La répartition des patients selon la consanguinité:	33
1.9/Répartition des patients de LLC selon le système ABO/Rhésus	34
2/Etude clinique:	35
Circonstances de découverte :	36

2.2/ Les syndrome tumoraux :	37
3/Etude biologique:	38
3.1/Hemogramme:	38
3.3/ Cytométrie en flux	40
3.5/Facteurs pronostic:	41
3.6/ Traitement :	42
Réponse au traitement.....	43
Survie des patients:	44
Discussion	45
Chapitre IV : Discussion.....	46
1. Discussion des données épidémiologiques	46
Conclusion générale et perspectives	50
Perspectives :	53
Références bibliographiques	54
Annexes.....	58

Liste des figures

- Figure 1 : L'hématopoïèse
- Figure 2 : Les composants du sang
- Figure 3 : Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen
- Figure 4 : Répartition des patients selon le lieu de résidence
- Figure 5 : Les taux d'incidence de LLC dans la population de Tlemcen
- Figure 6 : Répartition des patients de LLC selon le sexe
- Figure 7 : Répartition des patients par tranches d'âge
- Figure 8 : Répartition des patients par année
- Figure 9 : Répartition des patients selon la profession
- Figure 10 : La présence des comorbidités chez les patients
- Figure 11 : Répartition des patients selon leurs antécédents personnels
- Figure 12 : Le degré de consanguinité chez les patients.
- Figure 13 : Répartition des patients selon leur groupe sanguin.
- Figure 14 : Répartition de la population par système rhésus
- Figure 15 : La présence des signes généraux des LLC.
- Figure 16 : Circonstances de découvertes
- Figure 17 : La répartition du syndrome tumoral lors de la première consultation.
- Figure 18 : Répartition des patients selon le taux de globules blancs
- Figure 19 : Répartition des patients selon leur taux plaquettaire
- Figure 20 : Répartition des patients selon la concentration d'hémoglobine
- Figure 21 : Taux de lymphocytose initial lors du diagnostic
- Figure 22 : Répartition des patients atteints de LLC selon le score de Matutes (N=96).
- Figure 23 : Répartition des patients selon la classification de Binet
- Figure 24 : Les protocoles de traitement.
- Figure 25 : Evaluation de la réponse thérapeutique chez les patients traités.
- Figure 26 : Répartition des patients de LLC selon leur statut au dernier suivi.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Score de Matutes pour le diagnostic de la LLC

Tableau 2 : Classification de Binet

Liste des abréviations

AHAI	Anémie Hémolytique Auto-Immune
BTK	Tyrosine Kinase de Bruton
CAR-T	Chimeric Antigen Receptor T-cells
CD	Cluster de Différenciation
CMV	Cytomégalovirus
CSH	Cellules Souches Hématopoïétiques
EBV	Virus Epstein-Barr
EHS CAC	Établissement Hospitalier Spécialisé Centre Anti-Cancer
FCR	Fludarabine, Cyclophosphamide, Rituximab
FNS	Formule Numération Sanguine
GB	Globules Blancs
Hb	Hémoglobine
HTA	Hypertension Artérielle
HSV	Herpes Simplex Virus
IGHV	Immunoglobuline à chaîne lourde variable
IWCLL	International Workshop on CLL
LA	Leucémie Aiguë
LAL	Leucémie Aiguë Lymphoblastique
LAM	Leucémie Aiguë Myéloblastique
LC	Leucémie Chronique
LDGCB	Lymphome Diffus à Grandes Cellules B
LLC	Leucémie Lymphoïde Chronique
LMB	Lymphocytose Monoclonale B
LMC	Leucémie Myéloïde Chronique
MGG	May-Grünwald-Giemsa
NK	Natural Killer
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDV	Perdu De Vue
PI3K	Phosphoinositide 3'-kinase
TAI	Thrombopénie Auto-Immune
TP53	Tumor Protein 53
VZV	Varicella-Zoster Virus

Résumé

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux, caractérisée par l'accumulation progressive de lymphocytes B matures fonctionnellement altérés. Le présent travail a pour objectif de dresser le profil épidémiologique de la LLC dans la population de la wilaya de Tlemcen sur la période 2020–2026.

Il s'agit d'une étude descriptive, analytique et rétrospective portant sur 101 patients diagnostiqués au service d'hématologie du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen (EHS CAC Tlemcen). Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et analysées à l'aide du logiciel R Studio.

Les résultats montrent une prédominance masculine (69,2 %) avec un âge moyen de 70 ans. Le taux de prévalence globale est estimé à 8,20 cas pour 100 000 habitants. La majorité des patients est classée au stade A de Binet (58,2 %). Les groupes sanguins A+ et O+ sont les plus représentés. L'hypertension artérielle constitue la comorbidité la plus fréquente (46,2 %).

Ces résultats sont globalement concordants avec les données de la littérature nationale et internationale, tout en soulignant certaines particularités régionales.

Mots-clés : *Leucémie lymphoïde chronique, épidémiologie, Tlemcen, hémopathie maligne, lymphocytes B.*

Introduction générale

Introduction générale

Les hémopathies malignes, communément appelées cancers du sang, constituent un groupe hétérogène d'affections caractérisées par une atteinte du système hématopoïétique, responsable de la production et du renouvellement des cellules sanguines. Elles englobent un ensemble de pathologies affectant le sang, la moelle osseuse ainsi que le système lymphatique. Au sein de ce groupe, les leucémies occupent une place particulière en raison de leur fréquence, de leurs caractéristiques clinico-biologiques spécifiques et de leur potentiel évolutif parfois sévère. Leur physiopathologie repose sur une prolifération clonale médullaire dérégulée, entraînant une altération des processus normaux de l'hématopoïèse ainsi que des fonctions immunitaires (OMS, 2022).

Les leucémies sont classées selon deux critères principaux : la rapidité d'évolution de la maladie, distinguant les formes aiguës et chroniques, et la nature de la cellule souche hématopoïétique à l'origine de la transformation maligne, permettant de différencier les leucémies myéloïdes et lymphoïdes. Ainsi, on distingue notamment la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC) comme formes chroniques, ainsi que la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) comme formes aiguës (Institut Curie).

Parmi ces entités, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) occupe une place prépondérante. Il s'agit de la leucémie la plus fréquente chez l'adulte, particulièrement dans les pays occidentaux. Elle se caractérise par l'accumulation progressive de lymphocytes B matures mais fonctionnellement altérés, résultant principalement d'un défaut d'apoptose plutôt que d'une hyperprolifération cellulaire. L'évolution clinique de la LLC est généralement lente et insidieuse ; toutefois, elle présente une grande variabilité interindividuelle, allant de formes indolentes ne nécessitant qu'une simple surveillance à des formes agressives nécessitant une prise en charge thérapeutique rapide.

L'intérêt croissant pour la LLC s'explique par les avancées majeures réalisées dans la compréhension de ses mécanismes physiopathologiques, notamment au niveau génétique et moléculaire. L'identification d'anomalies cytogénétiques spécifiques, telles que les délétions chromosomiques, ainsi que de mutations impliquant des gènes clés comme *TP53* et *IGHV*, a permis d'améliorer le diagnostic, d'affiner le pronostic et d'orienter les stratégies thérapeutiques. Par ailleurs, le développement des thérapies ciblées a

profondément transformé la prise en charge de cette pathologie, offrant de nouvelles perspectives en termes de survie et de qualité de vie des patients.

Sur le plan épidémiologique, la LLC touche principalement les sujets âgés, avec une prédominance masculine, et présente des variations géographiques importantes. En Algérie, bien que les données restent encore limitées, cette pathologie représente un enjeu de santé publique en raison de l'augmentation progressive de son incidence et de la nécessité d'améliorer les outils diagnostiques ainsi que les systèmes de surveillance épidémiologique, notamment à l'échelle régionale, comme dans la wilaya de Tlemcen.

Dans ce contexte, le présent travail, réalisé au sein du service d'hématologie du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen (EHS CAC Tlemcen), a pour objectifs principaux de préciser le profil épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique dans la population locale sur la période 2020, Avril 2026, ainsi que de comparer les résultats obtenus à ceux rapportés dans la littérature.

Afin de répondre à ces objectifs, ce mémoire est structuré en quatre chapitres :

- **Chapitre 1** : présente les aspects théoriques de la leucémie lymphoïde chronique ;
- **Chapitre 2** : décrit la population étudiée ainsi que les méthodes et techniques de collecte des données ;
- **Chapitre 3** : expose les résultats obtenus après analyse statistique ;
- **Chapitre 4** : discute ces résultats en les confrontant aux données de la littérature

Chapitre I

Synthèse bibliographique

1. SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE ET GÉNÉRALITÉS

1.1 Les organes hématopoïétiques

Les organes hématopoïétiques correspondent aux structures physiologiques aptes à produire des cellules sanguines. Chez l'adulte, ils se composent de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes, incluant le thymus, les ganglions lymphatiques et la rate. L'action coordonnée de ces organes est essentielle au maintien de l'homéostasie sanguine et à l'intégrité du système immunitaire. **(Sánchez-Lanzas R, Kalampalika F, Ganuza M, 2022)**

1.2 La moelle osseuse

La moelle osseuse est une matrice tissulaire localisée au sein des cavités osseuses. Une fraction de cette moelle, désignée sous le nom de moelle rouge ou tissu hématopoïétique, est le siège de la production, de la différenciation et de la maturation des éléments figurés du sang – à savoir les érythrocytes, les leucocytes et les thrombocytes – à partir des cellules souches hématopoïétiques qui la composent. Chez l'individu adulte, cette moelle rouge est préférentiellement présente dans les os courts et plats, notamment ceux de la colonne vertébrale, du crâne, des côtes, du sternum et du bassin. **(Morrison & Scadden, 2014)**

1.3 Les cellules souches hématopoïétiques

Les cellules souches hématopoïétiques (CSH) sont des cellules multipotentes majoritairement isolées de la moelle osseuse, bien qu'elles soient également présentes dans le sang du cordon ombilical et dans les cellules mononucléées du sang périphérique. Ces CSH ont historiquement été identifiées comme les premières cellules souches et ont constitué les premières entités cellulaires employées en tant que progénitrices des éléments sanguins, contribuant ainsi au fonctionnement du système immunitaire. Le marqueur CD34 est couramment utilisé pour leur identification en tant que cellules multipotentes d'origine hématopoïétique. Les cellules souches/progénitrices hématopoïétiques (HSPC) trouvent une application thérapeutique fréquente dans le contexte de la greffe, visant à remplacer ou à restaurer des tissus ou des cellules lésées. Cette approche est mise en œuvre pour le traitement de diverses hémopathies malignes, telles que les leucémies et les myélomes, ainsi que dans les cas d'aplasie médullaire. L'autogreffe de CSH consiste en la transfusion de cellules HSPC prélevées dans le sang périphérique du patient receveur lui-même.

En revanche, l'allogreffe de CSH implique la transfusion de cellules HSPC issues de la moelle osseuse, du sang périphérique ou du sang de cordon ombilical d'un donneur distinct, qu'il soit génétiquement

apparenté (par exemple, frère ou sœur) ou non (comme un donneur volontaire ou une unité de sang de cordon). (Doulatov et al., 2012)

2. L'hématopoïèse

L'hématopoïèse représente le mécanisme biologique par lequel les cellules résidentes de la moelle osseuse génèrent et renouvellent les diverses populations cellulaires sanguines. Ce processus implique un système hiérarchisé, structuré en trois compartiments distincts : les cellules souches pluripotentes, les progéniteurs et les cellules en phase de maturation terminale. Les cellules les plus primitives, dotées d'une potentialité myéloïde et lymphoïde, sont aptes à reconstituer l'hématopoïèse sur le long terme. À l'inverse, d'autres cellules, moins immatures, possèdent la capacité de restaurer l'hématopoïèse à plus court terme. Quant aux progéniteurs hématopoïétiques, ils sont généralement engagés vers une lignée unique et peuvent, après un nombre limité de divisions mitotiques (estimé entre 3 et 20), produire des cellules pleinement matures. (Seita & Weissman, 2010)

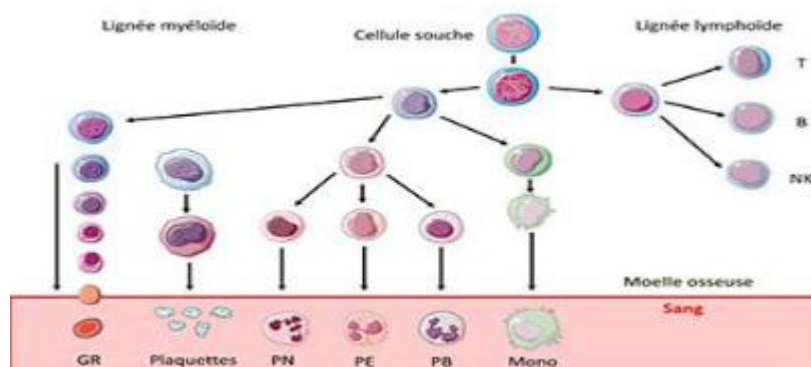


Figure 1: L'hématopoïèse.

3. Le sang et ses dérivés

Le sang se définit comme un tissu conjonctif liquide et visqueux, présentant une légère alcalinité, son pH se situant typiquement entre 7,35 et 7,45. Constituant le plus volumineux des fluides corporels, son volume total avoisine les 5 litres chez l'adulte, ce qui représente environ 8 % de la masse corporelle. Ce fluide biologique circule de manière continue et régulée au sein d'un système vasculaire clos, orchestré par l'appareil cardiovasculaire, afin d'irriguer l'ensemble des tissus. Il contribue également à la préservation de l'intégrité vasculaire par l'intermédiaire de certains de ses composants impliqués dans le processus d'hémostase. Le sang est composé d'une phase liquide, le plasma, qui en constitue environ 55 %, et d'une phase solide, comprenant les éléments figurés du sang :

Les érythrocytes (ou globules rouges), les leucocytes (ou globules blancs) et les plaquettes. Sa fonction est primordiale dans le transport de l'oxygène depuis les poumons vers les tissus, ainsi que dans

l'évacuation des déchets métaboliques, tels que le dioxyde de carbone des organes vers les poumons, et les déchets azotés vers les reins. Par ailleurs, il assure le transfert des nutriments absorbés par le tube digestif et des hormones sécrétées par les glandes endocrines. Au-delà de ces fonctions de transport, le sang joue un rôle crucial dans la régulation de la température corporelle et du pH, ainsi que dans la défense contre les infections et la prévention des hémorragies. **(Hallek et al., 2018)**



Figure 2: Les composants du sang.

2. GÉNÉRALITÉS SUR LE CANCER ET LES LEUCÉMIES

2.1 Définition du cancer

En règle générale, une cellule ne devient pas cancéreuse lorsqu'elle possède une ou deux anomalies génétiques acquises. C'est l'accumulation de nombreuses altérations au cours du temps qui la conduit à acquérir les propriétés d'une cellule cancéreuse. Cela explique en partie pourquoi la fréquence des cancers augmente avec l'âge et avec la durée d'exposition à des agents mutagènes. **(Puente et al., 2015).**

2.2 Les caractéristiques d'une cellule cancéreuse

- Les cellules susceptibles de conduire à la formation d'un cancer présentent plusieurs particularités :
- elles sont immortelles : en se multipliant activement sans jamais mourir, elles s'accumulent pour former une tumeur ;
- elles n'assurent pas les fonctions des cellules normales dont elles dérivent : une cellule de cancer du sein ne va pas assurer les fonctions d'une cellule mammaire normale ;
- elles sont capables de détourner les ressources locales pour s'en nourrir : les tumeurs développent souvent un réseau de vaisseaux sanguins qui leur permet d'être directement alimentées en oxygène, énergie et facteurs de croissance. Ce processus est nommé néoangiogenèse ;

- elles sont capables d'empêcher les défenses immunitaires de l'organisme de les attaquer. **(Hanahan & Weinberg, 2011).**

2.3 Définition des leucémies

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par l'accumulation progressive de lymphocytes B monoclonaux matures dans le sang périphérique, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques et la rate. Elle représente la forme de leucémie chronique la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux **(Shadman, 2023 ; Regue, 2018).**

2.3.1 Types de leucémies

L'OMS classe les leucémies selon leur vitesse d'évolution en deux catégories principales :

- **Leucémies aiguës (LA) :** Elles se caractérisent par une progression rapide et l'accumulation de leucocytes immatures dans la moelle osseuse, ce qui perturbe son fonctionnement normal. **(Döhner et al., 2022).**
- **Leucémies chroniques (LC) :** Elles évoluent plus lentement et se distinguent par l'accumulation de leucocytes différenciés dans la moelle osseuse, entraînant une perturbation progressive de son fonctionnement. **(Eichhorst et al., 2021).**

Ces deux catégories sont divisées en sous-groupes selon l'origine des cellules tumorales :

- Cellules myéloïdes : leucémie aiguë myéloblastique (LAM) et leucémie myéloïde chronique (LMC) **(Swerdlow, 2016).**
- Cellules lymphoïdes : leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et leucémie lymphoïde chronique (LLC).

Concernant les leucémies myéloïdes :

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC) :** C'est une affection myélo-proliférative caractérisée par l'expansion de cellules hématologiques porteuses du chromosome de Philadelphie, résultant d'une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Cette translocation crée un gène de fusion, BCR-ABL, qui produit une tyrosine kinase active, dérégulant la tyrosine kinase et causant la leucémie **(Roufosse R et Beguin Y, 2010).** La LMC évolue en trois phases: chronique, d'accélération et blastique, où elle se transforme en leucémie aiguë **(Benosman C, 2010).**
- **Leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) :** Elles regroupent des proliférations aboutissant à l'accumulation dans la moelle osseuse, le sang et d'autres organes de précurseurs hématopoïétiques de nature myéloïde, avec un blocage de leur différenciation en éléments figurés du sang et de leur réponse aux facteurs de croissance **(Céline C, 2010).**

Concernant les leucémies lymphoïdes :

- **Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)** : Il s'agit d'une affection maligne provenant d'un précurseur hématopoïétique à l'origine des cellules B ou T. Des anomalies génétiques perturbent la maturation normale, bloquant la différenciation et entraînant la prolifération de la cellule transformée. Il en résulte une accumulation de cellules B ou T immatures dans la moelle osseuse, ce qui supprime l'hématopoïèse (**Henneuse et al., 2014**).
- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)** : C'est une hémopathie maligne due à la prolifération de lymphocytes B matures dans le sang et la moelle osseuse, ainsi qu'à un défaut d'apoptose de ces cellules, ce qui entraîne leur accumulation. Cette prolifération progressive provoque une infiltration de la moelle osseuse, des ganglions et du sang (**Karlin L et Coman T, 2008**).

3. LEUCÉMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE (LLC)

3.1. Historique

En 1840 Virchow a décrit deux formes de leucémies chroniques, correspondant probablement à la LLC et à la leucémie myéloïde chronique (LMC). Près d'un siècle plus tard, en 1928, Richter décrit l'apparition de lymphomes à grandes cellules compliquant l'évolution d'une LLC. En 1967 Dameshek a émis l'hypothèse que la LLC était une maladie cumulative des lymphocytes immunologiquement incompétents. Trois ans après, il a été démontré que les lymphocytes de LLC expriment une immunoglobuline de surface, indiquant que ces cellules néoplasiques étaient des cellules lymphoïdes B. En 2010, le séquençage haut débit met en lumière l'hétérogénéité moléculaire de la LLC. (**Hallek et al., 2018**).

3.2. Définition

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) est une maladie du sang caractérisée par l'accumulation et la multiplication de lymphocytes B anormaux dans la moelle osseuse, qui se propagent ensuite dans le sang et les organes lymphoïdes (**Travade et al., 2000**).

La LLC est la leucémie la plus fréquente dans les pays occidentaux et chez l'adulte. Les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissent la LLC par la présence d'au moins 5 G/L de lymphocytes monoclonaux.

L'origine précise de la maladie reste inconnue. Dans les maladies hématologiques lymphoïdes B, la LLC peut entraîner des complications auto-immunes, affectant principalement les cellules du sang, ainsi que des déficiences immunitaires graves, comme l'hypogammaglobulinémie, qui s'aggrave avec l'évolution de la maladie (**Leporrier, 2008**).

3.3. Epidémiologie

3.3.1. *Epidémiologie descriptive:*

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie chronique la plus courante dans les pays occidentaux, représentant plus de 25 % des cas. Aux États-Unis, on estime à 3,5 le nombre de nouveaux cas par an pour 100 000 personnes, ce chiffre montant à 30 cas pour 100 000 chez les hommes de plus de 80 ans. Selon le GALLC, l'incidence en Algérie est d'environ 0,89 cas pour 100 000 personnes, avec 357 nouveaux cas enregistrés en 2017. **(Eichhorst et al., 2021)**

La LLC touche surtout les hommes, avec un rapport homme/femme de 1,22. C'est généralement une maladie des personnes âgées, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 72 ans en Europe et de 65 ans en Algérie. Elle est très rare chez les enfants et peu fréquente avant 40 ans (moins de 10 % des cas), mais elle est alors plus agressive que chez les personnes âgées. Plus de 66 % des patients ont plus de 60 ans. **(Eichhorst et al., 2021)**

3.3.1.1. Incidence de la LLC

A) Dans le monde

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux et représente environ 25 à 30 % de l'ensemble des leucémies diagnostiquées dans ces régions **(Shadman, 2023)**. Son incidence présente d'importantes variations géographiques et ethniques. Elle est particulièrement élevée en Europe, en Amérique du Nord et en Australie, où elle varie généralement entre **4 et 6 cas pour 100 000 habitants par an**, alors qu'elle demeure beaucoup plus faible en Asie, avec une incidence souvent inférieure à **1 cas pour 100 000 habitants (Eichhorst et al., 2021 ; Shadman, 2023)**.

Selon les estimations du projet GLOBOCAN, plusieurs dizaines de milliers de nouveaux cas de LLC sont diagnostiqués chaque année dans le monde, avec une augmentation progressive du nombre de cas liée au vieillissement de la population et à l'amélioration des moyens diagnostiques **(Sung et al., 2021)**.

La LLC est principalement une maladie du sujet âgé. L'âge médian au diagnostic est d'environ **70 ans** dans les pays occidentaux et son incidence augmente considérablement après l'âge de 60 ans. Elle est exceptionnelle avant 40 ans et demeure extrêmement rare chez l'enfant **(Hallek et al., 2018 ; Shadman, 2023)**.

Sur le plan démographique, une prédominance masculine est constamment observée, avec un sex-ratio variant entre **1,5 et 2 hommes pour une femme**. Les différences d'incidence observées entre les populations semblent résulter de l'interaction de facteurs génétiques, environnementaux et

démographiques, ainsi que des variations des systèmes de surveillance épidémiologique (**Eichhorst et al., 2021**).

B) Incidence de la LLC en Algérie

L'épidémiologie de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) en Algérie a longtemps été difficile à établir avec précision en raison de l'absence de registres nationaux exhaustifs et de l'inégale répartition des structures spécialisées d'hématologie sur le territoire national. Cependant, le développement progressif des services d'hématologie et la mise en place d'études multicentriques ont permis une meilleure estimation du fardeau de cette pathologie.

Selon une étude coopérative multicentrique algérienne portant sur 2210 patients diagnostiqués entre 2010 et 2019, la LLC représente l'une des principales hémopathies lymphoïdes chroniques observées dans le pays. L'incidence annuelle moyenne nationale a été estimée à 0,55 cas pour 100 000 habitants, avec une incidence plus élevée chez les hommes (0,74 cas pour 100 000 habitants) que chez les femmes (0,36 cas pour 100 000 habitants) (**Dali et al., 2023**).

Cette étude a également montré une nette prédominance masculine, les hommes représentant 68 % des cas, avec un sex-ratio d'environ 2 hommes pour une femme. L'âge médian au diagnostic était de 68 ans, confirmant que la LLC est essentiellement une maladie du sujet âgé en Algérie, comme dans les autres pays du bassin méditerranéen et les pays occidentaux (**Dali et al., 2023**).

Concernant la répartition selon le stade clinique de Binet au moment du diagnostic, 40,7 % des patients étaient diagnostiqués au stade A, 24,7 % au stade B et 33,5 % au stade C, traduisant encore une proportion importante de diagnostics réalisés à des stades avancés de la maladie (**Dali et al., 2023**).

Ces données confirment que la LLC demeure une hémopathie relativement rare en Algérie comparativement aux pays occidentaux, où l'incidence varie généralement entre 4 et 6 cas pour 100 000 habitants par an. Les différences observées pourraient être liées à des facteurs génétiques, démographiques, environnementaux ainsi qu'à des variations dans les systèmes de diagnostic et de déclaration des cas (**Hallek et al., 2018 ; Shadman, 2023**).

C) Incidence des LLC dans la région de Tlemcen

Dans la région de **Tlemcen**, les données épidémiologiques concernant la **Leucémie lymphoïde chronique** proviennent principalement des études hospitalières réalisées au niveau des services d'hématologie des centres hospitaliers universitaires de l'ouest algérien. Ces études montrent que la LLC représente une proportion notable des syndromes lymphoprolifératifs chroniques diagnostiqués chez l'adulte.

Comme dans le reste de l'Algérie, la LLC touche principalement les personnes âgées et présentes une légère prédominance masculine. L'âge moyen au moment du diagnostic se situe généralement entre 60 et 70 ans. Les cas sont le plus souvent diagnostiqués lors d'examens biologiques de routine révélant une lymphocytose persistante, confirmée ensuite par des examens immunophénotypiques et cytogénétiques réalisés dans les services spécialisés d'hématologie.

Toutefois, les études régionales restent encore limitées et reposent essentiellement sur des séries hospitalières. L'amélioration des registres régionaux du cancer et des systèmes de surveillance épidémiologique permettra à l'avenir de mieux estimer l'incidence réelle de la LLC dans la région de **Tlemcen** et dans l'ouest de l'Algérie.

4.3.2. Epidémiologie analytique

Une susceptibilité familiale semble présente, triplant le risque si un membre de la fratrie est touché.

Les facteurs environnementaux ne semblent pas avoir un rôle majeur dans le développement de la LLC, bien qu'un risque accru ait été suggéré pour certains métiers (producteurs de soja, utilisation de pesticides et d'herbicides, industrie du caoutchouc et de l'amiante). Le risque est aussi plus élevé chez les personnes vivant dans une ferme.

Le rôle d'une irradiation comme facteur aggravant reste débattu. La LLC est la seule leucémie pour laquelle aucun lien avec l'irradiation n'a été établi. **(Hallek et al., 2018).**

Physiopathologie

L'analyse du profil d'expression génétique des cellules impliquées dans la leucémie lymphoïde chronique a révélé qu'il s'agit principalement de lymphocytes B de type mémoire, c'est-à-dire des cellules ayant déjà été exposées à un antigène. **(Hallek et al., 2018).**

L'accumulation de ces lymphocytes dans la moelle osseuse, le sang périphérique et les organes lymphoïdes secondaires semble résulter davantage d'un défaut d'apoptose que d'une augmentation marquée de leur prolifération. Ce mécanisme contribue en partie à l'évolution généralement lente de la maladie. **(Hallek et al., 2018).**

Les études cytogénétiques montrent la présence récurrente d'anomalies telles que des délétions au niveau des régions 17p, 13q, 11q ainsi qu'une trisomie 12. Bien que certaines de ces altérations soient associées à un pronostic particulier, leur détection reste peu systématique en pratique clinique, en raison des contraintes techniques et de l'impact relativement limité sur les décisions thérapeutiques. **(Eichhorst et al., 2021).**

4.4. Facteurs de risque de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

1. Facteurs démographiques (âge et sexe)

Age : Cette hémopathie touche principalement les sujets âgés, avec un âge médian au diagnostic situé entre 65 et 72 ans selon les séries étudiées. Le vieillissement physiologique favorise l'accumulation progressive d'anomalies génétiques, épigénétiques et immunologiques au niveau des lymphocytes B, contribuant ainsi à la transformation leucémique. Par ailleurs, l'immunosénescence observée chez les sujets âgés entraîne une diminution de la surveillance immunitaire antitumorale.

Les études africaines et maghrébines rapportent parfois un âge de diagnostic légèrement plus jeune que dans les pays occidentaux, probablement en raison des différences démographiques et génétiques des populations. (**Hallek M et al., 2022**).

Sexe : La LLC présente une prédominance masculine nette. Les hommes sont atteints environ deux fois plus fréquemment que les femmes, avec un sex-ratio variant de 1,5 à 2 selon les études. Cette différence pourrait être liée à des facteurs hormonaux, immunologiques et environnementaux. Les hommes sont généralement plus exposés aux toxiques professionnels tels que les pesticides, solvants industriels et hydrocarbures, susceptibles de favoriser les hémopathies malignes. (*La Presse Médicale*, 2019).

2. Groupe sanguin :

L'implication du groupe sanguin dans la survenue de la LLC reste encore controversée. Certaines études épidémiologiques ont tenté d'établir une relation entre les groupes sanguins ABO et les hémopathies malignes, notamment les leucémies chroniques. Plusieurs travaux rapportent une fréquence légèrement plus élevée des groupes sanguins A et O chez les patients atteints de LLC, sans qu'un lien causal formel ait pu être démontré. Les antigènes des groupes sanguins pourraient influencer certaines réponses immunitaires ou phénomènes inflammatoires favorisant indirectement la prolifération lymphocytaire. L'étude du groupe sanguin dans une population donnée peut également permettre d'explorer d'éventuelles susceptibilités génétiques régionales ou familiales.

3. Lieu de résidence et parenté géographique :

Le lieu de résidence peut influencer le risque de LLC à travers les conditions environnementales, professionnelles et socio-économiques. Les populations vivant dans les zones agricoles sont souvent exposées de manière chronique aux pesticides, herbicides et engrais chimiques, substances reconnues pour leur potentiel leucémogène. Les zones industrielles peuvent également exposer les individus à divers solvants organiques et hydrocarbures toxiques. Dans certaines études, des regroupements géographiques de cas familiaux ont été observés, suggérant l'intervention possible de facteurs

génétiques communs ou d'expositions environnementales partagées. L'analyse de la répartition des cas selon les communes, le milieu urbain ou rural, ainsi que les liens de parenté géographique, représente donc un élément important dans les études épidémiologiques régionales de la LLC.

4. Facteurs infectieux et immunologiques

Des infections virales comme le virus Epstein-Barr (EBV) ont été étudiées, mais leur rôle dans la LLC reste indirect. Les états d'immunodépression (VIH, traitements immunosuppresseurs, maladies auto-immunes) peuvent favoriser des déséquilibres immunitaires impliqués dans les lymphoproliférations.

5. Lymphocytose monoclonale B (LMB)

La LMB est une condition préleucémique caractérisée par une expansion clonale de lymphocytes B. Elle est souvent asymptomatique et peut évoluer vers une LLC. Elle est définie par une population monoclonale inférieure à 5 000 cellules/ μ L sans symptômes cliniques.

6. Comorbidités :

Les patients atteints de LLC présentent fréquemment plusieurs comorbidités associées, notamment l'hypertension artérielle, le diabète, les maladies cardiovasculaires, l'insuffisance rénale chronique et certaines maladies auto-immunes. Ces comorbidités influencent la prise en charge thérapeutique, la tolérance aux traitements et le pronostic global des patients. De plus, l'immunodépression induite par la maladie favorise la survenue d'infections récurrentes et de complications auto-immunes, telles que l'anémie hémolytique auto-immune et la thrombopénie immune (**Rotbain et al., 2021**)

7. Déterminisme génétique de la maladie :

Plusieurs anomalies cytogénétiques et moléculaires ont été identifiées chez les patients atteints. Les plus fréquentes sont la délétion 13q, la trisomie 12, la délétion 11q et la délétion 17p. Certaines mutations génétiques, notamment celles touchant les gènes TP53, ATM, NOTCH1 et SF3B1, sont associées à des formes plus agressives et à une résistance thérapeutique. Le statut mutationnel du gène IGHV constitue également un important facteur pronostique : les formes mutées présentent généralement une évolution plus favorable que les formes non mutées. La lymphocytose B monoclonale est actuellement considérée comme une phase pré-leucémique pouvant évoluer progressivement vers une LLC avérée. L'ensemble de ces données confirme le rôle central des facteurs génétiques dans l'apparition et l'évolution de cette hémopathie.

5. Etude clinique :

5.1. Circonstances de découverte :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne remarquable par la fréquence de ses découvertes fortuite, ce qui témoigne de son évolution longtemps silencieuse.

a) Découverte fortuite

Dans une proportion importante des cas, estimée entre 70 et 80 % selon les séries, le diagnostic est posé de manière totalement inattendue, à l'occasion d'un bilan biologique de routine ou d'un examen systématique prescrit pour une pathologie intercurrente sans rapport avec la maladie. La numération formule sanguine (NFS) révèle alors une hyperlymphocytose isolée, en l'absence de tout signe fonctionnel ou général évocateur. Ce mode de découverte est d'autant plus fréquent que le recours aux bilans préventifs est généralisé dans la population.

b) Signes d'appel cliniques

Lorsque la maladie n'est pas découverte fortuitement, le patient consulte en raison de manifestations cliniques qui peuvent être :

- **Des adénopathies** : il s'agit du signe d'appel le plus fréquent. Le patient remarque des ganglions lymphatiques tuméfiés, généralement cervicaux, axillaires ou inguinaux, indolores, de consistances fermes et élastiques, non inflammatoires et non adhérentes aux plans profonds. Leur découverte pousse le patient à consulter son médecin généraliste ou un spécialiste.
- **Une splénomégalie** : la rate augmentée de volume peut être responsable d'une sensation de pesanteur ou de gêne dans l'hypochondre gauche, voire d'une satiété précoce dans les formes volumineuses.
- **Un syndrome infectieux récurrent** : la susceptibilité accrue aux infections bactériennes, notamment respiratoires (bronchites, pneumopathies), est liée à l'hypogammaglobulinémie secondaire à la prolifération lymphocytaire clonale. Ces infections récidivantes peuvent révéler la maladie, en particulier chez les sujets âgés.
- **Un syndrome anémique** : asthénie, pâleur cutanéomuqueuse, dyspnée d'effort et palpitations peuvent traduire une anémie, qu'elle soit d'origine centrale (envahissement médullaire) ou périphérique (anémie hémolytique auto-immune, complication connue sous le nom de syndrome d'Evans).

- **Un syndrome hémorragique** : des ecchymoses spontanées, des pétéchies ou des saignements muqueux peuvent révéler une thrombopénie, par envahissement médullaire ou par mécanisme auto-immun.
- **Des signes généraux** : l'altération de l'état général (asthénie profonde, amaigrissement non intentionnel, fièvre prolongée et sueurs nocturnes) constitue ce que l'on appelle les « symptômes B ». Leur présence est un élément de mauvais pronostic et traduit généralement un stade avancé de la maladie.

5.2. Critères diagnostiques :

Le diagnostic de la LLC repose sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, immunophénotypiques et, si nécessaire, histologiques. Depuis 2008, les recommandations du groupe de travail international sur la LLC (IWCLL — International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia), révisées en 2018, constituent la référence mondiale pour l'établissement du diagnostic.

a) Critères biologiques

Le critère fondamental est la mise en évidence, sur la NFS, d'une hyperlymphocytose sanguine monoclonale $\geq 5\,000$ lymphocytes B/mm³ ($5 \times 10^9/L$), persistant sur au moins deux prélèvements espacés d'un intervalle minimum de trois mois. Sur le frottis sanguin coloré au May-Grünwald-Giemsa (MGG), les lymphocytes apparaissent petits, matures, à noyau arrondi à chromatine dense et à cytoplasme réduit. On observe également de façon caractéristique des ombres de Gümprécht (cellules de Basket), correspondant à des lymphocytes fragilisés écrasés lors de l'étalement du frottis, signe pathognomonique de la LLC.

b) Critères immunophénotypiques

L'immunophénotypage des lymphocytes par **cytométrie en flux** est l'examen clé pour confirmer le diagnostic. Il met en évidence le profil immunophénotypique caractéristique de la LLC, défini par le score de Matutes (ou score de Catovsky) :

Marqueur	Expression dans la LLC	Score
CD5	Positif	+1
CD23	Positif	+1
FMC7	Négatif ou faible	+1
CD22 / CD79b	Négatif ou faible	+1
Ig de surface (sIg)	Faible (dim)	+1

Un score de 4 ou 5/5 est hautement évocateur de LLC (retrouvé dans plus de 90 % des cas). Un score ≤ 2 doit faire évoquer un autre syndrome lymphoprolifératif chronique (lymphome du manteau, leucémie à tricholeucocytes, lymphome splénique de la zone marginale, etc.).

Les cellules tumorales expriment également les antigènes CD19, CD20 (faible), et présentent une restriction de chaîne légère kappa ou lambda, témoignant du caractère monoclonal du clone B.

c) Critères histologiques

La biopsie médullaire ou ganglionnaire n'est pas systématiquement requise pour le diagnostic initial, mais elle peut s'avérer nécessaire dans certaines situations :

- En cas de cytopénie(s) isolée(s) inexpliquée(s), afin de préciser la part d'envahissement médullaire.
- En cas de suspicion de transformation en lymphome à grandes cellules B (syndrome de Richter), qui constitue une complication grave nécessitant une prise en charge thérapeutique différente.
- En cas de tableau clinique atypique ne permettant pas de conclure sur les seuls éléments cytologiques et immunophénotypiques.

d) Diagnostic différentiel

Le diagnostic de LLC doit être distingué des autres syndromes lymphoprolifératifs B chroniques qui peuvent présenter un tableau clinico-biologique similaire, notamment :

- La leucémie prolymphocytaire B (> 55 % de prolymphocytes, CD5 souvent négatif)
- Le lymphome du manteau en phase leucémique (CD5+, CD23-, cycline D1+, t(11;14))
- La leucémie à tricholeucocytes (TRAP+, CD103+, CD25+)
- Le lymphome lymphocytaire (LLC sans composante leucémique significative)
- La lymphocytose B monoclonale (LBM), définie par un clone B $< 5 \times 10^9/L$, sans adénopathie ni autre signe, considérée comme un état précurseur à surveiller.

6. Les stades de la leucémie lymphoïde chronique

La mise en route d'un traitement dépend du stade de la maladie, puisque celui-ci est prédictif de l'espérance de survie. (Hallek et al., 2018). En France, la classification de Binet est la plus souvent utilisée :

Stade	Signes cliniques	Médiane de survie*
Stade A	Absence des ganglions ou présence de ganglions dans moins de 3 aires ganglionnaires	> 10 ans
Stade B	Ganglions augmentés de volume dans plus de 3 aires ganglionnaires ou présentes d'une grosse rate	5 ans
Stade C	Baisse des plaquettes et/ou de l'hémoglobine	3 à 5 ans

*Médiane de survie :

Il s'agit de la durée au cours de laquelle 50 % des patients sont vivants et non pas la date de décès de tous les patients. Beaucoup de patients vivant à cette date médiane sont encore vivants de nombreuses années après. Il est aussi à noter que la LLC survenant chez des sujets âgés, beaucoup de patients ne meurent pas de leur maladie hématologique.

Parmi le stade A de Binet, les patients qui ont plus de 13 g/dl d'hémoglobine, moins de $30 \times 10^9/l$ lymphocytes, pas d'adénopathie ni de splénomégalie, et un temps de doublement des lymphocytes (durée pour que le nombre des lymphocytes double dans le sang) supérieur à un an ont des chances de survie de 80 % à 10 ans. (Hallek et al., 2018).

7. Complications de la maladie :

La LLC est une hémopathie maligne d'évolution chronique dont le pronostic est fortement conditionné par la survenue de complications, qu'elles soient infectieuses, auto-immunes, hématologiques ou liées à la transformation de la maladie. Ces complications constituent les principales causes de morbi-mortalité et influencent directement les décisions thérapeutiques (Hallek et al., 2018).

7.1 Complications Infectieuses

Les infections représentent la première cause de décès dans la LLC, responsables de 30 à 50 % des décès selon les séries (Tsiodras et al., 2000).

a) Hypogammaglobulinémie

Elle est présente chez plus de 85 % des patients au cours de l'évolution de la maladie. La prolifération du clone B tumoral se fait au détriment des lymphocytes B normaux, entraînant une diminution de la production des immunoglobulines fonctionnelles (IgG, IgA, IgM). Cette déficience humorale expose principalement le patient aux infections par des germes encapsulés tels que *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Neisseria meningitidis*, responsables de pneumopathies, d'otites et de méningites (Morrison, 2010).

b) Déficit de l'immunité cellulaire

La LLC altère également l'immunité cellulaire par une diminution du nombre et de la fonctionnalité des lymphocytes T CD4+, des cellules NK et des monocytes. Ce déficit expose les patients à des infections opportunistes, notamment à *Pneumocystis jirovecii*, aux virus herpétiques (HSV, VZV, CMV) et aux infections fongiques **(Ravandi & O'Brien, 2006)**.

c) Neutropénie

L'envahissement médullaire progressif et/ou les traitements cytotoxiques induisent une neutropénie, aggravant encore davantage le risque infectieux bactérien et fongique. La vaccination préventive anti-pneumococcique et anti-grippale, ainsi que l'administration prophylactique d'immunoglobulines intraveineuses dans les formes sévères, constituent les mesures de prévention recommandées **(Hamblin, 2008)**.

7.2. Complications Auto-Immunes

Les complications auto-immunes surviennent chez environ 10 à 25 % des patients atteints de LLC et peuvent apparaître à n'importe quel stade de la maladie **(Barcellini et al., 2006)**.

a) Anémie Hémolytique Auto-Immune (AHAI)

C'est la complication auto-immune la plus fréquente, observée dans 5 à 10 % des cas. Elle est médiée par des auto-anticorps de type IgG dirigés contre les antigènes des globules rouges, détectés par le test de Coombs direct positif. Elle se manifeste par une anémie, un ictère, une splénomégalie et une réticulocytose. Son traitement repose sur la corticothérapie en première intention, avec recours au rituximab en cas d'échec **(Mauro et al., 2000)**.

b) Thrombopénie Auto-Immune (TAI)

Elle survient dans 2 à 5 % des cas et résulte de la destruction périphérique des plaquettes par des auto-anticorps anti-plaquettaires. Elle peut être isolée ou associée à une AHAI, réalisant dans ce dernier cas le syndrome d'Evans, de pronostic plus sévère **(Zent & Kay, 2012)**.

c) Érythroblastopénie Auto-Immune

Plus rare, cette complication est caractérisée par une aplasie sélective de la lignée érythroïde entraînant une anémie arégénérative profonde. Elle répond généralement à la ciclosporine ou aux immunoglobulines intraveineuses **(Go et al., 2017; SAHTS, 2023)**

7.3. Complications Hématologiques

a) Insuffisance Médullaire

L'envahissement progressif de la moelle osseuse par les lymphocytes tumoraux entraîne une insuffisance médullaire se manifestant par une pancytopenie : anémie centrale arégénérative, thrombopénie et neutropénie. Cet envahissement est un critère de stade avancé selon les classifications de Rai et Binet et constitue une indication thérapeutique formelle (**INSP, 2022**)

b) Hypersplénisme

La splénomégalie volumineuse, fréquente dans les stades avancés, peut entraîner un hypersplénisme avec séquestration et destruction accélérée des éléments figurés du sang, aggravant les cytopénies existantes (**Hallek, 2019 ; SAHTS, 2023**)

7.4. Syndrome de Richter

Le syndrome de Richter représente la complication évolutive la plus redoutable de la LLC. Il est défini par la transformation de la LLC en un lymphome agressif, le plus souvent un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) dans 90 % des cas (**Tsimberidou & Keating, 2005**). Il survient chez 2 à 10 % des patients, avec une incidence annuelle d'environ 0,5 % (Rossi et al., 2008). Cliniquement, il se manifeste par une altération rapide de l'état général, une fièvre prolongée, une augmentation rapide et asymétrique des adénopathies et une élévation marquée de la LDH sérique. Le diagnostic est confirmé par biopsie ganglionnaire. Le pronostic est très sombre, avec une médiane de survie inférieure à 12 mois malgré une chimiothérapie intensive (**Parikh et al., 2014**).

7.5. Complications Iatrogènes

Les traitements de la LLC peuvent engendrer leurs propres complications (**Burger et al., 2015**)

Les agents alkylants et la fludarabine sont responsables d'une myélosuppression aggravant les cytopénies existantes. Le rituximab expose au risque de réactivation virale, notamment la leucoencéphalopathie multifocale progressive liée au virus JC (**Carson et al., 2009**). Un risque accru de cancers solides secondaires (mélanome, carcinomes cutanés, cancer du poumon) a également été rapporté, favorisé par l'immunodépression chronique et certains agents alkylants (**Hisada et al., 2001**). Enfin, l'ibrutinib est associé à un risque significatif de fibrillation auriculaire et d'hypertension artérielle (**Leong et al., 2016**).

8. Traitement

- Chimioimmunothérapie, thérapie ciblée et parfois radiothérapie

- Soins de support

La leucémie lymphoïde chronique est considérée comme incurable avec la thérapie actuellement disponible; le traitement vise l'amélioration des symptômes avec des tentatives de prolonger la survie. Ainsi, le traitement est différé jusqu'à ce que les patients présentent l'un des éléments suivants:

- Symptômes attribués à la leucémie lymphoïde chronique
- Lymphocytose évolutive avec une augmentation $\geq 50\%$ sur une période de 2 mois
- Temps de doublement des lymphocytes (augmentation de $\geq 100\%$) < 6 mois

Les symptômes qui nécessitent un traitement chez les patients qui ont une leucémie lymphoïde chronique comprennent les suivants:

- Symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, fatigue extrême, perte de poids)
- Hépatomégalie, splénomégalie et/ou adénopathie significatives
- Infections récurrentes
- Anémie et/ou thrombopénie symptomatiques

Les options **thérapeutiques dirigées contre la maladie** comprennent les suivantes:

- Chimioimmunothérapie
- Thérapie ciblée

Les soins de support comprennent:

- Transfusion de culots de globules rouges en cas d'anémie
- Transfusions de plaquettes en cas de saignements associés à la thrombopénie
- Antimicrobiens pour les infections bactériennes, fongiques ou virales

Parce que la neutropénie et l'hypogammaglobulinémie limitent les défenses antibactériennes, le traitement antibiotique doit être bactéricide. Les perfusions de gamma-globulines doivent être envisagées en cas d'hypogammaglobulinémie et d'infections résistantes ou en prophylaxie si ≥ 2 infections sévères sont survenues au cours des 6 derniers mois.

Thérapie initiale

L'objectif du traitement initial est de:

- Soulager les symptômes
- Induire des rémissions durables
- Prolonger la survie

Les patients sont surveillés jusqu'à ce que les symptômes se développent et le traitement consiste en une thérapie ciblée en association avec un anticorps monoclonal dirigé contre les lymphocytes B.

Des études ont suggéré que le traitement ciblé est aussi efficace sinon supérieur à la chimio-immunothérapie initiale chez la plupart des patients (**Shadman, 2023**). Le choix du traitement initial dépend des caractéristiques du patient, des caractéristiques propres à la maladie, telles que la présence de del(17p) et des objectifs généraux du traitement.

Précédemment, les analogues de la purine (p. ex., la fludarabine) ainsi que des agents alkylants (p. ex., bendamustine, chlorambucil, cyclophosphamide) ont été utilisés en association avec un anticorps monoclonal anti-CD20, le rituximab. L'association de fludarabine, de cyclophosphamide et de rituximab (FCR) était la norme antérieure du traitement initial chez la plupart des patients médicalement aptes. Par le passé, la bendamustine et le rituximab étaient proposés aux patients âgés non traités, car ce protocole était mieux toléré (**Eichhorst et al., 2016**). L'étude E1912 a examiné l'efficacité du traitement par FCR par rapport à l'association d'ibrutinib, un inhibiteur oral de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), et du rituximab chez les patients de < 70 ans atteints de leucémie lymphoïde chronique non traitée auparavant (**Shanafelt et al., 2019**).

Les résultats ont démontré une survie sans progression et une survie globale supérieures chez les patients qui ont reçu de l'ibrutinib plus du rituximab par rapport à la chimio-immunothérapie standard.

D'autres essais chez des patients n'ayant jamais reçu de traitement suggèrent que l'association de l'acalabrutinib, un inhibiteur oral de BTK de deuxième génération, et de l'obinutuzumab, un anticorps monoclonal glycomodifié contre CD20, est aussi efficace et potentiellement mieux tolérée que la chimio-immunothérapie conventionnelle (**Sharman et al., 2020**). Compte tenu de l'avènement d'une thérapie ciblée dans le traitement initial de la leucémie lymphoïde chronique, plusieurs études ont examiné une approche de traitement "limitée dans le temps" (**Al-Sawaf et al., 2025**). L'inhibiteur oral de BCL-2, le vénétoclax (un inhibiteur oral de BCL-2) a été utilisé en association avec l'obinutuzumab pour traiter efficacement les patients pendant une durée fixe de 12 mois (**Fischer et al., 2019**). Des recherches supplémentaires sont nécessaires en ce qui concerne la surveillance de la maladie résiduelle minimale dans la leucémie lymphoïde chronique et comment les modifications de la maladie résiduelle minimale peuvent guider la reprise du traitement.

Leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute ou réfractaire

La rechute de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou son caractère réfractaire doivent être confirmés histologiquement avant de reprendre le traitement. La transformation en lymphome à grandes cellules (transformation de Richter) doit être spécifiquement exclue. Les patients

asymptomatiques atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) en rechute sont surveillés attentivement à la recherche de symptômes nécessitant un traitement. Les facteurs qui influencent le choix du traitement lors de la rechute comprennent:

- Thérapie initiale utilisée
- Durée initiale de la réponse

Chez les patients qui ont reçu une chimio-immunothérapie initiale, le traitement par un inhibiteur de BTK peut améliorer le taux de réponse et prolonger la survie sans progression dans la leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire. Les inhibiteurs de BTK sont poursuivis jusqu'à ce qu'une toxicité se développe ou que la maladie progresse. D'autres traitements ciblés efficaces de la leucémie lymphoïde chronique en rechute comprenaient l'idélalisib (un inhibiteur oral de la phosphoinositide 3'-kinase [PI3K] delta) en association avec le rituximab et le vénétoclax. Le vénétoclax peut être utilisé chez les patients qui ont une del(17p) et qui ont déjà reçu au moins un traitement. L'avènement d'un traitement ciblé initial peut rendre difficile le choix du traitement optimal en cas de récurrence de leucémie lymphoïde chronique. Le cas échéant, la participation aux essais cliniques est encouragée.

La monothérapie par un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab) peut transitoirement pallier les symptômes.

L'acalabrutinib et le zanubrutinib inhibent de manière covalente l'enzyme BTK mais ont moins d'effets hors cible que l'ibrutinib sur les cibles non-BTK, et leur utilisation entraîne donc moins d'effets indésirables. L'acalabrutinib (**Ghia et al., 2020**) et le zanubrutinib (**Brown et al., 2023**), (**Hillmen et al., 2023**) ont montré, dans des essais randomisés directs, une meilleure tolérance, des taux d'abandon inférieurs et de meilleurs profils de sécurité que l'ibrutinib. Le zanubrutinib a également montré une efficacité améliorée par rapport à l'ibrutinib en cas de rechute de la leucémie lymphoïde chronique, y compris en cas de maladie à haut risque (**Brown et al., 2023**), (**Hillmen et al., 2023**).**

Les patients qui ont une leucémie lymphoïde chronique en rechute après utilisation d'inhibiteurs de BTK et de vénétoclax ("doublement réfractaires") ont de mauvais résultats cliniques, et le développement d'options thérapeutiques pour ces patients est un besoin clinique non satisfait. Le pirtobrutinib, un inhibiteur réversible non covalent de la BTK, est disponible pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique en rechute après l'échec de ≥ 2 traitements antérieurs, incluant un inhibiteur de la BTK et un inhibiteur de BCL-2 (**Mato et al., 2023**). La résistance aux inhibiteurs covalents de la BTK (ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib) résulte souvent de la mutation C481S, qui empêche la liaison irréversible. Cependant, le pirtobrutinib conserve une activité puissante contre la

BTK de type sauvage et la BTK mutante C481. Le lisocabtagène maraleucel, un type de thérapie cellulaire qui produit des CAR-T (chimeric antigen receptor T) anti-CD19 autologues, a également montré son efficacité lorsqu'il est associé à l'inhibiteur de BTK vénétoclax, induisant des rémissions à long terme chez certains patients "double-réfractaires" (**Siddiqi et al., 2023**).

Une greffe allogénique de cellules souches doit être envisagée chez les patients en état satisfaisant et dont la leucémie est réfractaire à de nouvelles associations de thérapies ciblées avec des immunothérapies et des thérapies cellulaires émergentes.

9. Conclusion:

L'amélioration de la survie des patients atteints de LLC rapportée ces dernières décennies est probablement liée à des modifications de la prise en charge de la maladie par une meilleure stratification des patients présentant des comorbidités, des anomalies cytogénétiques et l'harmonisation des traitements de première ligne. L'efficacité des traitements ciblés de plus en plus utilisés, en première ligne et en rechute permet d'envisager dans l'avenir des traitements chemo-free pour tous les patients.

Chapitre II

Matériel et méthodes

• Objectifs de l'étude :

Cette étude vise à réaliser une caractérisation épidémiologique des cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) au sein de la population de Tlemcen, à partir des données recueillies au service d'hématologie du Centre de Lutte contre les Cancers (EHS CAC TLEMCEEN).

Population étudiée :

La wilaya de Tlemcen, une subdivision administrative algérienne, se localise à l'extrémité nord-ouest du pays, précisément dans la partie occidentale de l'Oranie. Son territoire s'étend du littoral méditerranéen au nord, sur une façade de 120 km, jusqu'à la steppe au sud, couvrant une superficie de 9 017,69 km². Cette wilaya est géographiquement délimitée par la Méditerranée au nord, le Maroc à l'ouest, la wilaya de Naama au sud, et les wilayas de Sidi-Bel-Abbès et Ain Temouchent à l'est.



Figure 3 : Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen (Aouar et al., 2012)

Concernant l'infrastructure sanitaire de la wilaya, le secteur de la santé y dispose de six hôpitaux, de 17 polycliniques et de 262 salles de soins. Ces hôpitaux sont implantés dans les villes de Tlemcen, Ghazaouet, Sebdu, Maghnia, Remchi et Nedroma .(Bensaad Aya et Aouicha Malek,2024)

- **Type d'étude :**

3) Type d'étude :

Une étude descriptive, analytique et rétrospective a été menée à partir des données des archives du Centre de cancérologie de Tlemcen. Les cas de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ont été sélectionnés sur une période de six ans (2020, Avril 2026). Les données ont été extraites des dossiers médicaux afin d'établir les critères d'inclusion et d'exclusion. Cette étude porte sur un échantillon de 101 patients diagnostiqués avec une LLC entre 2020 et avril 2026, âgés de 43 à 92 ans au moment du diagnostic. Les informations suivantes ont été recueillies :

Critères d'inclusion :

Tous les patients atteints de LLC admis au service d'hématologie et dont le diagnostic a été confirmé par immunophénotypage.

Tous les patients suivis pendant la période d'étude, de 2020 à avril 2026.

Critères d'exclusion :

Dossiers non enregistrés (5 dossiers).

Dossiers de patients résidant hors de la province de Tlemcen (10 dossiers).

- **Recueils des données :**

Les données relatives à chaque patient ont été extraites des dossiers médicaux. Ces informations, enregistrées sur une fiche d'exploitation (voir annexes), couvrent les dimensions épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives.

- **Etude statistique :**

Les données ont été saisies et analysées à l'aide du logiciel **R Studio**. Les résultats sont présentés principalement sous forme d'histogrammes et de diagrammes circulaires.

L'incidence se définit comme le nombre de nouveaux cas de maladie survenant au sein d'une population spécifique, initialement exempte de la pathologie. Le taux d'incidence, quant à lui, quantifie l'occurrence de ces événements sur une période donnée. Il est calculé selon la formule suivante :

Taux d'incidence = Nombre de nouveaux cas de la maladie / Population à risque (durant une période spécifiée).

• **Variables étudiées :**

Les variables examinées dans le cadre de cette étude incluent :

Données épidémiologiques :

L'origine géographique et le lieu de résidence des patients.

Le calcul de l'incidence.

La répartition des patients en fonction du sexe et de l'âge.

La distribution annuelle des cas.

La profession des patients.

Les antécédents personnels et les comorbidités.

Les antécédents familiaux.

La consanguinité.

La répartition des patients atteints de LLC selon le système ABO/Rhésus.

•Données cliniques :

•Données biologiques :

L'hémogramme, incluant :

- Le taux de globules blancs (GB).
- La concentration d'hémoglobine (Hb).
- Le taux de lymphocytose initiale.

L'examen des frottis sanguins et leurs aspects cytologiques.

Les résultats de la cytométrie en flux.

Les complications.

Les facteurs pronostiques, notamment :

- Le stade de la maladie.
- Le traitement
- Réponse au traitement

Survie des patients

Résultats et interprétations

Les résultats relatifs aux paramètres épidémiologiques, biologiques et cliniques des patients atteints de LLC au sein de la population de Tlemcen ont été présentés dans cette section.

• Etude épidémiologique:

La répartition des patients selon le lieu de résidence:

L'analyse des données révèle que la majorité des patients de l'échantillon, soit 52 individus, résident dans la commune de Tlemcen, le chef-lieu. Les communes de Remchi et Maghnia se classent en deuxième position avec un effectif de 7 patients chacune. La commune de Ghazaouet comptabilise 6 cas, et la commune de Sebdou enregistre le nombre le plus faible avec 3 cas.

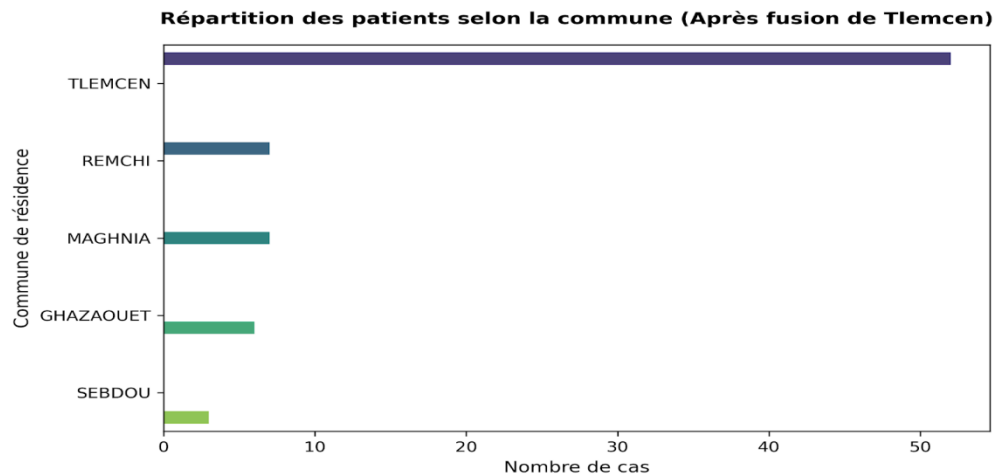


Figure 4: Répartition des patients selon le lieu de résidence.

1.2/ Calcule d'incidence:

En parallèle avec l'estimation de l'incidence, nous avons calculé le taux de prévalence globale de la LLC au sein de la population de la wilaya de Tlemcen (Figure 5). Ce taux est estimé à **8,20 cas pour 100 000 habitants**.

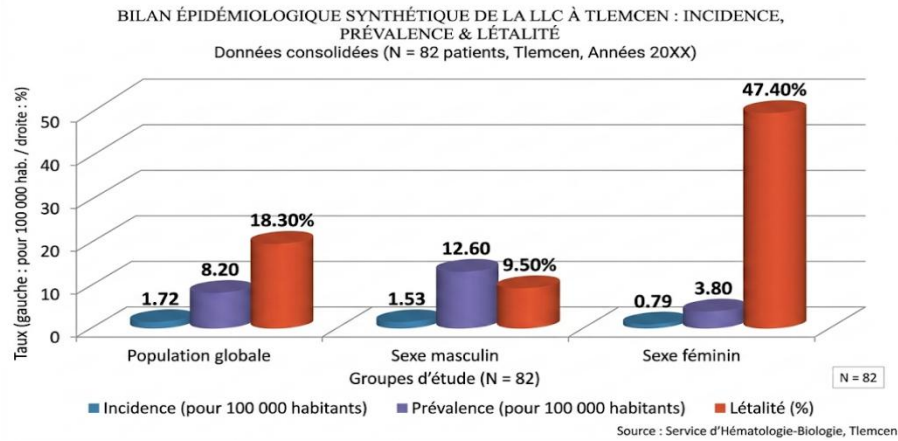


Figure 5: Les taux d'incidence de LLC dans la population de Tlemcen.

La stratification par genre montre, de manière encore plus prononcée, une forte prédominance du **sexe masculin** avec une prévalence de **12,60 cas pour 100 000 habitants**, comparativement au **sexe féminin** où le taux s'élève à **3,80 cas pour 100 000 habitants**. Ces résultats confirment le fardeau épidémiologique plus lourd porté par la population masculine face à cette hémopathie lymphoproliférative

1.3/Répartition des patients selon le sexe:

Il ressort des résultats présentés que la population d'étude est majoritairement masculine, les hommes constituant 69,2% de l'échantillon, contre 30,8% de femmes.

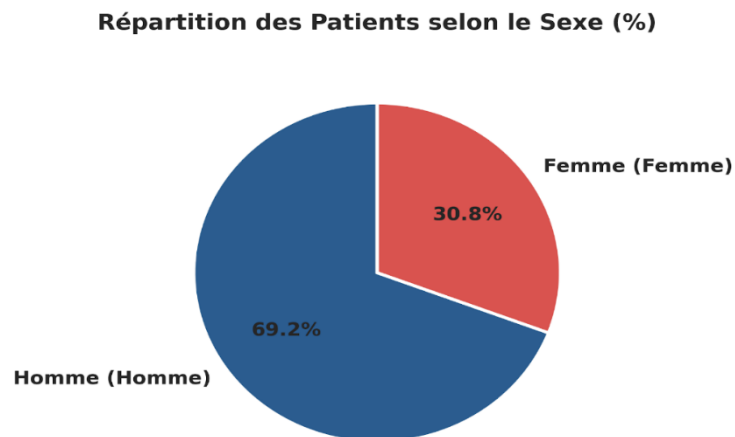


Figure 6: Répartition des patients de LLC selon le sexe.

1.4/Répartition des patients selon l'âge:

L'analyse de la répartition par âge de notre population d'étude révèle une plage s'étendant de 43 à 93 ans. Sur le plan graphique, la distribution des âges présente une forme quasi-normale, avec une concentration marquée dans les tranches d'âge les plus avancées. Le pic

principal se situe chez les individus âgés de 73 à 76 ans (15 cas), suivi par ceux âgés de 63 à 66ans (12 cas). Ces observations soulignent que la pathologie étudiée affecte majoritairement une population vieillissante, avec une moyenne d'âge globale avoisinant les 70 ans.

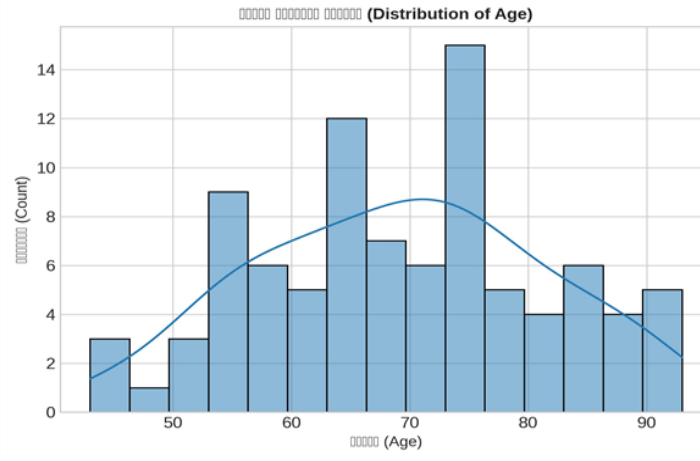


Figure 7: la répartition des patients par tranches d'âge.

1.5/La répartition des patients par année:

Le diagramme en barres de la Figure (8) illustre la répartition et l'évolution annuelle des diagnostics de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) sur la période allant de 2020 à Avril 2026.

L'analyse du graphique révèle que l'année 2021 enregistre la fréquence la plus élevée avec 20 cas (22,0%), suivie de près par l'année 2020 avec 18 cas (19,8%), ce qui représente un pic d'incidence au début de la période d'étude. Entre 2022 et 2024, une relative stabilisation est observée avec des effectifs oscillant entre 11 cas (12,1%) et 14 cas (15,4%).

Enfin, on note une diminution progressive du nombre de diagnostics à partir de 2025 (9 cas, soit 9,9%), atteignant son minimum en 2026 avec seulement 5 cas (5,5%). Cette baisse en fin de période peut s'expliquer par une clôture précoce du recueil des données au cours de l'année 2026.

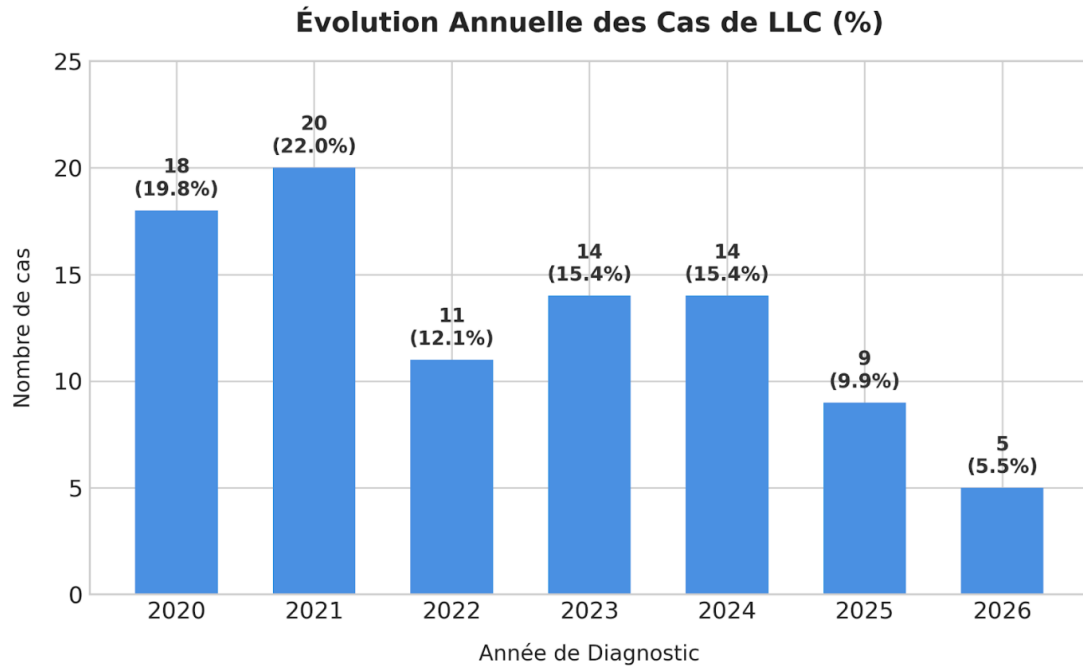


Figure 8: Répartition des patients par année.

1.6/Répartition des patients selon la profession:

D'après les résultats, nous constatons que plus de la moitié des patients de notre échantillon sont sans profession (SANS), constituant ainsi la tranche la plus importante avec 57,0% (à laquelle s'ajoute une sous-catégorie similaire de 2,5%).

La catégorie des retraités représente le deuxième groupe le plus important avec un taux de 19,0%. Les autres professions enregistrées affichent des proportions nettement inférieures, dominées par les agriculteurs (Fellah) avec 6,3%, suivis des maçons avec 3,8%. Les autres métiers (taxieurs, fonctionnaires, enseignants, commerçants et chefs de chantier) se partagent le reste de l'effectif avec des pourcentages très réduits variant entre 1,3% et 2,5%.

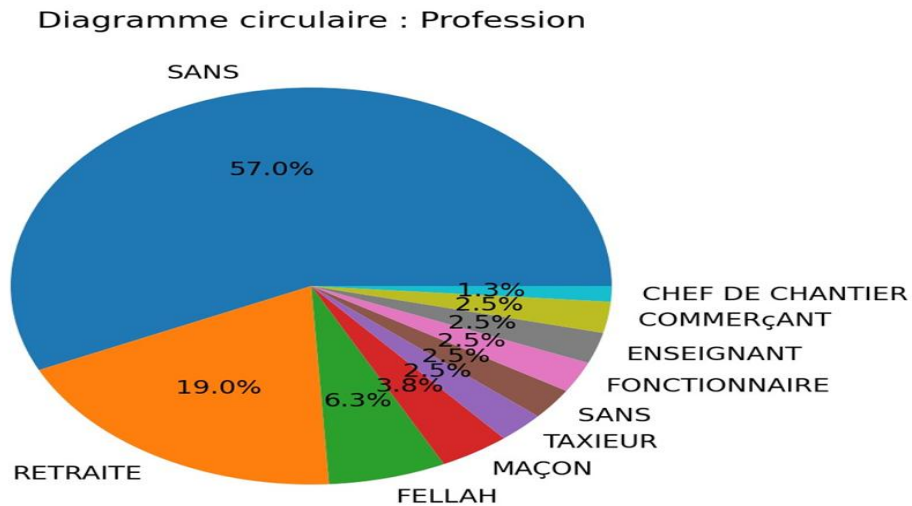


Figure 9: Répartition des patients selon la profession.

1.7/La répartition des patients selon les antécédents personnels:

L'analyse descriptive de notre population d'étude (N = 91 patients au total) met en évidence que la majorité des patients ne présente pas d'autres pathologies sous-jacentes documentées. En effet, **63,7%** des sujets (**58 cas**) sont notés sans antécédents médicaux associés (*Absents*).

En contrepartie, une proportion non négligeable de **36,3%** (**33 cas**) présente des comorbidités actives ou des antécédents pathologiques personnels (*Présents*) au moment du diagnostic de leur Leucémie Lymphoïde Chronique.

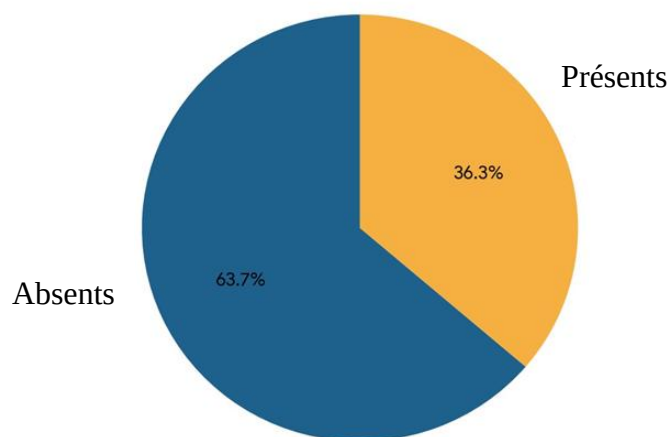


Figure 10: La présence des comorbidités chez les patients.

1.7.1/Les comorbidités personnels:

Les résultats concernant la prévalence des principales comorbidités au sein de notre population d'étude sont illustrés par la Figure (11).

En ce qui concerne l'hypertension artérielle, nous constatons que près de la moitié de notre effectif est hypertendue, avec 42 cas (soit 46,2%) présentant une HTA (Oui, contre 49 cas (53,8%) qui en sont indemnes.

Quant au diabète, il s'avère moins fréquent dans cet échantillon mais reste non négligeable: 22 patients (soit 24,2%) sont diagnostiqués comme Diabète (Oui), tandis que la grande majorité absolue, soit 69 patients (75,8%), ne présente pas cette affection. Ces données soulignent une association fréquente de ces facteurs de risque cardiovasculaire et métabolique chez les sujets étudiés.

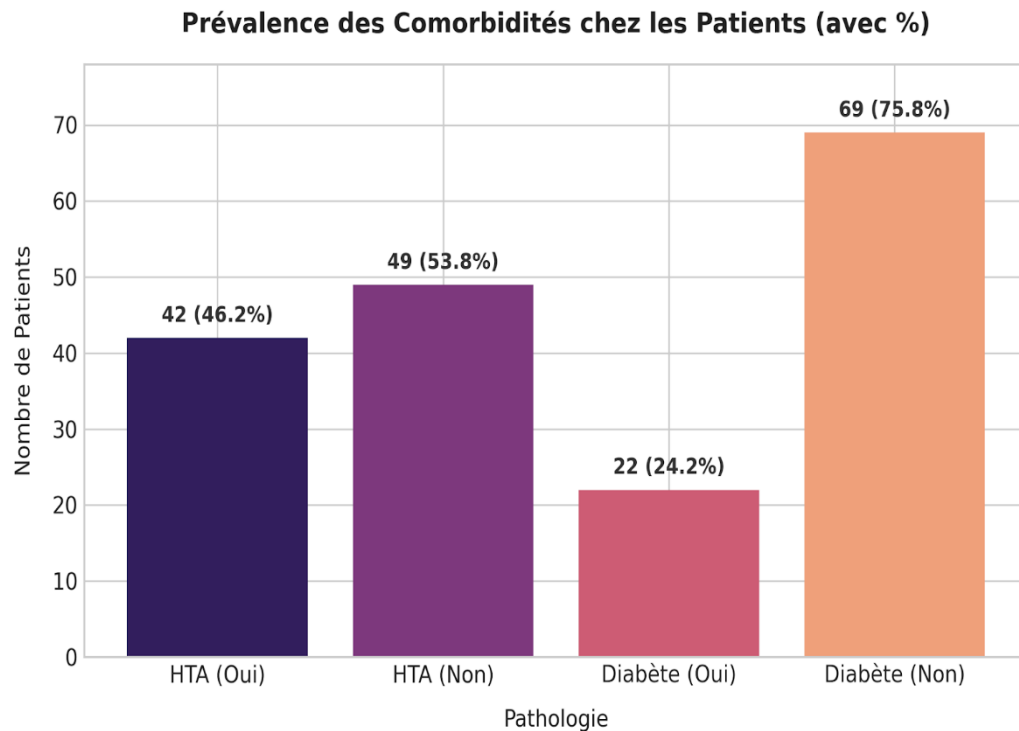


Figure 11: La répartition des patients de LLC selon leurs antécédents personnels.

1.8/La répartition des patients selon la consanguinité:

La Figure(12) illustre le statut de la consanguinité chez les patients étudiés. Graphiquement, la catégorie «NON SPÉCIFIÉ» occupe la proportion la plus importante avec 62,6%(57 cas).

Pour le reste de l'échantillon où l'information a pu être recueillie, la consanguinité est absente (Non) chez 29,7% des sujets (27 cas) et affirmée (Oui) chez seulement 7,7% d'entre eux (7 cas).

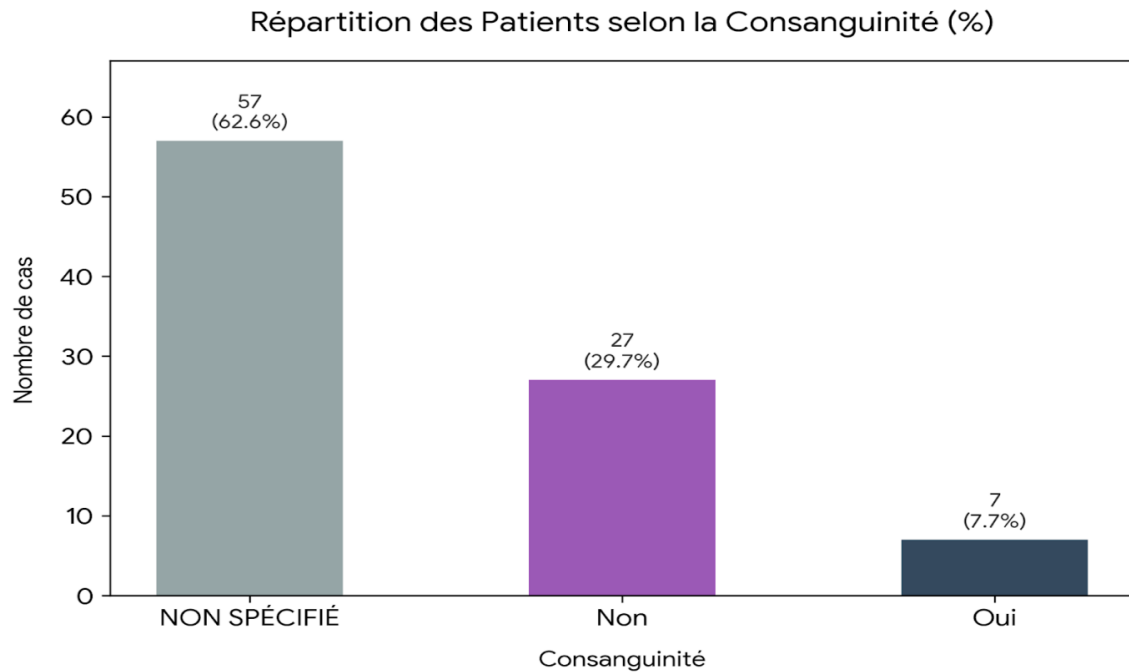


Figure 12: Le degré de consanguinité chez les patients.

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

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

Notre résultat concernant les fréquences phénotypique de système ABO la répartition des fréquences phénotypiques des groupes sanguins au sein de la population d'étude.

Graphiquement, les sujets de groupe sanguin Rhésus positif sont majoritaires, menés par le phénotype A+ (33,9%) et le phénotype O+ (32,3%), suivis des groupes B+ et AB+ avec respectivement 16,1%et 8,1% des cas. À l'inverse, les phénotypes à Rhésus négatif (A-, O- et B-) sont nettement plus rares et ne représentent ensemble que moins de 10%de l'effectif total, avec une absence complète du phénotype AB-.

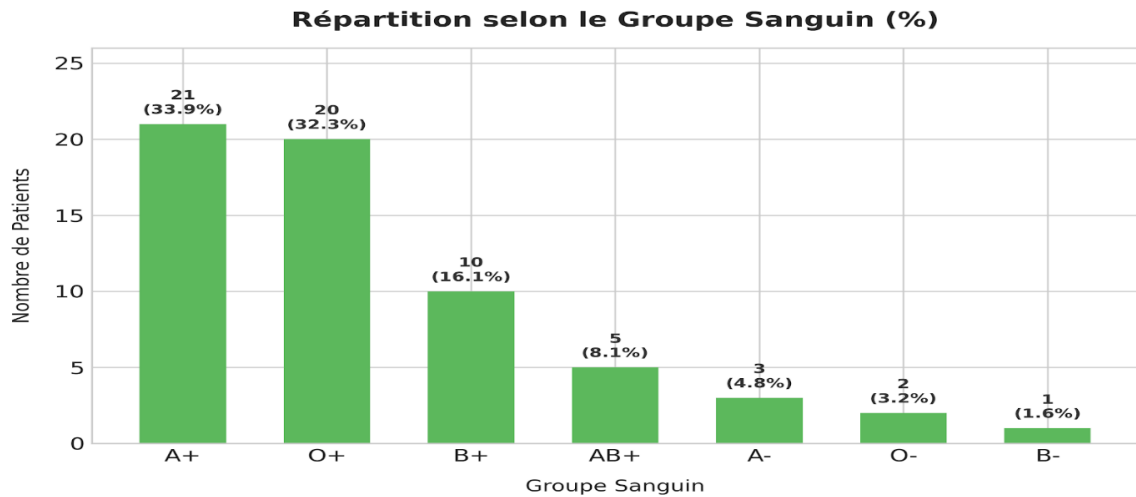


Figure 13: Répartition des patients selon leur groupe sanguin.

1.9.2/ Répartition des patients selon le système Rhésus:

Pour le système rhésus de notre population, nous constatons que le facteur Rhésus positif (Rh+) est largement majoritaire au sein de notre échantillon avec un pourcentage de 90,3%.

Le facteur Rhésus négatif (Rh-) est quant à lui beaucoup plus rare, n'atteignant qu'une proportion réduite de 9,7% de l'ensemble des patients étudiés.

Répartition des Patients selon le Facteur Rhésus (%)

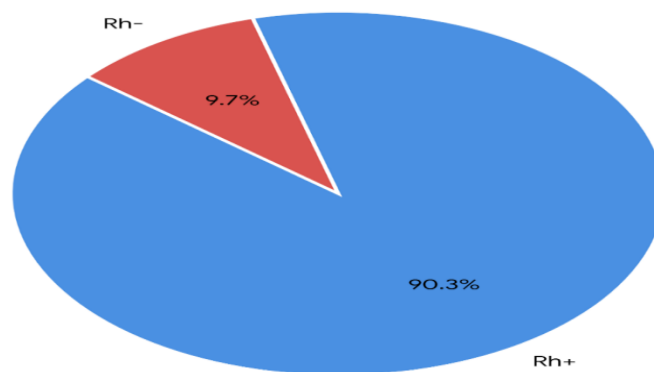


Figure 14: la répartition de la population par système rhésus.

2/ Etude clinique:

2.1/ Les circonstances de découverte :

• Les signes généraux :

L'analyse de la figure 15 montre que la grande majorité des sujets inclus dans notre étude ne présente aucun signe général, avec un taux d'absence s'élevant à **90,2%**. À l'inverse, la

manifestation de signes généraux reste une observation minoritaire, n'affectant que **9,8 %** de notre échantillon.

Cette prédominance marquée de l'absence de signes généraux (asthénie, fièvre, perte de poids, etc.) suggère que, dans la majeure partie des cas cliniques observés, la pathologie ou l'état étudié évolue de façon localisée ou asymptomatique sur le plan systémique au moment de l'évaluation.

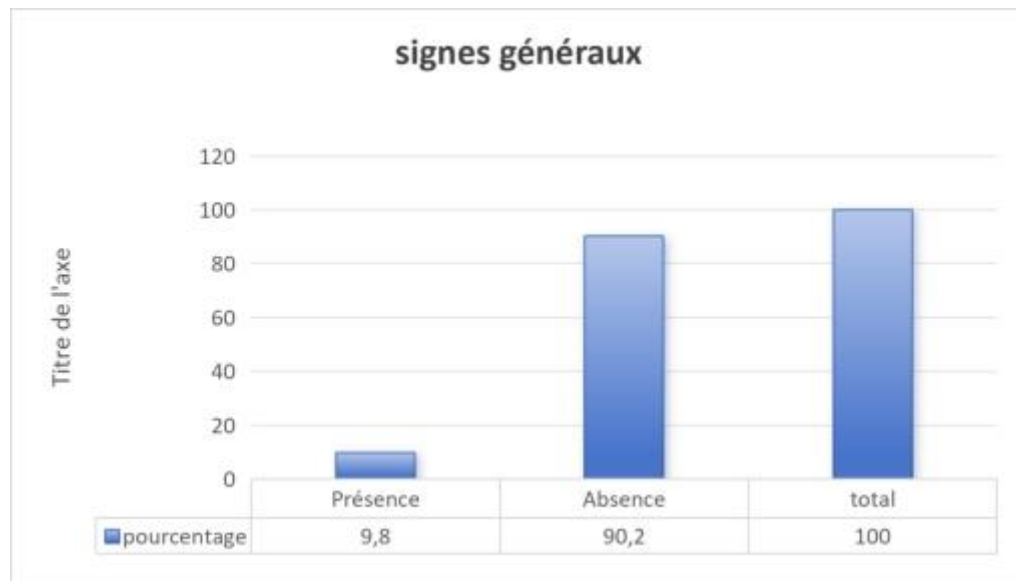


Figure 15 : La présence des signes généraux des LLC.

Circonstances de découverte :

- a) L'analyse des motifs de consultation et des circonstances ayant conduit au diagnostic de la Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC), illustrée par la **Figure 16**, révèle que la **découverte fortuite** (souvent lors d'un bilan biologique de routine ou d'un hémogramme systématique) occupe la première place avec **34,0%** des cas (**33 patients**).
- b) Le **syndrome tumoral** (caractérisé par la présence d'adénopathies ou de splénomégalie) représente la deuxième circonstance la plus fréquente avec **29,9%** (**29 patients**). Les autres manifestations cliniques initiales se répartissent entre diverses autres circonstances (**16,5% / 16 cas**), l'apparition de **signes généraux** tels que l'asthénie ou l'amaigrissement (**10,3% / 10 cas**),

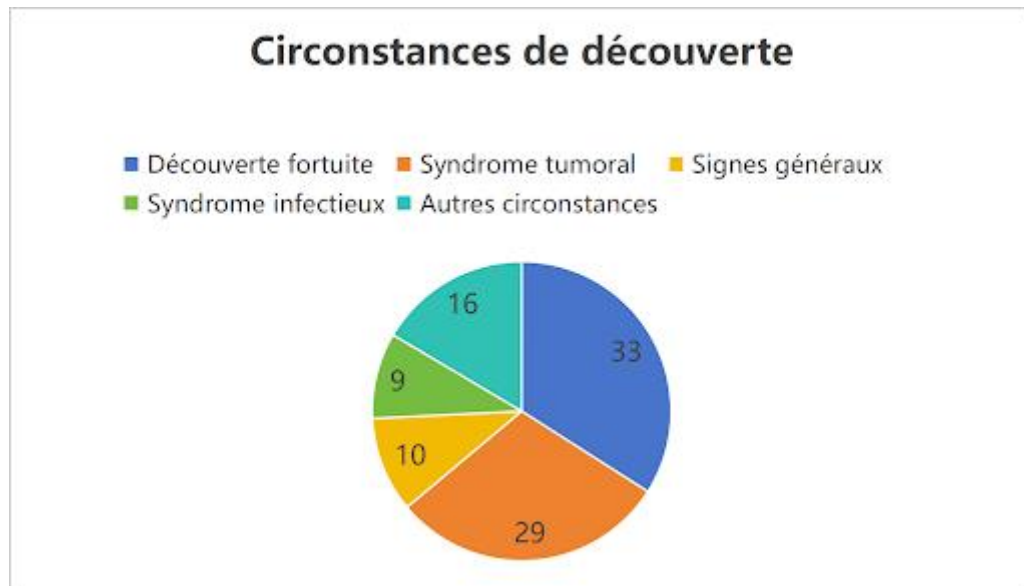


Figure 16 : Circonstances de découvertes.

2.2/ Les syndromes tumoraux :

L'évaluation des composantes du syndrome tumoral (Figure 17) révèle une hétérogénéité dans les manifestations cliniques. Les localisations tumorales ou signes cliniques classés dans la catégorie « autres » prédominent largement, concernant près de 70 % de notre effectif.

Concernant les atteintes lymphoïdes et viscérales spécifiques, les adénopathies cervicales et la splénomégalie se manifestent à des fréquences équivalentes, touchant chacune environ 14 % des sujets. Les adénopathies axillaires s'avèrent quant à elles marginales (environ 3 %), tandis qu'aucune hépatomégalie n'a été documentée dans cette cohorte.

Ces résultats indiquent que le syndrome tumoral de notre population d'étude se manifeste préférentiellement par des atteintes extraganglionnaires ou des localisations spécifiques non détaillées « autres », plutôt que par le trépied classique associant polyadénopathies superficielles et organomégalie systémique.

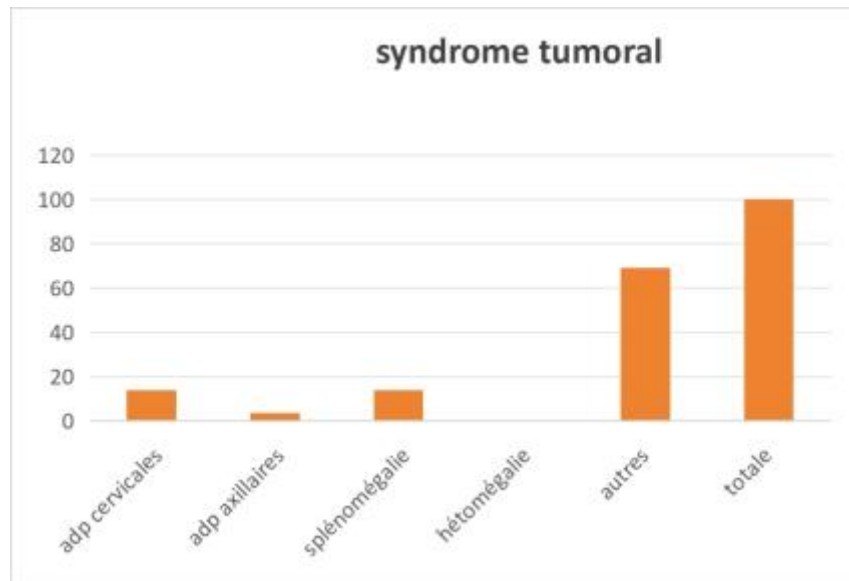


Figure 17 : La répartition du syndrome tumoral lors de la première consultation.

3/Etude biologique:

3.1/Hemogramme:

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

3.1.1 Taux des globules blancs(GB):

D'après les résultats illustrés, une hyperleucocytose nette est observée chez 75 patients de notre échantillon. Par ailleurs, cinq cas présentent des valeurs dans la fourchette physiologique (4000 à 10000 éléments/mm³) et 1 cas de leucopénie est rapporté.

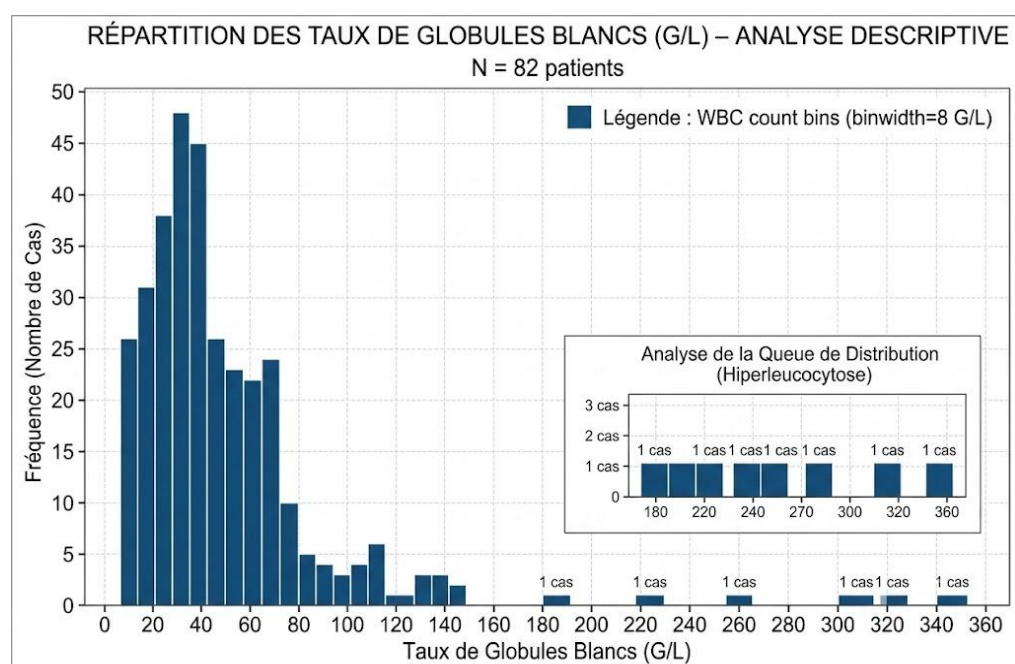
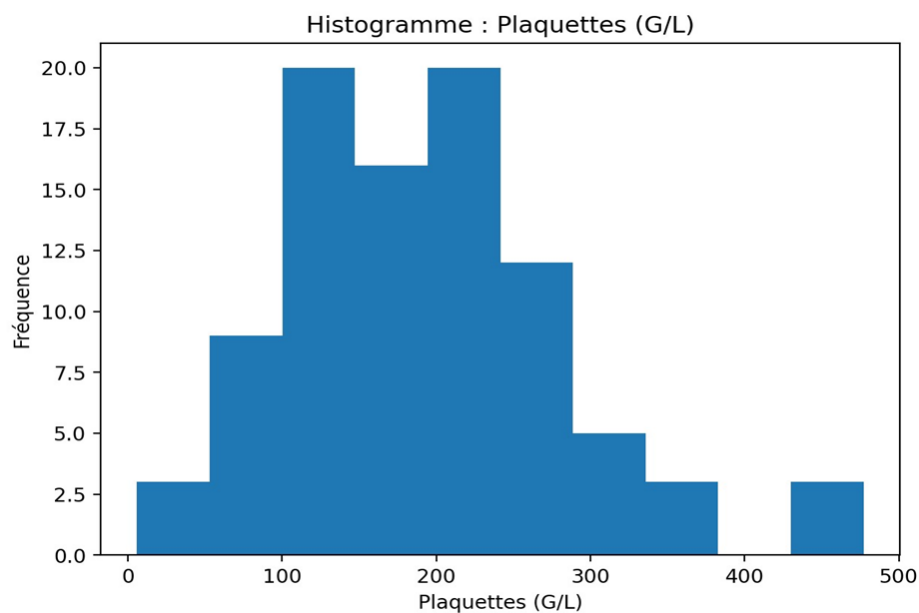


Figure 18: répartition des patients selon le taux des globules blancs.**3.1.2/Taux des plaquettes:**

la répartition des patients de notre échantillon selon taux de plaquettes (G/L). Nous constatons que la population d'étude se concentre principalement autour de deux sommets majeurs comptant **20 cas chacun**, localisés respectivement dans les intervalles **[100 - 150 G/L]** et **[200 - 250 G/L]**.

Les valeurs minimales observées se situent en dessous de 50 G/L (3 cas), tandis que les extrêmes supérieurs atteignent une valeur maximale isolée comprise entre 430 et 480 G/L (3 cas).

**Figure 19:** Répartition des patients selon leur taux plaquettaire.**3.3.3/ Concentration de l'hémoglobine (Hb):**

Le taux d'hémoglobine suit une distribution normale (5,5 à 17 g/dl) avec une tendance centrale majeure située entre **12,5 et 13,5 g/dl (20 cas)**. Une proportion notable de patients présente une anémie (< 12 g/dl), dont 8 cas de formes sévères (< 8 g/dl)

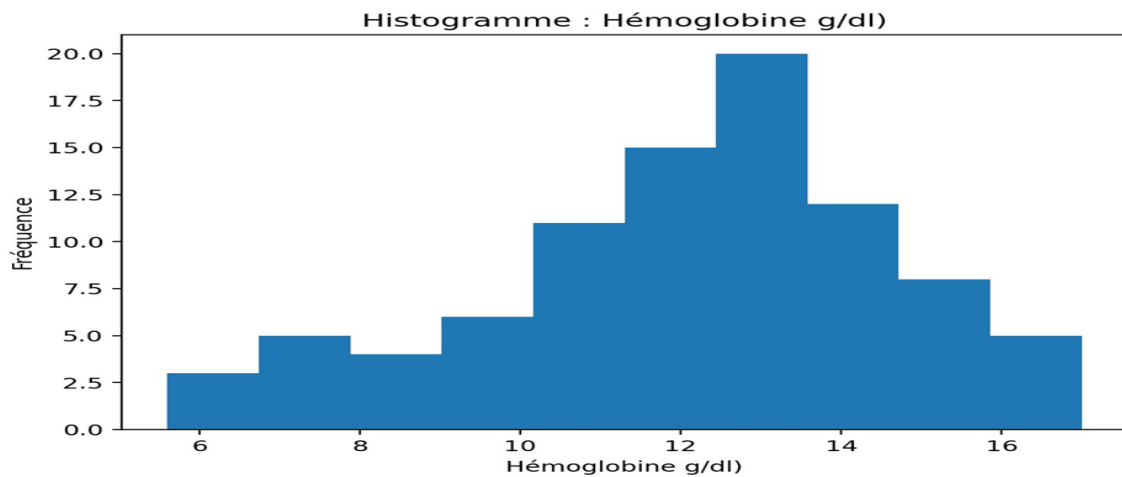


Figure 20: Répartition des patients selon la concentration d'hémoglobine.

3.3.4/Taux de lymphocytose initiale:

En parfaite adéquation avec le profil leucocytaire, le diagramme montre que cette élévation est principalement liée à une hyperlymphocytose absolue confirmée chez la majorité des cas, ce qui est typique des phases d'évolution de la LLC.

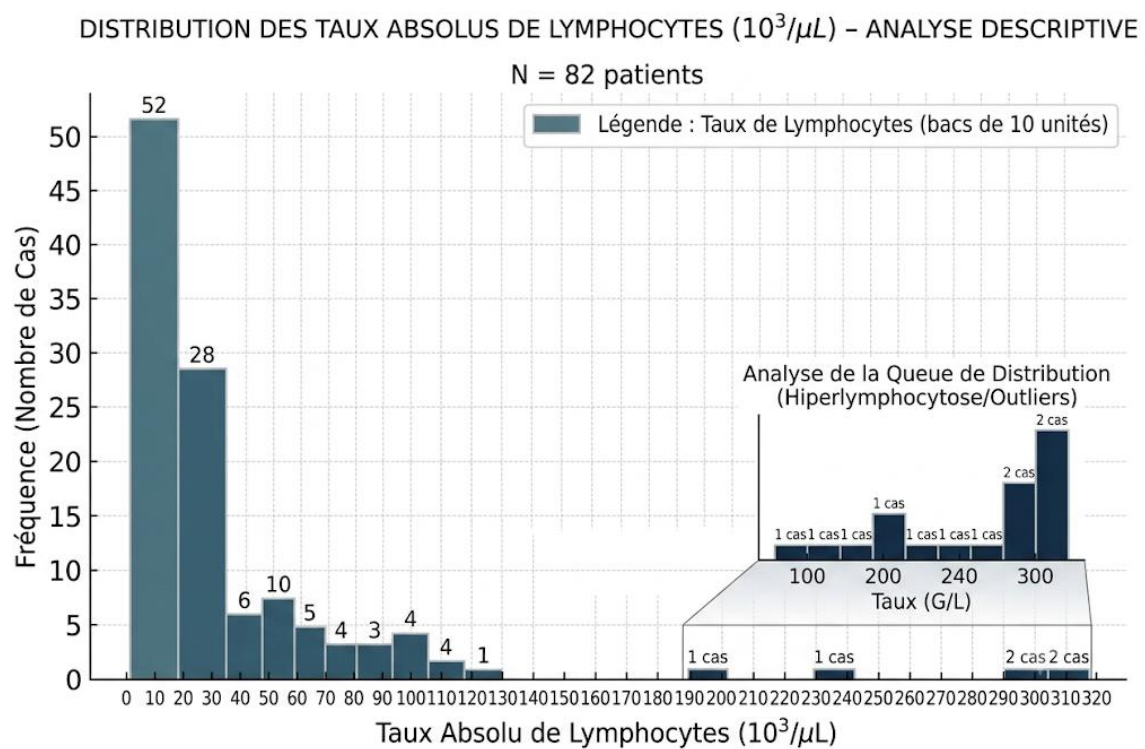


Figure 21: Taux de lymphocytose initial lors du diagnostic

3.3/ Cytométrie en flux

Le diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique repose principalement sur l'immunophénotypage des lymphocytes circulants et le calcul du score de Matutes.

L'analyse des données de cette cohorte, comprenant 96 cas documentés, indique une prépondérance de scores caractéristiques de la pathologie. Un score de 5/5 a été observé chez 53,1 % des patients (51 cas) et un score de 4/5 chez 24,0 % (23 cas), confirmant le diagnostic pour 77,1 % de l'effectif total. Un score intermédiaire de 3/5 a été enregistré dans 9,4 % des cas (9 patients). Enfin, l'examen n'a pas été réalisé ou les données n'étaient pas documentées pour 13,5 % de la population d'étude (13 cas).

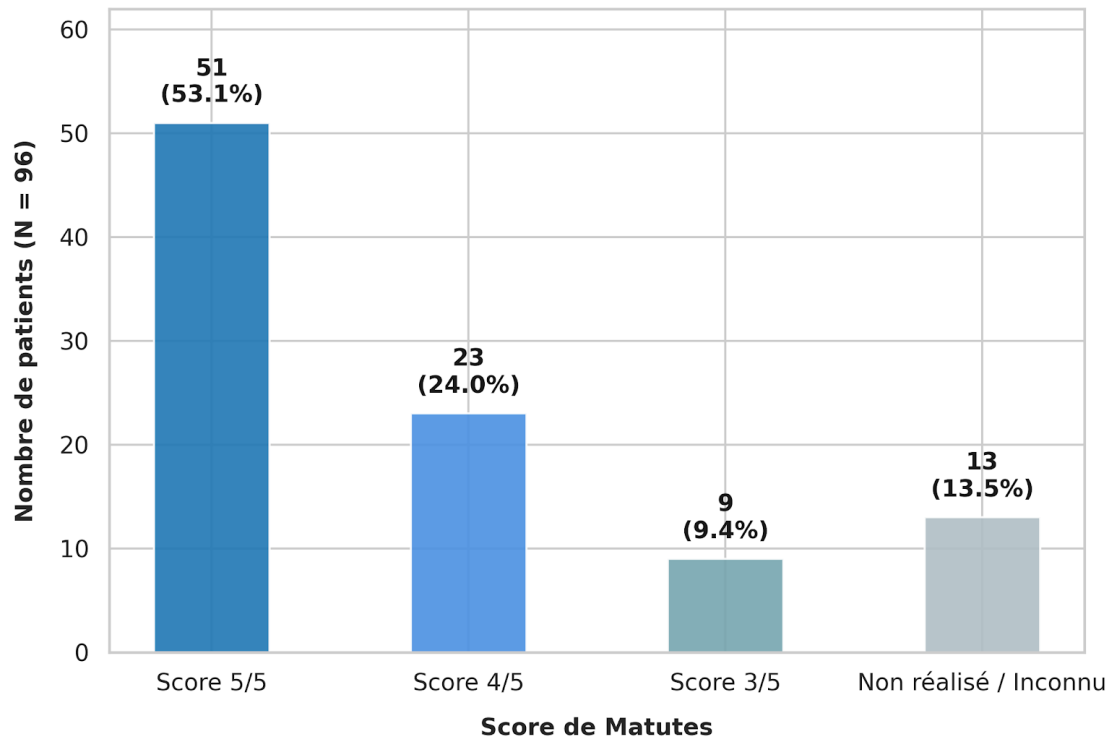


Figure 22: Répartition des patients atteints de LLC selon le score de Matutes (N=96).

3.5/Facteurs pronostic:

3.5.1/Stade de la maladie:

Selon La majorité des patients est classée au **Stade A (58,2% / 53 cas)**, suivie du **Stade B (29,7% / 27 cas)**, alors que les formes les plus avancées (**Stade C**) représentent **12,1% (11 cas)** (ce qui concorde parfaitement avec les taux d'anémie et de thrombocytopénie sévères observés à l'extrême gauche de vos histogrammes).

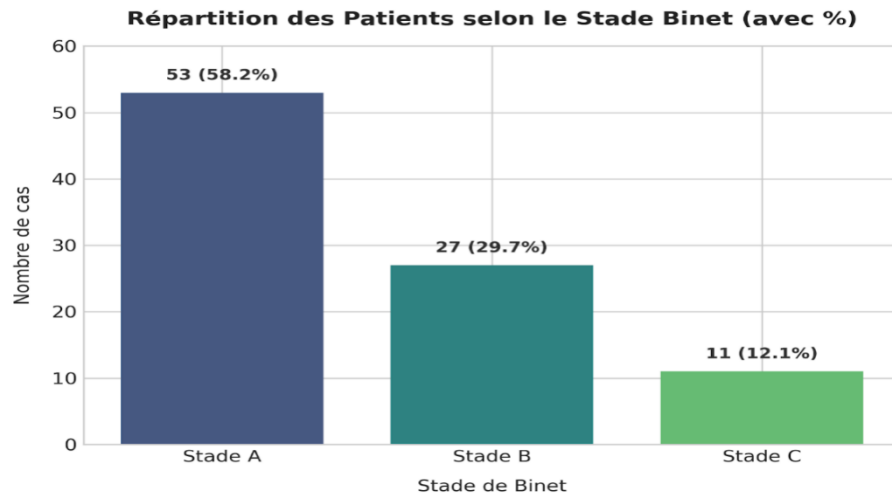


Figure 23: Répartition des patients selon la classification de Binet.

3.6/ Traitement :

La stratégie thérapeutique adoptée au sein de cette cohorte ($n = 101$) a été déterminée par le stade clinique et les critères d'initiation du traitement. Les résultats indiquent que 47,5 % des patients ($n = 48$) n'ont reçu aucune intervention, relevant d'une surveillance clinique et biologique active. Pour les 52,5 % de patients ayant nécessité un traitement, le protocole RBENDA (Rituximab-Bendamustine) constitue la modalité la plus fréquente, concernant 24,8 % de l'effectif total ($n = 25$), suivi du schéma RCHLORA pour 11,9 % des cas ($n = 12$). Les autres protocoles d'immunochimiothérapie conventionnels se répartissent entre le schéma RFC (5,9 %, $n = 6$) et le RCHOP (3,0 %, $n = 3$). L'usage de l'Ibrutinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase de Bruton, est resté limité à un seul patient (1,0 %). Enfin, d'autres options thérapeutiques individualisées ont été documentées pour 5,9 % de l'échantillon ($n = 6$).

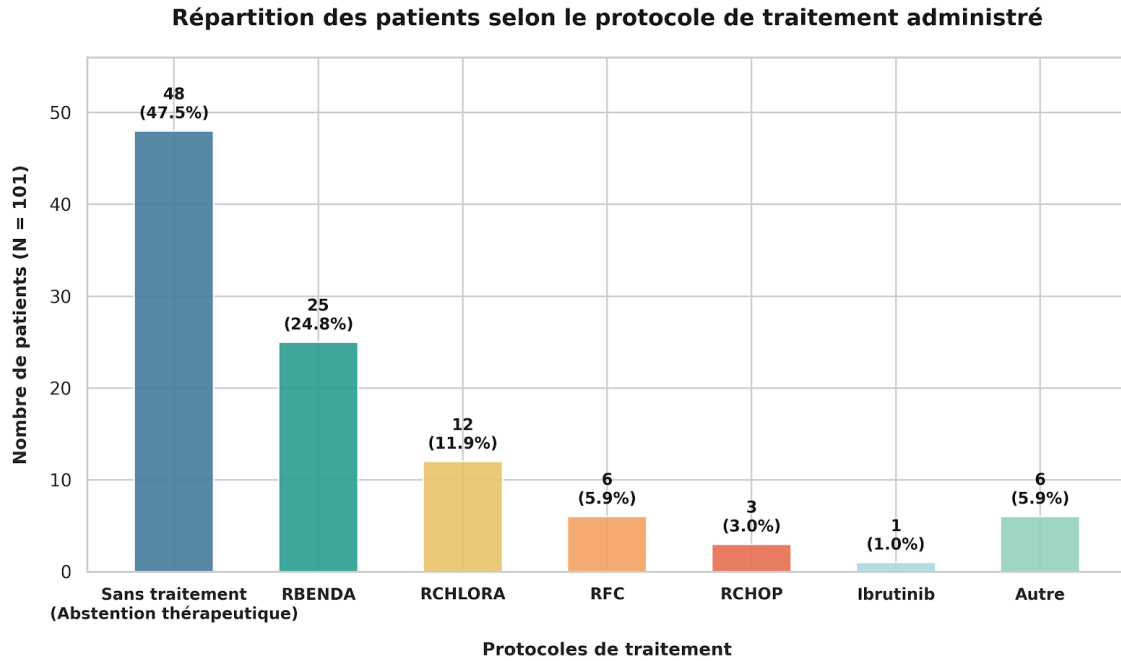


Figure 24 : Les protocoles de traitement.

Réponse au traitement

L'évaluation de la réponse thérapeutique, illustrée par la Figure 25, a été réalisée chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge active. Les résultats révèlent que 29,17 % des patients ont atteint une rémission complète (RC) et 8,33 % ont présenté une réponse partielle (RP), portant le taux de réponse objective globale (TRO) à **37,5 %**. Une progression de la maladie a été enregistrée chez 6,25 % des cas, traduisant une résistance au protocole thérapeutique instauré.

La catégorie la plus représentée est celle des patients sans réponse documentée ou non évalués, qui constitue 56,25 % de l'effectif traité. Cette proportion élevée reflète les contraintes du suivi à long terme dans notre contexte, notamment les perdus de vue, les arrêts prématurés de traitement et les données manquantes dans les dossiers médicaux. Elle représente une limite méthodologique majeure dans l'appréciation exhaustive de l'efficacité thérapeutique au sein de notre cohorte.

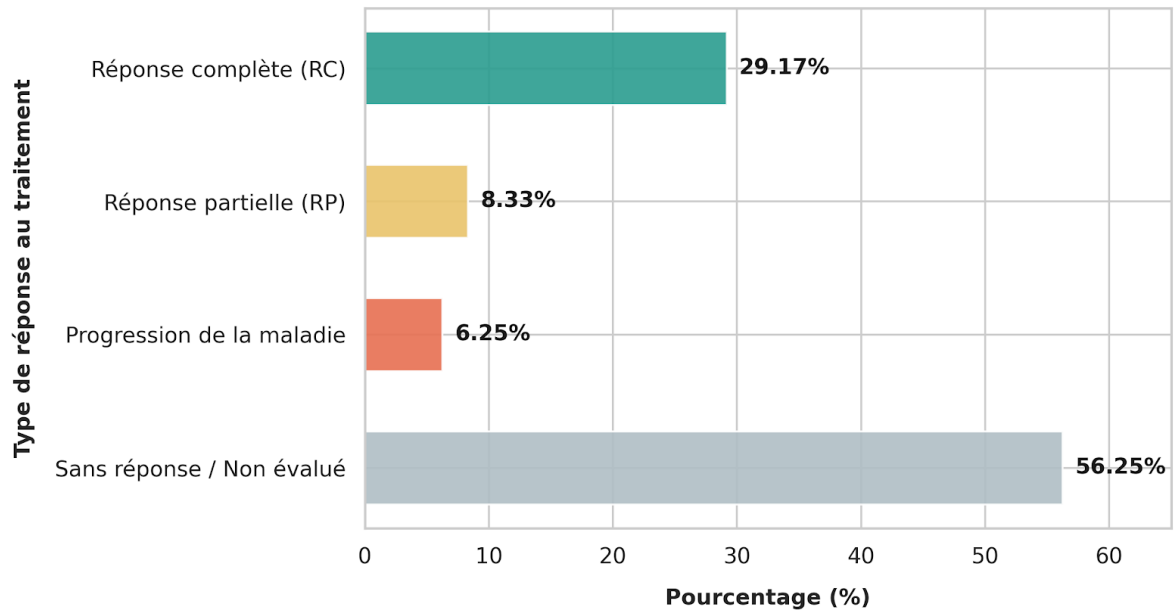


Figure 25 : Evaluation de la réponse thérapeutique chez les patients traités.

Survie des patients:

L'analyse de la situation évolutive finale de notre population d'étude, illustrée par la **Figure (26)**, montre qu'une nette majorité des patients est toujours en vie au moment du dernier suivi. En regroupant les données homologues, le taux global de survie atteint **52,3%** (réparti entre **46,5% de patients sous traitement** et **5,8% de patients stables sans traitement**).

En contrepartie, le taux de mortalité (patients décédés) s'élève à **17,4%** de l'effectif global. Enfin, la part des patients perdus de vue (PDV) représente une proportion non négligeable de **17,4%**, reflétant les difficultés classiques liées au suivi à long terme de cette cohorte.

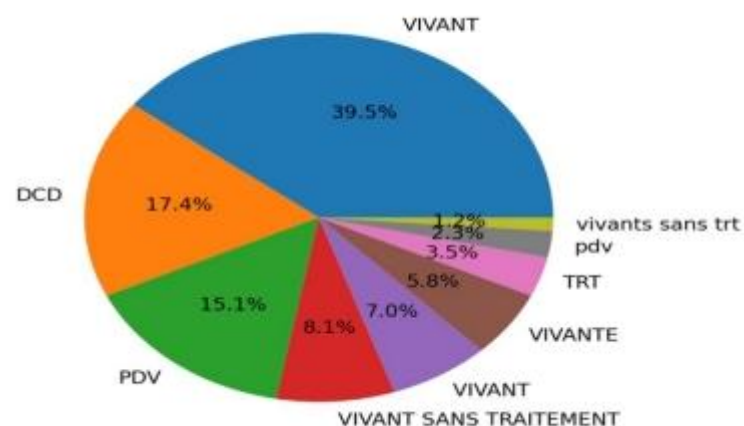


Figure 26 : Répartition des patients de LLC selon leur statut au dernier suivi.

Chapitre IV

Discussion

Chapitre IV : Discussion

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) représente l'hémopathie maligne lymphoïde B la plus fréquente chez l'adulte en Algérie, s'intégrant parfaitement dans le profil épidémiologique maghrébin. Elle se caractérise par une prolifération clonale de lymphocytes B matures et par une évolution clinique très hétérogène, allant de formes indolentes à des formes agressives nécessitant une prise en charge précoce (**Belhani, 2018 ; INSP, 2022**).

Notre étude avait pour objectif de caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de la LLC au sein de la population suivie dans le service d'Hématologie du ESH CAC Tlemcen. Les résultats obtenus ont été comparés aux données des différents registres du cancer et séries hospitalières algériennes afin d'évaluer les particularités de notre cohorte.

1. Discussion des données épidémiologiques

La répartition géographique des patients montre une concentration importante des cas dans la commune de Tlemcen. Cette observation peut s'expliquer par la densité démographique élevée de cette commune ainsi que par la présence du Centre Anti-Cancer, structure de référence régionale pour le diagnostic et la prise en charge des hémopathies malignes. Cette centralisation des soins est fréquemment observée dans les études hospitalières algériennes (**Dali et al., 2023**).

Dans notre série, les hommes représentaient 69,2 % des patients contre 30,8 % de femmes, soit un sex-ratio d'environ 2,2. Ces résultats sont très proches de ceux rapportés par (**Dali et al. 2023**), qui retrouvent une prédominance masculine de 68 % avec un sex-ratio de 2. Cette concordance confirme que la LLC touche préférentiellement le sexe masculin dans la population algérienne. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette prédominance, notamment l'influence de facteurs hormonaux, génétiques et environnementaux (**Shadman, 2023 ; Hallek et al., 2018**).

L'âge moyen observé dans notre cohorte était de 69,3 ans avec une prédominance des patients âgés de plus de 60 ans. Ce résultat est comparable à celui rapporté par Dali et al. (2023), qui ont retrouvé un âge médian de 68 ans au moment du diagnostic. Cette similitude confirme que la LLC demeure une affection du sujet âgé en Algérie, comme dans les pays occidentaux. L'augmentation de la fréquence avec l'âge est généralement attribuée à

l'accumulation progressive des anomalies génétiques et épigénétiques au niveau des lymphocytes B (**Shadman, 2023 ; Eichhorst et al., 2021**).

Concernant l'incidence, notre étude a retrouvé un taux de 1.72 cas pour 100 000 habitants. Cette valeur apparaît supérieure à l'incidence nationale moyenne rapportée par Dali et al. (2023), estimée à 0,55 cas pour 100 000 habitants. Cette différence pourrait s'expliquer par la nature hospitalière de notre étude, réalisée dans un centre spécialisé de référence recevant les patients de l'ensemble de la wilaya, ainsi que par des différences méthodologiques entre les deux travaux.

L'évolution annuelle des diagnostics montre un pic notable durant les années 2020 et 2021. Cette augmentation est directement imputable au contexte de la pandémie de COVID-19 en Algérie. Durant cette période, la réalisation systématique et fréquente d'hémogrammes (NFS) dans le cadre du bilan initial ou de surveillance des pneumopathies à SARS-CoV-2 a favorisé la découverte fortuite de nombreuses lymphocytoses persistantes, permettant ainsi le diagnostic précoce de cas asymptomatiques chez des sujets âgés qui ne consultaient pas habituellement (**SAHTS, 2022**).

2. Discussion des facteurs de risque et des comorbidités

L'analyse des antécédents personnels révèle une fréquence importante des comorbidités, notamment l'hypertension artérielle et le diabète. Cette observation est en parfaite adéquation avec le profil transitionnel et gériatrique de la population algérienne actuelle. Les données de santé publique montrent une forte prévalence des maladies cardio-métaboliques chez les sujets âgés. Dans les séries d'hématologie publiées en Algérie (**Bekadja et al., 2020 ; Belhani, 2018**), ces comorbidités constituent des facteurs limitants majeurs pour l'introduction des thérapeutiques, notamment les nouvelles thérapies ciblées ou l'immunochimiothérapie classique, imposant une appréciation globale de l'état du patient.

La présence d'antécédents familiaux chez certains patients de notre cohorte renforce l'hypothèse d'une prédisposition génétique. Bien que la LLC familiale reste rare, quelques séries algériennes (**Boukendoura et al., 2019**) ont déjà mis en évidence des agrégations familiales de syndromes lymphoprolifératifs B, suggérant l'existence de facteurs génétiques de susceptibilité au sein de certaines familles.

La répartition professionnelle de notre cohorte révèle une forte proportion de patients sans profession (57 %) et de retraités (19 %). Cette observation s'explique essentiellement par l'âge avancé des patients. À l'échelle nationale, Dali et al. (2023) rapportent que l'agriculture constitue l'activité professionnelle la plus fréquemment retrouvée (8 % des

cas), suggérant une possible implication de certaines expositions environnementales ou professionnelles dans la survenue de la maladie. Plusieurs études ont notamment évoqué le rôle potentiel des pesticides et des solvants dans le développement des hémopathies lymphoïdes (**Shadman, 2023**).

L'analyse de la consanguinité reste limitée dans notre série en raison du nombre important de données manquantes (62,6 %). Seuls 7,7 % des patients présentaient une consanguinité documentée. Ces résultats ne permettent pas d'établir une relation significative entre la consanguinité et la survenue de la LLC. À ce jour, les données disponibles demeurent insuffisantes pour confirmer un lien direct entre consanguinité et risque de LLC (Dali et al., 2023).

3. Discussion des caractéristiques biologiques

L'hyperleucocytose associée à une hyperlymphocytose persistante représente la principale anomalie biologique observée dans notre étude. Le diagnostic de certitude a reposé, conformément aux pratiques harmonisées au niveau national par la Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine (**SAHTS, 2021**), sur la cytométrie en flux (immunophénotypage) confirmant la clonalité B (score de Matutes) avec l'expression typique des marqueurs CD5, CD19 et CD23.

Une proportion notable de patients présentait une anémie au diagnostic, avec plusieurs cas d'anémie sévère. Cette anomalie est généralement associée à une infiltration médullaire importante ou à des complications auto-immunes et constitue un élément pronostique défavorable (Hallek et al., 2018). L'anémie est également intégrée dans les classifications pronostiques utilisées pour évaluer la sévérité de la maladie.

La thrombocytopénie retrouvée chez une partie des patients constitue également un signe de progression de la maladie, reflétant une insuffisance médullaire qualitative et quantitative. L'apparition d'une thrombopénie est retenue dans nos protocoles nationaux (**SAHTS, 2021**) comme un critère absolu d'évolutivité validant l'initiation d'un traitement spécifique.

4. Discussion des caractéristiques pronostiques

Dans notre étude, le stade A de Binet représentait 58,2 % des cas, suivi du stade B (29,7 %) puis du stade C (12,1 %). Ces résultats diffèrent de ceux rapportés par **Dali et al. (2023)**, qui retrouvent respectivement 40,7 % de stades A, 24,7 % de stades B et 33,5 % de stades C.

La proportion plus élevée de stades A dans notre cohorte suggère une amélioration du diagnostic précoce dans la région de Tlemcen grâce à une meilleure accessibilité aux

examens biologiques et à la généralisation de l'hémogramme dans le bilan médical de routine. À l'inverse, la fréquence plus faible des stades C par rapport à la série nationale pourrait témoigner d'une prise en charge plus précoce des patients dans notre région. Selon les recommandations internationales, les patients diagnostiqués à un stade précoce présentent généralement une évolution plus favorable et peuvent bénéficier d'une simple surveillance clinique et biologique pendant plusieurs années (**Hallek et al., 2018 ; Eichhorst et al., 2021**).

L'analyse du statut vital montre que plus de la moitié des patients étaient encore en vie au moment du dernier suivi. Toutefois, la proportion relativement élevée de patients perdus de vue constitue une limite importante de notre étude et peut influencer l'évaluation précise de la survie globale. La survie des patients atteints de LLC s'est considérablement améliorée au cours des dernières années grâce à l'introduction des thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton et les inhibiteurs de BCL-2 (**Shadman, 2023 ; Eichhorst et al., 2021**).

Dans l'ensemble, les résultats obtenus montrent que le profil épidémiologique de la LLC dans la wilaya de Tlemcen est globalement comparable à celui observé à l'échelle nationale. Les similitudes concernent notamment l'âge de survenue et la prédominance masculine, tandis que des différences apparaissent concernant la répartition des stades de Binet et l'incidence observée. Ces résultats soulignent l'intérêt de poursuivre les études multicentriques régionales afin d'améliorer la connaissance épidémiologique de la LLC en Algérie et d'optimiser les stratégies de diagnostic et de prise en charge des patients.

Conclusion générale et perspectives

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) représente l'hémopathie maligne lymphoïde B la plus fréquente chez l'adulte, caractérisée par une accumulation progressive de lymphocytes B matures, fonctionnellement incompetents, secondaire à un défaut d'apoptose. Son évolution est marquée par une grande hétérogénéité clinique et biologique, allant de formes totalement asymptomatiques découvertes fortuitement à des formes sévères engageant le pronostic vital.

Notre étude, à caractère descriptif, analytique et rétrospectif, a porté sur 101 patients diagnostiqués avec une LLC au sein du service d'Hématologie de l'EHS Centre Anti-Cancer de Tlemcen, sur une période s'étendant de 2020 à 2026. Elle avait pour objectif principal de caractériser les aspects épidémiologiques, cliniques et biologiques de cette pathologie dans la population de Tlemcen.

Sur le plan épidémiologique, les résultats de notre étude confirment la prédominance masculine déjà bien établie dans la littérature, avec un sex-ratio de 2,2 (69,2 % d'hommes contre 30,8 % de femmes), une valeur très proche de celle rapportée à l'échelle nationale par Dali et al. (2023). L'âge moyen au diagnostic était de 69,3 ans, avec une nette prédominance des patients âgés de plus de 60 ans, ce qui confirme le caractère gériatrique de cette hémopathie en Algérie. La concentration géographique des cas dans la commune de Tlemcen s'explique essentiellement par la présence du Centre Anti-Cancer, structure de référence régionale centralisant la prise en charge des patients de l'ensemble de la wilaya. Le taux d'incidence observé dans notre cohorte (8,2 cas pour 100 000 habitants) est supérieur à l'incidence nationale estimée à 0,55 cas pour 100 000 habitants, une différence attribuable principalement à la nature hospitalière de notre étude et au rôle de recours de notre centre. Par ailleurs, un pic de diagnostics a été observé en 2020 et 2021, directement lié au contexte de la pandémie de COVID-19 qui a favorisé la réalisation systématique d'hémogrammes, permettant ainsi la découverte fortuite de nombreuses lymphocytoses asymptomatiques.

Sur le plan des facteurs de risque, l'analyse de nos données révèle une fréquence importante des comorbidités, notamment l'hypertension artérielle et le diabète, en parfaite adéquation avec le profil gériatrique et transitionnel de la population algérienne. La présence d'antécédents familiaux chez certains patients renforce l'hypothèse d'une prédisposition génétique, déjà évoquée dans la littérature. En revanche, l'évaluation de la consanguinité reste limitée en raison du taux élevé de données manquantes (62,6 %), ne permettant pas de conclure sur un lien statistiquement significatif avec la survenue de la maladie.

Sur le plan clinique, notre étude confirme le caractère largement asymptomatique de la LLC à son stade initial : 90,2 % des patients ne présentaient aucun signe général au moment du diagnostic, et la découverte fortuite représente le mode de révélation le plus fréquent (34,0 % des cas). Le syndrome tumoral, caractérisé par des adénopathies cervicales et une splénomégalie, constitue la deuxième circonstance de découverte la plus fréquente (29,9 % des cas).

Sur le plan biologique, une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose a été confirmée chez la grande majorité des patients. Le diagnostic immunophénotypique par cytométrie en flux a objectivé un score de Matutes de 4 ou 5/5 chez 77,1 % des patients documentés, confirmant la valeur diagnostique de cet outil. Une proportion notable de patients présentait une anémie au diagnostic, dont 8 cas de forme sévère, et une thrombocytopénie dans plusieurs cas, témoignant d'un envahissement médullaire ou d'une complication auto-immune sous-jacente.

Concernant le profil pronostique, la classification de Binet montre une prédominance du stade A (58,2 %), suivie du stade B (29,7 %) et du stade C (12,1 %). Ces résultats sont plus favorables que ceux rapportés à l'échelle nationale par Dali et al. (2023) — où les stades C représentaient 33,5 % des cas — et témoignent d'une amélioration du diagnostic précoce dans la région de Tlemcen, grâce à une meilleure accessibilité aux bilans biologiques de routine. Concernant la prise en charge thérapeutique, 47,5 % des patients ont été maintenus sous surveillance active, tandis que 52,5 % ont nécessité un traitement. Parmi ces derniers, le protocole RBENDA (Rituximab-Bendamustine) est le plus fréquemment utilisé (24,8 %), suivi du RCHLORA (11,9 %), du RFC (5,9 %) et du RCHOP (3,0 %). L'usage des thérapies ciblées modernes (ibrutinib) est resté marginal (1 seul patient), reflétant les contraintes d'accessibilité aux nouvelles molécules en Algérie. Au terme du suivi, 52,3 % des patients étaient en vie, 17,4 % étaient décédés et 17,4 % étaient perdus de vue, une

proportion non négligeable qui représente une limite importante dans l'évaluation de la survie globale de notre cohorte.

En conclusion, les résultats de notre étude montrent que le profil épidémiologique, clinique et biologique de la LLC dans la wilaya de Tlemcen est globalement superposable à celui décrit à l'échelle nationale, avec des similitudes marquées pour l'âge de survenue et la prédominance masculine. Des différences notables apparaissent cependant concernant la répartition des stades de Binet — plus favorable dans notre cohorte — et le taux d'incidence observé, possiblement lié aux biais inhérents à la nature hospitalière de notre étude. Ces résultats soulignent l'importance de poursuivre les études régionales pour améliorer la connaissance épidémiologique de la LLC en Algérie.

Perspectives :

- La création d'un registre prospectif dédié aux hémopathies malignes dans la wilaya de Tlemcen, alimenté par l'ensemble des structures de soins (hôpitaux publics, polycliniques, secteur privé), permettrait d'obtenir des données d'incidence plus fiables et représentatives de la population réelle.
- Renforcer les stratégies de diagnostic précoce grâce à une meilleure sensibilisation des professionnels de santé et à une utilisation plus systématique de l'hémogramme dans le cadre des bilans de routine chez les sujets âgés.
- Évaluer l'impact des nouvelles thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de BTK et le vénétoclax, sur la survie et la qualité de vie des patients algériens atteints de LLC.
- Réaliser des études multicentriques à plus grande échelle associant plusieurs centres d'hématologie du pays afin d'obtenir une meilleure représentation de l'épidémiologie nationale de la maladie.

Références bibliographiques

1. **Al-Sawaf O**, Robrecht S, Zhang C, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 trial. *Blood*. 2025 ; [Epub ahead of print].
2. **Aouar A**, Belkhiri H, Bendali W, et al. Localisation géographique de la wilaya de Tlemcen. *Université Abou Bekr Belkaïd – Tlemcen*. 2012.
3. **Barcellini W**, Capalbo S, Aglio MT, et al. Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: a study of 1,149 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006 ; 47(5) : 865–870.
4. **Bekadja MA**, Osmani S, Touhami H, et al. A simplified approach to the management of chronic lymphocytic leukemia: results of an Algerian multicenter study. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2020 ; [à vérifier].
5. **Belhani M**. Leucémie lymphoïde chronique en Algérie : données cliniques et biologiques. *Rev Algér Méd*. 2018 ; [volume et pages à compléter].
6. **Benosman C**. Les leucémies myéloïdes chroniques. Mémoire de fin d'études, Université d'Oran, 2010.
7. **Bensaad Aya, Aouicha Malek**. Infrastructure sanitaire de la wilaya de Tlemcen. *Rapport de stage / Mémoire*, Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen, 2024.
8. **Binet JL**, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer*. 1981 ; 48(1) : 198–206.
9. **Bouazza H**. Méthodes épidémiologiques : calcul du taux d'incidence. *Cours de Santé Publique*, Université Aboubakr Belkaïd – Tlemcen, 2020.
10. **Boukendoura L**, Zerhouni A, Ladjadj Y, et al. Agrégations familiales de syndromes lymphoprolifératifs B en Algérie : à propos de quelques cas. *Rev Algér Hématol*. 2019 ; [volume et pages à compléter].
11. **Brown JR**, Eichhorst B, Hillmen P, et al. Zanubrutinib or Ibrutinib in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 ; 388(4) : 319–332.
12. **Burger JA**, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2015 ; 373(25) : 2425–2437.
13. **Carson KR**, Focosi D, Major EO, et al. Monoclonal antibody-associated progressive multifocal leucoencephalopathy in patients treated with rituximab, natalizumab, and efalizumab: a Review from the Research on Adverse Drug Events and Reports (RADAR) Project. *Lancet Oncol*. 2009 ; 10(8) : 816–824.
14. **Céline C**. Les leucémies aiguës myéloblastiques. Mémoire de fin d'études, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 2010.
15. **Dali S**, Osmani S, Akhrouf D, et al. Profil épidémiologique de la leucémie lymphoïde chronique en Algérie : étude coopérative multicentrique portant sur 2210 patients (2010–2019). *Rev Algér Hématol / Hématologie*. 2023 ; [volume et pages à compléter].

16. **Diehl LF, Ketchum LH.** Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol.* 1998 ; 25(1) : 80–97.
17. **Döhner H,** Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood.* 2022 ; 140(12) : 1345–1377.
18. **Doulatov S,** Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell.* 2012 ; 10(2) : 120–136.
19. **Eichhorst B,** Busch R, Goede V, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016 ; 17(7) : 928–942.
20. **Eichhorst B,** Robak T, Montserrat E, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021 ; 32(1) : 23–33.
21. **Fischer K,** Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019 ; 380(23) : 2225–2236.
22. **Ghia P,** Pluta A, Wach M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol.* 2020 ; 38(25) : 2849–2861.
23. **Hallek M,** Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood.* 2018 ; 131(25) : 2745–2760.
24. **Hallek M,** Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol.* 2022 ; 97(2) : 204–219.
25. **Hamblin TJ.** Infection in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol.* 2008 ; 35(2) : 124–131.
26. **Hanahan D, Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011 ; 144(5) : 646–674.
27. **Henneuse A,** Boulanger C, Quaranta S, et al. Leucémie aiguë lymphoblastique. *Revue Francophone des Laboratoires.* 2014 ; 465 : 41–51.
28. **Hillmen P,** Brown JR, Eichhorst BF, et al. ALPINE: Zanubrutinib versus ibrutinib in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Clin Oncol.* 2023 ; 41(5) : 1040–1051.
29. **Hisada M,** Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF Jr, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2001 ; 98(6) : 1979–1981.
30. **INSP** (Institut National de Santé Publique). Registre national du cancer. *Rapport épidémiologique annuel 2022.* Alger : INSP, 2022.
31. **Institut Curie.** Les leucémies : types et classifications. Disponible sur : <https://curie.fr> [consulté en 2025].
32. **Karlin L, Coman T.** La leucémie lymphoïde chronique. *La Revue du Praticien.* 2008 ; 58 : [pages à compléter].
33. **La Presse Médicale.** Leucémie lymphoïde chronique : actualités épidémiologiques et cliniques. *La Presse Médicale.* 2019 ; 48 : [pages à compléter].
34. **Leong DP,** Caron F, Hillis C, et al. The risk of atrial fibrillation with ibrutinib use: a systematic review and meta-analysis. *Blood.* 2016 ; 128(1) : 138–140.

35. **Leporrier M.** Leucémie lymphoïde chronique. *EMC – Hématologie*. 2008 ; 3(1) : 1–14.
36. **Mato AR**, Woyach JA, Brown JR, et al. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2023 ; 389(1) : 33–44.
37. **Mauro FR**, Foa R, Giannarelli D, et al. Clinical characteristics and outcome of young chronic lymphocytic leukemia patients: a single institution study of 204 cases. *Blood*. 2000 ; 95(9) : 2931–2938.
38. **Morrison SJ, Scadden DT.** The bone marrow niche for haematopoietic stem cells. *Nature*. 2014 ; 505(7483) : 327–334.
39. **Morrison VA.** Infectious complications of chronic lymphocytic leukaemia: pathogenesis, spectrum of infection, preventive approaches. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2010 ; 23(1) : 145–153.
40. **OMS** (Organisation Mondiale de la Santé). Classification des hémopathies malignes. *Rapport mondial sur le cancer*. Genève : OMS, 2022.
41. **Parikh SA**, Kay NE, Shanafelt TD. How we treat Richter syndrome. *Blood*. 2014 ; 123(11) : 1647–1657.
42. **Puente XS**, Beà S, Valdés-Mas R, et al. Non-coding recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. *Nature*. 2015 ; 526(7574) : 519–524.
43. **Rai KR**, Sawitsky A, Cronkite EP, Chanana AD, Levy RN, Pasternack BS. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 1975 ; 46(2) : 219–234.
44. **Ravandi F, O'Brien S.** Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother*. 2006 ; 55(2) : 197–209.
45. **Regue O.** La leucémie lymphoïde chronique : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Thèse de pharmacie*, Université de Toulouse, 2018.
46. **Rossi D**, Spina V, Deambrogi C, et al. The genetics of Richter syndrome reveals disease heterogeneity and predicts survival after transformation. *Blood*. 2008 ; 111(12) : 5391–5400.
47. **Rotbain EC**, Niemann CU, Rostgaard K, et al. Comorbidity and chronic lymphocytic leukemia: interactions, associations, and effects on therapy. *Haematologica*. 2021 ; 106(4) : 1102–1111.
48. **Roufosse F, Beguin Y.** Les syndromes myéloprolifératifs chroniques. In : *Abrégé d'Hématologie*. Bruxelles : Université Libre de Bruxelles, 2010.
49. **Rozman C, Montserrat E.** Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995 ; 333(16) : 1052–1057.
50. **SAHTS** (Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine). Recommandations nationales pour le diagnostic et la prise en charge de la LLC. *Consensus SAHTS 2021*. Alger : SAHTS, 2021.
51. **SAHTS** (Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine). Impact de la pandémie COVID-19 sur la découverte des hémopathies lymphoïdes en Algérie. *Bulletin SAHTS*. 2022.
52. **Sánchez-Lanzas R, Kalampalika F, Ganuza M.** Haematopoietic stem cells in context: the role of the bone marrow niche. *Histol Histopathol*. 2022 ; 37(3) : 193–209.
53. **Seita J, Weissman IL.** Hematopoietic stem cell: self-renewal versus differentiation. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. 2010 ; 2(6) : 640–653.
54. **Shadman M.** Diagnosis and Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Review. *JAMA*. 2023 ; 329(11) : 918–932.

55. **Shanafelt TD**, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib–Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2019 ; 381(5) : 432–443.
56. **Sharman JP**, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE-TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020 ; 395(10232) : 1278–1291.
57. **Siddiqi T**, Maloney DG, Kenderian SS, et al. Lisocabtagene maraleucel in chronic lymphocytic leukaemia and small lymphocytic lymphoma (TRANSCEND CLL 004): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1–2 study. *Lancet*. 2023 ; 402(10402) : 641–654.
58. **Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 ; 71(3) : 209–249.
59. **Swerdlow SH**, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016 ; 127(20) : 2375–2390.
60. **Travade P, Isnard F, Guyotat D**. Leucémie lymphoïde chronique. In : *Traité d'Hématologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : [pages à compléter].
61. **Tsimberidou AM, Keating MJ**. Richter syndrome: biology, incidence, and therapeutic strategies. *Cancer*. 2005 ; 103(2) : 216–228.
62. **Tsiodras S**, Samonis G, Keating MJ, Kontoyiannis DP. Infection and immunity in chronic lymphocytic leukemia. *Mayo Clin Proc*. 2000 ; 75(10) : 1039–1054.
63. **Zent CS, Kay NE**. Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukaemia (CLL). *Best Pract Res Clin Haematol*. 2012 ; 24(1) : 51–60.

Annexes

I. DONNÉES SOCIODÉMOGRAPHIQUES

1. Sexe

☐ Homme

☐ Femme

2. Âge (ans) :

3. Date de naissance :/...../.....

4. État civil

☐ Célibataire

☐ Marié(e)

☐ Divorcé(e)

☐ Veuf(ve)

5. Niveau d'instruction

☐ Analphabète

☐ Primaire

☐ Moyen

☐ Secondaire

☐ Universitaire

6. Profession actuelle

.....

7. Ancienne profession (si retraité)

.....

8. Situation professionnelle

☐ Actif

☐ Retraité

☐ Sans emploi

9. Commune de résidence

.....

10. Type de résidence

☐ Urbaine

☐ Rurale

II. DONNÉES ANTHROPOMÉTRIQUES

11. Taille : cm

12. Poids : kg
13. IMC :
14. Tour de taille (facultatif) : cm
-

III. HABITUDES DE VIE

15. Tabagisme

- ☐ Jamais ☐ Ancien fumeur ☐ Fumeur actuel

17. Activité physique

- ☐ Faible ☐ Modérée ☐ Élevée

18. Régime alimentaire dominant

- ☐ Équilibré ☐ Riche en graisses ☐ Riche en sucres ☐ Faible consommation de fruits et légumes
☐ Autre :
-

IV. EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES ET PROFESSIONNELLES

19. Travail en agriculture

- ☐ Oui ☐ Non

20. Exposition aux pesticides

- ☐ Oui ☐ Non ☐ Inconnu

21. Exposition aux herbicides

- ☐ Oui ☐ Non

22. Exposition aux solvants chimiques

- ☐ Oui ☐ Non

23. Exposition aux hydrocarbures

- ☐ Oui ☐ Non
-

24. Exposition industrielle

☐ Oui ☐ Non

25. Durée d'exposition (années)

.....

V. ANTÉCÉDENTS FAMILIAUX

26. Antécédents familiaux de LLC

☐ Oui ☐ Non

27. Autres cancers hématologiques dans la famille

☐ Oui ☐ Non

Préciser :

.....

28. Cancer solide dans la famille

☐ Oui ☐ Non

29. Degré de parenté

☐ Père ☐ Mère ☐ Frère ☐ Sœur ☐ Grand-parent ☐ Oncle/Tante

☐ Cousin(e)

30. Consanguinité parentale

☐ Oui ☐ Non

VI. ANTÉCÉDENTS PERSONNELS ET COMORBIDITÉS

31. Hypertension artérielle

☐ Oui ☐ Non

32. Diabète

☐ Oui ☐ Non

33. Dyslipidémie

☐ Oui ☐ Non

34. Maladie cardiovasculaire

☐ Oui ☐ Non

35. Insuffisance rénale chronique

☐ Oui ☐ Non

36. Maladie auto-immune

☐ Oui ☐ Non

37. Antécédent de cancer

☐ Oui ☐ Non

38. Infection chronique

☐ Oui ☐ Non

Préciser :

.....

39. Immunodépression

☐ Oui ☐ Non

VII. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

40. Mode de découverte

☐ Fortuite (NFS) ☐ Adénopathies ☐ Splénomégalie ☐ Syndrome infectieux

☐ Syndrome anémique ☐ Syndrome hémorragique ☐ Symptômes B

☐ Autre

41. Date du diagnostic

...../...../.....

VIII. SIGNES CLINIQUES

42. Adénopathies

☐ Oui ☐ Non

Localisation :

☐ Cervicale ☐ Axillaire ☐ Inguinale

43. Splénomégalie

☐ Oui ☐ Non

44. Hépatomégalie

☐ Oui ☐ Non

45. Fièvre

☐ Oui ☐ Non

46. Sueurs nocturnes

☐ Oui ☐ Non

47. Perte de poids

☐ Oui ☐ Non

48. Asthénie

☐ Oui ☐ Non

49. Infections récidivantes

☐ Oui ☐ Non

IX. DONNÉES BIOLOGIQUES

NFS

50. Hémoglobine (g/dL) :
51. Globules blancs (G/L) :
52. Lymphocytes (G/L) :
53. Plaquettes (G/L) :
54. Neutrophiles (G/L) :
55. LDH :
56. β 2-microglobuline :
57. IgG :
58. IgA :
59. IgM :
-

X. CYTOMÉTRIE EN FLUX (CMF)

60. CMF réalisée

- ☐ Oui ☐ Non

61. CD5

- ☐ Positif ☐ Négatif

62. CD23

- ☐ Positif ☐ Négatif

63. FMC7

- ☐ Positif ☐ Négatif

64. CD79b

- ☐ Positif ☐ Négatif

65. CD19

- ☐ Positif ☐ Négatif

66. CD20

- ☐ Positif ☐ Négatif

67. Chaîne légère

- ☐ Kappa ☐ Lambda

68. Score de Matutes

☐ 0/5 ☐ 1/5 ☐ 2/5 ☐ 3/5 ☐ 4/5 ☐ 5/5

XI. GÉNÉTIQUE MOLÉCULAIRE (si disponible)

69. del(13q)

☐ Oui ☐ Non

70. Trisomie 12

☐ Oui ☐ Non

71. del(11q)

☐ Oui ☐ Non

72. del(17p)

☐ Oui ☐ Non

73. Mutation TP53

☐ Oui ☐ Non

74. Mutation IGHV

☐ Muté ☐ Non mute ☐ Non réalisé

XII. FACTEURS PRONOSTIQUES

75. Stade de Binet

☐ A ☐ B ☐ C

76. Temps de doublement lymphocytaire (< 6 mois)

☐ Oui ☐ Non

77. Maladie résiduelle minimale

☐ Oui ☐ Non ☐ Non réalisée

XIII. TRAITEMENT

78. Surveillance simple

☐ Oui ☐ Non

79. Chimio-immunothérapie

☐ Oui ☐ Non

80. Thérapie ciblée

☐ Oui ☐ Non

81. Rituximab

☐ Oui ☐ Non

82. Ibrutinib

☐ Oui ☐ Non

83. Acalabrutinib

☐ Oui ☐ Non

84. Vénétoclax

☐ Oui ☐ Non

85. Obinutuzumab

☐ Oui ☐ Non

XIV. ÉVOLUTION

86. Vivant

☐ Oui ☐ Non

87. Sous traitement

☐ Oui ☐ Non

88. Vivant sans traitement

☐ Oui ☐ Non

89. Perdu de vue

☐ Oui ☐ Non

90. Décédé

☐ Oui ☐ Non

91. Date du dernier suivi

...../...../.....

92. Cause du décès (si applicable)

.....

ملخص

سرطان الدم الليمفاوي المزمن (CLL) هو سرطان الدم الأكثر شيوعاً بين البالغين في الدول الغربية، ويتميز بالتراكم التدريجي للخلايا الليمفاوية البائية الناضجة المتغيرة وظيفياً. يهدف العمل الحالي إلى تحديد الملف الوبائي لسرطان الدم الليمفاوي المزمن لدى سكان ولاية تلمسان خلال الفترة 2020–2026.

هذه دراسة وصفية وتحليلية واسترجاعية أجريت على 101 مريض تم تشخيصهم في قسم أمراض الدم في مركز تلمسان لمكافحة السرطان (EHS CAC Tlemcen). تم جمع البيانات الوبائية والسريية والبيولوجية من السجلات الطبية وتحليلها باستخدام برنامج R Studio.

وأظهرت النتائج غلبة الذكور (69.2%) بمتوسط عمر 70 عاماً. ويقدر معدل الانتشار الإجمالي بنحو 8.20 حالة لكل 100 ألف نسمة. يتم تصنيف غالبية المرضى على أنهم في مرحلة بينيه أ (58.2%). فصائل الدم A+ و O+ هي الأكثر تمثيلاً. ارتفاع ضغط الدم هو المرض المصاحب الأكثر شيوعاً (46.2%).

وتتوافق هذه النتائج إلى حد كبير مع البيانات المستمدة من الأدبيات الوطنية والدولية، مع تسليط الضوء على بعض الخصوصيات الإقليمية.

الكلمات المفتاحية: سرطان الدم الليمفاوي المزمن، علم الأوبئة، تلمسان، اعتلال الدم الخبيث، الخلايا الليمفاوية البائية.

Résumé

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente chez l'adulte dans les pays occidentaux, caractérisée par l'accumulation progressive de lymphocytes B matures fonctionnellement altérés. Le présent travail a pour objectif de dresser le profil épidémiologique de la LLC dans la population de la wilaya de Tlemcen sur la période 2020–2026.

Il s'agit d'une étude descriptive, analytique et rétrospective portant sur 101 patients diagnostiqués au service d'hématologie du Centre de Lutte Contre le Cancer de Tlemcen (EHS CAC Tlemcen). Les données épidémiologiques, cliniques et biologiques ont été recueillies à partir des dossiers médicaux et analysées à l'aide du logiciel R Studio.

Les résultats montrent une prédominance masculine (69,2 %) avec un âge moyen de 70 ans. Le taux de prévalence globale est estimé à 8,20 cas pour 100 000 habitants. La majorité des patients est classée au stade A de Binet (58,2 %). Les groupes sanguins A+ et O+ sont les plus représentés. L'hypertension artérielle constitue la comorbidité la plus fréquente (46,2 %).

Ces résultats sont globalement concordants avec les données de la littérature nationale et internationale, tout en soulignant certaines particularités régionales.

Mots-clés : Leucémie lymphoïde chronique, épidémiologie, Tlemcen, hémopathie maligne, lymphocytes B

Abstract

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is the most common adult leukemia in Western countries, characterized by the progressive accumulation of functionally altered mature B lymphocytes. The present work aims to establish the epidemiological profile of CLL in the population of the wilaya of Tlemcen over the period 2020–2026.

This is a descriptive, analytical and retrospective study of 101 patients diagnosed in the hematology department of the Tlemcen Center for the Fight against Cancer (EHS CAC Tlemcen). Epidemiological, clinical and biological data were collected from medical records and analyzed using the R Studio software.

The results show a male predominance (69.2%) with an average age of 70 years. The overall prevalence rate is estimated at 8.20 cases per 100,000 inhabitants. The majority of patients are classified as Binet stage A (58.2%). Blood groups A+ and O+ are the most represented. Hypertension is the most common comorbidity (46.2%).

These results are broadly consistent with data from national and international literature, while highlighting some regional particularities.

Keywords: Chronic lymphocytic leukemia, epidemiology, Tlemcen, malignant haemopathy, B lymphocytes