



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique
Université Salah Bounider Constantine 3
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

IDENTIFICATION DES CELLULES HEMATOPIETIQUES PAR L'EXPRESSION DU CD45

Réalisé et présenté par :

ABDELLICHE Nada

AIMAR Djouheina

DJEBBACI Serine

Encadré par :

Pr. ZOUITEN Raouf

Membres de Jury:

Pr. BOUZENDA Khaled

Dr. SID AHMED Mohamed

Dr. MAHDJOUR Esmâ

TABLE DES MATIERS

LISTES DES FIGURES.....	xi
LISTES DES TABLEAUX.....	xiii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	xv
INTRODUCTION.....	1
Chapitre I : L'hématopoïèse.....	2
I. Définition.....	4
I.1. Développement du système hématopoïétique chez l'homme.....	4
I.2. Les compartiments cellulaires de l'hématopoïèse.....	4
I.2.1. Le compartiment des cellules souches hématopoïétique.....	4
I.2.2. Le compartiment des progéniteurs engagés.....	4
I.2.3. Le compartiment des précurseurs hématopoïétiques.....	5
I.2.4. Le compartiment des cellules matures.....	5
I.3. Caractérisation phénotypique des cellules hématopoïétiques.....	5
I.4. Hémopathies malignes.....	7
I.4.1. Définition.....	7
I.4.2. Hémopathies lymphoïdes.....	7
Chapitre II : La cytométrie en flux.....	9
II.1. Définition.....	10
II.2. Principes généraux de la CMF.....	10
II.3. Les paramètres mesurés par la CMF.....	11
II.3.1. Canaux optiques.....	11
II.3.2. Détecteurs.....	11
II.3.3. Immunofluorescence.....	11
II.4. Système électronique / Informatique.....	12
II.4.1. Système électronique.....	12
II.4.2. Système informatique.....	12
II.4.3. Représentation des résultats.....	12
II.4.4. Stratégie de sélection (Gating).....	15
Chapitre III : CD45.....	16
III.1. Définition.....	17
III.2. Structure.....	17
III.3. Les isoformes.....	18
III.3.1. L'épissage alternatif.....	18
III.3.2. Glycosylation.....	18
III.3.3. Expression des isoformes sur les cellules hématopoïétiques.....	19

III.3.4 Fonctions des isoformes.....	20
III.4. Rôle du CD45	21
III.4.1. Dans l'immunité adaptative	21
III.4.2. Dans l'immunité innée	21
III.5. CD45 en pathologie clinique	22
III.5.1. Infections virales	22
III.5.2. Infections bactériennes.....	22
III.5.3. Maladies auto-immunes	22
III.5.4 Hémopathies malignes	22
III.6. CD45 comme cible thérapeutique	23
PARTIE PRATIQUE.....	25
I. Objectif	26
II. Présentation du laboratoire	26
III. Matériels et méthodes	27
III.1. La population étudiée	27
III.1.1 Population d'hémopathies lymphoïdes	27
III.1.2. Population témoins.....	28
III.2. Matériels	28
III.2.1. Life Technology Attune NxT Acoustic Focusing Cytometer.....	28
III.2.1. Kaluza® beckman coulter.....	30
III.3. Méthodes d'analyse	31
III.3.1. Recueil des données	31
III.3.2. Stratégie de sélection	32
III.3.2.1. Les hémopathies malignes lymphoïdes.....	36
II. 3.2.1.1. Néoplasie à précurseurs lymphoïdes.....	36
II.3.2.1.2. Néoplasie à cellules matures lymphoïdes	48
IV.4. Analyse statistique.....	66
V. Résultats et discussion.....	121
V.1 Résultats.....	121
V.1.1. Présentation générale des populations	121
V.1.2. Cas Témoins.....	121
V.1.3. Hémopathies malignes lymphoïdes	123
V.1.3.1. Néoplasie à précurseurs lymphoïdes	124
□ LAL-B	124
□ Les positions	124
- Position 1	124
- Position 2	125

- Position 3	127
- Position 4	128
□ Analyse des résultats de LAL B	130
1. Relation position/sexe	130
2. Relation position/Tdt	132
3. Relation position/CD34	134
4. Relation position/CD10	135
5. Relation position/marqueurs aberrants	137
6. La répartition des stades de maturation dans les diverses positions de LAL B	138
□ LAL T.....	139
□ Les positions	139
- Position 1	140
- Position 2	141
□ Analyse des résultats de LAL T	143
1. Relation position/sexe dans l'expression du CD45	143
2. La répartition des différents stades de maturation selon les positions des lymphoblastes T	144
V.1.3.2. Néoplasie à cellules matures lymphoïdes.....	145
□ LLC	145
□ Les positions	145
- Position 1	145
- Position 2	147
- Position 3	149
- Position 4	150
□ Analyse des résultats de LLC	152
1. Relation position/sexe	152
2. Relation position/taux de GB	153
3. Relation position/score de Matutes	156
□ Lymphome de Burkitt	156
□ Les positions	156
- Position 1	156
- Position 2	158
□ Analyse de résultats de Lymphome de Burkitt.....	159
1. Relation position / sexe	160
□ Lymphome du manteau	160
□ Leucémie à Tricholeucocytes	162
□ Leucémie Prolymphocytaire	163
V.2. Discussion.....	165

CONCLUSION	173
REFERENCES	174
Résumé	
Abstract	
ملخص	

Résumé

L'objectif de ce mémoire est l'utilisation du niveau d'expression du CD45, une protéine phosphatase exprimée par les cellules hématopoïétique, dans l'identification des différentes populations hématopoïétique normale et pathologique.

La problématique est la suivante : l'intensité d'expression du CD45 diffère-t-elle d'une pathologie à l'autre et au sein d'une même pathologie ? L'intensité du CD45 a-t-elle une relation avec les caractéristiques des patients ? Pour répondre à cette question, nous avons recueilli les données cytométriques de 122 patients atteints de différentes hémopathies malignes lymphoïdes (leucémies lymphoblastiques, lymphomes, etc.) et de 15 cas témoins qui ont été analysés entre 2017 et 2023. Nous avons réanalysé ces données avec le logiciel Kaluza.

Les résultats montrent que l'intensité d'expression du CD45 varie selon le type de pathologie et le stade de différenciation des cellules. Elle est généralement plus faible dans les cellules tumorales que dans les cellules normales, sauf dans quelques cas. Elle est également influencée par certains facteurs cliniques comme le sexe et le stade de la maladie. Nous avons trouvé des corrélations significatives entre l'intensité du CD45 et d'autres marqueurs d'identification des cellules hématopoïétiques. Ces résultats suggèrent que le CD45 est un marqueur utile pour distinguer les différentes populations hématopoïétiques et pour caractériser les hémopathies malignes lymphoïdes. Il pourrait également avoir un intérêt pronostique dans certaines situations.

Abstract

The objective of this study is to use the level of expression of CD45, a phosphatase protein expressed by hematopoietic cells, in the identification of different normal and pathological hematopoietic populations. The research question is as follows: does the intensity of CD45 expression differ from one pathology to another and within the same pathology? Does the intensity of CD45 have a relationship with the characteristics of the patients? To answer this question, we collected the cytometric data of 122 patients with different lymphoid malignancies (lymphoblastic leukemias, lymphomas, etc.) and 15 control cases that were analyzed between 2017 and 2023. We reanalyzed these data with the Kaluza software. The results show that the intensity of CD45 expression varies according to the type of pathology and the stage of differentiation of the cells. It is generally lower in tumor cells than in normal cells, except in a few cases. It is also influenced by some clinical factors such as sex and stage of the disease. We found significant correlations between the intensity of CD45 and other markers of identification of hematopoietic cells. These results suggest that CD45 is a useful marker to distinguish different hematopoietic populations and to characterize lymphoid malignancies. It could also have a prognostic interest in some situations.

ملخص

الهدف من هذه الأطروحة هو استخدام مستوى التعبير عن CD45، وهو بروتين فوسفاتيز يتم التعبير عنه بواسطة الخلايا المكونة للدم، في تحديد المجموعات المكونة للدم الطبيعية والمرضية المختلفة.

المشكلة هي كما يلي: هل تختلف شدة التعبير عن CD45 من مرض إلى آخر وضمن نفس علم الأمراض؟ هل شدة CD45 لها علاقة بخصائص المريض؟ للإجابة على هذا السؤال، قمنا بجمع بيانات القياس الخلوي من 122 مريضاً يعانون من الأورام الخبيثة للمفاوية المختلفة (سرطان الدم الليمفاوي، والأورام اللمفاوية، وما إلى ذلك) و15 حالة تحكم تم تحليلها بين عامي 2017 و2023. أعدنا تحليل هذه البيانات باستخدام برنامج Kaluza.

أظهرت النتائج أن شدة تعبير CD45 تختلف باختلاف نوع علم الأمراض ومرحلة تمايز الخلايا. بشكل عام، يكون أقل في الخلايا السرطانية منه في الخلايا الطبيعية، باستثناء حالات قليلة. كما أنه يتأثر بعوامل إكلينيكية معينة مثل الجنس ومرحلة المرض. وجدنا ارتباطات كبيرة بين شدة CD45 وعلامات تحديد الخلايا المكونة للدم الأخرى. تشير هذه النتائج إلى أن CD45 هو علامة مفيدة للتمييز بين المجموعات المكونة للدم المختلفة وتوصيف الأورام الخبيثة للمفاوية. يمكن أن يكون لها أيضاً مصلحة تنبؤية في مواقف معينة.