



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohammed El Bachir El Ibrahimy B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

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

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Intitulé :

**Profils biologiques et cytogénétiques de leucémie
myéloïde chronique (LMC) (étude bibliographique)**

Présenté par :

Djahnit Imane & Selahdja Inas

Soutenu le 12/06/2024, Devant le Jury :

Présidente : Dr. NASRI Meriem MCA Université de Bordj Bou Arreridj

Encadrante : Dr. BAKHOUCHE Imene MAA Université de Bordj Bou Arreridj

Examinatrice : Dr. BELALMI Nor El Houda MAA Université de Bordj Bou Arreridj

Année universitaire 2023/2024



{ يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ
وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ }

Remerciements

Tout d'abord, nous tenons à exprimer notre gratitude à Dieu, qui nous a donné la force et le courage pour surmonter toutes les difficultés et mener à bien ce modeste travail.

Nos vifs sincères remerciements à Madame **NASRI Meriem** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider ce jury

Nous exprimons notre sincère gratitude à notre encadrante, Madame **BAKHOUCHE Imene**, pour son honorable aide dans l'orientation de ce travail, pour sa patience, sa gentillesse et ses précieux conseils tout au long de ce travail.

Nous adressons nos respectueux remerciements également à Madame **BELALMI Nor El Houda** pour avoir accepté d'évaluer ce travail .

Nous n'oublierons certainement pas de remercier tous les enseignants qui ont assuré notre formation au cours des cinq années que nous avons passées au département de biologie. Nous leur souhaitons santé et prospérité.

Dédicace

Au nom d'Allah, le tout miséricordieux, le très miséricordieux, tout d'abord je tiens à remercier le tout puissant de ni avoir donné le courage et la patience pour arriver à ce stade afin de réaliser ce travail que je dédie :

À l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir. À toi mon père "**Ahmed**", tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Je t'aime papa et j'implore le tout-puissant pour qu'il t'accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

À ma très chère mère "**Rabiha**" : quoi que je fasse ou que je dise, je ne me saurai point te remercier comme il se doit ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

À mon cher frère "**ALI**" aucune phrase ne saurait exprimer toute l'affection et l'amour que j'ai pour toi, ton attention et tes encouragements m'ont toujours aidé à aller de l'avant tu es un frère formidable que dieu te protège et t'offre le bonheur.

La richesse de ma vie mes soeurs« **Khalissa** » « **Wanissa** » « **Ahlem** » « **Madjda** » je suis toujours heureuse, je te voir comme la main qui m'aide à me relever quand je me sens triste, tu es celui qui mérite le mieux à mes yeux le titre de meilleures amies. Merci pour tout je t'aime.

À tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom "**Selahdja**"

A mon binôme : ma jolie "**Imane**" et sa famille "**Djahnit**"

A toutes mes amies Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que notre amitié restera intacte et durera pour toujours.

Inas selahdja

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A ma défunte mère « *Nadjet* » qui est décédée avant d'assister à mon succès. je souhaite ardemment qu'elle soit avec nous aujourd'hui

A mes très chers parents « *Mehammed et Warda* » aucun mot si sacré soit-il, ne suffit à sa juste valeur, le soutien, les sacrifices que vous m'avez cessés de déployer.

Je vous offre en guise de reconnaissance. Ce travail en vous souhaitant sante ; bonheur et longue vie qu'on comble à notre tour.

A mes très chers frères « *Amine et Assaad* » et ma sœur « *Souad* »

Je vous dédie ce travail en témoignage du lien solide qui nous unit ; vos encouragements
En vous souhaitant un avenir prometteur plein de succès et de joie.

A mes chers oncles et tantes ainsi leurs enfants et à toute la famille « *Djahnit* » et la famille « *Chalabi* » et la famille « *Chougui* »

A mon binôme : ma belle « *Inas* » et sa famille « *Selahdja* »

Je te dédie notre mémoire en témoignage de notre amitié, et tous les moments partagés ensemble, que dieu te garde pour moi.

A toutes mes amies ; en souvenir de l'amitié et de ce que nous avons partagé, en particulier

Hadjer, Hassina, Ahlem, Nada... et mes très chers *Zineb* et *Amina*.

Alhamdulillah qui m'a permis de faire cela.

Imane Djahnit

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est classée parmi les hémopathies malignes, spécifiquement dans le groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle se caractérise principalement par une prolifération monoclonale des précurseurs de la lignée granuleuse.

Notre recherche se concentre sur une étude bibliographique visant tout d'abord à recueillir des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire pour améliorer le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

La LMC est largement attribuée à une anomalie chromosomique connue sous le nom de chromosome Philadelphie (Ph), résultant d'un échange de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22 (t(9;22)(q34;q11.2)), ce qui entraîne la formation du gène anormal BCR-ABL. Ce gène produit une enzyme qui stimule la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, provoquant une surproduction de cellules immatures.

L'évolution de la maladie se déroule généralement en trois phases : chronique, d'accélération et d'acutisation. La LMC sert de modèle de cancérogenèse, et son pronostic s'est considérablement amélioré grâce aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib. Actuellement, les examens clés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la LMC incluent l'étude cytogénétique (caryotype, FISH) et la biologie moléculaire (RT-PCR).

Mots-clés: Hémopathies malignes, LMC, Cytogénétique, Biologie moléculaire, ITK.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is classified among the malignant hemopathies, specifically in the group of myeloproliferative syndromes. It is characterized mainly by a monoclonal proliferation of the precursors of the granular line.

Our research focuses on a bibliographic study primarily aimed at collecting epidemiological, clinical, biological, cytogenetic and molecular biology data to improve the diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia (CML).

CML is widely attributed to a chromosomal abnormality known as the Philadelphia (Ph) chromosome, resulting from an exchange of genetic material between chromosomes 9 and 22 (t(9;22)(q34;q11.2)), which leads to the formation of the abnormal gene BCR-ABL. This gene produces an enzyme that stimulates the proliferation of hematopoietic stem cells, causing an overproduction of immature cells.

The course of the disease usually takes place in three phases: chronic, accelerating, and acute. CML serves as a model of carcinogenesis, and its prognosis has improved significantly thanks to tyrosine kinase (TKIs) inhibitors such as imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib. Currently, key examinations for CML diagnosis and therapeutic follow-up include cytogenetic study (Karyotype, FISH) and molecular biology (RT-PCR).

Keywords: Malignant Hemopathies, CML, Cytogenetics, Molecular Biology, ITK.

المخلص :

ابيضاض الدم النخاعي المزمن (CML) يصنف ضمن الأورام الخبيثة للدم، بشكلٍ خاص ضمن مجموعة الاضطرابات التي تسبب زيادة في إنتاج خلايا النخاع العظمي و يتميز أساسًا بانتشار غير طبيعي لسلف الخلايا المحببة.

تركز أبحاثنا على دراسة نظرية لجمع البيانات الوبائية والسريرية والبيولوجية والكروموسومية والجزئية لتحسين تشخيص ومتابعة ابيضاض الدم النخاعي المزمن (CML)

يرجع السبب الرئيسي لابيضاض الدم النخاعي المزمن بشكل كبير إلى شذوذ كروموسومي معروف باسم كروموسوم فيلادلفيا (Ph) ، والذي ينتج عن تبادل للمواد الوراثية بين الكروموسومين 9 و22، مما يؤدي إلى تكوين جين غير طبيعي يسمى BCR-ABL ((t(9;22)(q34;q11.2)).

هذا الجين ينتج إنزيمًا يحفز انتشار الخلايا الجذعية المكونة للدم، مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج الخلايا غير الناضجة. عادةً. تتكون تطورات المرض من ثلاث مراحل: المرحلة المزمنة، والمرحلة المتسارعة، والمرحلة الحادة. يعتبر ابيضاض الدم النخاعي المزمن نموذجًا لتكون السرطان، وقد تحسنت توقعات الشفاء بشكل كبير بفضل مثبطات التيروسينكيناز مثل الإيماتينيب، والداساتينيب، والنيلوتينيب، والبوسوتينيب، واليوناتينيب. حاليًا، الاختبارات الرئيسية للتشخيص ومتابعة العلاج لهذا السرطان تتضمن الدراسة الكروموسومية (الكاربوتايب، FISH) والبيولوجيا الجزيئية (RT-PCR).

الكلمات المفتاحية: الأورام الخبيثة للدم، سرطان الدم النخاعي المزمن، دراسة كروموسومية، بيولوجيا جزيئية، مثبطات تيروزينكيناز.

Table de matières

-Résumé

-Liste des abréviations

-Liste des figures

-Liste des tableaux

-Introduction.....1

Chapitre I: Hématopoïèse

I-1- Le sang3

I -1-1-Définition.....3

I-1-2-Les propriétés physicochimiques du sang.....3

I-1-3-La composition du sang.....3

I -1-3-1-Le plasma.....3

I -1-3-2-Les éléments figurés.....3

I-1-3-2-1-Globules rouges ou érythrocytes.....3

I-1-3-2-2-Les plaquettes ou thrombocytes.....4

I-1-3-2-3-Globules blancs ou leucocytes.....5

I-1-4- Les fonction du sang.....5

I -2- La moelle osseuse6

I-3- Hématopoïèse.....6

I-3-1- Définition6

I -3-2- Les compartiments de l'hématopoïèse.....7

I -3-3-Régulation de l'hématopoïèse.....8

Chapitre II: Généralités sur la leucémie myéloïde chronique

II -1-Définition.....10

II- 2-Historique.....10

II -3-Epidémiologie.....11

II -4-Etiologie.....12

Chapitre III :Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

III- 1- Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique.

III-1-1-Cellules normales13

III-1-2-Cellules cancéreuses.....	13
III-2- Gènes impliqués dans la LMC et leurs conséquences cellulaires	
III-2-1-Gène ABLet sa protéine	14
III -2-2-Gène BCRet sa protéine.....	14
III -2-3- Chromosome de Philadelphie et son équivalent moléculaire	15
III -2-4-Réarrangements des gènes.....	16
III -2-5-Leucémogénèse.....	17
III -2-5-1- Activation de signaux mitotiques.....	17
III -2-5-2- Inhibition de l'apoptose.....	18
III -2-5-3- Dégradation de protéines par le protéasome.....	18
Chapitre IV : Contexte médical de leucémie myéloïde chronique	
IV- 1-Aspect clinique des LMC.....	19
IV -1-1- Phase Chronique	19
IV -1-2- Phase Accélérer.....	19
IV -1-3- Phase Blastique.....	20
IV -2-Diagnostic des LMC.....	21
IV -2-1-Examen Cytologique.....	21
IV -2-1-1-Hémogramme.....	21
IV -2-1-2-Myélogramme.....	22
IV -2-1-3-Biopsie Ostéo-Médullaire.....	23
IV -2-2-Examens Cytogénétique.....	23
IV 2-2-1- Caryotype.....	23
IV -2-2-2-Hybridation in Situ Ou Fish.....	25
IV -2-3-Examen Moléculaire.....	26
IV -2-4-Autres Examens Biologiques.....	26
IV -3- Systèmes de Scoringde la LMC ; Facteurs Pronostiques.....	27

IV -3-1- Score De Sokal.....	27
IV -3-2- Score Hasford.....	27
IV -3-3- Score Gratwohl.....	28
IV -4- Traitements de la LMC.....	29
IV -4-1- Chimiothérapie.....	30
IV -4-2- Allogreffe De Moelle Osseuse.....	30
IV -4-3- Interféron Alpha.....	31
IV -4-4- Inhibiteurs des tyrosines kinases.....	31
IV -4-4-1- Première Génération.....	31
IV -4-4-2- Deuxième Génération.....	32
IV -4-4-3- Troisième Génération.....	32
- Conclusion.....	33
- Références Bibliographiques	

Liste des abréviations

- ABL**: Abelson
- AcSDKP**: Acetyl-Nser- Asp- Lys-Pro.
- ADN**: Acide désoxyribonucléique
- AEG**: Altération de l'état générale
- ARN**: Acide ribonucléique
- BCR**: Break point cluster région
- BOM**: Biopsieostéo-médullaire
- CFU-S**: Colonyforming unit S
- CFU-S**: Colonyformingunit S.
- CS**: Cellule souche
- CSF** : Facteur de stimulation de la colonne
- CSH**: Cellule souche hématopoïétique
- EPO**: Erythropoïétine
- FISH**: Hybridation in situ en fluorescence
- GB** : Globule blanc.
- G-CSF**: Granocyte-CSF.
- GM-CSF**: Granocyte monocyte-CSF.
- GR** : Globule rouge.
- GVL**: Greffon contre leucémie
- HLA**: Human leucocyte antigène
- INF α** : Interferon-alpha
- ITK**: Inhibiteur de la tyrosine kinases
- KD**: kilo dalton
- LMC**: Leucémie myéloïde chronique
- M-BCR**: Major break point cluster région
- MO**: Moelle osseuse
- MP** : Myélofibrose primitive
- NES**: Séquence d'exportation nucléaire

- NFS**: Numération – formule sanguine
- NK**: Naturalkiller
- NLS**: Séquence de localisation nucléaire
- PCR**: Polymérase chaîne réaction
- PEEDCK** : Pyroline- Glu-Glu-Asp-Cys –Lys
- pH** : Potentiel hydrogène
- PH**: Chromosome philadelphie
- PNB**: Poly-nucléaires basophiles
- PNE**:Poly-nucléaires éosinophiles
- R.T-PCR**: Reverse transcription polymérase chaîne réaction
- Rq-PCR** : Real-time quantitative polymérase chaîne réaction
- SH**:Src homology
- SMD**: Syndrome myélodysplasique
- TGF**: TransformingGrowthFactor
- TNF α** : Tumor Necrosis Factor
- TPO**: Thrombopoietine

Liste des figures

Figure 1 : Présentation des composants du sang.....	4
Figure 2 : Schéma sur l'hématopoïèse : la formation des lignées cellulaires.....	7
Figure 3 :Structure de la protéine ABL.....	14
Figure 4 : Représentation schématique de la protéine BCR.....	15
Figure 5 : Translocation réciproque t(9;22) responsable de la formation du Chromosome Philadelphie.....	15
Figure 6 : Réarrangement du gène BCR-ABL.....	16
Figure 7 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure.....	17
Figure 8 : Représentation schématique des voies de signalisation engagée par la protéine Bcr-Abl	18
Figure 9 : Echantillons de sang : à gauche : sujet normal. A droite : sujet atteint de LMC.....	21
Figure 10 : Myélogramme d'un patient atteint de LMC.....	22
Figure 11 : Comparaison d'une biopsie ostéo-médullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes.....	23
Figure 12 : Caryotype d'un patient atteint de LMC : on identifie la translocation t(9-22), avec un chromosome 22 raccourci (chromosome Philadelphie) et un chromosome 9 allongé.....	24
Figure 13 : Résultat FISH de la translocation t(9;22).....	25
Figure 14 : Schéma récapitulatif d'une RT-qPCR.....	26
Figure 15 :Evolution de traitement de LMC.....	29

Liste des tableaux

Tableau I: Différents types de globules blancs.....	5
Tableau II: Récapitulation de la symptomatologie clinique de la LMC.....	20
Tableau III: Critères pronostique de Sokal,deHasford.....	28
Tableau IV: Score de Gratwohl.....	29

Introduction

Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une forme de leucémie maligne caractérisée par une prolifération excessive des cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Cette maladie représente environ 15 à 20 % des cas de leucémies chez l'adulte (**Thibault, 2019**).

La LMC est associée à une anomalie chromosomique caractéristique, la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, également connue sous le nom de chromosome Philadelphie (Ph+), qui entraîne la formation du gène de fusion BCR-ABL1. La fusion des gènes BCR et ABL1 entraîne la formation d'une protéine chimérique BCR/ABL1 (**Sidibé et al., 2022**).

Cette protéine de fusion joue un rôle central dans la pathogenèse de la LMC en activant des voies de signalisation cellulaires aberrantes qui favorisent la survie et la prolifération des cellules leucémiques (**Druker et al., 2001**).

Cette maladie se présente généralement en trois stades cliniques : une phase chronique initiale relativement bénigne qui peut durer plusieurs années, suivie d'une phase accélérée et, enfin, d'une phase d'acutisation, appelée phase blastique (**TH, 2008**).

Le traitement de la LMC a évolué au fil du temps. Initialement, la chimiothérapie (avec des médicaments tels que le busulfan et l'hydroxyurée) était utilisée, suivie par l'interféron alpha qui s'est révélé plus efficace. Plus récemment, les inhibiteurs de tyrosine kinase, tels que l'Imatinib, de première génération, puis le Dasatinib et le Nilotinib de deuxième génération, ont révolutionné la prise en charge de la maladie (**Deininger et al., 2016**).

La résistance aux traitements, les effets indésirables des thérapies actuelles et la compréhension incomplète des mécanismes de résistance et de progression de la maladie sont autant de domaines qui nécessitent une attention continue de la part des cliniciens et des chercheurs (**Hochhaus et al., 2020**). Au fil des années, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension de la LMC, notamment dans le domaine du diagnostic, du suivi et des options thérapeutiques. Les avancées dans les techniques de cytogénétique, de biologie moléculaire et d'imagerie médicale ont permis une meilleure caractérisation de la maladie et ont facilité le développement de thérapies ciblées plus efficaces (**Deininger et al., 2016; Sorel et al., 2017**). Cependant, malgré ces progrès, plusieurs défis persistent dans la prise en charge de la LMC.

Dans ce contexte, notre mémoire, se propose d'explorer divers aspects de la LMC, en mettant l'accent sur le diagnostic précoce, le suivi des patients et les stratégies thérapeutiques innovantes.

Introduction

En combinant des données épidémiologiques, cliniques, biologiques et moléculaires, cette recherche vise à contribuer à une meilleure compréhension de la biologie de la LMC.

Chapitre I:

Hématopoïèse

I .1. Le Sang

I .1.1. Définition

Le sang est un tissu conjonctif liquide. Le cœur pompe le dans les vaisseaux du système cardiovasculaire, y compris les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines (Elaine, 2019).

Le sang est un liquide qui sert à diffuser l'oxygène nécessaire aux processus vitaux dans tous les tissus du corps et à éliminer les déchets produits. Le sang des vertébrés est de couleur rouge. L'hémoglobine, un composé chimique contenant du fer, auquel l'oxygène se lie, lui donne sa couleur (Bakary drame, 2019).

I .1.2. Les propriétés physicochimiques du sang

Le sang est un liquide visqueux, dense et opaque. Sa densité est supérieure à celle de l'eau et sa viscosité est d'environ 5 fois supérieure, en raison de ses éléments figurés.

Il représente environ 8% de la masse corporelle. Le volume moyen d'un adulte sain est de 5 à 6 litres pour les hommes et de 4 à 5 litres pour les femmes.

Le pH est d'environ 7.45, ce qui le rend légèrement alcalin. Sa température est légèrement supérieure à celle du corps (38°C) (Marieb et Hoehn, 2010).

I .1.3. La composition du sang

Le sang est composé d'une matrice liquide (le plasma sanguin) et de différents éléments figurés (globules rouges, cellules blanches et plaquettes) :

I .1.3.1. Le plasma

Le plasma est un liquide physiologique composé à 90 % d'eau, qui permet aux composants sanguins tels que les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes de se déplacer dans l'organisme. Le plasma représente environ 55 % du volume Sang. Le plasma est également riche en composants fonctionnels et en protéines de transport, éléments défensifs (immunoglobulines ou anticorps), nutriments (glucose, Acides aminés, acides gras, etc.), ions, sels, hormones et enzymes (Michael,2018).

I .1.3.2. Les éléments figurés

I.1.3.2.1. Globules rouges ou érythrocytes

Les globules rouges (GR), sont appelés aussi les hématies ou érythrocytes sont des cellules sanguines qui dérive de la lignée érythroblastique de la moelle osseuse, donnant naissance aux réticulocytes. En principe, nous pouvons représenter les globules rouges comme des récipients contenant de l'hémoglobine. Ce dernier est un hétéro tétramère protéique composé de 4 chaînes polypeptidiques (2α et 2β), contient du fer et sa fonction est de capter l'oxygène O₂ et

le dioxyde de carbone CO₂. Sa durée de vie est d'environ 120 jours. C'est précisément grâce au GR que nous pouvons déterminer différents groupes sanguins. (Michael,2018).

I .1.3.2.2. Les plaquettes ou thrombocytes

Les plaquettes sanguines se composent de cellules nucléaires de petite taille qui sont issues de la division du cytoplasme de cellules massives de la moelle osseuse hématopoïétique, les mégacaryocytes (Hartwig et Italiano, 2003). Elles sont libérées dans le sang, où leur concentration varie de 150 000 à 400 000/∞l dans des conditions physiologiques. Les macrophages du système réticulo-histiocytaire sont éliminés par phagocytose dans le foie, la rate et la moelle osseuse après 7à12jours.

Les plaquettes jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité des vaisseaux sanguins. Ils ont pour principale fonction de garantir l'hémostase appelée "primaire", ce qui entraîne la formation d'un thrombus riche en plaquettes appelé "thrombus blanc" (Furie et Furie, 2008). Mais aujourd'hui, on constate qu'elles jouent aussi un rôle essentiel dans les mécanismes de cicatrisation, de régulation de l'inflammation, d'angiogénèse et de séparation des vaisseaux lymphatiques et sanguins(Leslie, 2010).

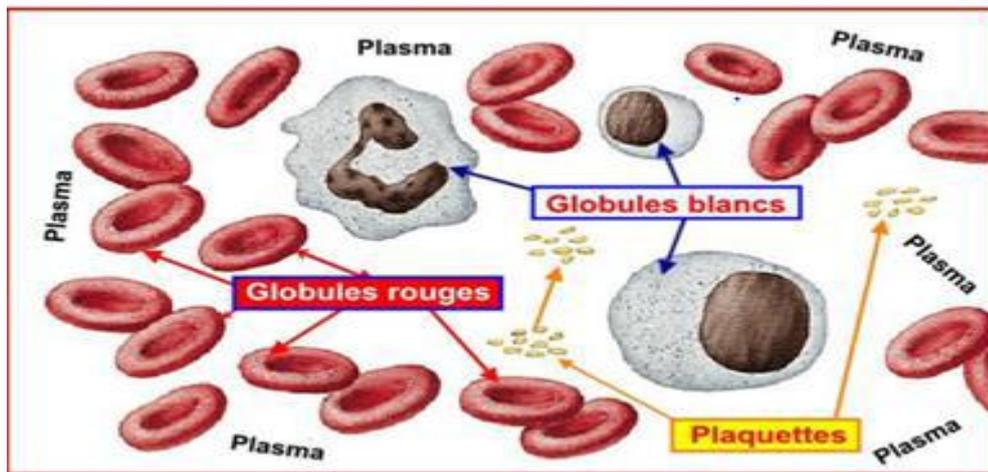


Figure 1 : Présentation des composants du sang.

(<http://mag.moncheval.com/journee-des-donneurs-de-sang/>)

I .1.3.2.3. Globules blancs ou leucocytes

Ce sont des cellules présentes dans le sang et leur rôle est de protéger l'organisme. Les adultes en bonne santé possèdent généralement entre 4 et 11 milliards de globules blancs par litre de sang. Les différents types de globules blancs sont présentés dans le tableau I (Elaine,2019).

Tableau I : Différents types de globules blancs (Elaine, 2019).

Type	Cytologie	Fonction
Neutrophiles	Noyaux plurilobés, petites granulations.	Phagocytose protéolyse.
Eosinophiles	Noyau lobé, granulations rouges ou jaunes.	Phagocytose de complexes antigènes /anticorps
Basophiles	Noyau diffus, Grosses granulations pourpres.	Libèrent de l'histamine, de l'héparine et de la sérotonine.
Lymphocytes (B et T).	Noyau rond, peu de cytoplasme.	Produisent des anticorps, détruisent des cellules cibles spécifiques
Monocytes	Noyau en forme de haricot	Phagocytose

I .1.4. Les fonction du sang

Le sang remplit de nombreuses fonctions directement ou indirectement liées au transport de substances, à la régulation de certaines propriétés physiques du milieu interne et à la protection de l'organisme.

A. Transport : Il transporte l'oxygène, les nutriments et les hormones vers les tissus. Il transporte le dioxyde de carbone et permet aux déchets de sortir du corps.

B. Régulation acido-basique : Contrôle de l'acidose (pH faible) grâce à un système tampon bicarbonate et alcalose respiratoire (pH élevé). Les protons se combinent avec les ions bicarbonate Il se forme de l'acide carbonique qui se décompose en CO₂ et H₂O.

C. Thermorégulation : En cas d'hyperthermie, l'excès de chaleur est transporté à la surface du corps.

D. Immunité: Les globules blancs(GB) sont transportés vers le lieu des blessures ou les infections.

E.Hémostase : Les thrombocytes (plaquettes) et les protéines de coagulation aident à réduire la perte de sang lorsque les vaisseaux sanguins sont endommagés (Elaine,2019).

I .2.La moelle osseuse

La moelle osseuse est la structure des os responsable de l'hématopoïèse et de la formation de diverses lignées de cellules sanguines (globules rouges, globules blancs, plaquettes). Au cours de la vie fœtale, cette fonction est assurée d'abord par le sac vitellin, puis par le foie et la rate, et enfin par la moelle osseuse à partir du 7^{ème} mois. La moelle osseuse d'un adulte a environ 1,7L de volume et contient 10^{12} cellules hématopoïétiques. La moelle osseuse est composée de deux compartiments : le compartiment médullaire de soutien, composé notamment de fibroblastes et le compartiment cellulaire hématopoïétique, très vascularisé, contenant notamment les cellules souches hématopoïétiques (**Nicolas et al.,2013**).

Il est possible de faire la distinction entre deux variétés de moelle osseuse : la moelle osseuse rouge, qui accueille l'hématopoïèse, et la moelle osseuse jaune, qui est principalement constituée de tissu adipeux. La moelle de l'enfant est presque entièrement rouge. En tant qu'adulte, cette condition persiste dans le crâne, la clavicule, les vertèbres, les côtes, le sternum, le dos et les métaphyses des os longs. La moelle jaune est principalement présente dans les diaphyses des os longs des adultes (**Michel, 2005**).

I .3. L'hématopoïèse

I .3.1. Définition

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes de prolifération et de différenciation qui conduisent à la production continue et régulée de cellules sanguines fonctionnelles et matures, ayant une durée de vie limitée et incapables de se renouveler. L'hématopoïèse s'effectue à partir des cellules souches indifférenciées (**Binet et al.,2011 ; Azzouz, 2016**).

I .3.2. Les compartiments de l'hématopoïèse

La cascade hématopoïétique comprend quatre compartiments : Les cellules souches hématopoïétiques (CSH), les progéniteurs hématopoïétiques, les précurseurs et les cellules différenciées(**Binet et al.,2011 ; Azzouz, 2016**).

I .3.2.1. Les cellules souches hématopoïétiques (CSH)

Les CSH totipotentes sont localisées dans la moelle osseuse et possèdent deux propriétés fondamentales : d'une part, elles ont la capacité de s'auto-renouveler, c'est-à-dire de proliférer de manière homogène sans différenciation, ce qui permet de maintenir une réserve constante de CSH originales,assurant ainsi le potentiel hématopoïétique. En revanche, ils sont capables de se différencier dans toutes les lignées spinales, hématologiques et thymiques. On dit donc que les CSH sont pluripotentes(**Till et McCulloch, 1961**).

I .3.2.2. Les cellules progénitrices

La participation des CSH aux voies de différenciation conduit d'abord à la formation de cellules à forte capacité clonale, appelées cellules progénitrices. Ces cellules participent de manière irréversible à la différenciation, donnant naissance à une ou plusieurs lignées cellulaires (**Humphries et al., 1981**). Les cellules progénitrices hématopoïétiques peuvent assurer la fonction hématopoïétique à court et moyen terme. À mesure qu'elles mûrissent, la capacité d'auto-renouvellement des cellules progénitrices diminue progressivement (**Binet et al., 2011**).

I .3.2.3. Les cellules précurseurs

La différenciation des cellules progénitrices conduit à la formation de cellules appelées précurseurs, qui représentent l'étape finale de la maturation des cellules hématopoïétiques. Ces cellules précurseurs sont : les myéloblastes, les promyélocytes éosinophiles, les promyélocytes basophiles, les monocytes, les proérythroblastes, les mégacaryocytes et les lymphoblastes. La maturation de ces précurseurs se fait par deux phénomènes simultanés : la prolifération et l'évolution morphologique (**Marie, 2005**).

I .3.2.4. Les cellules matures

Ce sont des cellules terminales, matures et fonctionnelles qui vont passer dans le sang (**Binet et al., 2011**).

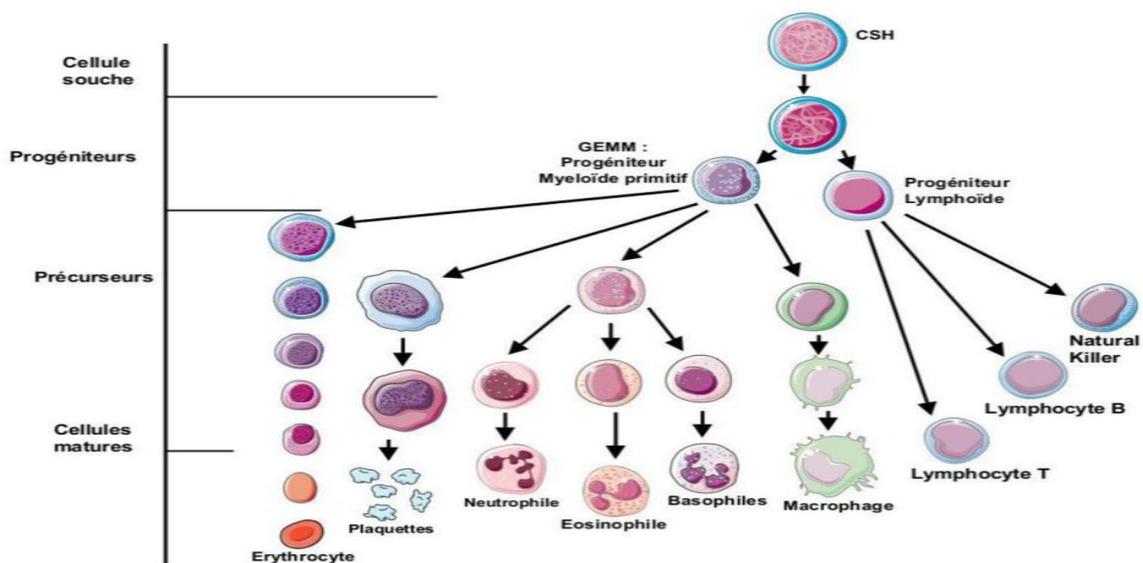


Figure 2 : Schéma sur l'hématopoïèse : la formation des lignées cellulaires (**Dine et al., 2013**).

I .3.3.Régulation de l'hématopoïèse

Les facteurs de croissance hématopoïétiques sont les principaux composants de la régulation du système hématopoïétique. Ces facteurs, qui sont des cytokines protéiques ou glycoprotéiques, régulent la survie, la prolifération et la différenciation des progéniteurs hématopoïétiques(**Harvey,2011**).

La régulation de ce système est complexe car de nombreux facteurs interagissent lors de l'hématopoïèse de manière séquentielle, synergique, additive ou encore alternative. Parmi ces facteurs, on peut citer le CSF (facteur de stimulation de la colonne) : l'érythropoïétine (EPO), le GM-CSF (granocyte monocyte-CSF), le G-CSF (granocyte-CSF), la thrombopoïétine (TPO) et de nombreuses interleukines.Par conséquent, l'interleukine-3 et d'autres facteurs agissant en tandem, tels que l'interleukine-1, l'interleukine-6 et le SCF, peuvent stimuler la prolifération des CFU-S. Les structures primaires de chacun de ces facteurs sont distinctes, mais il existe des similitudes au niveau de leurs structures secondaires et tertiaires entre les différents facteurs, ce qui explique certaines analogies d'activités et interactions.L'hématopoïèse est également régulée par le microenvironnement médullaire. Par sa composition, la matrice extracellulaire participe à toutes les étapes de l'hématopoïèse. Les molécules d'adhérence présentes aident les cellules hématopoïétiques à se connecter aux facteurs de croissance(**Amélie,2010**).

Il existe plusieurs facteurs qui garantissent une régulation négative, notamment le TNF α (Tumor Necrosis Factor), le TGF (Transforming Growth Factor), les interférons (INF), la prostaglandine E et des inhibiteurs de nature protéique, tels que le térapeptide AcSDKP (Acethyl-Nser- Asp- Lys-Pro) et le pentapeptide PEEDCK (Pyroline- Glu-Glu-Asp-Cys – Lys). Leurs mécanismes d'action sont aussi complexes et peu connus. Ces facteurs affectent principalement les cellules CD34+ en empêchant le passage de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, bloquant ainsi la synthèse d'ADN et la prolifération des cellules CFU-S (**Najman et al., 1994**).

Diverses cellules, y compris les lymphocytes T, les NK, les monocytes et les macrophages, jouent un rôle égal en produisant des cytokines ou en exerçant une action cytotoxique(**Carde,1994**).

Chapitre II:
Généralités sur la
leucémie myéloïde chronique

II .1. Définition

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un cancer du sang rare qui provoque une prolifération excessive et non contrôlée des granulocytes dans la moelle osseuse sans perte de la capacité de différenciation. La surproduction de granulocytes entraîne une accumulation de granulocytes et de certaines de leurs cellules précurseurs : les blastocytes (cellules immatures et non fonctionnelles) dans la moelle osseuse, dans le sang périphérique et partout où le sang circule, entraînant des symptômes pathologiques (**Muselli,2020**).

Cette maladie est causée par une mutation génétique spécifique appelée chromosome Philadelphie (Ph), qui résulte de la fusion de deux gènes : le gène BCR (Breakpoint Cluster Région) et le gène ABL (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1). Cette fusion génétique produit une protéine anormale, la protéine BCR-ABL, qui entraîne une activation anormale des voies de signalisation cellulaires, favorisant ainsi la croissance et la survie des cellules leucémiques (**Leleu et Moreau, 2010**).

II .2. Historique

La deuxième partie du XIXe siècle a vu la découverte de la plupart des affections malignes regroupées aujourd'hui au sein des syndromes myéloprolifératifs, telles que la leucémie myéloïde chronique (LMC), la myélofibrose primitive (MP) et la polyglobulie de Vaquez (**Zekkari,2014**). La première description de la LMC remonte à 1845(**Benosman,2010**). Cette année-là, le médecin britannique John Hugues Bennet et le médecin allemand Rudolph Virchow ont chacun décrit des cas distincts d'un patient présentant un gonflement anormal de la rate et du foie, et il y avait trop de globules blancs dans le sang. Bennett pensait que la cause profonde de la maladie était contagieuse. Pour Virchow, le problème était la moelle osseuse, où est produit le sang. Il a nommé le phénomène « leucémie », du grec leukos, qui signifie « blanc » (**Othmane,2022**).

En 1960, avec l'apparition de la cytogénétique, deux chercheurs de Philadelphie ; Peter Nowell et David Hungerford ont identifié un chromosome de petite taille dans les cellules tumorales des patients atteints de la LMC, auquel ils ont donné le nom de la ville d'origine de sa découverte : le chromosome Philadelphie (Ph) (**Nowell et Hungerford ,1960**).

Ensuite, en 1973, le Dr Janet Rowley a réussi à Chicago à démontrer que cette anomalie résulte d'une « translocation », c'est-à-dire d'un échange de fragments génétiques entre les bras longs des chromosomes 9 et 22 lors de la division cellulaire, grâce aux nouvelles techniques de coloration (**Othmane,2022**).

En 1977, Fialkow et ses collaborateurs ont mis en évidence la nature clonale de la maladie (**Fialkow et Jacobson ,1977**). Grâce à la biologie moléculaire, le début des années 1980 a vu l'identification de deux gènes : BCR et ABL, qui encadrent le point de fusion de la translocation. Dernièrement, les recherches ont tendance à se focaliser essentiellement sur le développement du traitement de la LMC (**Groffen et al., 1984**).

II .3.Épidémiologie

La LMC est une maladie rare, représentant 15 % des leucémies adultes et avec une incidence estimée de 10 à 15 cas / million / an, sans aucune restriction géographique ou ethnique importante (**Thibault, 2019**).

La LMC représente 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 7 à 15 % des leucémies de l'adulte(**Zekkari,2014**), en effet son incidence dans le monde est de 1 à 2 patients/100.000 habitants par an et elle augmente avec l'âge pour atteindre trois cas par million d'habitants chez les sujets âgés, cette incidence est plus faible en Algérie où elle a été évaluée à 0,44/100.000 habitants avec un prévalence de 2,3 cas /100000 habitants par an en 2009.

L'âge médian au diagnostic se situe entre 30 et 50 ans. Cette affection touche préférentiellement les hommes, avec une sex-ratio proche de 2 (**Jardinet al., 2008**).

Le taux de survie dans les pays développés est deux fois plus important que celui dans les pays en voie de développement. Cela peut être imputé au manque ou à la complexité d'accès aux soins dans ces pays (**Leguay et Mahon, 2005**).

En Algérie, environ 10% des pathologies cancéreuses sont des hémopathies malignes (**Hamladji,2014**). Selon une étude épidémiologique, l'incidence a augmenté de 0,19 /100.000 habitants en 1994 à 0,44 / 100.000 habitants en 2009. La moyenne des nouveaux cas / an est de 170. En Algérie, la LMC est de plus en plus répandue, avec seulement 472 cas en 2004 et 806 cas en 2009. En 2013, il y avait environ 1000 cas et en 2018, il y avait 1688 cas avec un taux de prévalence de 4 %.En 2030, la prévalence prédictive en Algérie sera de 8,25%. Les patients ont en moyenne 42 ans (**Abadmohand et al., 2019**).

Ces spécificités épidémiologiques sont cruciales pour la planification d'une stratégie de diagnostic, de traitement et de suivi des patients, ainsi que pour la recherche d'un facteur potentiellement prédisposant à la maladie, y compris un facteur génétique (**Sidibé,2020**).

II .4. Étiologie

Dans la plupart des situations, aucune cause n'est identifiée (**El mouhdi, 2015**). Toutefois, certains éléments génétiques ou environnementaux peuvent provoquer la fusion de certains points de cassure du chromosome 9 dans le gène ABL avec certains points de cassure du chromosome 22 dans le gène BCR. Il n'existe aucune preuve de prédisposition génétique chez des individus, et les cas de LMC familiaux sont peu fréquents. Un indice de masse corporelle élevé est repéré comme un élément de risque potentiel pour la LMC (**Lichtman, 2008**). Cependant, les personnes exposées au benzène d'une manière chronique, aux solvants organiques, aux agents alkylants, aux inhibiteurs de la topo isomérase II ou à d'autres agents chimio thérapeutiques semblent présenter un risque de développer une LMC (**Mehlman, 2006**).

Les métabolites hépatiques du benzène, tels que le phénol, l'hydroxyquinone et le 1, 2,4-benzènetriol, ainsi que leurs produits métaboliques tels que la 1,4-benzo quinone et la semi quinone, sont perçus comme ayant un effet génotoxique sur l'ADN des cellules de la moelle osseuse, tout comme les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase (**Smith, 2007**).

L'exposition à des radiations ionisantes pourrait aussi jouer un rôle favorisant. Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima, est confortée in vitro par l'augmentation de la fréquence de détection du réarrangement BCR-ABL après irradiation de lignées cellulaires initialement BCR-ABL négatives (**Brandt, 1985**).

Chapitre III :
Physiopathologie de la
leucémie myéloïde chronique

III .1. Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique

III .1.1. Cellules normales

Les cellules souches à renouvellement indéfini, désignées sous le terme de CSH, subissent une différenciation pour donner naissance à des cellules matures tant au stade embryonnaire que dans l'organisme adulte.

Dans un tissu hématopoïétique sain, il existe un équilibre physiologique optimal entre le maintien du nombre de cellules souches par auto-renouvellement et l'entrée en différenciation. Cela assure une homéostasie tissulaire satisfaisante (**Benosman, 2010**).

III .1.2. Cellules cancéreuses

Le cancer émerge suite à l'accumulation de cellules anormales dans un tissu .Une cellule cancéreuse est celle qui a subi des modifications qui lui permettant de survivre et de se diviser, de manière incontrôlée, échappant aux signaux de régulation normaux de l'organisme. Elle acquiert une autonomie partielle ou totale vis-à-vis de ces signaux, transmettant cette capacité de division incontrôlée à ses cellules filles. La notion de cancer englobe ainsi les maladies où un ensemble de cellules, au sein d'un organisme pluritissulaire, échappent aux mécanismes de régulation, assurant un équilibre tissulaire nécessaire à la vie. (**Emmanuelle, 1994**).

Les cellules tumorales présentent diverses caractéristiques, telles qu'une résistance à l'apoptose, une dérégulation des mécanismes de régulation du cycle cellulaire favorisant une prolifération cellulaire indépendante des facteurs de croissance ainsi qu'un blocage de la différenciation (**Mathieu, 2009**).

III .2. Gènes impliqués dans la LMC et leurs conséquences cellulaires

La LMC est un cancer maligne des CSH caractérisé cliniquement par une progression inévitable vers une leucémie aiguë et biologiquement par la présence de l'oncogène de fusion BCR-ABL dans toutes les cellules leucémiques. La phase aiguë (phase blastique) de la maladie est caractérisée par une augmentation progressive de l'expression de BCR-ABL dans les cellules leucémiques, qui peut être responsable d'événements génétiques secondaires pouvant contribuer à l'instabilité génétique présentée au cours de cette phase (**Preudhomme et al ., 2010**).

III .2.1. Gène ABL et sa protéine

On trouve l'oncogène Abelson (c-ABL) sur le chromosome 9 à la position 9q34.Ce gène comprend onze exons, dont deux exons alternatifs (1A et 1B) séparés par un intron de 200kb, ainsi que dix autres exons qui sont moins éloignés. Le locus ABL a une taille de 230kb. Selon

que la transcription se déroule à partir de l'exon 1A ou 1B, ce gène est transcrit en deux ARNm de 6 ou 7kb (**Leguay et Mahon, 2005**).

La protéine ABL contenant l'exon 1B est localisée à la membrane plasmique grâce à sa myristoylation, une modification qui implique l'ajout d'un groupement lipidique de type acide gras saturé à un résidu glycine. En revanche, dans la forme majoritaire (1A) (Figure 3), ce résidu glycine est absent, ce qui conduit à une localisation nucléaire prédominante. Les domaines d'homologie SH (Src homology) de la protéine Abl présentent des similitudes avec ceux de la protéine Src (**Hantschel et Superti-Furga, 2004**).

La protéine ABL agit en tant que gène suppresseur de tumeur. Elle est localisée dans le noyau et possède une activité tyrosine kinase faible. Bien qu'elle soit impliquée dans de nombreux processus cellulaires, son rôle principal est de réguler le cycle cellulaire (**Telliam, 2016**).

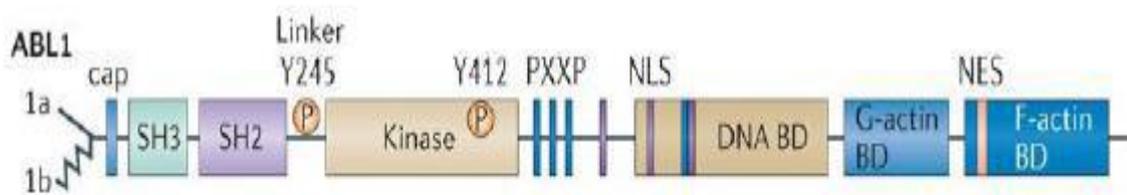


Figure3: structure de la protéine ABL. (**Telliam, 2016**)

III .2.2.Gène BCR et sa protéine

Le gène BCR se trouve sur le bras long du chromosome 22, dans la bande q11 (22q11), et code pour une protéine de 160 kDa qui est présente de manière générale dans le cytoplasme des cellules (**Deininger et al., 2000**). Cette protéine BCR (Figure 4) possède plusieurs domaines et exerce diverses fonctions enzymatiques (**Telliam, 2016**).

Elle se trouve principalement dans le cytoplasme, mais elle peut également être détectée dans le noyau, où elle pourrait se lier à l'ADN (**Wetzler et al ., 1995**).

La protéine BCR présente une activité kinase bien établie, ciblant les résidus de sérine et de thréonine. Son seul substrat identifié est probablement Bap-1, et il est possible qu'elle puisse également phosphoryler BCR elle-même. L'oncogenèse de la protéine BCR-ABL1 est influencée par le domaine 1B de la protéine BCR, composé de plusieurs domaines (**Deininger et al ., 2000**).

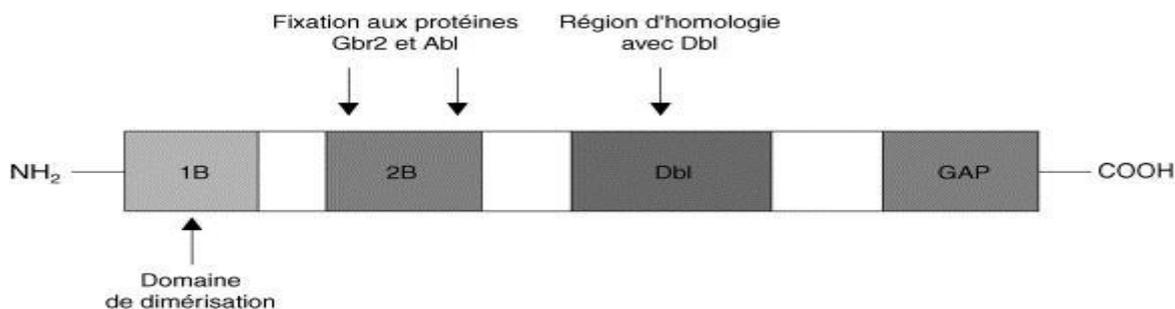


Figure 4 : Représentation schématique de la protéine BCR (Leguay et Mahon, 2005).

III .2.3. Chromosome de Philadelphie et son équivalent moléculaire

La LMC est une affection de la CSH: le chromosome Ph et son équivalent moléculaire est caractéristique de toutes les lignées hématopoïétiques : y compris les cellules myélomonocytaires, mégacaryocytaires, érythroblastiques, lymphocytaires B et même les cellules tueuses naturelles, absent chez les lymphocytes T4 (Martin et al ., 1982 ; Mackinney et Clarck , 1993 ;Leguay et Mahon , 2005) .

La translocation réciproque des bras longs des chromosomes (9 et 22) a donné naissance au chromosome Ph, la région ABL (Abelson) du bras long du chromosome 9 se divise initialement, tandis que la partie télomérique du bras long du chromosome 22 est remplacée par la région BRC (région de cluster de points d'arrêt). Il en résulte un chromosome 22 anormalement court, porteur d'un gène chimérique Bcr-Abl (Leguay et Mahon , 2005).

Ce gène entraîne la production d'ARN messagers mixtes, appelés chimères, qui donnent lieu à une protéine de fusion Bcr-Abl, dotée d'une activité tyrosine kinase significative (Mackinney et Clarck , 1993).

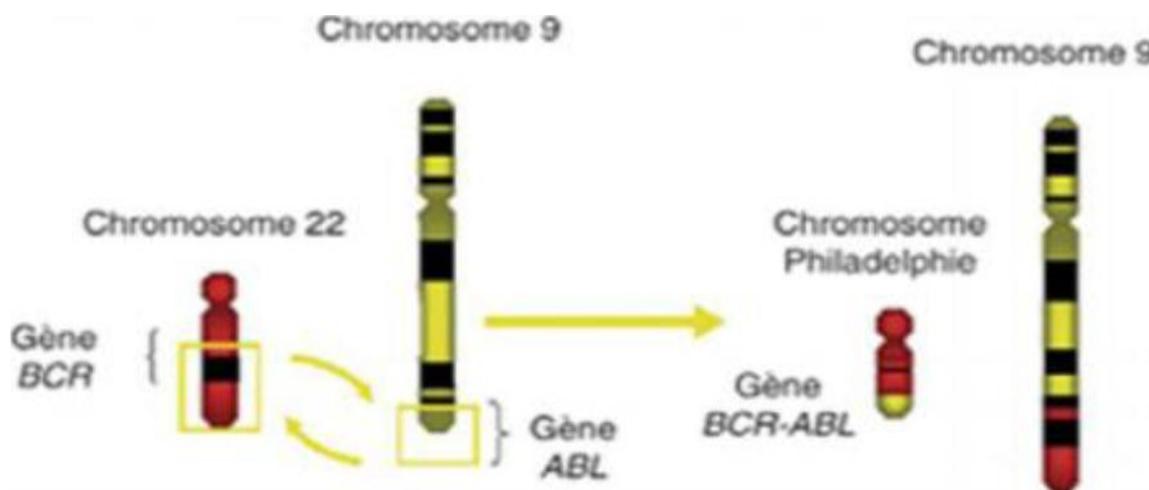


Figure5: Translocation réciproque t(9;22) responsable de la formation du Chromosome Philadelphie (Leguay et Mahon, 2005).

III .2.4. Réarrangements des gènes

Les réarrangements les plus courants dans la LMC sont les cassures du gène ABL entre les exons 1 et 2 (Figure 6), et les cassures du gène BCR dans une région à points de rupture variables, appelée M-BCR (major BCR) (**Melo ,1996**).

L'hybridation du segment 5' (N-terminal) du gène BCR et du segment 3' (C-terminal) du gène ABL1 donne naissance au gène chimérique BCR-ABL1. L'ARN messager BCR ABL1 sera converti en une protéine oncogénique BCR-ABL1 qui possède une activité enzymatique tyrosine kinase élevée. La protéine de fusion BCR-ABL1 se trouve dans le cytoplasme (**Burmeister et Reinhardt ,2008**).

Lors de la fusion entre l'exon 13 (b2) ou l'exon 14 (b3) de BCR avec l'exon 2 (a2) d'ABL (Figure 6), cela génère deux types de jonctions : b2a2 ou b3a2. Ces jonctions donnent lieu à la protéine chimérique de 210 kDa, p210 (également connue sous le nom de protéine oncogène p210 ou p210BCR-ABL), codée par le gène hybride *bcr-abl*, qui est transcrit sur une longueur de 85 kb (**Radich, 2018**).

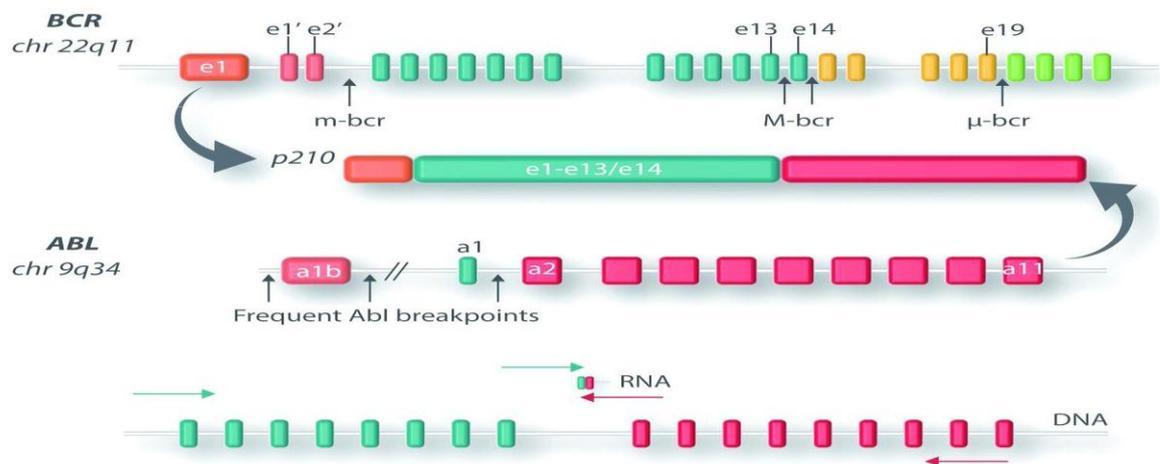


Figure 6: Réarrangement du gène BCR-ABL (**Radich, 2018**).

Il existe d'autres variants de la translocation t (9;22), responsables, dans la majorité des cas, de phénotypes leucémiques différents, comme la protéine chimérique de 190 kDa dont l'activité tyrosine kinase serait plus intense que celle de la protéine de 210 kDa. Ce variant moléculaire est majoritairement retrouvé dans la leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie. Un autre variant, qui comporte un gène *BCR* interrompu dans la l-BCR (*micro-BCR*), entre les exons 19 et 20, permet la synthèse d'une protéine chimérique de 230 kDa. Cette dernière forme moléculaire correspondrait à des hémopathies d'évolution

lente, marquées par une hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles, associées ou non à une thrombocytose (**Leguay et Mahon, 2005**).

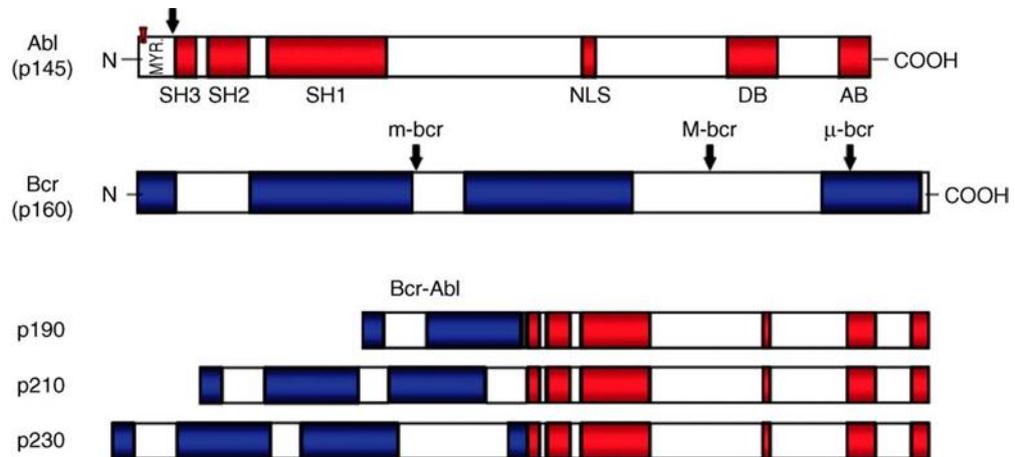


Figure 7 : Variants protéiques Bcr-Abl en fonction des points de cassure (**Benosman, 2010**).

III .2.5. Leucémogénèse

La fusion de la protéine P210 BCR-ABL1 induit une phosphorylation d'un nombre très important des substrats ce qui est responsable des propriétés de la cellule leucémique (Figure 8). Cette phosphorylation excessive active différentes voies de signalisation cellulaire et les conséquences vont être multiples au niveau hématologique (**Zhang et al., 2001**).

III .2.5.1. Activation de signaux mitotiques

L'autophosphorylation du résidu tyrosine 177 de la protéine Bcr-Abl permet la fixation de la protéine Grb-2 qui, liée à Sos, stabilise la forme activée de Ras (**Melo, 1996**). Cependant, deux autres protéines, substrats de Bcr-Abl, peuvent aussi activer Ras : Shc se liant à SH2 et Crkl se liant à SH3 (**Turhan, 2005 ; Howard et al., 2002**). Ras activée peut, via les protéines Raf, Mek et Erf, activer à son tour d'autres gènes induisant un signal prolifératif (**Zhang et al., 2001**).

Une autre voie, celle de Jak Kinase, joue aussi un rôle important. En effet, Bcr-Abl peut activer, via Grb-2, les protéines STAT sans passer par la phosphorylation des Jak kinases (**Ren, 2005**). De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée (**Victor, 2013**) via Grb2, induisant un signal prolifératif et antiapoptotique via Akt (**Pane, 1996**) (Fig 8).

III .2.5.2. Inhibition de l'apoptose

La protéine Bcr-Abl bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases (Gordon *et al.*, 1987 ; Deininger *et al.*, 2000). Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine proapoptotique Bad ou à l'hyper expression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 via des voies de signalisation Ras- ou PI3 kinase-dépendantes (Fig 8). D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NFkB, interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL (Deininger *et al.*, 2000).

III .2.5.3. Dégradation de protéines par le protéasome

La protéine Bcr-Abl, comme la protéine Abl, induit la dégradation via le protéasome des protéines Abi-1 et Abi-2, (Pendergast *et al.*, 1991) inhibiteurs physiologiques de l'activité kinase d'Abl. Elle induit aussi la dégradation de protéines participant à la réparation de l'ADN, ce qui pourrait expliquer en partie l'instabilité génétique que présentent les cellules leucémiques *BCR-ABL* positives.

- Instabilité génomique ou génétique et l'apparition d'une activité mutationnelle très intense (Wetzler *et al.*, 1995 ; Raynaud *et al.*, 2004).

- Une étude des voies intracellulaires responsables de l'auto renouvellement cellulaire, a montré que les progénitures des patients en phase blastique pouvaient s'auto renouveler, propriété qui normalement concerne exclusivement la cellule souche (Baunin, 2013).

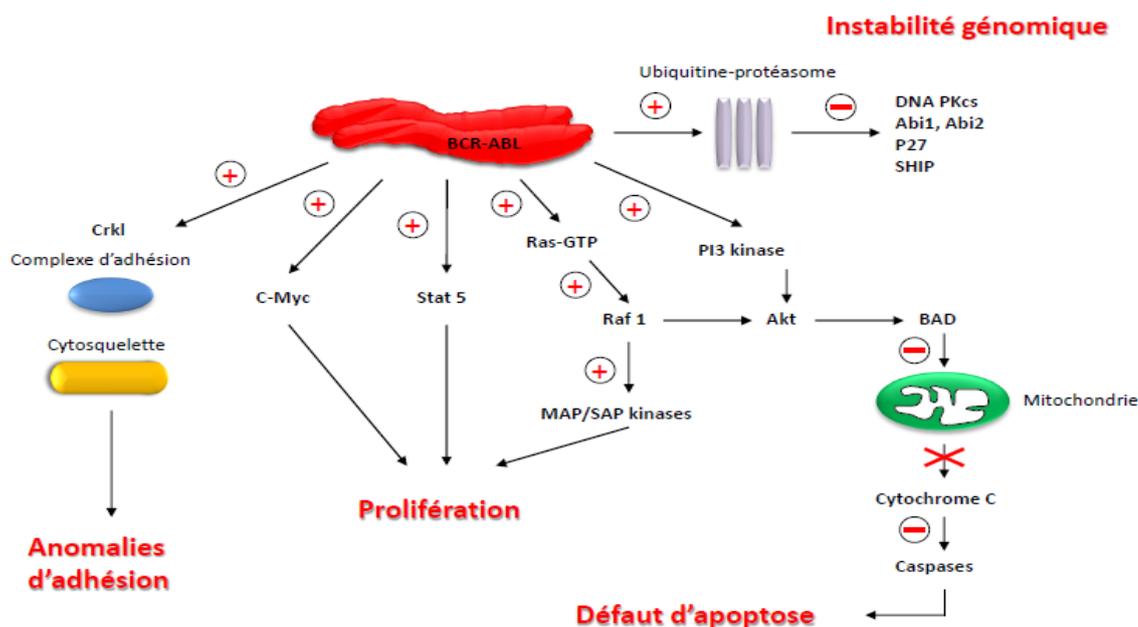


Figure 8 : Représentation schématique des voies de signalisation engagée par la protéine Bcr-Abl (Rea et Cayuela, 2014).

Chapitre IV :

Contexte médical de

leucémie myéloïde chronique

IV .1. Aspect clinique des LMC

La progression naturelle de la LMC comporte trois phases successives : une phase initiale dite "chronique", qui est asymptomatique, puis une phase intermédiaire dite "accélérée", marquée par une progression rapide de la maladie, et enfin une phase terminale, appelée "blastique", où la maladie se transforme en leucémie aiguë secondaire, devenant résistante ou réfractaire au traitement et entraînant le décès du patient (**Hijiya et al.,2016**).

IV .1.1.Phase chronique

En générale, le diagnostic est établi à cette phase qui demeure stable pendant une période moyenne de 4 à 5 ans. Pendant cette période, les symptômes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques lors du diagnostic, qui est suspecté la suite d'un hémogramme systématique (40 % des cas). Cependant, trois principaux syndromes peuvent se manifester :

- Des changements dans l'état général, liées à un métabolisme accru comprenant une fatigue, une perte de poids et plus rarement une sensation de fièvre et des sueurs
- Un syndrome tumoral, généralement caractérisé par une splénomégalie (présente dans environ 50 % des cas), parfois responsable de symptômes digestifs ;
- Hyperleucocytose, notamment tels que des épisodes de priapisme, sont de nos jours relativement rares (**Sebahoun, 2005; Treuil, 2008**).

IV .1.2.Phase accélérer

Il s'agit d'une étape transitionnelle entre la phase chronique et la phase blastique. Elle se caractérise par la présence de 15 à 20% de blastes dans le sang et en moyenne elle dure entre 6 et 9 mois (**Benosman, 2010**).

Au cours de la phase accélérée, les patients peuvent présenter une aggravation de l'anémie, une splénomégalie et une augmentation du nombre de GB. Le nombre de blastes dans le sang et la moelle osseuse commence généralement à augmenter représentant entre 10 et 19 % des cellules. A ce stade, il est fréquent d'observer une accumulation de mutations chromosomiques autres que le chromosome Ph. De plus, les traitements sont généralement moins efficaces à ce stade (**Leguay et Mahon, 2005**).

IV .1.3.Phase blastique

Enfin, survient la phase blastique, également connue sous le nom de crise blastique, ou la phase de transformation en leucémie aiguë secondaire. Cette phase peut se révéler résistante

ou réfractaire au traitement, entraînant le décès du patient (**Leleu et Moreau, 2010**). Il s'agit de la dernière étape de l'évolution de la LMC, caractérisée par une progression rapide et une survie limitée, généralement d'environ quatre ans (**Leguay et Mahon, 2005**).

A ce stade les blastes représentent plus de 20 % des cellules présentes dans la moelle osseuse ou le sang, se propageant massivement à travers le réseau sanguin dans tout l'organisme. Leur prolifération excessive supprime l'hématopoïèse normale, réduisant considérablement la production des leucocytes et des thrombocytes, ce qui compromet leur fonctionnement efficace. La survie du patient est alors gravement menacée, avec une médiane de survie très courte comprise entre 3 et 6 mois. Les traitements à ce stade sont extrêmement limités, ce qui peut légèrement améliorer la situation, mais il n'est plus possible de stabiliser la maladie, à moins d'envisager une greffe de moelle osseuse. Les symptômes s'aggravent, caractérisés par une fièvre intense, une pan cytopénie sévère et une inflammation intestinale (**Wong et Witte, 2004**).

Tableau II: Récapitulation de la symptomatologie clinique de la LMC (**Zekkari, 2014**).

Symptôme Phase de LMC	Phase chronique	Phase d'accélération	Phase Blastique
Altération de l'état général (AEG)	Fièvre Pâleur Perte de poids Asthénie	↑ Fièvre ↑ ± marquée des autres signes	AEG +++ ↑ Fièvre Sueurs nocturnes
Syndrome tumoral	Splénomégalie	↑ Splénomégalie	Splénomégalie+++ Hépatomégalie Adénopathies Douleurs osseuses
Autres manifestations cliniques	-Leucostase pulmonaire ou cérébrale, - Hyperviscosité : confusion mentale -Accident vasculocérébral, - Hyperuricémie : crise de goutte	- Début de l'évolution cytogénétique - Début de la résistance au Traitement	- Lésions hémorragiques, - Proliférations blastiques extramédullaire.

↑ : Augmentation ; ± : Plus ou moins ; +++ : Très importante.

IV .2. Diagnostic

IV .2.1. Examen cytologique

IV .2.1.1. Hémogramme

L'examen essentiel pour diagnostiquer la LMC est l'hémogramme, également appelé numération-formule sanguine (NFS). Ce test permet généralement de confirmer le diagnostic. Les principales anomalies sanguines observées comprennent une leucocytose, une anémie et une thrombocytose.

- Le taux d'hyperleucocytose est élevé, allant de 20.10^9 à 500.10^9 leucocytes/L. En moyenne, elle atteint environ 120.10^9 leucocytes/L principalement constituée de polynucléaires neutrophiles (30% à 40%), avec une éosinophilie plus discrète (5% à 10%) et une basophilie plus marquée (3% à 10%) (**Sebahoun, 2005**).

La myélémie, caractérisée par la présence de cellules myéloïdes dans le sang à tous les stades de différenciation, est généralement constante et homogène, sans variation notable dans la différenciation cellulaire. Elle comprend principalement des métamyélocytes, des myélocytes, quelques promyélocytes et plus rarement des myéloblastes.

- La présence d'anémie souvent normocytaire et normochrome, est rare et de gravité modéré.

-La présence de thrombocytose est fréquente, et souvent dépassant les 500 000/mm³.

Dans certains cas, elle peut être très élevée, bien que rarement associée à des événements thrombotiques dus à une thrombopathie liée (**El mouhdi,2015**).

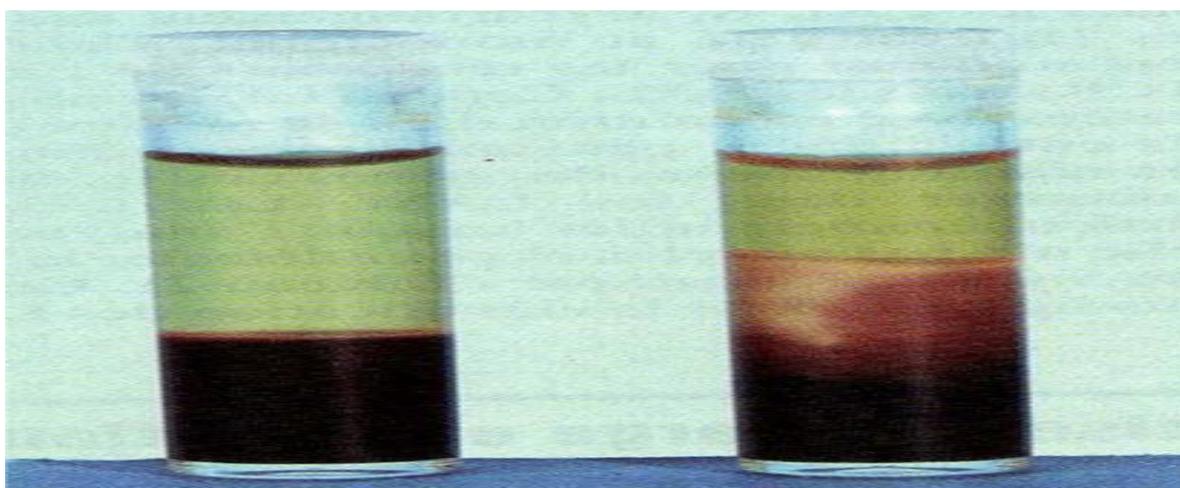


Figure 9 : Echantillons de sang : à gauche : sujet normal. A droite : sujet atteint de LMC (**Martin et al., 2002**).

IV .2.1.2.Myélogramme

Le syndrome myéloprolifératif se manifeste par une moelle extrêmement abondante, principalement composée de cellules granuleuses telles que les myélocytes, les métamyélocytes et les polynucléaires. En phase chronique, tous les stades de la maturation sont présents sans interruption de maturation, et le pourcentage de blastes médullaires est inférieur à 10 %(**Thiebaud et Dubreuil,1986**).

Il est possible de détecter une basophilie, voire une éosinophilie, dans le sang. Souvent, on observe une augmentation du nombre de mégacaryocytes bien que de petite taille.

Les érythroblastes présentent une diminution significative en pourcentage, tout comme les lymphocytes. Il arrive parfois que les cellules histiocytaires soient surchargées en raison d'une accumulation de glycolipides causée par une destruction leucocytaire excessive. Le myélogramme n'est pas nécessaire pour établir un diagnostic de la LMC, mais il permet de confirmer le stade de la maladie et de réaliser le caryotype initial (**Maigre et Harrousseau, 1990**).

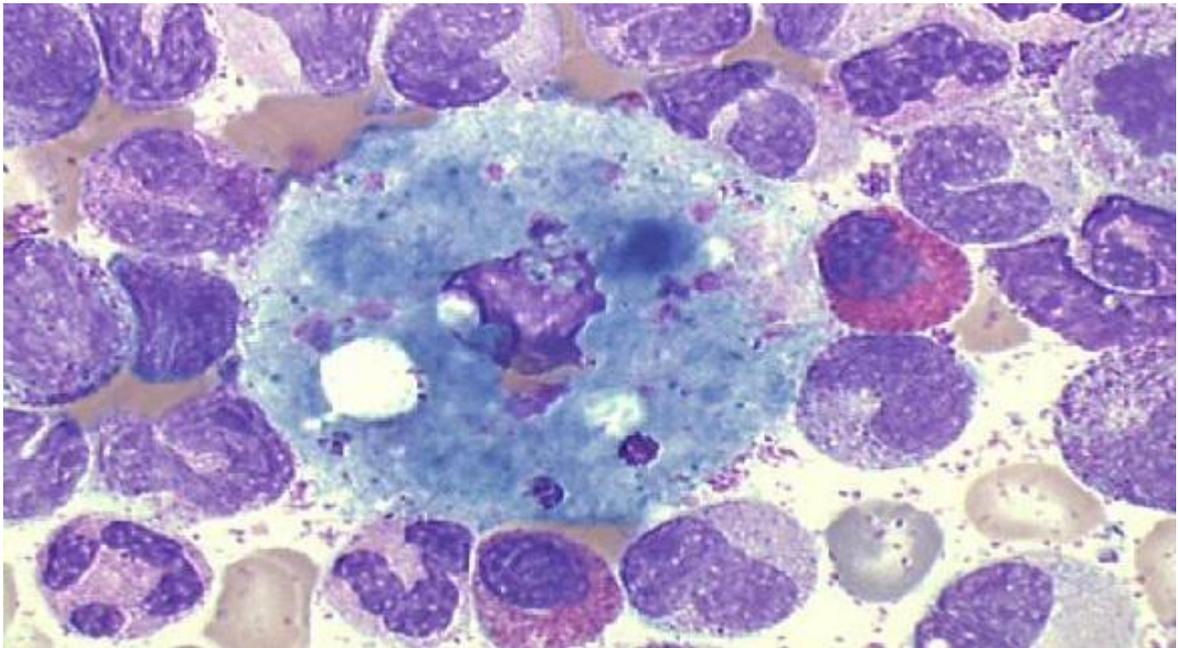
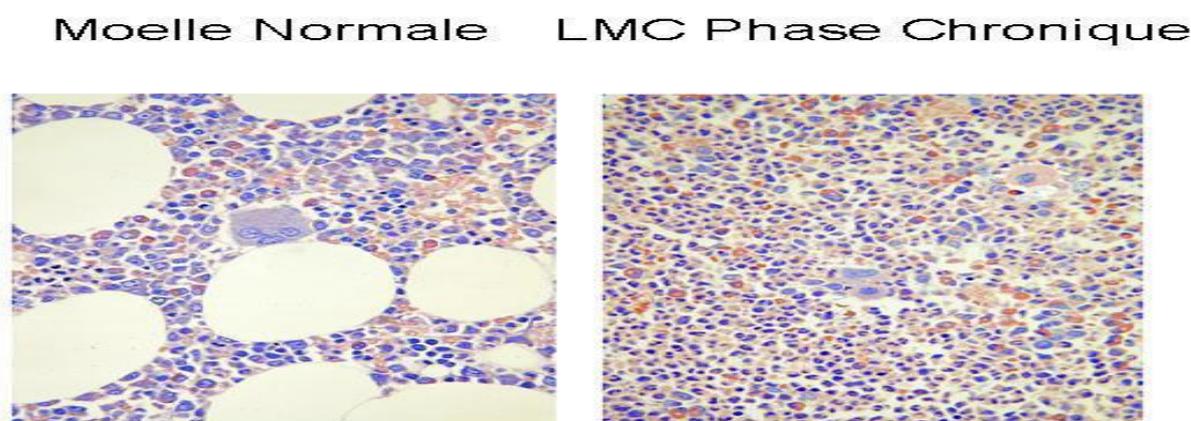


Figure 10 : Myélogramme d'un patient atteint de LMC (**Maigre et Harrousseau, 1990**).

IV .2.1.3. Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM)

Effectivement, la biopsie ostéo-médullaire ce n'est pas une condition requise pour établir le diagnostic de LMC. Cependant, elle confirme le diagnostic de syndrome myéloprolifératif, qui se manifeste par une augmentation de la taille du tissu hématopoïétique et de la lignée myéloïde en particulier, remplissant tous les espaces de la moelle, entraînant la disparition des adipocytes. Une légère fibrose de la réticuline peut parfois être observée mais cela se produit rarement lors du diagnostic. Les signes d'accélération de la maladie sont l'apparition de la fibrose (**Leguay et Mahon,2005**).



Biopsie Ostéo médullaire

Figure 11: Comparaison d'une biopsie ostéo-médullaire provenant d'un sujet sain et d'un sujet atteint de LMC: on constate la disparition des adipocytes (**Sebahoun, 2005**).

IV .2.2. Examens cytogénétiques

Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) nécessite une analyse cytogénétique qui permet non seulement de poser le diagnostic en identifiant la translocation réciproque $t(9;22)(q34;q11)$, mais aussi d'identifier les translocations différentes et la présence éventuelle d'anomalies cytogénétiques supplémentaires qui pourraient affecter la qualité de la réponse au traitement(**Roche-Lestienne et al.,2016**).

IV .2.2.1.Caryotype

Le caryotypage est généralement le premier test réalisé lorsqu'un diagnostic est suspecté, confirmant le diagnostic et évaluant la réponse au traitement en se basant sur les signes cliniques et des anomalies cytologiques observées (**Leguay et Mahon, 2005;Baunin, 2013**).Il s'avère également utile pour identifier les anomalies liées à la translocation $t(9;22)$ dans le clone Ph-positif. Leur apparition au cours de l'évolution de la LMC est généralement un indicateur ou est associée à l'accélération de la maladie (**Raynaud et al., 2004**).

Le caryotype demeure le test de base, il est indispensable pour le diagnostic et le suivi des patients. Il nécessite un prélèvement de la moelle osseuse (souvent le même que pour le myélogramme). Par la suite, les cellules sont cultivées, puis immobilisées à un stade spécifique de la division cellulaire (la métaphase), ce qui permet de voir les chromosomes (**Bichet, 2016**).

Pour l'examen standard, il est nécessaire d'analyser au moins 30 cellules en division (mitose) Il permet de détecter le chromosome Philadelphie ou ses variants chez plus de 95 % des patients, et il est même capable de repérer d'éventuelles anomalies chromosomiques supplémentaires, déjà diagnostiquées chez 5 à 10 % des cas (**Bichet, 2016**).

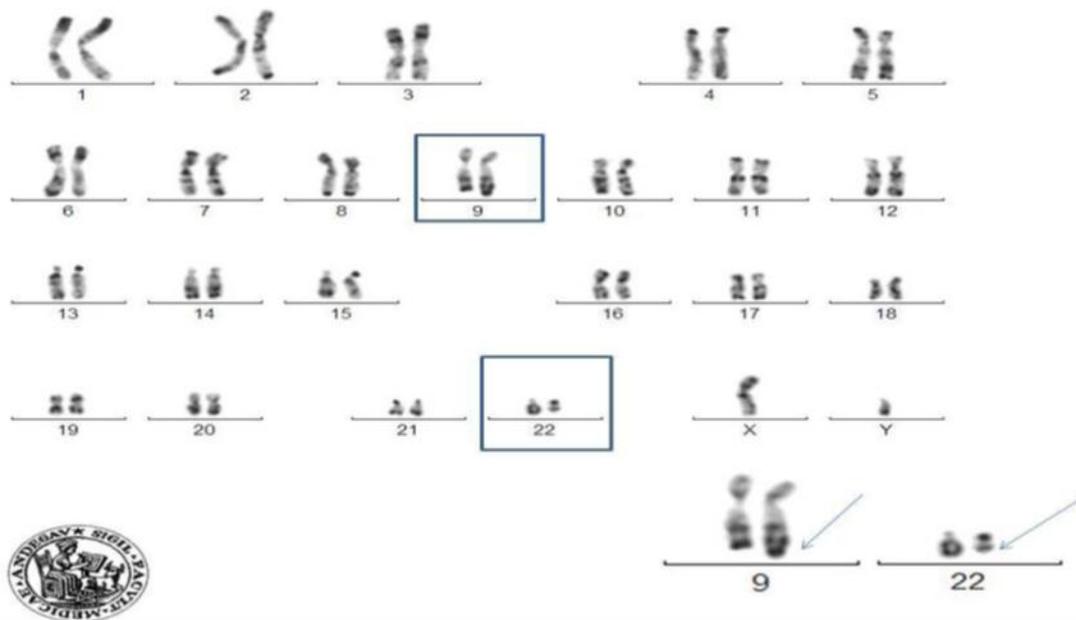


Figure 12 : Caryotype d'un patient atteint de LMC : on identifie la translocation t(9-22), avec un chromosome 22 raccourci (chromosome Philadelphie) et un chromosome 9 allongé(**Bichet, 2016**).

IV .2.2.2.Hybridation in situ ou FISH (fluorescence in situ par hybridation)

La FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome. C'est une technique qui utilise des sondes spécifiques complémentaires des séquences de BCR sur le chromosome 22 et ABL sur le chromosome 9, ces sondes sont marquées par des fluorochromes (rouge et vert) couvrant une partie des gènes BCR et ABL (**Schoch et al., 2002;Amare et al., 2001**).

Le diagnostic de la LMC ne requiert pas systématiquement la FISH, mais elle devient indispensable dans le cas des LMC à chromosome Ph négatif. Son association avec le caryotype est recommandée dans des situations particulières, comme lorsque l'anomalie est

trop complexe pour être visualisée par un chromosome Ph, ou lorsque la mitose après la culture n'est pas observable. Bien que la FISH soit une méthode assez spécifique, elle ne permet pas d'analyser les anomalies chromosomiques de manière pangénomique, ce qui peut limiter la détection d'anomalies supplémentaires (**Bories et al., 2003**).

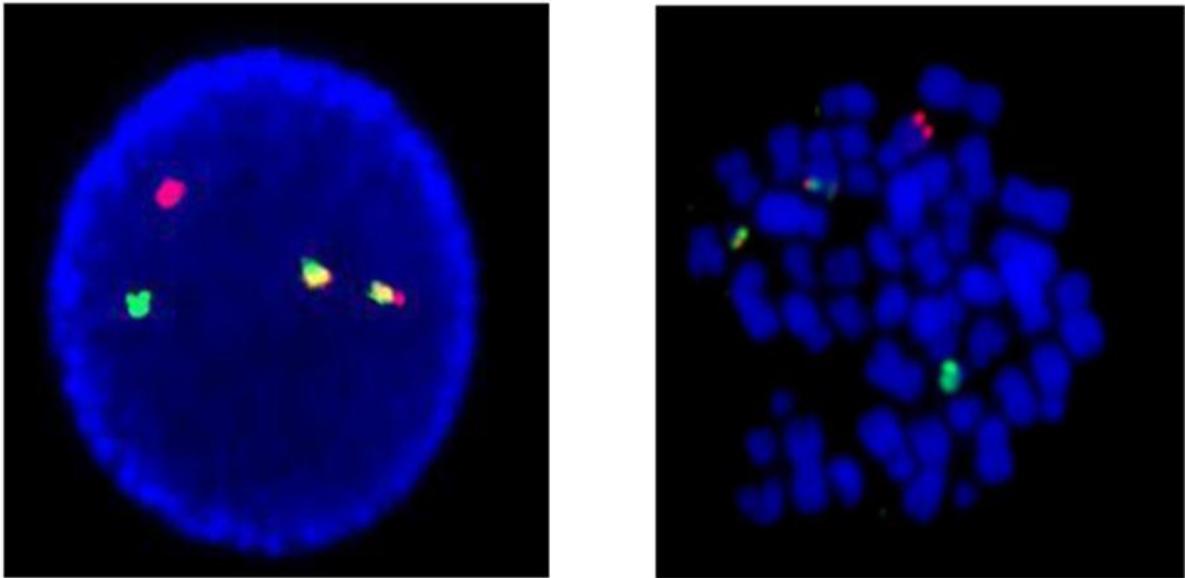


Figure 13 : Résultat FISH de la translocation t(9;22)(Savage et al .,1997).

La FISH présente plusieurs avantages par rapport au caryotypage, notamment une sensibilité accrue pour le diagnostic et la surveillance, ainsi que la capacité à détecter des formes complexes de LMC à chromosome Philadelphie négatif. De plus, il peut remplacer le caryotypage en cas d'échec de la culture cellulaire. Cette technique est également plus rapide et moins exigeante en termes de travail que le caryotypage traditionnel, et elle permet d'analyser un grand nombre de cellules. Cependant, elle ne permet pas la visualisation d'autres anomalies cytogénétiques (**Treuil,2008**).

IV .2.3. Examen moléculaire

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

La reverse transcriptase polyméraseChainréaction (RT-PCR)

L'analyse qualitatif RT-PCR permet de détecter l'ARN (acide ribonucléique) de fusion BCR-ABL avec une grande sensibilité, démontrant que plus de 50 % des patients dont les résultats cytogénétique étaient négative sont en réalité bcr/abl+ .L'examen peut être réalisé à partir d'un simple échantillon sanguin recueilli dans un tube contenant d'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA) et ce même après 36 heures à température ambiante (**Ledoux et Natarajan-Ame, 2013**).

D'autre part, la RT-Q-PCR, une technique quantitative qui permet de mesurer et de quantifier les transcrits BCR-ABL à partir d'échantillons de moelle osseuse ou de sang périphérique, demeure à ce jour la technique la plus précise. Elle permet de détecter des quantités très faibles du gène BCR-ABL (même lorsque le chromosome Ph n'est pas détectable avec les tests cytogénétiques classiques ou même le FISH), avec un ratio d'une cellule leucémique pour 10^5 à 10^6 cellules normales.

Cette méthode est largement employée afin de surveiller l'efficacité du traitement, y compris chez les patients en rémission, afin de guider le suivi médical (**Muselli, 2020**).

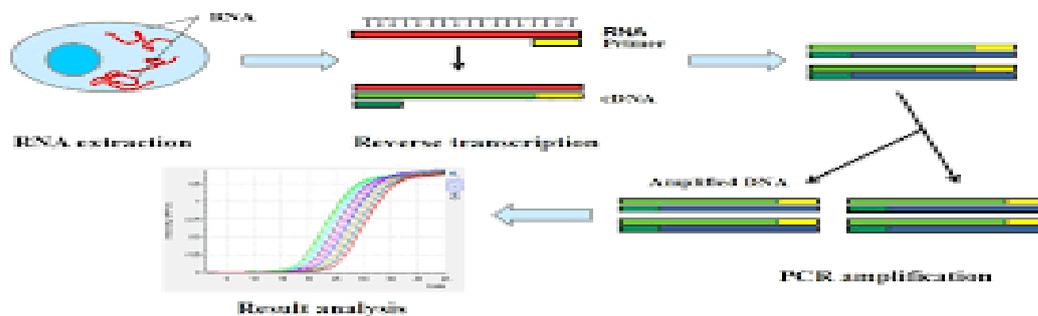


Figure 14 :Schéma récapitulatif d'une RT-qPCR (**Anonyme 1**)

IV .4.4.Autres examens biologiques

- Uricémie ;
- Lactate déshydrogénase (LDH) sérique ;
- Vitamine B12 sanguine ;
- Lysozyme sérique et urinaire ;
- Phosphatases alcalines leucocytaires (**Skorski et al., 1997**)

IV .3.Systèmes de Scoring de La LMC; Facteurs pronostiques

La progression de LMC varie considérablement d'un patient à l'autre, avec de nombreuses variations dans la durée des différentes phases de la maladie. Selon les données statistiques, les patients atteints de LMC ont une durée de survie moyenne de 58 à 69 mois, soit environ 5 ans, voire plus depuis l'introduction des inhibiteurs de la tyrosine kinase qui ont amélioré le pronostic de cette affection (**Bories et al.,2003**).

L'analyse des facteurs pronostiques est cruciale afin de déterminer l'issue de la LMC et prédire les probabilités de guérison ou le risque de réapparition de la maladie. Afin d'évaluer de manière plus précise le pronostic vital et de choisir le traitement le plus adapté pour les patients atteints de LMC, un certain nombre de scores d'évaluation ont été établis prenant en compte différents facteurs pronostiques. Parmi ces scores, ceux qui considèrent les aspects cytohématologiques restent les plus importants quel que soit le système de notation utilisé. Certains des scores les plus fréquemment employés on peut citer (**Zekkari,2014**).

IV .3.1.Score de Sokal

Le score a été élaboré à partir des résultats cliniques obtenus par Sokal et *al.*, en 1984, dans le cadre d'une étude portant sur 813 patients en phase chronique recevant des différents traitements (hydroxyurée ou busulfan)(**Sokal et al .,1984**).Les paramètres biologiques et cliniques pris en compte comprennent :

- L'âge exprimé en années.
- La taille de la rate en centimètres à partir du rebord costal
- Le taux de plaquettes en Giga/L
- Le pourcentage de blastes circulants (**Sokal et al .,1985**).

IV .5.2. Score Hasford

Un nouvel indice a été proposé par Hasford et ses collègues afin de faire une distinction plus précise entre les patients traités par les l'interféron-alpha (INF- α) en termes de survie. Cet indice est calculé en tenant compte des éléments suivants :

- L'âge : exprimé en années
- La taille de la rate : mesurée en cm sous le rebord costal
- Le pourcentage de blastes circulants
- Le pourcentage d'éosinophiles circulants
- La basophilie : notée 0 si la basophilie est inférieure à 3 % et 1 dans les autres cas

- Le taux de plaquettes : noté 0 si le taux de plaquettes est inférieur à 1 500 Giga/l et 1 dans les autres cas (**Hasford et al., 1998**).

Les paramètres ainsi que les formules de calcul de ces scores sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau III: Critères pronostiques de Sokal, de Hasford (**Thibault ,2019**).

Score	Calcul	Interprétation
Sokal	Indice = ex. $[0,0116 (\text{âge} - 43,4) + 0,0345 (\text{rate} - 7,51) + 0,188 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,563] + 0,0887 (\text{blastés} - 2,10)]$	Risque faible < 0,80 Risque intermédiaire : 0,80 - 1,2 Risque élevé > 1,2
Sokalmodifié (< 45 ans)	Indice = ex $[0,0255 (\text{rate} - 8,14) + 0,0324 (\text{blastés} - 2,22) + 0,1025 [(\text{plaquettes}/700)^2 - 0,627] + 0,0173 (\text{Hématocrite}-34,2) - 0,2682 (\text{sexe}-1,4)]$	Risque faible < 0,80 Risque intermédiaire : 0,80 - 1,2 Risque élevé > 1,2
Hasford	Indice = $[(0,6666 \times \text{âge}^*) + (0,042 \times \text{rate}) + (0,0584 \times \text{blastés}) + (0,0413 \text{ éosinophiles}) + (0,2039 \times \text{basophiles}) + (1,0956 \times \text{plaquettes})] \times 1000$	Risque faible ≤ 780 Risque intermédiaire : 781 - 1480 Risque élevé : > 1480
<p>Âge en années (*Hasford : si âge < 50 ans alors 0, si âge \geq 50 ans alors 1) Rate : taille en dessous du rebord costal en cm Plaquettes en G/L (*Hasford : si taux plaquettaire < 1500 alors 0, si \geq 1500 alors 1) Blastés, PNE, PNB et Hématocrite en pourcentage (%) (*Hasford : 0 si PNB < 3% ou 1 si PNB \geq 3%) Sexe : 1 pour masculin et 2 pour féminin</p>		

IV .3.3.Score Gratwohl

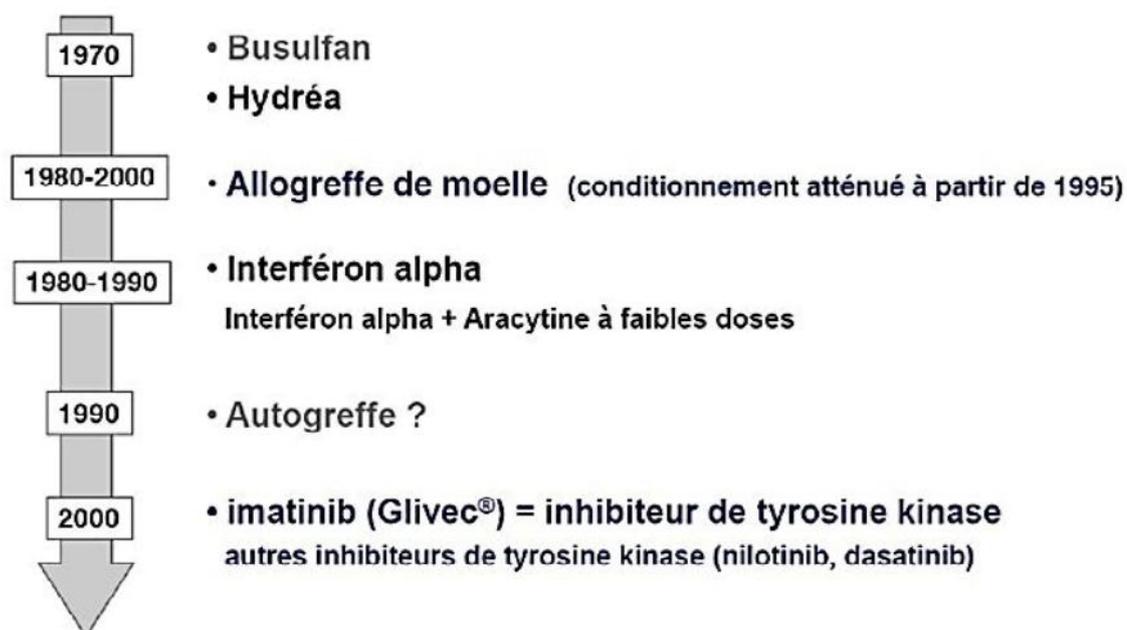
Ce score a été défini par Gratwohl et ses collaborateurs en 1998. Une étude portant sur 3 142 patients ayant subi une allogreffe a permis d'estimer le taux de survie à 5 ans des patients devant bénéficier d'une allogreffe de moelle osseuse. Lorsqu'une transplantation allogénique de routine est envisagée et qu'un donneur confirmé est disponible, le score de Gratwohl est utilisé. Il prend en compte de divers facteurs, notamment le type de donneur de cellules souches, le stade de progression de la LMC, l'âge du patient, le sexe du donneur et receveur ainsi que le délai entre le diagnostic et la transplantation (**Benosman,2010**).

Tableau IV:Score de Gratwohl(Bories et al., 2003).

Score	0	1	2
Age	< 20 ans	20 à 40 ans	> 40 ans
Stade	Phase chronique	Phase d'accélération	Crise blastique
Délai diagnostic/greffe	< 1 an	> 1 an	/
Sexe du receveur	Autre	Femme ou homme	/
Type de donneur	Géno-identique	Non apparent	/

4. Traitements de la LMC

Le traitement de la LMC dépend de plusieurs facteurs, notamment le stade de la maladie, les caractéristiques génétiques du patient et son état de santé globale. Les options thérapeutiques peuvent inclure des médicaments ciblant les cellules porteuses du chromosome Philadelphie et du gène BCR-ABL tels que les inhibiteurs de tyrosine kinase, la chimiothérapie, l'immunothérapie ou dans certains cas, une greffe de moelle osseuse. Le choix du traitement est généralement déterminé par une équipe médicale spécialisée dans le traitement des cancers du sang.

**Figure 15:**Evolution de traitement de LMC (Ouchenane,2017).

IV .4.1.Chimiothérapie

Depuis les années 1950, la chimiothérapie était utilisée afin de cibler les cellules en phase de division rapide et de provoquer une réponse hématologique en normalisant le taux de leucocytes dans le sang. Toutefois, la toxicité de ces agents avait souvent des conséquences néfastes sur les cellules normales (**Drullion ,2011**).

Le busulfan (un agent alkylant) et l'hydroxyurée (un inhibiteur de ribonucléotide réductase) n'ont pas réussi à freiner l'évolution de la maladie de manière significative. Malgré cela, ils ont permis à 32% des patients traités avec le Busulfan et à 44% des patients traités avec l'Hydroxyurée, de survivre pendant cinq ans, avec une tolérance accrue au traitement. Cependant, aucun de ces deux agents chimio thérapeutiques ne provoque une réaction immune. Néanmoins, l'Hydroxyurée est toujours employée afin de réguler le niveau de leucocytes. Les patients sont toujours conditionnés avec du Busulfan avant une allogreffe (**Goldman,2010**).

IV .4.2. Allogreffe de moelle osseuse

Les allogreffes de moelle osseuses constituent le traitement privilégié, offrant la possibilité de guérison raisonnable pour les patients atteints de LMC. Malheureusement, les indications pour cette procédure sont restreintes : le patient doit être âgé de moins de 45 ans et avoir un donneur HLA compatible dans la fratrie (**Joha, 2009**).

Il s'agit du seul moyen de traiter les tumeurs, qui permet de les éliminer grâce à un régime de conditionnement et à l'effet GVL (greffon contre leucémie) (**Hazourli, 2012**). L'allogreffe est qualifiée de géno-identique si les cellules greffées sont issues d'un membre de la famille, tandis qu'elle est appelée phéno-identique si elles proviennent d'un donneur non apparenté.

Cette méthode implique une chimiothérapie myélo-ablative chez le patient afin de provoquer une aplasie, suivie de la réinjection de cellules de moelle osseuse provenant d'un donneur compatible (**Drullion,2011**).

En raison des complications potentielles associées à l'allogreffe, les risques demeurent élevés. Actuellement, seulement 20% des patients pourraient bénéficier de la greffe en raison des difficultés à trouver des donneurs compatibles (**Drullion,2011**).

IV .4.3. Interféron alpha

Le traitement par interféron α est devenu courant depuis les années 1980, entraînant une rémission hématologique chez 80 % des patients, tandis que les rémissions cytogénétiques sont observées chez 10 à 20 % des patients(**Joha,2009**). Cette cytokine possède des propriétés anti-prolifératives, ce qui en fait rapidement une thérapie privilégiée même si elle est associée à des effets secondaires tels que la fièvre, les nausées, la perte de poids et les lésions hépatiques(**Drullion,2011**). Bien que son effet toxique soit présent, l'interféron α demeure le traitement de choix pour les patients atteints de LMC qui ne sont pas éligible à une allogreffe de la moelle osseuse (**Joha, 2009**).

IV .4.4. Inhibiteurs des tyrosines kinases (ITKs)

Le pronostic de la LMC a été complètement transformé par les inhibiteurs de tyrosine kinase. Les premières expériences cliniques de phase I et II ont commencé en 1998 et ont été rendues disponibles en 2001. Désormais, ces molécules constituent le fondement du traitement de la LMC. Il est nécessaire que l'inhibiteur de BCR-ABL1 puisse cibler la fonction enzymatique de la protéine, présente une toxicité acceptable, soit capable de pénétrer à l'intérieur des cellules et ait une activité limitée aux cellules malignes(**Thibault,2019**).

Les ITKs sont le traitement de référence de la LMC quel que soit la phase de la maladie. Ils sont divisés en 3 générations

- Première génération (Imatinib),
- Deuxième génération (Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib),
- Troisième génération (Ponatinib).

IV .4.4.1. Première génération

Il est possible de réduire la capacité de survie et de prolifération des cellules leucémiques en inhibant spécifiquement l'oncoprotéine BCR-ABL1. La première molécule développée à cet effet, l'imatinib (commercialisé sous les noms Gleevec ou Glivec®, Novartis), a été testée pour traiter la LMC en ciblant directement l'activité tyrosine kinase de BCR-ABL1. Étant donné l'efficacité et la tolérance élevées du traitement, cet ITK est rapidement devenu le traitement principal pour les patients atteints de LMC chronique.

Le traitement par l'imatinib présente généralement une réponse élevée pendant la phase chronique de la maladie, mais cette réponse est souvent de courte durée dans les phases avancées (**Rousseau, 2018**).

IV .4.4.2. Deuxième génération

En évoluant vers les phases avancées de la LMC, de nouveaux inhibiteurs de kinases ont été développés pour surmonter la résistance à l'imatinib.

- **le Nilotinib (Tasigna®, Novartis):** Le développement a été réalisé en altérant la composition de l'imatinib. Cette substance se fixe à BCR-ABL1, au niveau de sa liaison à l'ATP, avec une affinité supérieure à celle de l'imatinib (**Weisberg, 2006**).

-**Le Dasatinib (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb):** a une structure chimique différente mais entre également en compétition avec l'ATP. Cette molécule se lie aux formes actives et inactives de BCR-ABL1 avec une affinité supérieure à celle du nilotinib (**Tokarski et al., 2006**).

- **Le Bosutinib(Pfizer) :** se lie aux conformations inactives et intermédiaires de BCR-ABL1 et inhibe efficacement son activité (**Shen et al.,2014**).

Ces ITK de deuxième génération sont plus efficaces que l'imatinib pour prévenir la progression de la LMC vers une crise blastique. Ils sont également moins sensibles aux mutations pouvant survenir dans BCR-ABL1. Cependant, une mutation spécifique, T315I, reste un frein à l'efficacité de ces traitements (**Rousseau, 2018**).

IV .4.4.3. Troisième génération

Les ITKs de troisième génération bloquent plusieurs tyrosines kinases, notamment BCR-ABL1. Effectué sur toutes les mutations de BCR-ABL1, y compris celle de T3151. Il est conseillé de prendre du ponatinib pour traiter les adultes atteints de LMC en stade chronique, accélérée ou blastique, ainsi que pour ceux diagnostiqués avec la mutation T3151. Il est important de noter que le ponatinib n'est pas recommandé pour le traitement de la phase chronique de la LMC (**Hughes et al., 2006**).

Conclusion

Conclusion

La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente une pathologie hématologique complexe caractérisée par la prolifération excessive des cellules myéloïdes, liée principalement à la présence de l'anomalie cytogénétique du chromosome Philadelphie (Ph+). Ce mémoire théorique a permis de dégager plusieurs aspects clés de la maladie, depuis ses bases biologiques et moléculaires jusqu'aux avancées thérapeutiques récentes.

D'un point de vue biologique, la compréhension du rôle de la translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, générant le gène de fusion BCR-ABL1, a révolutionné notre approche de la LMC. Ce gène de fusion conduit à la production d'une tyrosine kinase constitutivement active, qui est responsable de la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques. La détection et la quantification de BCR-ABL1 sont devenues des outils diagnostiques et pronostiques essentiels.

Sur le plan thérapeutique, l'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a marqué un tournant décisif dans le traitement de la LMC. Les ITK de première génération, tels que l'imatinib, ont significativement amélioré la survie globale et la qualité de vie des patients. Cependant, des résistances et des intolérances à ces traitements ont conduit au développement de nouvelles générations d'ITK, offrant ainsi des alternatives thérapeutiques plus efficaces et mieux tolérées.

Malgré ces avancées, des défis subsistent, notamment la gestion des résistances aux ITK, la surveillance à long terme des patients, et la possibilité de guérir la LMC. La recherche se poursuit dans plusieurs directions, incluant l'exploration de nouvelles cibles moléculaires, les combinaisons thérapeutiques, et les stratégies de traitement interrompu pour évaluer la rémission sans traitement.

En conclusion, bien que des progrès significatifs aient été réalisés dans la compréhension et le traitement de la LMC, cette maladie reste un domaine actif de recherche avec des enjeux cliniques et scientifiques majeurs. La poursuite des efforts de recherche et l'optimisation des stratégies thérapeutiques sont essentielles pour améliorer davantage le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de LMC.

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

- AbadMohand.T et Touhami. H et Mohamed Amine .B et Ahmed Nacer. R et Nadia .B .(2019).** Revue Algérienne d'Hématologie , www. Hématologie -DZ .com.Alger.
- **Amare, P. S., Baisane, C., Saikia, T., Nair, R., Gawade, H., & Advani, S. (2001).** Fluorescence in situ hybridization: a highly efficient technique of molecular diagnosis and predication for disease course in patients with myeloid leukemias. *Cancer genetics and cytogenetics*, 131(2), 125-134.
- Amelie,B. (2010)** .facteurs de croissance hématopoïétiques au cours des thérapies anticancéreuses : effets indésirables et précautions lors de leur dispensation a l'officine. Thèse de doctorat, université Henri Poincaré – Nancy,105 p.
- **Anna , B. (2018)** .création d un outil informatique d' aide au diagnostic et a la prise en charge d anomalies hématologiques en médecine générale .thèse de doctorat, université de limoges,93p.
- Anonyme 1:Rtpcr - Urgup.kapook.co [Internet].** <http://urgup.kapook.co/rtpcr>
- Azzouz ,M. (2016).** Histologie (le tissu sanguin). Cours en ligne. Ecole supérieure en science de l'aliment et en industries agro-alimentaires (ESSAIAA).Pagination multiple, 20 p.
- Bakary drame, M.(2019).**aspect épidémiologique , clinique et biologique de la transfusion sanguin au centre de sante de référence de Banamba. Thèse de doctorat, université de(USTTB), Bamako, 96 p .
- **Baunin V, Bouyer S. (2013).** La leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent : réarrangements moléculaires BCR-ABL1 au diagnostic [Internet] [Thèse]. Université de Poitiers, France, 101p.
- **Baunin, V. (2013).** La leucémie myéloïde chronique de l'enfant et de l'adolescent: réarrangements moléculaires BCR-ABL1 au diagnostic (Doctoral dissertation).université de poitiers ,France,96p .
- Benosman, C. (2010).** Contrôle de la dynamique de la leucémie myéloïde chronique par Imatinib (Doctoral dissertation, Bordeaux 1),154p.
- Bichet,M .(2016).**stratégie thérapeutique dans la LMC : arrêt du traitement :mythe ou réalié .thèse de doctort,université de lorraine faculté de pharmacie,114p.
- Binet ,C. &Znadecki. (2011).** Hématologie. la partie 1 Hématologie cellulaire Oncohématologie, ISBN : 978-2-294-71223-4.
- **Bories, D., Devergie, A., Gardembas-Pain, M., Kuentz, M., Legros, L., Mahon, F. X., &Guilhot, F. (2003).**Stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *Hématologie*, 9(6), 497-512.
- Burmeister, T., & Reinhardt, R. (2008).** A multiplex PCR for improved detection of typical and atypical BCR-ABL fusion transcripts. *Leukemiaresearch*, 32(4), 579-585.
- Carde ,P.(1994).** inhibiteurs de l'érythropoïèse: de la physiologie a la therapeutique, *Bull. Acad . Natle. Med*, 178: 793-806.
- **Costello, R., Bouabdallah, R., Sainty, D., Gastaut, J. A., &Gabert, J. (1996).**La leucémie myéloïde chronique, aspects biologiques. *La Revue de médecine interne*, 17(3), 213-223.
- **Deininger, M. W., Goldman, J. M., & Melo, J. V. (2000).**The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 96(10), 3343-3356.
- **Deininger, M. W., Hodgson, J. G., Shah, N. P., Cortes, J. E., Kim, D. W., Nicolini, F. E., ... & Branford, S. (2016).** Compound mutations in BCR-ABL1 are not major drivers of primary or secondary resistance to ponatinib in CP-CML patients. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(6), 703-712.

Références bibliographiques

- **Dine G., Rehn Y., Brahim S., Ali Ammar N., Gaillard B., Bocq Y. & Fumagalli, G. (2013).** Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Immuno analyse et biologie spécialisée*, 28(4), 201-206.
- **Drullion, C. (2011).** Réponse et résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinases dans le modèle de la LMC: identification et régulation des morts cellulaires (Doctoral dissertation, Bordeaux 2), 235p.
- **Druker, B. J., Sawyers, C. L., Kantarjian, H., Resta, D. J., Reese, S. F., Ford, J. M., ... & Talpaz, M. (2001).** Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *New England Journal of Medicine*, 344(14), 1038-1042.
- **Elaine, N M. (2019).** Anatomie et physiologie humaine. Les cours de base. Pour le début de médecine et le DEUG B. PP1 and WORLD ASSOCIATION of PLANETARIAN HEALTH.
- **EL mouhdi, GH. (2015).** Les aspects cliniques et cytogénétiques de la leucémie myéloïde chronique. thèse de doctorat, université sidi Mohamed Abdellah, 104p.
- **Emmanuelle, R. (1994).** Apport de l'étude spectrophotométrique dans la connaissance des liaisons ADN intercalants ADN approche de la formation d'un complexe par transfert de charge entre ADN et intercalants ADN. thèse de doctorat, université de Limoges, 109p.
- **Fabrice, J., Philippe, R., Dominique, P. (2008).** Micro-Rna En Hématologie. *Hématologie* 14 :117-28.
- **Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., & Kantarjian, H. M. (1999).** Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Annals of internal medicine*, 131(3), 207-219.
- **Faderl, S., Talpaz, M., Estrov, Z., O'Brien, S., Kurzrock, R., & Kantarjian, H. M. (1999).** The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 341(3), 164-172.
- **Fialkow, Pj., Jacobson, Rj., Papayannopoulou, T. (1977).** Chronic Myelocytic Leukemia: Clonal Origin In A Stem Cell Common To The Granulocyte, Erythrocyte, Platelet And Monocyte / Macrophage. *Am J Med* 125-30.
- **Furie, B., & Furie, B. C. (2008).** Mechanisms of thrombus formation. *New England Journal of Medicine*, 359(9), 938-949.
- **Goldman, J. M., & Melo, J. V. (2003).** Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *New England Journal of Medicine*, 349(15), 1451-1464.
- **Goldman, J. M. (2010, October).** Chronic myeloid leukemia: a historical perspective. In *Seminars in hematology* (Vol. 47, No. 4, pp. 302-311). WB Saunders.
- **Gordon, M. Y., Dowding, C. R., Riley, G. P., Goldman, J. M., & Greaves, M. F. (1987).** Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukaemia. *Nature*, 328(6128), 342-344.
- **Groffen, J., Stephenson, Jr., Heisterkamp, N., De Klein, A., Bartram, Cr., Grosveld, G. (1984).** Philadelphia Chromosomal Breakpoints Are Clustered Within A Limited Region, Bcr, On chromosome 22. *Cell*; 36:93-9.
- **Hamladji, A. (2014).** National epidemiological study of acute myeloid leukemia (AML) in Algeria over a period of 5 years (2006-2010) - a multicentric cooperative study of the AML and myelodysplasia Algerian work group. *Revue Algérienne d'Hématologie*. Mai 214.

Références bibliographiques

- **Hantschel, O., &Superti-Furga, G. (2004).**Regulation of the c-Abl and Bcr–Abl tyrosine kinases. *Nature reviews Molecular cell biology*, 5(1), 33-44.
- **Hartwig J.,&Italiano JR.(2003).** the birth of the platelet. *j thrombhaemost*, 1,1580-6.
- Hasford, J., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., Allan, N. C., Baccarani, M., Kluin-Nelemans, J. C., ... & Ansari, H. (1998).** A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 90(11), 850-859.
- Harvey, j. w. (2011).** veterinary hematology: a diagnostic guide and color atlas. elsevier health sciences,ISBN: 9781437723601.
- Hazourli, S. (2012).**Caractérisation cytogénétique et moléculaire des translocations chromosomiques dans la phase blastique de la leucémie myéloïde chronique. Université de Montreal (Canada), 219 p.
- Hijiya, N., Schultz, K. R., Metzler, M., Millot, F., &Suttorp, M. (2016).** Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 127(4), 392-399.
- Hochhaus, A., Baccarani, M., Silver, R. T., Schiffer, C., Apperley, J. F., Cervantes, F., ... &Hehlmann, R. (2020).**European Leukemia Net 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 34(4), 966-984.
- **Humphries, R. K., Eaves, A. C., &Eaves, C. J. (1981).**Self-renewal of hemopoietic stem cells during mixed colony formation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 78(6), 3629-3633.
- Hughes, T., Deininger, M., Hochhaus, A., Branford, S., Radich, J., Kaeda, J., ... & Goldman, J. M. (2006).** Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*, 108(1), 28-37.
- <http://mag.moncheval.com/journee-des-donneurs-de-sang/>consulté 24 avril 2024.
- **Joha, S. M. (2009).** Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase sur le modèle de leucémie myéloïde chronique (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II),75p.
- Ledoux, M. P., &Natarajan-Ame, S. (2013).** Leucémie myéloïde chronique: des réponses et des questions. *Médecine thérapeutique* , 19(2), 128-138.
- Leguay, T., & Mahon, F. X. (2005).**Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*, 2(3), 187-205.
- Leleu P, et Moreau. (2010).** Précis d'hématologie et d'oncologie. s.l: Springer- Verlag France, Paris.ISBN:978-2-287-99341-1.
- Leslie, M.(2010) .** Cell biology. Beyond clotting: the powers of platelets. *Science*, 328, 562-4.
- Mackinney Jr, A. A., Clark, S. S., Borcharding, W., Fizzotti, M., & Hong, R. (1993).** Simultaneous demonstration of the Philadelphia chromosome in T, B, and myeloid cells. *American journal of hematology*, 44(1), 48-52.
- **Maigre, M., & HAROUSSEAU, J. (1990).** Leucémie myéloïde chronique: acquisitions récentes. *Concours médical (Paris)*, 112(19), 1760-1769.

Références bibliographiques

- Marie, P.L.(2005)**.mécanismes de régulation du FLT3-LIGAND après irradiation .thèse de doctorat, université paris XI,149p.
- **Marieb , E.M.,& Hoehn , K.N. (2010)**. Anatomie et physiologie humaines .édition de renouveau pédagogique Inc.
- **Martin ,R., Howard, Peter J. Hamilton. Hématologie (2002)** Campus Illustré .P 44-45.
- Martin, P. J., Najfeld, V., &Fialkow, P. J. (1982)**.B-lymphoid cell involvement in chronic myelogenous leukemia: implications for the pathogenesis of the disease. *Cancer genetics and cytogenetics*, 6(4), 359-368..
- Mathieu, T.(2009)**.mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes scl et lmo1.thèse de doctorat , Université de Montréal,142p.
- McWhirter, J. R., & Wang, J. Y. (1993)**. An actin-binding function contributes to transformation by the Bcr-Abl oncoprotein of Philadelphia chromosome-positive human leukemias. *The EMBO journal*, 12(4), 1533-1546.
- **Melo, J. V. (1996)**. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype [editorial; comment], *10.1182/blood.v88.7.2375*.
- **Michael, F. (2018)**.M3S développement de la spectroscopie Raman en cytopathologie : application au diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique .thèse de doctorat, université de Reims-Champagne, Ardenne,200p.
- MICHEL G.** 2005. Anatomie fonctionnel de l'appareille locomoteur os-articulation muscles.-42.ISBN: 2-7606-1974-5.
- Muselli, F. (2020)**. Nouvelles stratégies de sensibilisation des Cellules Souches Leucémiques en ciblant l'axe BCR-ABL/BMI1 (Doctoral dissertation, Université Côte d'Azur),129p.
- **Najman, A. Verdy ,E.Potron ,G. Isnard, F.(1994)**.Hématologie Tome I, Paris : Ellipses, 463.
- Nicolas B. G., Damien P., Phillipper R et al.(2013)**. Transplantation de cellules souches du sang thèse en ligne .Université dePagination multiple, Genève,46p.
- Nowell ,P., Hungerford, D.(1960)**.A Minute Chromosome In Human Chronic Granulocytic Leukemia. *Science* ; 32: 1497.
- Othmane, B. (2022)**. Profil génétique des patients atteints de leucémie myéloïde chronique Expérience du CHU Hassan II de Fès (environ 123 cas).thèse de doctorat,université de sidi mohamed ben abdallah de fes ,130 p.
- Ouchenane, Z. 2017**. les syndromes myéloprolifératifs. cour en ligne, faculté de médecine constantine - d'hématologie.
- **Pane, F., Frigeri, F., Sindona, M., Luciano, L., Ferrara, F., Cimino, R., ... & Rotoli, B. (1996)**. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction)[see comments]. *89(11)*, 2410-2414.
- **Pendergast, A. M., Muller, A. J., Havlik, M. H., Maru, Y., & Witte, O. N. (1991)**. BCR sequences essential for transformation by the BCR-ABL oncogene bind to the ABL SH2 regulatory domain in a non-phosphotyrosine -dependent manner. *Cell*, 66(1), 161-171.
- Preudhomme, C., Cayuela, J. M., Chomel, J. C., Corm, S., Hayette, S., Mahon, F. X., ... & Guilhot, F. (2010)**.recommandations du groupe FI-LMC pour la prise en charge des patients présentant des mutations du domaine tyrosine kinase de BCR-ABL dans les hemopathies malignes à chromosome philadelphie. *Hématologie*, 16(1), 65-79.

Références bibliographiques

- Radich, J. (2018)**. Is DNA a better assay for residual disease in chronic myeloid leukemia. *Haematologica*, 103(12), 1942.
- Raynaud, S., Terre, C., Coordonnatrice, J. V. D. A., &Eclache, V. (2004)**. Recommandations pour la prise en charge cytogénétique de la leucémie myéloïde chronique (LMC) établies par le Groupe Français de Cytogénétique Hématologique (GFCH). *Pathologie Biologie*, 52, 238-240.
- Rea, D., & JM, C. (2014)**. Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie*, 9(4), 1-12.
- **Ren, R. (2005)**. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nature Reviews Cancer*, 5(3), 172-183.
- Roche-Lestienne, C., Boudry-Labis, E., &Mozziconacci, M. J. (2016, October)**.Cytogenetics in the management of " chronic myeloid leukemia": an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). In *Annales de Biologie Clinique (Vol. 74, No. 5, pp. 511-515)*.
- **Rousseau, E. (2018)**. Identification des gènes impliqués dans la coopération oncogénique avec BCR-ABL1 dans la Leucémie Myéloïde Chronique (Doctoral dissertation, Bordeaux),143p.
- **Savage, D. G., Szydlo, R. M., Chase, A., Apperley, J. F., & Goldman, J. M. (1997)**. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *British journal of haematology*, 99(1), 30-35.
- **Schoch, C., Schnittger, S., Bursch, S., Gerstner, D., Hochhaus, A., Berger, U., ... &Haferlach, T. (2002)**. Comparison of chromosome banding analysis, interphase-and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*, 16(1), 53-59.
- Sébahoun, G. (2005)**. Hématologie clinique et biologique. Arnette, ISBN: 2-7184-1053-1 , 578 pages.
- Shen, A. Q., Wilson, N. M., Gleason, S. L., & Khoury, H. J. (2014)**. Bosutinib in the treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) chronic myelogenous leukemia: an overview. *Therapeutic advances in hematology*, 5(1), 13-17.
- Sidibé, C. O., Bathily, M., Diallo, Y., Traoré, S. F., Traoré, M., Samassékou, O., ... &Guinto, C. O. (2022)**.Diagnostic et évaluation de la réponse thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique au Mali par l'hybridation in situ fluorescente. *Healthsci. dis*, 6-9.
- **Sokal, J. E., Cox, E. B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G. A., Robertson, J. E., ... & Cervantes, F. (1984)**.Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia, 63 (4): 789-799.
- **Sokal, J. E., Baccarani, M., Tura, S., Fiacchini, M., Cervantes, F., Rozman, C., ... & Braun, T. J. (1985)**. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation, 66 (6): 1352-1357.
- Sorel, N., Cayssials, E., Brizard, F., &Chomel, J. C. (2017)**.Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *Ann Biol Clin*, 75(2), 129-45.
- **Telliam, G. (2016)**. Leucémie myéloïde chronique: modélisation de l'hématopoïèse leucémique par les cellules souches pluripotentes induites (Doctoral dissertation, Université Paris Saclay (COMUE),160p.
- Thibault, V. (2019)** . Etat des lieux des leucemiesmyeloides chroniques pediatriques suivies auCHU de Bordeaux depuis 1993 .these de doctorat , U.F.R. des sciences pharmaceutique. médecineconstantine - d'hématologie,144p.
- **TH, B. (2008)**. Bosutinib is safe and active in patients (pts) with chronic phase (CP) chronic myeloid leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.*, 26, 372.

Références bibliographiques

- **Thiebaud, M. Dubreuil.(1986).** Étude clinique de la leucémie myéloïde chronique. EMC 13011 B-7.
- **Till, J. E., & McCulloch, E. A. (1961).**A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiation research*, 14(2), 213-222.

- **Tokarski, J. S., Newitt, J. A., Chang, C. Y. J., Cheng, J. D., Wittekind, M., Kiefer, S. E., ... &Klei, H. E. (2006).** The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer research*, 66(11), 5790-5797.

- **Treuil, P. (2008).** La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. *Actualités pharmaceutiques*, 47(473), 25-30.

- **Turhan, A. G. (2005).** Leucémie myéloïde chronique: actualités biologiques et thérapeutiques. *Bulletin du cancer*, 92(1), 75-82.

- **Weisberg, E., Manley, P., Mestan, J., Cowan-Jacob, S., Ray, A., & Griffin, J. D. (2006).** AMN107 (nilotinib): a novel and selective inhibitor of BCR-ABL. *British journal of cancer*, 94(12), 1765-1769.

- **Wetzler, M., Talpaz, M., Yee, G., Stass, S. A., Van Etten, R. A., Andreeff, M., ... &Kurzrock, R. (1995).** Cell cycle-related shifts in subcellular localization of BCR: association with mitotic chromosomes and with heterochromatin. *Proceedings of the NationalAcademy of Sciences*, 92(8), 3488-3492.

- **Wong, S., & Witt e, O. N. (2004).** The BCR-ABL story: bench to bedside and back. *Annu. Rev. Immunol.*, 22, 247-306.

- **Zekkari, N. (2014).** Les aspects cyto-hématologiques de la leucémie myéloïde chronique et leurs impacts pronostiques. thèse de doctorat, universite mohammed v -souissi-,71p

- **Zhang, X., Subrahmanyam, R., Wong, R., Gross, A. W., & Ren, R. (2001).** The NH2-terminal coiled-coil domain and tyrosine 177 play important roles in induction of a myeloproliferative disease in mice by Bcr-Abl. *Molecular and cellular biology*, 21(3), 840-853.

Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est classée parmi les hémopathies malignes, spécifiquement dans le groupe des syndromes myéloprolifératifs. Elle se caractérise principalement par une prolifération monoclonale des précurseurs de la lignée granuleuse. Notre recherche se concentre sur une étude bibliographique visant tout d'abord à recueillir des données épidémiologiques, cliniques, biologiques, cytogénétiques et de biologie moléculaire pour améliorer le diagnostic et le suivi de la leucémie myéloïde chronique (LMC). La LMC est largement attribuée à une anomalie chromosomique connue sous le nom de chromosome Philadelphie (Ph), résultant d'un échange de matériel génétique entre les chromosomes 9 et 22 ($t(9;22)(q34;q11.2)$), ce qui entraîne la formation du gène anormal BCR-ABL. Ce gène produit une enzyme qui stimule la prolifération des cellules souches hématopoïétiques, provoquant une surproduction de cellules immatures. L'évolution de la maladie se déroule généralement en trois phases : chronique, d'accélération et d'acutisation. La LMC sert de modèle de cancérogenèse, et son pronostic s'est considérablement amélioré grâce aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) tels que l'imatinib, le dasatinib, le nilotinib, le bosutinib et le ponatinib. Actuellement, les examens clés pour le diagnostic et le suivi thérapeutique de la LMC incluent l'étude cytogénétique (caryotype, FISH) et la biologie moléculaire (RT-PCR).

Mots-clés: Hémopathies malignes, LMC, Cytogénétique, Biologie moléculaire, ITK.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is classified among the malignant hemopathies, specifically in the group of myeloproliferative syndromes. It is characterized mainly by a monoclonal proliferation of the precursors of the granular line. Our research focuses on a bibliographic study primarily aimed at collecting epidemiological, clinical, biological, cytogenetic and molecular biology data to improve the diagnosis and monitoring of chronic myeloid leukemia (CML). CML is widely attributed to a chromosomal abnormality known as the Philadelphia (Ph) chromosome, resulting from an exchange of genetic material between chromosomes 9 and 22 ($t(9;22)(q34;q11.2)$), which leads to the formation of the abnormal gene BCR-ABL. This gene produces an enzyme that stimulates the proliferation of hematopoietic stem cells, causing an overproduction of immature cells. The course of the disease usually takes place in three phases: chronic, accelerating, and acute. CML serves as a model of carcinogenesis, and its prognosis has improved significantly thanks to tyrosine kinase (TKIs) inhibitors such as imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib. Currently, key examinations for CML diagnosis and therapeutic follow-up include cytogenetic study (Karyotype, FISH) and molecular biology (RT-PCR).

Keywords: Malignant Hemopathies, CML, Cytogenetics, Molecular Biology, ITK.

المخلص :

ابيضاض الدم النخاعي المزمن (CML) يصنف ضمن الأورام الخبيثة للدم، بشكلٍ خاص ضمن مجموعة الاضطرابات التي تسبب زيادة في إنتاج خلايا النخاع العظمي و يتميز أساساً بانتشار غير طبيعي لسلف الخلايا المحيية تركز أبحاثنا على دراسة نظرية لجمع البيانات ا لوبائية والسريية والبيولوجية والكروموسومية والجزيئية لتحسين تشخيص ومتابعة ابيضاض الدم النخاعي المزمن (CML). يرجع السبب الرئيسي لابيضاض الدم النخاعي المزمن بشكل كبير إلى شذوذ كروموسومي معروف باسم كروموسوم فيلادلفيا (Ph) ، والذي ينتج عن تبادل للمواد الوراثية بين الكروموسومين 9 و 22، مما يؤدي إلى تكوين جين غير طبيعي يسمى BCR-ABL ($t(9;22)(q34;q11.2)$). هذا الجين ينتج إنزيمًا يحفز انتشار الخلايا الجذعية المكونة للدم، مما يؤدي إلى زيادة في إنتاج الخلايا غير الناضجة. عادةً. تتكون تطورات المرض من ثلاث مراحل: المرحلة المزمنة، والمرحلة المتسارعة، والمرحلة الحادة. يعتبر ابيضاض الدم النخاعي المزمن نموذجًا لتكون السرطان، وقد تحسنت توقعات الشفاء بشكل كبير بفضل مثبطات التيروزينكيناز مثل الإيماتينيب، والداستاتينيب، والنيلوتينيب، والبوسوتينيب، واليوناتينيب. حاليًا، الاختبارات الرئيسية للتشخيص ومتابعة العلاج لهذا السرطان تتضمن الدراسة الكروموسومية (الكاريوتايب، FISH) والبيولوجيا الجزيئية (RT-PCR).

الكلمات المفتاحية: الأورام الخبيثة للدم، سرطان الدم النخاعي المزمن، دراسة كروموسومية، بيولوجيا جزيئية، مثبطات تيروزينكيناز.