**الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية**

**République Algérienne Démocratique et Populaire**

**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université Ferhat Abbas Sétif 1**

***Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie***

***Département de Biochimie***

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

# Master

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** Biochimie Appliquée

# THÈME

# Analyse moléculaire des variantes de résistance du transcrit BCR-ABL chez les patients sous inhibiteurs de tyrosine kinase

**Soutenue publiquement le : 30 / 06 / 2026**

**Présentée et soutenu par :**

HAMMACHI Raounek

REFFOUFI Chaima

**Jury d'évaluation**

| | | |
|---|---|---|
| Dr. KADA Saoussen | Univ Ferhat Abbas Sétif 1 | Presidente |
| Dr. BENCHALAL Toumia | Univ Ferhat Abbas Sétif 1 | Encadrant |
| Dr. RAHMANI Imane | Univ Ferhat Abbas Sétif 1 | Examinatrice |

**Année Universitaire 2025 / 2026**

## الملخص

تُعدّ اللوكيميا النخاعية المزمنة (LMC) مرضًا خبيثًا يصيب الدم، يتميز بوجود كروموسوم فيلادلفيا الناتج عن تبادل صبغي t(22;9)(q11;q34)، مما يؤدي إلى تكوّن جين المدمج ABL-BCR. يقوم هذا الجين بترميز تيروزين كيناز يكون نشطًا بشكل مستمر، وهو المسؤول عن التكاثر غير المنضبط للخلايا المكونة للدم.

لقد ساهم ظهور مثبطات التيروزين كيناز (ITK) في تغيير جذري في التكفل بالمرضى المصابين بـ LMC، حيث أدى إلى تحسين كبير في التكهن المرضي. ومع ذلك، فإن ظهور آليات المقاومة قد يؤثر على فعالية العلاج، مما يجعل المتابعة الجزيئية الدقيقة أمرًا ضروريًا.

يهدف هذا العمل المرجعي إلى إبراز أهمية التحليل الجزيئي للنسخة الجينية ABL-BCR في متابعة المرضى المعالجين بمثبطات التيروزين كيناز. ويعرض هذا العمل الجوانب العامة والفيزيومرضية لـ LMC، وخصائص جين المدمج ABL-BCR، وطرق التشخيص، إضافة إلى الاستراتيجيات العلاجية ومتابعة الاستجابة للعلاج. كما تم التركيز بشكل خاص على القياس الكمي للنسخة الجينية ABL-BCR وأهميته السريرية. كما تم التطرق إلى تقنيتي PCR في الوقت الحقيقي (qPCR) وPCR الرقمية (dPCR) لتقييم مساهمتهما في القياس الدقيق للنسخ الجينية والمتابعة الجزيئية للمرضى.

تؤكد هذه الدراسة أهمية المتابعة الجزيئية في تقييم الاستجابة العلاجية، وتبرز دور تقنيات البيولوجيا الجزيئية الحديثة، وخاصة PCR الرقمية، في الكشف عن المستويات المنخفضة من المرض المتبقي وقياسها بدقة، مما يساهم في تحسين التكفل بالمرضى المصابين بـ LMC.

بسبب عدم توفر فرصة لإجراء دراسة تطبيقية، نتيجة نقص الكواشف ، لم يتضمن هذا العمل دراسة تجريبية، واعتمد فقط على البيانات المستخلصة من المراجع العلمية.



**الكلمات المفتاحية** : اللوكيميا النخاعية المزمنة، المتابعة الجزيئية، القياس الكمي، مثبطات التيروزين كيناز ،PCR في الوقت الحقيقي، PCR الرقمية ، ABL-BCR

## Résumé

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne caractérisée par la présence du chromosome de Philadelphie, issu de la translocation réciproque t(9;22), conduisant à la formation du gène de fusion BCR-ABL. Ce dernier code pour une tyrosine kinase constitutivement active responsable de la prolifération incontrôlée des cellules hématopoïétiques.

L'avènement des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a profondément transformé la prise en charge des patients atteints de LMC en améliorant significativement leur pronostic. Cependant, l'apparition de mécanismes de résistance peut altérer l'efficacité thérapeutique, rendant indispensable un suivi moléculaire rigoureux.

Ce travail bibliographique a pour objectif de mettre en évidence l'importance de l'analyse moléculaire du transcrit BCR-ABL dans le suivi des patients traités par ITK. Il présente les aspects généraux et physiopathologiques de la LMC, les caractéristiques du gène de fusion BCR-ABL, les méthodes diagnostiques, ainsi que les stratégies thérapeutiques et le suivi de la réponse au traitement. Une attention particulière est accordée au dosage quantitatif du transcrit BCR-ABL et à son impact clinique. Les techniques de PCR en temps réel (qPCR) et de PCR digitale (dPCR) sont également abordées afin d'évaluer leur contribution à la quantification précise du transcrit et à la surveillance moléculaire des patients.

Cette étude souligne l'importance du suivi moléculaire dans l'évaluation de la réponse thérapeutique et met en évidence l'intérêt des techniques de biologie moléculaire, notamment la PCR digitale, pour la détection et la quantification de faibles niveaux de maladie résiduelle, contribuant ainsi à une meilleure prise en charge des patients atteints de LMC.

Comme nous n'avons pas la chance de réaliser une étude pratique, à cause du manque de réactifs, notre travail n'a pas inclus d'étude expérimentale et s'appuie uniquement sur les données issues de la littérature scientifique.



**Mots-clés** : BCR-ABL, inhibiteurs de tyrosine kinase, Leucémie myéloïde chronique, inhibiteurs de tyrosine kinase, PCR en temps réel, PCR digitale, quantification, suivi moléculaire.

# Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a malignant hematological disorder characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, resulting from the reciprocal translocation t(9;22). This genetic alteration leads to the formation of the BCR-ABL fusion gene, which encodes a constitutively active tyrosine kinase responsible for the uncontrolled proliferation of hematopoietic cells.

The introduction of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has significantly improved the prognosis of patients with CML by targeting the BCR-ABL oncoprotein. However, the emergence of resistance mechanisms may compromise treatment efficacy, making accurate molecular monitoring essential for patient management.

This bibliographic study aims to highlight the importance of molecular analysis of the BCR-ABL transcript in patients treated with TKIs. It presents the general and physiopathological aspects of CML, the characteristics of the BCR-ABL fusion gene, diagnostic approaches, as well as therapeutic strategies and treatment monitoring. Particular attention is given to the quantitative assessment of the BCR-ABL transcript and its clinical relevance. Real-time PCR (qPCR) and digital PCR (dPCR) techniques are also discussed in order to evaluate their role in accurate transcript quantification and molecular follow-up of patients.

This study emphasizes the importance of molecular monitoring in evaluating therapeutic response and highlights the value of modern molecular techniques, particularly digital PCR, in detecting and quantifying low levels of residual disease, thereby contributing to improved management of CML patients.

Due to the unavailability of laboratory reagents, this work did not include an experimental study and is based exclusively on data from the scientific literature.



**Keywords**: BCR-ABL, Chronic myeloid leukemia, digital PCR, molecular monitoring, quantification, real-time PCR, tyrosine kinase inhibitors.

# Table des matières

**Résumé**

**Liste des abréviation**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction** ..... 1

***Chapitre I : la leucémie myéloïde chronique*** ..... 2

**1** Historique ..... 3

**2** Généralirés sur la LMC ..... 4

**2.1** Rappels ..... 4

**2.1.1** Hématopoïése ..... 4

**2.1.2** Définition générale des leucémies ..... 5

**2.2** Définition de la leucémie myéloïde chronique ..... 6

**2.3** Épidémiologie ..... 7

**2.4** Les phases évolutives de la LMC ..... 7

**2.4.1** La phase chronique ..... 7

**2.4.2** La phase d'accélération ..... 7

**2.4.3** La phase blastique ..... 8

**3** Physiopathologie de la LMC ..... 9

**3.1** Origine clonale ..... 9

**3.2** Anomalie génétique ..... 9

**4** Gène de fusion ..... 10

**4.1** Gène ABL et sa protéine ..... 10

**4.1.1** Le gène ABL : organisation et localisation ..... 10

**4.1.2** La protéine ABL : structure et fonction ..... 11

**4.2** Gène BCR et sa protéine ..... 12

**4.2.1** Le gène BCR : localisation et organisation ..... 12

**4.2.2** La protéine BCR : structure et fonctions biologiques ..... 12

**4.3** Gène BCR-ABL et sa protéine ..... 13

**4.3.1** Formation du gène BCR-ABL et structure de la protéine de fusion ..... 13

**4.3.2** Rôle oncogénique et mécanismes d'action de la protéine BCR-ABL ..... 16
**5** La transformation leucémique ..... 17
**6** Diagnostic de la LMC ..... 18
**6.1** Signes cliniques ..... 18
**6.2** Examens biologiques et confirmation diagnostique ..... 19
**6.2.1** Hémogramme(NFS) ..... 19
**6.2.2** Myélogramme ..... 20
**6.2.3** Cytogénétique ..... 20
**6.2.4** Diagnostic moléculaire ..... 22

***Chapitre II : Traitement et suivi de la LMC*** ..... 23

**1** Traitements actuels ..... 24
**1.1** Historique du traitement ..... 24
**1.2** Inhibiteurs de tyrosine kinase ..... 25
**1.2.1** Définition ..... 25
**1.2.2** Les différentes générations d'ITK ..... 26
**1.2.3** Choix thérapeutique ..... 27
**1.3** Mécanisme d'action des ITK ..... 28
**1.4** Résistance aux ITK et mutations d'ABL1 ..... 29
**1.4.1** Mécanismes de résistance ..... 29
**1.4.2** Mutations du domaine kinase d'ABL1 ..... 30
**2** Les différents types de réponse au traitement ..... 30
**2.1** Réponse hématologique ..... 30
**2.2** Réponse cytogénétique ..... 31
**2.3** Réponse moléculaire ..... 31
**3** Importance du suivi moléculaire ..... 32

***Chapitre III : Dosage quantitatif du transcrit BCR-ABL1 et impact clinique*** ..... 34

**1** Techniques de détection et de quantification du transcrits BCR-ABL1 ..... 35
**1.1** PCR en temps réel (RT-qPCR) ..... 35
**1.2** PCR digitale (qPCR) ..... 37
**1.3** Avantages et limites des techniques de quantification du BCR-ABL1 ..... 39

**1.3.1** PCR en temps réel ..... 39
**1.3.2** PCR digitale ..... 41
**1.4** Comparaison entre la RT-qPCR et dPCR ..... 42
**2** Standardisation des résultats (Échelle internationale(IS)) ..... 43
**2.1** Besoin de standardisation ..... 43
**2.2** Pourcentage IS et niveau de réponse ..... 43
**2.3** Calibration et coefficient de conversion ..... 44
**3** Impact clinique du dosage quantitatif ..... 45
**3.1** Suivi de la réponse au traitement ..... 45
**3.2** Indication de changement thérapeutique ..... 46
**3.3** Prédiction de progression ..... 47
**3.4** Maintien ou arrêt du traitement ..... 47
**Conclusion** ..... 49
**Références bibliographique** ..... 50

# Introduction

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne clonale appartenant aux syndromes myéloprolifératifs. Elle résulte d'une anomalie génétique acquise caractérisée par la présence du chromosome de Philadelphie, issu de la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11), entraînant la formation du gène de fusion BCR-ABL1.

Ce gène code pour une protéine à activité tyrosine kinase constitutivement active, responsable de l'activation de nombreuses voies de signalisation impliquées dans la prolifération, la survie et la différenciation anormale des cellules leucémiques [24].

Avant l'introduction des thérapies ciblées, la prise en charge de la LMC reposait sur des traitements dont l'efficacité restait limitée. L'introduction des inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) a profondément modifié l'histoire naturelle de la maladie en améliorant considérablement la survie et la qualité de vie d'un grand nombre de patients [28].

Malgré les progrès thérapeutiques réalisés, certains patients présentent une réponse insuffisante ou développent une résistance au traitement. Ces mécanismes de résistance peuvent compromettre l'efficacité des ITK et représenter un obstacle majeur à l'obtention d'une réponse thérapeutique optimale. Dans ce contexte, l'analyse moléculaire du transcrit BCR-ABL1 et de ses variants occupe une place essentielle dans la surveillance des patients atteints de LMC [30].

Aujourd'hui, la PCR quantitative en temps réel (qPCR) est devenue la méthode de référence pour l'évaluation de la réponse moléculaire chez les patients atteints de LMC. De plus, la PCR digitale (dPCR) a suscité un intérêt croissant grâce à sa sensibilité élevée et à sa capacité de quantification absolue, offrant ainsi de nouvelles perspectives pour la surveillance de la maladie résiduelle minimale [30].

Le présent travail bibliographique s'intéresse à l'analyse moléculaire des variants de résistance du transcrit BCR-ABL1 chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique traités par des inhibiteurs de tyrosine kinase. Il met l'accent sur les bases physiopathologiques de la maladie, les méthodes diagnostiques, les stratégies thérapeutiques, ainsi que sur l'importance du suivi moléculaire et l'apport des techniques modernes de quantification du transcrit BCR-ABL1 dans l'évaluation de la réponse au traitement.