

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ "EL AT A&AS S&TI" "

U T D E ' E M E N ' M P R



MHU eEI N REE MHU e N H

Mémoire De "in D'étu(e En \$ue De L'obtention
Du Dipl)me De Docteur En P*armacie

Thème

IMPA T DE D+SAGE #UANTITATI" DE & R,A&L DANS LE SUI\$I
DES LM

Soutenue publiquement le , ' - .UIN /0/1

Présentée et soutenu par :

2 &ENNIA M+ ! AMED 3 ! ALIL

2 &ENMA 3 ! L+U" A ! RA"

NAD.I&

Encadrant : Dr.BENCHALAL TOUMIA

Jury d'évaluation :

Président du jury : DR4RA ! MANI IMENE

Examineurs : DR4&ER 3 ANE "ATIMA

Examineurs : DR4&+UG ! ERN+UT M+ ! AMED AMINE

Année Uni5er6itaire /0/78/0/1

TABLE DES MATIÈRES

SERMENT DE GALIEN.....	ii
DÉDICACES.....	iii
DÉDICACES.....	v
REMERCIEMENTS.....	vii
TABLE DES MATIÈRES.....	ix
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	x
LISTE DES FIGURES.....	xiii
LISTE DES TABLEAUX.....	xv
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE 1.....	3
GÉNÉRALITÉS SUR LA LMC ET LE GÈNE BCR-ABL1.....	3
Généralités sur l'hématopoïèse.....	4
1.1. Définition et Historique de la LMC.....	6
1.1.1. Définition.....	6
1.1.2. Historique de la découverte.....	7
1.2. Épidémiologie.....	8
1.2.1. Incidence mondiale.....	8
1.2.2. Données épidémiologiques au Maghreb et en Algérie.....	8
1.2.3. Facteurs de risque.....	10
1.3. Physiopathologie Moléculaire.....	11
1.3.1. Le gène ABL1.....	11
1.3.2. Le gène BCR.....	12
1.3.3. La translocation t(9;22) et les transcrits de fusion BCR-ABL1.....	13
1.3.4. L'oncoprotéine BCR-ABL1 et les voies de signalisation dérégulées.....	15
1.4. Diagnostic et Classification.....	17
1.4.1. Présentation clinique.....	17
1.4.2. Hémogramme et frottis sanguin.....	18
1.4.3. Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire.....	20
1.4.4. Cytogénétique : Caryotype et FISH.....	21
1.4.5. Biologie moléculaire : RT-PCR qualitative et quantitative.....	22
1.4.6. Classification et scores pronostiques.....	23

CHAPITRE 2.....	24
TRAITEMENT ET SUIVI THÉRAPEUTIQUE DE LA LMC.....	24
1. Traitements Actuels de la LMC.....	25
1.1. Inhibiteurs de Tyrosine Kinase (ITK).....	25
1.2. Mécanisme d'Action des ITK.....	26

Résumé

Dans le cadre de la Leucémie Myéloïde Chronique (LMC), le dosage quantitatif du transcript BCR-ABL1 par RT-qPCR sur l'échelle internationale (IS) permet de définir des jalons de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire (RMM, MR4, MR4.5) conformément aux recommandations ELN 2020. La PCR digitale (dPCR) représente une avancée technologique complémentaire offrant une quantification absolue et une meilleure sensibilité aux niveaux de maladie résiduelle profonde. Ce travail bibliographique présente une synthèse structurée de ces données, intégrant les particularités épidémiologiques et cliniques de la LMC en contexte algérien.

La LMC est une hémopathie maligne clonale appartenant aux néoplasmes myéloprolifératifs, définie par la présence du chromosome Philadelphie (Ph), issu de la translocation réciproque t(9;22)(q34;q11.2). Cette anomalie génère le gène de fusion BCR-ABL1, codant une tyrosine kinase à activité constitutive qui active les voies RAS/MAPK, PI3K/AKT et JAK/STAT5, induisant prolifération, résistance à l'apoptose et instabilité génomique. L'avènement des ITK — imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib et ponatinib — a transformé le pronostic de la maladie, permettant une espérance de vie proche de celle de la population générale. Le suivi thérapeutique repose sur la quantification standardisée du transcrit BCR-ABL1 par RT-qPCR sur l'échelle internationale (IS), permettant de définir des jalons de réponse hématologique, cytogénétique et moléculaire (RMM, MR4, MR4.5) conformément aux recommandations ELN 2020. La PCR digitale (dPCR) représente une avancée technologique complémentaire offrant une quantification absolue et une meilleure sensibilité aux niveaux de maladie résiduelle profonde. Ce travail bibliographique présente une synthèse structurée de ces données, intégrant les particularités épidémiologiques et cliniques de la LMC en contexte algérien.

Mots-clés : Leucémie myéloïde chronique, BCR-ABL1, chromosome Philadelphie, inhibiteurs de tyrosine kinase, RT-qPCR, réponse moléculaire, échelle internationale (IS), résistance, PCR digitale, rémission sans traitement.

U m

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative neoplasm characterized by the Philadelphia chromosome (Ph), arising from the reciprocal translocation t(9;22)(q34;q11.2), which generates the BCR-ABL1 fusion gene encoding a constitutively active tyrosine kinase. This oncoprotein aberrantly activates RAS/MAPK, PI3K/AKT and JAK/STAT5 signaling pathways, driving uncontrolled proliferation, apoptosis resistance and genomic instability. The development of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) — imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib and ponatinib — has dramatically improved patient outcomes, with life expectancy now approaching that of the general population. Therapeutic monitoring relies on standardized BCR-ABL1 transcript quantification by RT-qPCR on the International Scale (IS), enabling assessment of hematologic, cytogenetic and molecular responses (MMR, MR4, MR4.5) according to ELN 2020 guidelines. Digital PCR (dPCR) is an emerging complementary technology providing absolute quantification with superior sensitivity for deep residual disease monitoring. This bibliographic review offers a comprehensive synthesis of current knowledge, with particular emphasis on the epidemiological and clinical specificities of CML in the Algerian context.

o 1 **E**hronic myeloid leukemia, BCR-ABL1, Philadelphia chromosome, tyrosine kinase inhibitors, RT-qPCR, molecular response, International Scale (IS), resistance, digital PCR, treatment-free remission.

U D

:

! ! "

تُعرّف اللوكيميا النقوية المزمنة (LMC) بأنها داء دموي خبيث نسيلى ينتمى إلى مجموعة الأورام التكاثرية النقوية، وتتميّز بوجود صبغي فيلادلفيا (Ph) الناتج عن الانتقال المتبادل t(9;22) (q34;q11.2). تُحدث هذه الشذوذة الجين الاندماجي BCR-ABL1، الذي يُرمّز إنزيم تيروزين كيناز ذا نشاط تكويني دائم يُفعّل مسارات الإشارة RAS/MAPK و PI3K/AKT و JAK/STAT5، مما يؤدي إلى تكاثر خلوي غير منضبط، ومقاومة لموت الخلايا المبرمج، وعدم استقرار جينومي. لقد أحدث ظهور مثبطات التيروزين كيناز (ITK) — الإيماتينيب، الداساتينيب، النيلوتينيب، البوسوتينيب والبوناتينيب — تحوّلًا جذرياً في تشخيص المرض، إذ أصبح متوسط العمر المتوقع للمرضى قريباً من متوسط عمر عامة السكان. وتعتمد المتابعة العلاجية على القياس الكمي المعياري لنسخة الجين BCR-ABL1 بواسطة تقنية RT-qPCR وفق المقياس الدولي (IS)، مما يسمح بتحديد معايير الاستجابة الدموية والخلوية الوراثية والجزئية (RMM، MR4، MR4.5) طبقاً لتوصيات الشبكة الأوروبية للوكيميا (ELN 2020). كما تمثل تقنية تفاعل البوليميراز المتسلسل الرقمي (dPCR) تطوراً تقنياً تكملياً يوفر قياساً كمياً مطلقاً وحساسية أعلى لرصد المستويات العميقة من المرض المتبقي. ويقدم هذا العمل البيولوجي توفيقاً منظماً لهذه المعطيات، مع التركيز بشكل خاص على الخصائص الوبائية والسريية للوكيميا النقوية المزمنة في السياق الجزائري.

\$ # : اللوكيميا النقوية المزمنة، BCR-ABL1، صبغي فيلادلفيا، مثبطات التيروزين كيناز، RT-qPCR، الاستجابة الجزئية، المقياس الدولي (IS)، المقاومة، تفاعل البوليميراز المتسلسل الرقمي، الهدأة دون علاج.