

Année: 2021

Thèse N°: 129

La Leucenogenese : MecanisMes, ther apies ciblees

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Monsieur Cherif EL-BAKALI

Né le 17 Septembre 1993

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Médecine*

Mots Clés : Leucénogénèse; Leucémie; Oncogène; Réarrangement chromosomique;
Thérapie ciblée

Membres du Jury :

Monsieur Azlarab MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Madame Souad BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

Monsieur Abdellah DAMI

Professeur de Biochimie et Chimie

Monsieur Anas JEAIDI

Professeur d'Hématologie Biologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَفِي الْأَرْضِ آيَاتٌ لِلْمُوقِنِينَ ﴿٢٠﴾

وَفِي أَنْفُسِكُمْ أَفَلَا تُبْصِرُونَ ﴿٢١﴾

سورة الخاريات الآيات 21 - 22



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIERABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI 1997 - 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des Orangers](#)
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV Rabat](#)
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la EMPA](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Cheikh Zaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. Des Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. International \(Cheikh Khalifa\)](#)
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie

Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURLARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir*
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale

Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BOUHAFFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nouridine

Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie

Pr. CHERKAOUI Naoual*
 Pr. EL BEKKALI Youssef*
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*

Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique

Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha*
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie

Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLouFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houada	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique Vice-Doyen à la Pharmacie
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass*

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. MAKRAM Sanaa*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

Pharmacologie

CCV

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham*

Pr. BENAZZOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie

Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale

Pr. BOUZELMAT HICHAM*
Pr. BOUKHRIS JALAL*
Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
Pr. CHAHDI HAFSA*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI AMAL*
Pr. DOGHMI NAWFAL*
Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
Pr. EL ANNAZ HICHAM*
Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
Pr. EL KAOUI HAKIM*
Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
Pr. EN-NAFAA ISSAM*
Pr. HAMAMA JALAL*
Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
Pr. HJIRA NAOUFAL*
Pr. JIRA MOHAMED*
Pr. JNIENE ASMAA
Pr. LARAQUI HICHAM*
Pr. MAHFOUD TARIK*
Pr. MEZIANE MOHAMMED*
Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
Pr. MOUZARI YASSINE*
Pr. NAOUI HAFIDA*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

**Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR**



Dédicaces

Je dédie cette thèse à.....

A mes parents
MOHAMED EL BAKALI
et RAHMA ZITI LEZAAR

*Sans vos efforts, vos encouragements et vos sacrifices
ce travail n'aurait jamais vu le jour. Vous m'avez permise
de grandir et de poursuivre mes études dans les meilleures conditions.*

Il suffit que vous soyez la raison de ma présence ici après

ALLAH Tout-Puissant.

J'espère avoir répondu à vos espoirs attendus.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer la profonde gratitude
et l'immense amour que je vous porte. Puisse Dieu vous accorder
longue vie, santé et bonheur, et aussi le pardon et la récompense
dans ce monde et dans l'au-delà.*

A mes frères et mes sœurs :

Ahmed, Mohamed, Idriss, Fatima, Soukaina, et Amina.

Vous êtes pour moi des exemples de persévérance et de courage plus que les liens fraternels qui nous unissent. Votre confiance en moi , votre aide et accompagnement ,et vos précieux conseils durant tout mon cursus m'ont été d'un grand secours pour arriver à ce point -là. Veuillez trouver dans ce travail l'amour et l'affection que je ressens envers vous. Que Dieu vous accorde un avenir plein de succès et que vos souhaits puissent se réaliser.

A Mariam EL ANDALOUSSI

Avec les bons mots tu arrivais à faire ressortir le meilleur de moi-même dans les moments de faiblesse. Tu as toujours été mon soutien et mon compagnon dans les moments difficiles qui sont passés pour moi récemment.

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours soutenu, et accompagné.

Merci pour l'amour et la joie de vivre que tu m'apportes. Par le biais de ce travail je t'exprime mes sentiments les plus sincères.

A mes chers amis

*Bilal Daoud, Mohamed stitou, Hasan Gridez, Zouhair El Guachour,
abdelhadi et mohamed el Haoudi, , Fayçal, Ayoub, Amin, Rekouni, Khalid,
Tifani, Mounir, Abdelaadim, Marouane, Anas, youssef, Mohamed, Hayat,
Meryem , Najoua , Sakina, Imane.....*

Merci beaucoup pour votre aide et soutien

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer
mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi très proche
de mon cœur, et sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs
de tous les moments que nous avons passé ensemble,
je vous dédie ce travail et je vous souhaite
une vie pleine de santé et de bonheur.*

***A tous mes amis et camarades de promotion
et des stages hospitaliers.***

***A tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation
de ce travail***

***A tous les membres de la famille El Bakali
et Ziti***

A mes cousins Mohsin, abderahman, karim....

***À toute personne qui de près ou de loin
a contribué à la réalisation de ce travail.***

***A nos maîtres et tous ceux qui ont contribué
un jour à notre Éducation et formation
de médecin notamment nos enseignants
du primaire au lycée.***



Remerciements

A ALLAH Le tout puissant

*Louange à ALLAH, qui m'a inspiré,
qui m'a guidé sur le droit chemin.*

*Je vous dois ce que je suis devenue, soumission, louanges
et remerciements, pour votre clémence et miséricorde.*

À notre maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur AZLARAB MASRAR
chef de service de laboratoire d'hématologie biologique
de l'hôpital Ibn Sina Rabat

*Nous vous remercions vivement pour l'honneur
que vous nous faites en acceptant de présider le jury
de cette thèse. Vos qualités humaines et professionnelles sont
pour nous un bon exemple à suivre.*

*Veuillez accepter, cher maître, l'expression
de notre reconnaissance et notre sincère respect*

À notre maîtresse et rapportrice de thèse
Madame SOUAD BENKIRANE Professeur en Hématologie
biologique à l'hôpital Ibn Sina Rabat

*Je tiens à vous exprimer ma gratitude et ma reconnaissance,
pour tout le temps que vous m'avez réservé, la disponibilité,
la patience et l'amabilité dont vous avez fait preuve, pour m'avoir
guidée tout au long de la réalisation de ce travail, pour toutes les
connaissances que vous savez si bien transmettre à vos étudiants.
Nous vous prions d'accepter cher maître, l'expression de notre profond
respect et de notre haute considération.*

À notre maître et juge de thèse

Monsieur Le Professeur ABDELLAH DAMI,

Chef de service de biochimie-toxicologie de l'HMIMV-Rabat

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir dans notre jury de thèse. Nous sommes très reconnaissants de l'amabilité avec laquelle vous avez accepté de juger notre travail. Permettez-nous chère professeur de vous exprimer nos remerciements et respects les plus sincères.

À notre maître et juge de thèse
Monsieur ANASS JEAIDI,
Professeur en hématologie biologique
au centre de transfusion de l'HMIMV-Rabat

*Nous vous remercions vivement de l'honneur
que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.
Nous tenons à vous exprimer tout notre respect.
Soyez assurée de notre reconnaissance sincère.*



Liste des abréviations

LISTE DES ABREVIATIONS

- **ADN** : Acide désoxyribonucléique
- **AC** : Anticorps
- **ADCC** : Antibody Dependant Cell mediated Cytotoxicity
- **Ag** : Antigène
- **Akt** :Protéine kinase B
- **AML1** : Acute myeloid leukemia.
- **AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- **ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament.
- **ATG** : Autophagy-related Gene
- **ATP** : Adénosine Tri-Phosphate
- **ATRA** : Acide trans- rétinoïque.
- **AYA** : Adolescents and young adults
- **BCR** : Récepteur de lymphocyte B.
- **BCR/ABL** : Breakpoint cluster region/Abelson
- **BFU-E** : Burst Forming Unit-Erythroid
- **BFU-Mk** :Burst Forming Unit-Megakaryocyte
- **AYA** : Adolescents and young adults.
- **bHLH** :basic helix-loop-helix
- **CBF** : Core-binding factor
- **CFU-Eo**:Colony-Forming unit-Eosinophile
- **CFU-E** :Colony-Forming unit-Erythroid
- **CFU-G** :Colony-Forming unit-Granulocyte
- **CMA** : Chaperone mediated autophagy
- **C μ intracytoplasmique** : Domaine constant des chaines μ .
- **CoA** : Co-Activateur.
- **CoR** : Co-Récepteur.
- **CD** : classe de différenciation
- **CFU-GM** : Colony-Forming Unit Granulocyte-Monocyte

- **CFU-GEMM** : *Colony-Forming unit Granulocyte-Erythroid-Megakaryocyte-monocyte*
- **CFU-M** : Colony-Forming Unit Monocyte
- **CLP** : cellule lymphoïde progénitrice
- **CMP** : cellule myéloïde progénitrice
- **CG** : Cytogénétique.
- **CTIP2** : gène codant pour une protéine à doigts de zinc fortement exprimée dans le thymus et les lymphocytes T
- **DCEM1**: Première année de deuxième cycle des études médicales en France.
- **DNMT** : ADN méthyl transférase.
- **EGR2** : early growth response 2.
- **EMA** : Agence européenne des médicaments.
- **ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- **EPO** : Erythropoïétine
- **ETV6** : ETS Variant Transcription Factor 6
- **EVI1** : Ecotropic viral integration site 1
- **Classification FAB** : Classification Franco-Américano Britannique
- **FDA** : Food and Drug Administration.
- **FcR d'Ig** : fragment constant d'immunoglobuline
- **FGF** : fibroblast growth factor
- **FIP200** : FAK family kinase-interacting protein of 200 kDa
- **FIP T3**: Fms-like tyrosine kinase 3.
- **FLT3** : fms-like tyrosine kinase 3
- **GABARAPL1 et 2** : GABA [type A] receptor-associated protein .
- **GAP**: GTPase activating protein.
- **GDP**: Guanine diphosphate.
- **G-CSF**: Granulocyte-Colony Stimulating Factor.
- **GM-CSF**: Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor.
- **GMP** : granulocyte-macrophage progenitor
- **GRB2** : Growth Factor Receptor Bound Protein 2

- **GTP** : Guanine triphosphate.
- **HER** :Human epidermal receptor
- **IgH** : chaîne lourde d'immunoglobuline
- **IgL** : chaîne légère d'immunoglobuline
- **IKZF1** :Ikaros Zinc Finger protein 1
- **IL** :interleukine
- **INCa** : Institut national de cancer de France.
- **ITK** :inhibiteur de thyrosine kinase
- **HAT** : Histones acétyl-transférase.
- **HDAC** : Histones désacétylases.
- **HOX** :Homeobox.
- **LAL-T** : Leucémie aiguë lymphoblastique de type T.
- **LAP** : Leucémie aiguë promyélocytaire
- **LB** : Lymphocyte B
- **LLC** : leucémie lymphoïde chronique
- **LMA** : Leucémie aigue myéloblastique.
- **LMC** : Leucémie myéloïde chronique.
- **LMMC** : Leucémie myélomonocytaire chronique.
- **LMO1** : LIM Domain Only1.
- **LT** : Lymphocyte T
- **LT-HSC** : long-hematopietic stem cell
- **LYL1** :Helix loop helix.
- **IκB** : Inhibitor of NFκB.
- **M-CSF** : Macrophage-Colony Stimulating Factor.
- **MEP** : Megakaryocyte–erythroid progenitor
- **MLL** : Mixed –lineage Leukemia
- **Gène MLL** : myeloid lymphoid leukemia 1 gene.
- **MLLT11** Myeloid/Lymphoid or mixed-lineage leukemia translocated to 11.
- **MTG16** :Myeloid translocation gene 16.

- **mTOR** :Mamalian Target of Rapamycin
- **NFkB** :Nuclear Factor-kappa B.
- **NK lymphocyt** :natural killer lymphocyt
- **P210 BCR-ABL** : protéine chimérique BCR-ABL de 210 kDa.
- **PML** : Promyelocytic Leukemia.
- **PNN** :Polynucléaires neutrophiles
- **P62SQSTM1** :laison de séquestome1 à Protéine P62
- **Raf** : Rearrangement activated fibrosarcoma
- **RAG** : Recombinase activating genes.
- **RARA** :récepteur alpha de l'acide rétinoïque.
- **RBC** : red blood cells
- **RUNX1** :Runt-related transcription factor1.
- **SCF ou KL** : Le Stem Cel/ Factor ou Kit ligand.
- **SCID (souris scid)** : Severe Combined ImmunoDeficiency
- **ST-HSC** : short term hematopoietic stem cell
- **TAL1/SCL** :T-cell Acute Leukemia/Stem cell Leukemia.
- **TCR** : Récepteur de lymphocyte T.
- **TEL** :translocated ETS leukemia ou **ETV6**
- **TEM** : Transition épithélio-mésenchymateuse.
- **TNF α** :Tumor Necrosis Factor α .
- **TPO** : Thrombopoïétine.
- **TTF** :translocation three four (gène codant pour une petite protéines G fortement exprimée dans les cellules hématopoïétiques.
- **VEGF** :Vascular Endothelial Growth Factor.
- **WIPI-1** : WD repeat domain phosphoinositideinteracting protein.



Liste des Illustrations

LISTE DES FIGURES:

Figure 1: Schéma général de l'hématopoïèse.	10
Figure 2: Les différents compartiments et stades de l'hématopoïèse	13
Figure 3: Modèle hiérarchique de l'hématopoïèse et sa régulation par les facteurs de transcription...	16
Figure 4: Propriétés des cellules cancéreuses.....	20
Figure 5: Modèle hiérarchique de l'hématopoïèse leucémique.	33
Figure 6: les principaux remaniements chromosomiques.	35
Figure 7: Conséquences moléculaires des remaniements chromosomiques (modification des gènes cibles).....	37
Figure 8: Approche générale de la leucémogénèse.....	39
Figure 9: Les translocations et leurs conséquences physiopathologiques, formation d'un gène de fusion ou surexpression d'un oncogène.	40
Figure 10: Un exemple de formation d'un gène de fusion, le gène BCR-ABL, porté par le chromosome Philadelphie, dérivé 22 de la translocation (9;22)(q34;q11).....	46
Figure 11 : Schématisation du chromosome 11 avec localisation du gène MLL.	52
Figure 13 : Principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës et rôle de gène MLL.....	53
Figure 14: Mécanisme général de la macro-autophagie.....	61
Figure 14 : Rôles de l'autophagie dans la progression tumorale : de la cellule normale à la formation des métastases.....	62
Figure 15 : Représentation schématique de la translocation t (9 ; 22) (q34 : q11) et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC).....	68
Figure 16 : Représentation schématique de la protéine BCR.....	69
Figure 17: Représentation schématique de la protéine ABL.	70
Figure 18: Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation.....	73
Figure 19 : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa).	78

Figure 20: Schéma historique des enregistrements des traitements ciblés.	80
Figure 21 : Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale.	82
Figure 22: Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux libres (exemple du rituximab).....	85
Figure 23: Mécanismes d'action des immunoconjugués.	88
Figure 24: Mécanisme d'action de l'imatinib.	90
Figure 25 : Mécanisme d'action du ruxolitinib.	91
Figure 26 : Mécanisme d'action de la 5'-azacytidine.	93
Figure 27: Mécanisme d'action des HDACi.	95
Figure 28: Mécanisme d'action du bortezomib.	96
Figure 29: Mécanisme d'action de l'ATRA dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM3.	98
Figure 30: Les inhibiteurs de mTOR bloquent la signalisation en aval de la voie PI3K/AKT/ mTOR.	100

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Les principales cellules sanguines, d'après (Fliedner, Graessle et al. 2002), adapté au moyen de l'ouvrage Hématologie et Transfusion, J.P. Lévy et al., Masson.	7
Tableau II: Classification OMS (2016) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde :	21
Tableau III: Caractéristiques épidémiologiques et étiologiques des Leucémies aiguës :.....	23
Tableau IV: Principaux réarrangements chromosomiques responsables de la surexpression d'une protéine oncogénique dans les leucémies humaines.....	43
Tableau V: Principaux réarrangements chromosomiques responsables de la formation d'une protéine de fusion.	49
Tableau VI: Implication de miR-142-3p dans la leucémogénèse.....	57



Table des matières

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION:	1
CHAPITRE I: RAPPELS	5
1. GÉNÉRALITÉS SUR LES CELLULES SANGUINES :	6
2. ONTOGÉNIE DU SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE.....	8
2.1 Notion d'Hématopoïèse :	8
2.2 Les caractéristiques des différents compartiments médullaires:	10
2.2.1 Cellules souches hématopoïétiques (CSH):.....	10
2.2.2 Progéniteurs:	10
2.2.3 Précurseurs médullaires :	11
2.2.4 Les différentes lignées hématopoïétiques :	12
2.2.4.1 Érythropoïèse:.....	12
2.2.4.2 Lignée granuleuse et monocyttaire:	12
2.2.4.3 Mégacaryopoïèse:	12
2.2.4.4 Lymphopoïèse:	13
2.3 Régulation de l'hématopoïèse:.....	13
3. NOTION DU CANCER:	17
3.1 Définition du cancer:	17
3.2 Les propriétés des cellules cancéreuses et l'oncogenèse:	18
3.3 L'oncogenèse et ses mécanismes fondamentaux:	18
4. LES HÉMOPATHIES MALIGNES :	21
4.1 Définition:	21
4.2 Classification des hémopathies malignes (Tableau II):.....	21
5. LES LEUCÉMIES :	22
5.1 Généralités:	22
5.2 Leucémie aigüe:	23
5.2.1 Définition:	23

5.2.2 Epidémiologie et étiologies (tableau III):.....	23
5.2.3 Diagnostic :	24
5.2.4 Classification des leucémies aiguës :	25
5.2.4.1 Leucémies aiguës myéloïdes :	25
5.2.4.2 Leucémies aiguës lymphoblastiques:.....	26
5.3 Leucémie chronique :	27
5.3.1 Définition:.....	27
5.3.2 Leucémie myéloïde chronique(LMC) :	27
5.3.3 Leucémie lymphoïde chronique(LLC) :	28
CHAPITRE II: LA LEUCEMOGENESE	30
1. DÉFINITION DE LA LEUCÉMOGÉNÈSE :	30
2. GÉNÉRALITÉS SUR L'HÉMATOPOÏÈSE LEUCÉMIQUE :	30
3. LES ONCOGÈNES :	34
3.1 Oncogènes et leucémie humaines :	34
3.1.1 Généralités:	34
3.1.2 Les remaniements chromosomiques:	35
3.2 Conséquences des réarrangements chromosomiques :	39
3.2.1 Surexpression ou production d'une protéine de fusion :	41
3.2.1.1 Expression anormale d'un gène de structure normale :	41
3.2.1.2 Production d'une protéine de fusion :	45
3.2.1.3 Modifications épigénétiques et leucémogénèse:	51
4. LEUCÉMIES CHEZ LES Jumeaux, UN MODÈLE D'ÉTUDE DES LAL AVEC FUSION TEL-RUNX1 [RESPONSABLE DE T(12 ;21)]:	54
5. MICRO ARN ET LEUCÉMOGÉNÈSE: MIR-142-3P COMME MODÈLE:.....	56
5.1 Définitions et Mécanismes:.....	56
5.2 MiR-142-3p et les leucémies du lignage lymphoïde :	57
5.3 MiR-142-3p et les leucémies du lignage myéloïde :	58
5.3.1 Sous-expression de miR-142-3p dans les LAM et les LMMC :	58
5.3.2 Surexpression de miR-142-3p dans les LMC :	59

6. L' AUTOPHAGIE ET LEUCÉMOGENÈSE :	60
6.1 Définition:	60
6.2 Rôle d'autophagie et oncogenèse :	62
6.3 Rôle d'autophagie dans la leucémogenèse :	63
6.4 Autophagie et dégradation de protéines de fusion associées aux leucémies :	64
7. PRINCIPALES ALTÉRATIONS OBSERVÉES DANS LES LEUCÉMIES	
CHRONIQUES :	66
7.1 Définition de LMC : modèle de leucémogenèse :	66
7.2 Etiologies de LMC:	66
7.3 Physiopathologie:	66
7.3.1 Transcrits de fusion BCR-ABL :	66
7.3.2 Protéines de fusion BCR, ABL et BCR-ABL :	68
7.4 Leucémogenèse et voies de signalisation intracellulaires:	71
7.4.1 Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine Bcr-Abl	
dérégulée :	71
7.4.2 Activation de signaux mitotiques :	72
7.4.3 Inhibition de l'apoptose :	72
7.4.4 Dégradation de protéines par le protéasome :	73
7.4.5 Instabilité génétique et progression vers la phase blastique :	74
CHAPITRE 3: APPLICATION DE LEUCEMOGENESE : THERAPIES CIBLEES:	78
1. GÉNÉRALITÉS:	76
2. PLACE DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LES ANTICANCÉREUX :	77
3. HISTORIQUE:	79
4. LA NOTION DE CIBLE :	81
5. MODE D'ACTION ET CLASSIFICATION :	81
5.1 Thérapies ciblant la cellule tumorale:	83
5.1.1 Inhibiteurs de la transduction du signal:	83
5.1.1.1 Anticorps monoclonaux:	84
5.1.1.1.1 Anticorps libres:	84

a. Anticorps anti-CD20:.....	85
b. Anticorps anti-CD52	86
5.1.1.1.2 Anticorps conjugués	86
c. anticorps conjugués à un rad io-isotope :.....	86
d. Anticorps conjugués à un cytotoxique:	87
5.1.1.1.3 Gemtuzumab ozogamicine	87
- Mécanisme d'action :	87
- Indication:	88
5.1.1.1.4 Brentuximab vedotine:	88
- Mécanisme d'action :	88
- Indication, administration :	89
5.1.1.2 Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)	89
A. INHIBITEURS DE BCR-ABL	89
B. INHIBITEURS DE JAK2	90
C. PERSPECTIVES:	92
5.1.2 Agents ciblant la régulation épigénétique:	92
5.1.2.1 Agents déméthylants :.....	92
5.1.2.2 Inhibiteurs des histones désacytlases :.....	94
5.1.3 Inhibiteurs du protéasome:	95
5.1.4 Agents différenciants (acide tout trans-rétinoïque, ATRA)	97
5.1.5 Inhibiteurs de mTOR:.....	99
5.2 Inhibiteurs de l'angiogénèse :.....	100
5.3 Thérapies ciblant les voies apoptotiques :	104
CONCLUSION	106
RÉSUMÉS	109
RÉFÉRENCES	113



Introduction

Le sang est un liquide biologique composé de cellules sanguines en suspension dans le plasma. L'ensemble circule dans les vaisseaux sanguins. Le volume total du sang d'un adulte humain est de 5 litres avec une variation en fonction de sexe et de l'âge. Les cellules en suspension représentent 45% du volume total (l'hématocrite). (1)

Le système hématopoïétique est organisé de façon hiérarchique bien établi, avec au sommet des cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui possèdent des capacités d'autorenouvellement et génèrent les progéniteurs de tous les éléments matures du sang. Au fur et à mesure de leur différenciation, les potentialités de différenciation des progéniteurs se restreignent jusqu'à générer un seul type de cellule sanguine mature (globule blanc, globule rouge ou plaquette), c'est ce qu'on appelle l'hématopoïèse. (2)

C'est grâce aux travaux de Til et McCulloch en 1961 qu'on a mieux compris le processus de l'hématopoïèse. Leur expérience a consisté à irradier des souris, entraînant ainsi une aplasie médullaire irréversible. L'injection d'une suspension de moelle osseuse de souris de même lignée a permis aux souris de survivre. Avec l'observation de colonies au niveau de la rate, ils ont mis en évidence une population de cellules initiatrices dont les cellules filles sont capables de produire différentes lignées hématopoïétiques. Cette découverte fut la première évidence que les cellules souches hématopoïétiques possèdent des capacités d'auto-renouvellement et de différenciation. (3)

Le maintien de l'homéostasie des cellules sanguines fait intervenir des étapes de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire. Chacune de ces étapes nécessite la participation d'un réseau complexe de protéines dont l'altération peut déclencher ou contribuer au processus de leucémogénèse. (4)

La leucémogénèse est l'ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique (5) . C'est le résultat d'une accumulation d'altérations génétiques et/ou épigénétiques dans des cellules hématopoïétiques, responsables de la transformation leucémique (6).

Les leucémies sont associées à une inhibition de l'hématopoïèse normale, conduisant en absence de diagnostic et traitement précoce à un état d'insuffisance médullaire majeure responsable des complications sévères et létales de cette maladie. Les leucémies sont divisées en deux groupes : les leucémies chroniques et les leucémies aiguës. Les leucémies chroniques sont caractérisées par une production excessive et persistante de cellules sanguines dans la moelle. Les leucémies aiguës sont caractérisées par une production excessive et incontrôlée dans la moelle de cellules immatures, dites blastiques, bloquées à un stade de leur différenciation. (7)

Notre compréhension de la cancérogenèse en général, et de la leucémogénèse en particulier, a été considérablement facilitée par la découverte des anomalies chromosomiques notamment les translocations chromosomiques, En effet, les premiers gènes identifiés étaient des oncogènes MYC et ABL1. (8)

Cette compréhension des mécanismes d'oncogénèse mais également de résistance aux traitements a amené le développement de thérapeutiques plus ciblées.

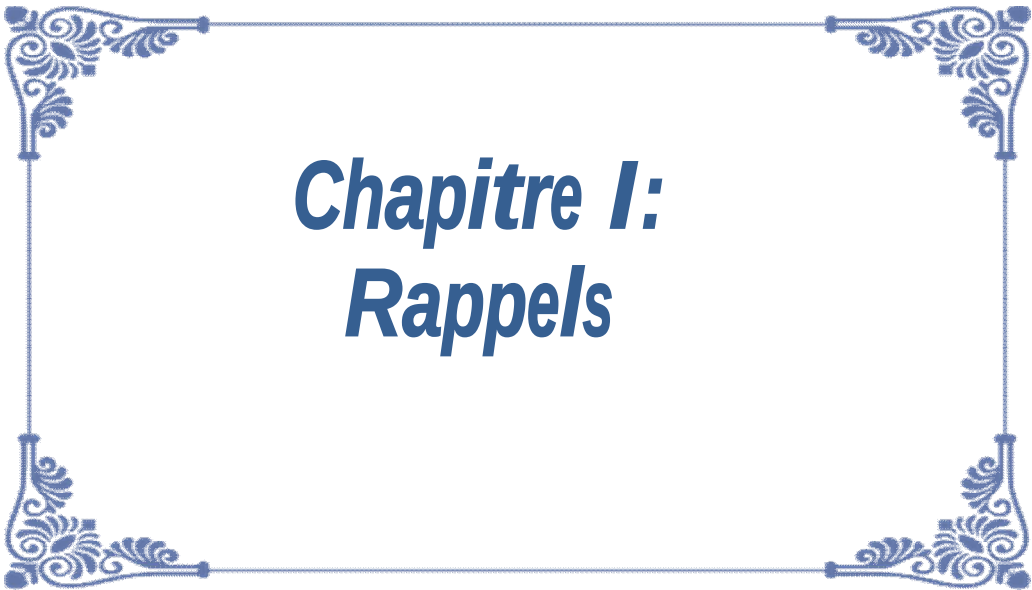
Pour traiter un cancer en général, on fait appel à la chirurgie, à la radiothérapie, à la chimiothérapie et, pour certaines formes de cancer, aux hormones ou aux médicaments bloquant la sécrétion hormonale. Le traitement du cancer vise à tuer les cellules cancéreuses en évitant, autant que possible, de

détruire les cellules saines. L'une des limites de ces traitements classiques est leur manque de sélectivité altérant à la fois les cellules tumorales et les cellules saines, ce qui entraîne de nombreux effets indésirables, parfois limitant la poursuite du traitement.

Le développement de la biologie moléculaire à la fin du XXe siècle a considérablement amélioré la connaissance du processus tumoral et a permis d'identifier des "cibles" thérapeutiques nouvelles comme des oncogènes, des antigènes de surfaces et des facteurs de croissance, pro-angiogéniques ou de régulation de l'immunité antitumorale. C'est ainsi qu'ont été développées les premières thérapies ciblées à la fin des années 1990.

La plupart des essais cliniques en cours ou à venir concernent ce type de thérapies qui devraient représenter 50 % de l'arsenal thérapeutique antitumoral d'ici quelques années pour être un traitement idéal et plus efficace. (9)

L'objectif de ce travail est d'identifier les différents mécanismes de la leucémogénèse à l'origine des leucémies humaines et de montrer l'intérêt des thérapies ciblées comme des nouvelles thérapeutiques dans le traitement des hémopathies malignes et leur progrès lié à la compréhension de la leucémogénèse.



Chapitre I: Rappels

1. GÉNÉRALITÉS SUR LES CELLULES SANGUINES :

Le sang est composé de cellules sanguines ou éléments figurés du sang en suspension dans le plasma.

Les Cellules sanguines sont constituées de :

Globules rouges ou hématies, $5.10^6/\text{mm}^3$.

- Les globules blancs ou leucocytes; 4 à $1.10^3/\text{mm}^3$, répartis en :
 - Polynucléaires ou granulocytes : 2000 à 7500/ mm^3 ; 40 à 80 % des leucocytes.
 - Monocytes : 200 à 1000/ mm^3 ; 2 à 10% des leucocytes.
 - Lymphocytes : 1500 à 4000/ mm^3 ; 20 à 40 % des leucocytes.
- Les plaquettes : 200000 à 400000 / mm^3 . (10)

Le sang contient différents types de cellules, ayant des caractéristiques et fonctions biologiques différentes (Tableau I) :

Tableau I: Les principales cellules sanguines, d'après (Fliedner, Graessle et al. 2002), adapté au moyen de l'ouvrage Hématologie et Transfusion, J.P. Lévy et al., Masson.⁽¹¹⁾.

Type cellulaire	Fonctions Principales	Durée de vie
Erythrocytes	Transport et maintien à l'état fonctionnel de l'hémoglobine	~120 jours
Plaquettes	Hémostase Participation à la réponse inflammatoire Phagocytose ?	7-10 jours
Polynucléaires et monocytes	Monocytes : activation des lymphocytes, Précurseur des macrophages	Quelques jours à quelques mois pour les monocytes
	Neutrophiles : phagocytose, bactéricidie	
	Basophiles : participation à la réponse inflammatoire	24-30 heures pour les polynucléaires
	Eosinophiles : phagocytose / lutte contre les parasites et larves (helminthes)	
Lymphocytes	Lymphocytes T : immunité à médiation cellulaire : coopération avec les lymphocytes B, régulation de la réponse immunitaire, destruction des cellules infectées Lymphocytes B : immunité à médiation humorale : production d'anticorps, présentation d'antigènes et régulation de la réponse immunitaire Lymphocytes NK : acteurs de l'immunité innée : lysent les cellules infectées / tumorales notamment	Quelques jours à plusieurs années

2. ONTOGÉNIE DU SYSTÈME HÉMATOPOÏÉTIQUE

2.1 Notion d'Hématopoïèse :

L'hématopoïèse est un processus physiologique permettant le renouvellement continu et régulé de l'ensemble des cellules composant notre système sanguin. La stabilité de ce processus de renouvellement est très importante puisque chaque jour il permet de créer environ 10^{13} cellules sanguines afin de renouveler le stock de cellules mature et terminales (12).

L'arbre hématopoïétique se divise en quatre grands types cellulaires caractérisés par un degré de différenciation et de maturation différents (figure 1). La cellule souche hématopoïétique (CSH) est la cellule d'origine de cette hiérarchie hématopoïétique. Comme toutes les cellules souches spécialisées, elle se caractérise par ses capacités de multipotence (capacité de donner tous les types de cellules hématopoïétiques) et d'auto-renouvellement (permet le maintien du pool de cellules souches possiblement grâce à une division asymétrique (13)).

La CSH se divise d'abord en progéniteurs multipotents (progéniteurs communs lymphoïde et myéloïde), puis en progéniteurs oligopotents pour le cas de la lignée myéloïde (MEP et GMP). Ces progéniteurs oligopotents (et multipotents pour la lignée lymphoïde) vont ensuite se diriger vers des stades de différenciation de plus en plus engagés, BFU et CFU, que l'on distingue, là encore en fonction de leur degré d'immaturité.

Chaque types de progéniteurs va ensuite se différencier en précurseurs qui sont les premières cellules morphologiquement identifiables et ayant perdu la capacité d'auto-renouvellement. La succession de ces évènements de maturation se déroule au sein de la moelle osseuse (pour les CSH, progéniteurs et précurseurs) et aboutit à la libération des cellules matures différenciées dans le sang dans le sang circulant (lymphocytes T, B, NK pour la lignée lymphoïde et plaquettes, macrophage, granulocytes et erythrocytes pour la lignée myéloïde) et qui possèdent une durée de vie variable et ayant des fonctions très différentes ,allant du transport de l'oxygène à la production des anticorps.

Au cours du développement, le siège de l'hématopoïèse va évoluer entre le tissu conjonctif, le foie et la rate à l'état fœtal avant de devenir un processus exclusivement médullaire dès la naissance. chez l'adulte a principalement lieu dans la moelle osseuse au niveau des sinusoides dans la cavité osseuse principalement dans les os plats (bassin, sternum) et les vertébres. (14) et (15).

Ainsi les cellules de la moelle osseuse régénèrent le compartiment hématopoïétique au complet. Les cellules souches sont majoritairement quiescentes, bien qu'elles entrent éventuellement en G1, et la régénération des cellules matures se fait par une prolifération extensive des précurseurs intermédiaires (figure 1).

Le maintien de ces tissus implique donc une production massive, continue et hautement régulée de cellules sanguines et immunitaires. (16)

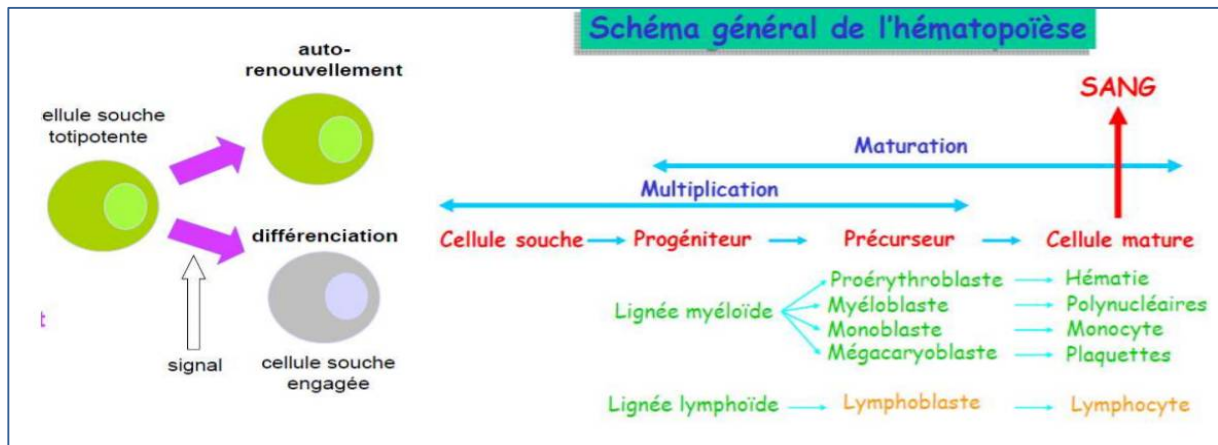


Figure 1: Schéma général de l'hématopoïèse. (17)

2.2 Les caractéristiques des différents compartiments médullaires:

2.2.1 Cellules souches hématopoïétiques (CSH):

- Cellules peu nombreuses (0,01-0,1% de la moelle), indifférenciées localisées dans la moelle osseuse, différenciation irréversible vers plusieurs ou une lignée, Non reconnaissables morphologiquement et Majoritairement quiescentes (bloquées en G0) douées d'une division cellulaire asymétrique.
- Caractérisation phénotypique: Lin⁻, CD34⁺, CD38⁻, CD90⁺, CD117⁺.

2.2.2 Progéniteurs:

- Peu nombreux (1% de la moelle), descendants des CS multipotents constituant le premier stade de différenciation, caractérisés par la perte des propriétés d'auto-renouvellement et de multipotentialité avec conservation de capacité d'engagement et de prolifération.

Ils Existent des progéniteurs Multipotents (donnent naissance à plusieurs lignées mais déjà engagés), bipotents (2 lignées, ex: BFU-eMK) et Monopotents (ex : BFU-e immature)

- Non reconnaissables morphologiquement mais marqueurs Ag de surface

CFU= Colony Forming Unit :

- Progéniteurs primitifs:

CLP → lignée lymphoïde

CMP = CFU-GEMM → lignée myéloïde

- Progéniteurs tardifs:

GMP, CFU-GM → ligné granulocytaire et monocyttaire ,MEP → ligné mégacaryocytaire et érythrocytaire

- Progéniteurs différenciés:

BFU-E → lignée érythrocytaire, BFU-Mk → ligné mégacaryocytaire, CFU-M → lignée monocyttaire ,CFU-G → lignée granulocytaire, CFU-Eo → lignée éosinophile.

2.2.3 Précurseurs médullaires :

- Caractérisés par une perte totale de la capacité d'auto-renouvellement avec une multiplication et maturation terminale de l'hématopoïèse (3-5 mitoses).
- Ils sont reconnaissables morphologiquement par des Ag de surface, spécifique de lignées: Glycophorine A pour la lignée érythroïde, CD19 pour les LB, CD13 et CD7 pour les LT, CD13 et CD33 pour la lignée granulo-monocytaire.

2.2.4 Les différentes lignées hématopoïétiques :

2.2.4.1 Érythropoïèse:

CFU-E → Pro-érythroblaste → Érythroblaste basophile → Érythroblaste polychromatophile I → Érythroblaste polychromatophile II → Érythroblaste acidophile → Réticulocyte → Érythrocyte Pro-érythroblaste → Érythroblaste acidophile: 5-6 jours Réticulocyte → Érythrocyte. Durée : 24h

Ces cellules prolifèrent et mûrissent au sein d'un îlot érythroblastique.

Marqueurs spécifiques: CD71 (récepteur de la transferrine) et CD 235 (Glycophorine A).

2.2.4.2 Lignée granuleuse et monocyttaire:

CFU-GM → CFU-G et CFU-M CFU-G → Myéloblaste → Promyélocyte → Myélocyte → Métamyélocyte → PNN Myéloblaste → Myélocyte: 5 jours Myélocyte → Polynucléaire Neutrophile (PNN).Durée : 7 jours.

On observe une phase de division jusqu'au myélocyte puis une phase de maturation.

CFU-M → Monoblaste → Promonocyte → Monocyte Monoblaste → Monocyte.Durée : 2 jours.

2.2.4.3 Mégacaryopoïèse:

Promégacaryoblaste → Mégacaryoblaste → Mégacaryocyte basophile → Mégacaryocyte granuleux → Mégacaryocyte mature → Plaquettes.

Marqueurs spécifiques: CD41, CD42 et CD61.

2.2.4.4 Lymphopoïèse:

Précurseur lymphoïde commun → Précurseur B et T (maturation Thymus)
→ migration dans les organes lymphoïdes périphériques. (18)

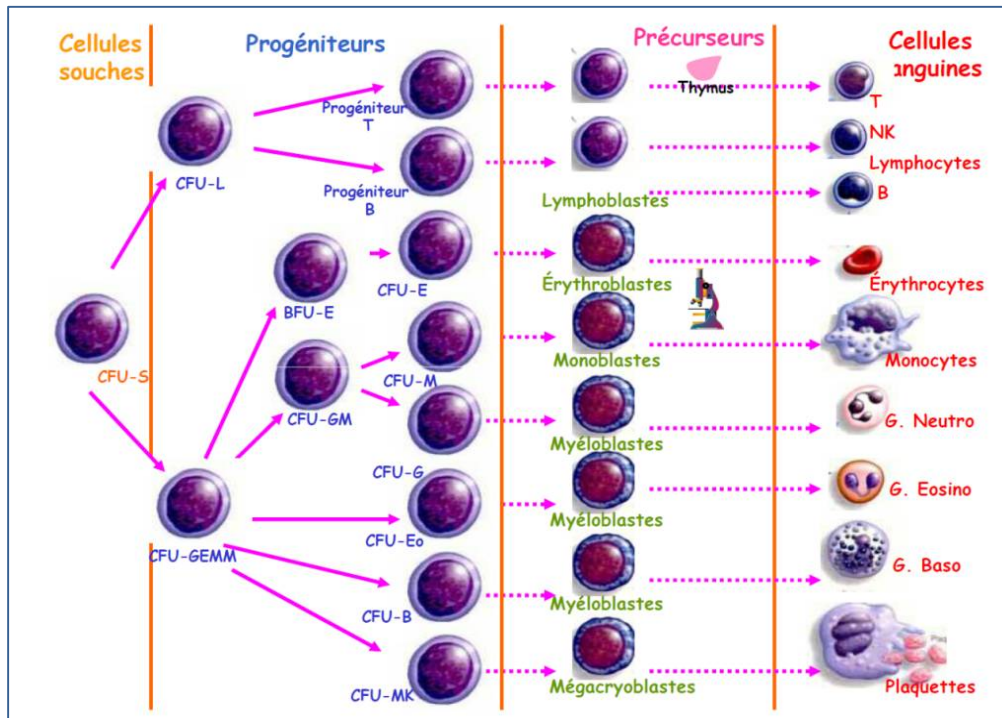


Figure 2: Les différents compartiments et stades de l'hématopoïèse (19).

2.3 Régulation de l'hématopoïèse:

La production médullaire quotidienne atteint $200 \cdot 10^9$ érythrocytes, $100 \cdot 10^9$ plaquettes et $50 \cdot 10^9$ polynucléaires neutrophiles. Elle est très finement régulée pour permettre une adaptation de chaque lignée en fonction de ses besoins propres. Cette régulation très complexe fait intervenir principalement des facteurs intrinsèques (facteurs de transcription épigénétiques propres à la cellule) et des facteurs extrinsèques (interactions entre les CSH et le micro-environnement des niches médullaires). On distingue des interactions directes

cellules-cellules via des molécules d'adhérence (intégrine/cadhérine) et des interactions indirectes (cytokines, facteurs environnementaux, éléments de la MEC...) (20) et (21).

Cette régulation dépend essentiellement de facteurs de croissance et de l'existence d'un micro-environnement médullaire (matrice extracellulaire et cellules stromales : fibroblastes, cellules endothéliales, adipocytes). Plusieurs facteurs de croissance sont impliqués dans la régulation de toute l'hématopoïèse, en agissant principalement au niveau des progéniteurs primitifs, comme l'IL1 (interleukine 1), l'IL6 (interleukine 6) et le SCF (stem cell factor). D'autres sont plutôt spécifiques à une lignée, en agissant sur des progéniteurs plus tardifs, comme l'érythropoïétine(EPO), la thrombopoïétine (TPO) pour la lignée mégacaryocytaire , le M-CSF (myeloid-colony stimulating factor) et le G-CSF (granulocyte-colony stimulating factor). Cette régulation spécifique est importante étant donné la différence de durée de vie et la diversité de fonctions des cellules sanguines. Le rôle de ces cytokines et de l'environnement de la cellule dans son engagement de différenciation n'est pas encore bien élucidé. Ces signaux pourraient être déterminants dans l'engagement en différenciation de la cellule ou autoriseraient uniquement la survie, la prolifération et la différenciation de la cellule, en offrant un environnement permissif et sélectif, n'ayant pas ainsi de responsabilité dans le destin et l'avenir de la cellule (renouvellement versus détermination). Cette décision est probablement dictée par des facteurs de transcription, dont les mécanismes de contrôle sont loin d'être totalement connus. L'engagement d'une cellule pluripotente en lignée spécifique est le résultat de l'activité de plusieurs facteurs de transcription (protéines régulatrices), qui confèrent le phénotype spécifique de la cellule.

L'activité de certains facteurs de transcription est plutôt associée à la différenciation d'une lignée, comme GATA1 (différenciation terminale des érythrocytes et des mégacaryocytes) et SPI1/PU1 (essentiel pour le développement des granulocytes, des lymphocytes B et T et des macrophages), tandis que l'activité d'autres facteurs est plutôt requise pour la formation ou les fonctions de la CSH, comme par exemple MLL, RUNX1, ETV6, TAL1 et LMO5. Malgré cette possible distinction dans le niveau d'action de ces facteurs, ceci n'exclut pas la possible intervention de ces protéines dans d'autres stades de l'hématopoïèse (figure 3). Les gènes MLL, RUNX1, ETV6, TAL1 et LMO2 sont fréquemment impliqués dans des translocations chromosomiques associées à des néoplasies hématologiques, essentiellement des leucémies aiguës.

La caractérisation moléculaire des translocations chromosomiques détectées dans les cellules leucémiques des patients a permis l'identification de plusieurs gènes impliqués dans la régulation de l'hématopoïèse normale et la leucémogénèse. (22)

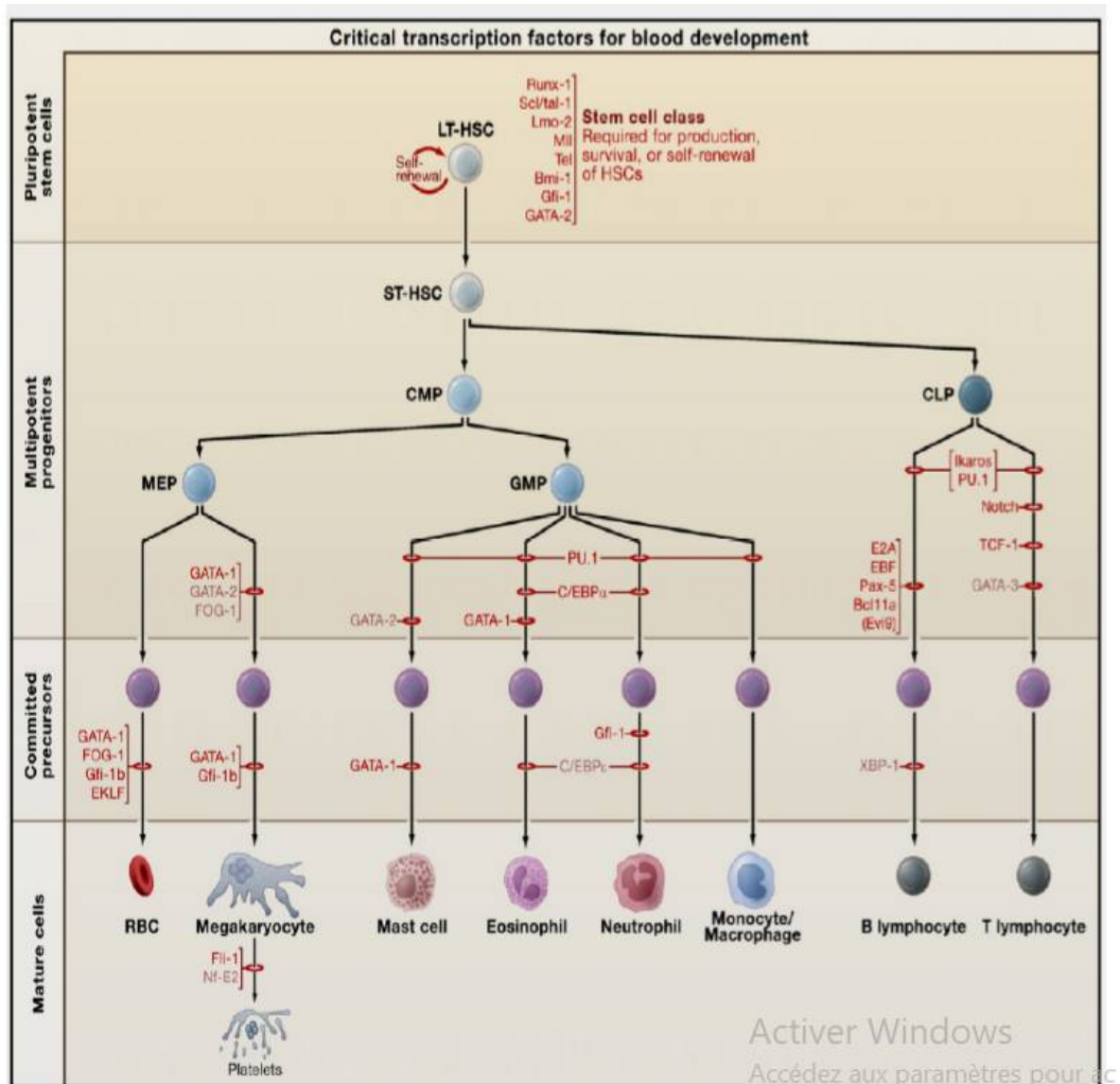


Figure 3: Modèle hiérarchique de l'hématopoïèse et sa régulation par les facteurs de transcription.

La figure montre le stade de blocage de l'hématopoïèse en absence du facteur de transcription noté. (23)

3. NOTION DU CANCER:

3.1 Définition du cancer:

Un cancer est une perturbation profonde et complexe du fonctionnement de certaines cellules de l'organisme.

Normalement, nos cellules se divisent uniquement pour assurer la croissance et l'homéostasie de l'organisme.

A l'intérieur de chaque cellule, plusieurs gènes (matériel génétique transmis par nos parents) surveillent étroitement ce processus. Pourtant, il arrive que des anomalies s'accumulent dans la cellule jusqu'à lui faire perdre le contrôle de ses multiplications. Ces anomalies peuvent être causées notamment par des substances chimiques ou des rayonnements cancérigènes capables d'endommager les gènes.

Une accumulation de dégâts atteignant des gènes bien particuliers est donc nécessaire, ce qui prend d'habitude un temps considérable, ce qui l'explique de l'augmentation d'incidence des cancers avec l'âge.

Au départ de la première cellule qui se divise exagérément, une série de cellules excédentaires sont produites qui, à leur tour, se multiplient sans contrôle. (24)

Cette perte de contrôle accidentelle de la régulation des cellules aboutit à leur prolifération anarchique pouvant atteindre d'autres organes (métastase) (25).

3.2 Les propriétés des cellules cancéreuses et l'oncogenèse:

Les cellules cancéreuses sont caractérisées par un défaut dans les circuits qui gouvernent la prolifération normale et l'homéostasie. Des changements génétiques successifs confèrent des avantages de croissance convertissant une cellule normale en cellule cancéreuse. L'altération de différentes voies est nécessaire pour surmonter les mécanismes de défenses anti-tumorales (apoptose, immunité anti tumorale...). Bien que la tumorigenèse nécessite le passage de plusieurs étapes limitantes, l'acquisition de ces différentes propriétés par la mutation d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeurs peut se faire à différents moments lors de la progression tumorigénique (26).

3.3 L'oncogenèse et ses mécanismes fondamentaux:

On appelle oncogenèse le mécanisme de transformation d'une cellule normale en cellule tumorale. Elle est liée à la survenue de multiples événements génomiques permettant aux cellules cancéreuses d'acquérir de nouvelles propriétés, parmi lesquelles une capacité de survie et de prolifération, en dehors de tous signaux de contrôle. (27)

Chaque tumeur présente des altérations oncogéniques caractéristiques, qui vont définir autant de cibles potentielles pour l'activité de molécules nouvelles.

Les différentes observations menées ces vingt dernières années sur les tumeurs montrent des propriétés communes à toutes les cellules tumorales qui les différencient des cellules saines. Une cellule saine reçoit continuellement des signaux provenant de cellules voisines ou de molécules diffusibles comme les facteurs de croissance ou les hormones. Ces différents signaux sont reçus par la cellule et vont modifier son comportement en fonction des besoins de l'organisme (phénomènes de prolifération, état de quiescence, différenciation ou apoptose).

Les cellules cancéreuses se différencient des cellules normales dans la mesure où elles deviennent insensibles à ces signaux extérieurs et vont présenter un comportement autonome et indépendant. Elles vont acquérir de nouvelles fonctionnalités permettant de proliférer indéfiniment et d'envahir les tissus à distance de façon incontrôlables et anarchique.

Dix mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse ont été répertoriés par Hanahan et Weinberg en 2011 (28) :

- Indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;
- Perte du contrôle du cycle cellulaire ;
- Perte des capacités de mort cellulaire programmée (apoptose) ;
- Acquisition du phénotype d'immortalité des lignées cellulaires ;
- Développement des capacités d'invasion et de métastase ;
- Mise en place d'une angiogenèse spécifique à la tumeur ;
- Dérégulation du métabolisme énergétique de la cellule ;
- Contournement du système immunitaire ;
- Instabilité et mutations du génome ;
- Inflammation.

La défaillance des capacités de réparation de l'ADN sont à corrélées avec ces mécanismes. (29)

L'évasion des mécanismes de surveillance de l'intégrité génomique et de réparation de l'ADN mène à de l'instabilité génomique causant l'accumulation de mutations additionnelles, ce qui permet l'initiation et la progression maligne (30).

Les cellules doivent acquérir plusieurs propriétés avant d'être transformées, dont un blocage de la différenciation, une dérégulation des mécanismes de contrôle du cycle cellulaire permettant une prolifération cellulaire autonome, un potentiel réplcatif infini associé avec un contournement des mécanismes de sénescence et une résistance à l'apoptose. De plus, une évacion des mécanismes de surveillance de l'intégrité génomique et de réparation de l'ADN cause de l'instabilité génomique et l'acquisition de mutations additionnelles.

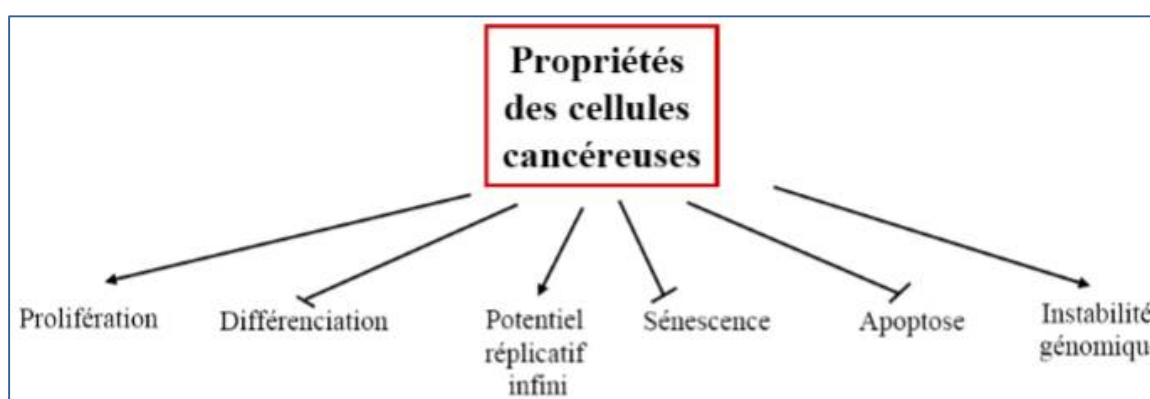


Figure 4: Propriétés des cellules cancéreuses. (31)

Dans le cas particulier des leucémies, l'origine du cancer se situe dans certaines cellules de la moelle osseuse, par exemple celles chargées de produire les globules blancs. Initialement, l'excédent de globules blancs anormaux se cantonne à la moelle osseuse. Avec le temps, ces cellules parviennent dans le courant circulatoire et atteignent d'autres organes. Certains tissus peuvent être envahis par ces cellules anormales. On le remarque notamment à une augmentation de volume des ganglions lymphatiques et/ou de la rate. (32)

4. LES HÉMOPATHIES MALIGNES :

4.1 Définition:

Les hémopathies malignes regroupent l'ensemble des cancers du sang et des organes lymphoïdes. Elles résultent d'une prolifération des cellules sanguines matures (responsables d'hémopathies chroniques d'évolution lente) ou immatures (entraînant les hémopathies aiguës d'évolution rapide) mais qui, dans tous les cas, échappent à la régulation normale (33).

4.2 Classification des hémopathies malignes (Tableau □): (34)

Tableau II: Classification OMS (2016) des tumeurs des tissus hématopoïétique et lymphoïde :

1	Syndromes myéloprolifératifs : leucémie myéloïde chronique, polyglobulie primitive de Vaquez, splénomégalie myéloïde chronique ou myélofibrose primitive, thrombocyémie essentielle, mastocytoses
2	Maladies myéloïdes ou lymphoïdes avec hyperéosinophilie et anomalies moléculaires de gènes récepteurs de facteurs de croissance
3	Syndromes myélodysplasiques : plusieurs catégories selon le nombre de cytopénies sanguines, les anomalies morphologiques des lignées myéloïdes, le pourcentage de blastes et la nature des anomalies cytogénétiques
4	Syndromes myélodysplasiques/myéloprolifératifs : leucémie myélomonocytaire chronique et diverses maladies ne pouvant être classées ni dans la catégorie 1 ni dans la catégorie 3
5	Leucémies aiguës myéloïdes (et tumeurs apparentées) : plusieurs types, selon la nature d'anomalies cytogénétiques (récurrentes ou non), l'existence d'un syndrome myélodysplasique ou d'une chimiothérapie préalable, l'existence d'une myélofibrose
6	Leucémies aiguës lymphoblastiques B ou T
7	Leucémies aiguës avec ambiguïté de lignée
8	Leucémies aiguës de cellules dendritiques plasmocytoïdes
9	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype B : leucémie lymphoïde chronique, lymphomes non hodgkiniens de faible grade (folliculaire, zone marginale, zone manteau) et de haut grade (lymphomes diffus à grandes cellules) de malignité, lymphome de Burkitt, myélome multiple, maladie de Waldenström, etc.
10	Hémopathies lymphoïdes malignes de phénotype T : lymphomes T périphériques, mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary, lymphomes T à grandes cellules, etc.
11	Lymphome de Hodgkin
12	Tumeurs des cellules histiocytaires et dendritiques : histiocytoses langerhansiennes, etc.
13	Maladies lymphoprolifératives après transplantation d'organe

5. LES LEUCÉMIES :

5.1 Généralités:

Les leucémies sont un groupe de cancers du sang qui commencent généralement dans la moelle osseuse et entraînent un nombre élevé de cellules sanguines anormales. Ces cellules sanguines ne sont pas complètement développées et sont appelées blastes ou cellules leucémiques. (35)

Il existe de nombreux types différents de leucémies. Elles sont d'abord classées selon le type de cellule souche du sang à partir duquel elles se développent. La leucémie lymphoïde (aussi appelée leucémie lymphoblastique) prend naissance dans les cellules souches lymphoïdes anormales. La leucémie myéloïde (aussi appelée leucémie myéloblastique) provient des cellules souches myéloïdes anormales.

Ils sont classées aussi selon leur critères morphologiques, l'expression de marqueurs membranaires, et pour les leucémies lymphoïdes, l'étude des réarrangements des gènes du récepteur T ou d'immunoglobulines qui permettent de caractériser le stade de différenciation des cellules leucémiques (36).

Les types de leucémies sont ensuite subdivisés en fonction de la rapidité à laquelle la maladie se développe et évolue. La leucémie aiguë débute de manière soudaine et se développe en quelques jours ou quelques semaines. La leucémie chronique se développe lentement au fil des mois ou même des années.

Les 4 types principaux de leucémies sont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Chez l'adulte, les leucémies les plus courantes sont la LLC et la LAM. Il y a de nombreux sous-types différents de leucémies. (37)

5.2 Leucémie aigüe:

5.2.1 Définition:

Les Leucémies Aiguës (LA) constituent un ensemble d'hémopathies malignes caractérisées par l'expansion clonale dans la moelle osseuse de précurseurs des cellules sanguines bloqués à un stade précoce de leur différenciation, les blastes (cellules sanguines immatures). On distingue deux grands types : les Leucémies Aiguës Myéloïdes (LAM), dont la fréquence augmente avec l'âge (médiane autour de 65 ans) et les Leucémies Aiguës Lymphoblastiques (LAL), surtout observées chez l'enfant (38).

5.2.2 Epidémiologie et étiologies (tableau III): (39)

Tableau III: Caractéristiques épidémiologiques et étiologiques des Leucémies aiguës :

	Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM)	Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL)
Épidémiologie	Les LAM représentent environ 80% des LA de l'adulte. Fréquence augmente avec l'âge (surtout après 40 ans) Elles sont plus fréquentes chez les sujets atteints de trisomie 21.	Les LAL représentent 80% des LA de l'enfant avec un pic de fréquence à l'âge de 4 ans.
Étiologies et facteurs de risque	-De novo (sans facteur favorisant particulier). -Secondaires : + Exposition au benzène + Chimiothérapies: agents alkylants, nitroso-urées, anthracyclines, inhibiteurs de topo-isomérase + Radiations ionisantes, dont la radiothérapie. -Complication évolutive d'une hémopathie : +Syndromes myéloprolifératifs chroniques = néoplasies myéloprolifératives +Syndromes myélodysplasiques +Anémie de Fanconi -+Dyskératose congénitale -+Hémoglobinurie paroxystique nocturne.	Il existe peu de facteurs favorisants connus : -Trisomie 21 -Formes liées à HTLV-1 -Infection par EBV (pour certaines LAL de Burkitt).

5.2.3 Diagnostic :

Clinique :

Insuffisance médullaire : syndrome anémique, hémorragies, syndrome infectieux.

Syndrome tumoral :

- adénopathies, splénomégalie, hépatomégalie ;
- méningite ou névrite blastique ;
- Plutôt dans les LAM : gingivite hypertrophique, leucostase pulmonaire ou encéphalique, plutôt dans les LAL : atteinte gonadique.

Examens complémentaires :

- NFS avec frottis sanguin : cytopénie(s) + blastose (myéloblastes ou lymphoblastes).
- Myélogramme :
- Diagnostic positif : blastose ≥ 20 % (OMS)
- -Cytochimie : myéloblastes (myéloperoxydase+, corps d'Auer+), lymphoblastes (myéloperoxydase-, corps d'Auer-)
- Immunophénotypage : systématique pour précision du type ;
- Caryotype, cytogénétique et biologie moléculaire : intérêt pronostique et thérapeutique. (40)

5.2.4 Classification des leucémies aiguës :

5.2.4.1 Leucémies aiguës myéloïdes :

❖ Classification FAB :

Sur le plan morphologique, il reste habituel d'utiliser l'ancienne classification franco-américano-britannique (FAB), qui définit huit types de LAM selon le type de blastes prédominants et le degré de différenciation :

- LAM 0 : LA myéloblastique non différenciée ;
- LAM 1 : LA myéloblastique sans maturation ;
- LAM 2 : LA myéloblastique avec maturation ;
- LAM 3 : LA « à promyélocytes » ;
- LAM 4 : LA myélomonocytaire ;
- LAM 5 : LA monoblastique ;
- LAM 6 : érythroleucémie ;
- LAM 7 : LA mégacaryocytaire. (41)

❖ Classification OMS, 2016

La classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2016 regroupe des éléments cliniques, morphologiques, cytogénétiques et moléculaires, et classe les LAM en quatre catégories :

- LAM avec anomalies cytogénétiques récurrentes (30 % des LAM), associées pour la plupart à un bon pronostic : cette catégorie inclut la LA promyélocytaire avec t (15 ; 17), la LA myéloblastique avec t(8 ; 21), la LA myélomonocytaire avec inversion du chromosome 16 et la LA monoblastique avec anomalie du gène MLL ; cette dernière est de mauvais pronostic.

- LAM avec dysplasie multilignée (10 à 15 % des LAM) : les cellules myéloïdes en dehors des blastes sont morphologiquement anormales ; le pronostic est péjoratif.

- LAM secondaires à une chimiothérapie (10 à 15 % des LAM) : le pronostic est mauvais pour une partie d'entre elles.

- autres types de LAM (40 à 50 % des LAM), qu'on ne peut pas inclure dans les trois premières catégories et qu'on classe suivant la formulation du groupe FAB. (42)

5.2.4.2 Leucémies aiguës lymphoblastiques:

La classification morphologique FAB est sans pertinence. En utilisant la cytométrie de flux, on réalise une classification immunologique : les LAL de type B représentent plus de 85 % des cas et les LAL de type T représentent 10 à 15 % des cas. En fonction de l'expression ou non de divers antigènes, il est possible de définir plusieurs stades B et plusieurs stades T.

La classification OMS sépare les LAL B et les LAL T, et propose un classement des LAL B en fonction des anomalies cytogénétiques associées (lesquelles ont un fort impact pronostique).

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires sont également indispensables à rechercher sur le plan pronostic et thérapeutique, par exemple, LAL avec chromosome de Philadelphie (9 ; 22)

5.3 Leucémie chronique :

5.3.1 Définition:

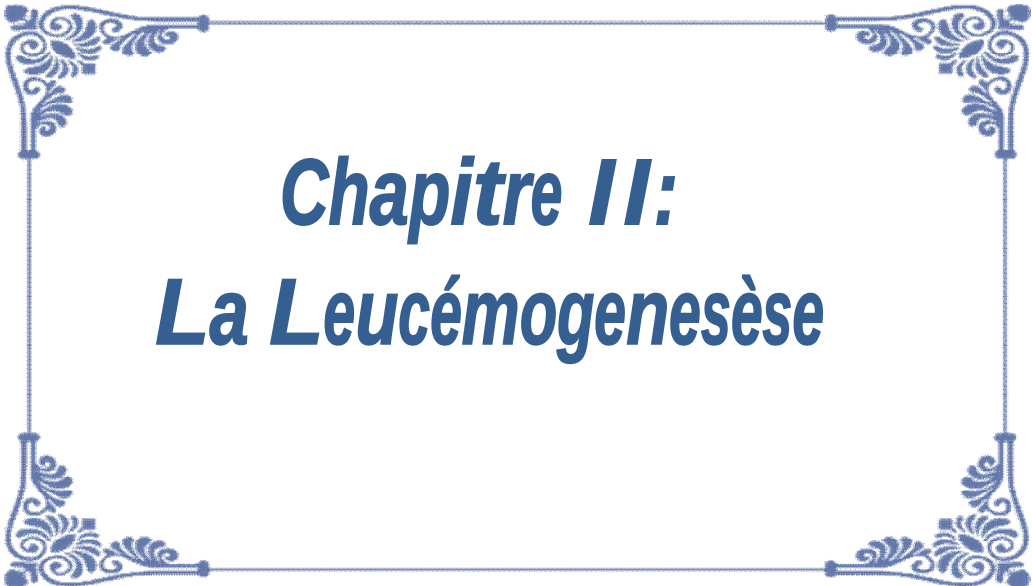
On parle de leucémie chronique lorsque toutes les cellules parviennent encore à un relatif degré de maturité. Ce processus se déroule plus lentement et, par conséquent, les symptômes apparaissent plus tardivement, On distingue ainsi des leucémies lymphoïdes et des leucémies myéloïdes (43).

5.3.2 Leucémie myéloïde chronique(LMC) :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est un syndrome myéloprolifératif et Maladie clonale des cellules souches hématopoïétiques avec Augmentation de la prolifération des cellules myéloïdes ayant pleine capacité de différenciation (44), prédominante chez le sexe masculin avec un âge médian de 60 ans au diagnostic. Caractérisé par une anomalie oncogénique toujours présente, la translocation chromosomique t (9 ; 22) et/ou son équivalent moléculaire le gène de fusion BCR-ABL. La LMC se traduit sur l'hémogramme par une hyperleucocytose à polynucléaires principalement neutrophiles et par une myélémie équilibrée, souvent associées à une basophilie, une hyperplaquettose modérée et sur le plan clinique par une splénomégalie inconstante. Comme dans tous les syndromes myéloprolifératifs, il n'y a pas de blocage de maturation lors de la phase chronique (45).

5.3.3 Leucémie lymphoïde chronique (LLC) :

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une prolifération lymphoïde monoclonale, responsable de l'infiltration médullaire, sanguine et ganglionnaire par des lymphocytes de petite taille à chromatine mûre et dense et de phénotype B. C'est la plus fréquente des leucémies de l'adulte et elle appartient à la famille des syndromes lymphoprolifératifs chroniques. Elle ne se rencontre pas chez l'enfant ; la médiane d'âge au diagnostic est de 72 ans. Sa découverte est le plus souvent fortuite lors d'un bilan sanguin. Son diagnostic est simple et repose sur deux critères : une lymphocytose sanguine persistante, avec un taux de lymphocytes B supérieur à $5 \times 10^9/L$ et la caractérisation immunophénotypique des lymphocytes sanguins (expression des marqueurs CD5 et CD23 notamment). La LLC est une maladie d'évolution très variable. Environ un tiers des patients n'auront jamais besoin de traitement et pourront vivre normalement avec leur maladie. Les autres devront être traités après un délai plus ou moins long, mais le traitement ne permettra pas d'obtenir une guérison définitive. Néanmoins, de grands progrès thérapeutiques, notamment des thérapies ciblées très récemment, sont en train de transformer le pronostic de la maladie et permettent, en outre, de traiter des patients âgés avec des comorbidités (46).



Chapitre II: La Leucémogenesèse

1. DÉFINITION DE LA LEUCÉMOGENÈSE :

Ensemble des mécanismes responsables de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique. (47)

La leucémogénèse est un processus multiétapes issu d'une accumulation d'altérations génétiques et/ou épigénétiques dans des cellules hématopoïétiques, responsables de la transformation leucémique (48).

2. GÉNÉRALITÉS SUR L'HÉMATOPOÏÈSE LEUCÉMIQUE :

L'hématopoïèse leucémique conserve des caractéristiques proches de l'hématopoïèse normale. Le clone leucémique est organisé selon un système hiérarchique réparti en trois compartiments bien distincts (Figure 5) :

- *Les cellules souches leucémiques* au phénotype immature, majoritairement quiescentes mais capables d'auto-renouvellement ou de s'engager dans un processus de différenciation (49). La cellule souche leucémique (CSL) est la cellule qui initie le clone leucémique suite à sa prolifération continue et anarchique. L'autorenouvellement et le blocage de différenciation sont des propriétés de la CSL (50).
- *Les progéniteurs leucémiques* ayant perdu les propriétés d'auto-renouvellement mais hautement proliférants.
- *Les cellules leucémiques, ou blastes*, bloquées à un stade de différenciation.

Pour être transformée, la cellule hématopoïétique normale doit acquérir (ou conserver) des propriétés d'autorenouvellement, de réponse modifiée aux signaux prolifératifs et antiprolifératifs, une résistance admis que la transformation tumorale est un processus pathologique multiétapes qui résulte de l'accumulation d'anomalies génétiques, le plus souvent acquises. Schématiquement, la transformation d'un progéniteur hématopoïétique nécessite la coopération d'au moins deux événements, l'un bloquant la différenciation, l'autre stimulant la survie cellulaire et la prolifération leucémique (51).

Les leucémies sont associées à une inhibition de l'hématopoïèse normale, conduisant à un état d'insuffisance médullaire majeure responsable des complications sévères et létales de cette maladie. Les leucémies sont divisées en deux groupes : les leucémies chroniques et les leucémies aiguës. Les leucémies chroniques sont caractérisées par une production excessive et persistante de cellules sanguines dans la moelle. Les leucémies aiguës sont caractérisées par une production excessive et incontrôlée dans la moelle de cellules immatures, dites blastiques, bloquées à un stade de leur différenciation. (52)

Différents gènes impliqués dans l'autorenouvellement ou la différenciation des cellules souches hématopoïétiques sont dérégulés dans les leucémies, comme les gènes HOX, la voie WNT/ β CATENINE et l'axe PTEN/AKT/FOXO affectant les propriétés d'autorenouvellement, ou les gènes SPI1/PU1 et CEBPA associés à la différenciation myéloïde. L'origine de la CSL est encore discutée. La cellule souche hématopoïétique normale (CSH) pourrait être la cellule ciblée par la transformation. Les caractéristiques communes de la CSH et de la CSL, la capacité d'autorenouvellement illimitée, le niveau d'expression de la télomérase, l'immaturité des cellules leucémiques capables de reproduire la leucémie chez

des souris SCID (CD34+CD38-) ainsi que la longue durée de vie de la CSH, permettant l'accumulation des mutations génétiques requises pour la transformation, explique la considération de la CSH comme une origine potentielle de la CSL. Par ailleurs, la transfection de quelques oncogènes, comme les gènes de fusion MLL-ENL,⁷ MLL-GAS7 ⁸et MLL-AF9,⁹ dérivant respectivement des translocations t(11;19)(q23;p13.3), t(11;17)(q23;p13) et t(9;11)(p22;q23), a été capable de restaurer les propriétés d'autorenouvellement dans des progéniteurs n'ayant pas ce potentiel. La transplantation de ces cellules transfectées chez des souris a pu induire des leucémies. Il est donc possible que la CSL prenne origine dans des cellules plus matures que les CSH, qui ont acquis un potentiel d'autorenouvellement suite à des transformations oncogéniques.

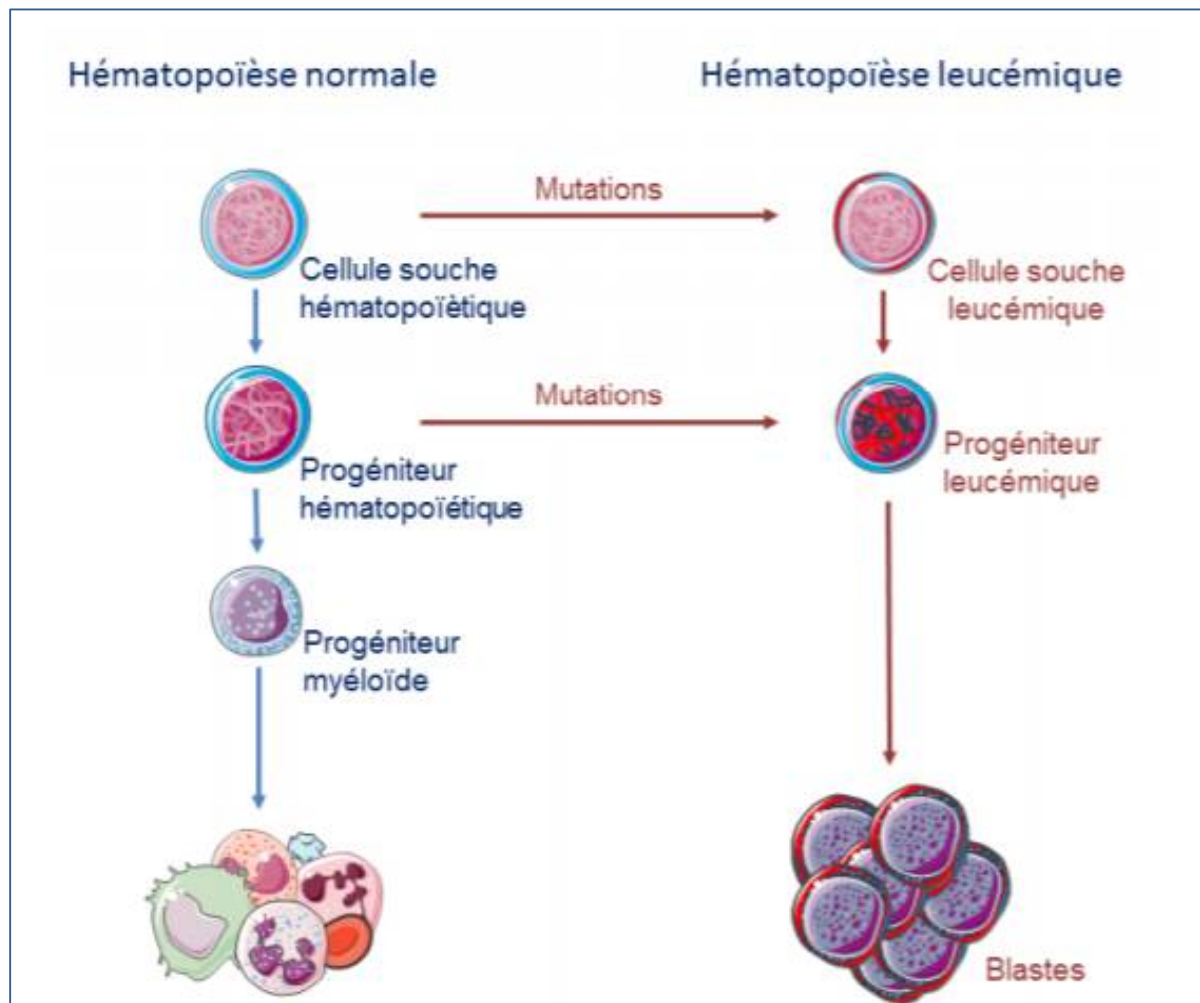


Figure 5: Modèle hiérarchique de l'hématopoïèse leucémique.

La cellule souche leucémique (CSL) dérive de la cellule souche hématopoïétique normale ou du progéniteur hématopoïétique et donne lieu à une hématopoïèse leucémique selon le même modèle que l'hématopoïèse normale (Rosen, 2009). (53)

3. LES ONCOGÈNES :

Les oncogènes ont été classiquement définis comme des gènes, à caractère dominant, qui, lorsqu'ils sont exprimés de façon dérégulée ou lorsque leur structure est altérée, contribuent au phénotype transformé d'une cellule.

Ils sont une catégorie de gènes dont l'expression favorise la survenue de cancers. Ce sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines, protéines stimulant la division cellulaire ou inhibant la mort cellulaire programmée (apoptose), ce qui déclenche une prolifération désordonnée des cellules. (54)

Actuellement, plus de 100 oncogènes ont été décrits dans les hémopathies malignes humaines. Ces gènes codent pour des protéines de fonctions très diverses. Un grand nombre d'entre elles sont des facteurs de transcription, des activateurs ou des répresseurs transcriptionnels, mais aussi des protéines impliquées dans le remodelage de la chromatine. D'autres jouent un rôle dans la prolifération et la survie cellulaire comme la protéine anti-apoptotique BCL-2, les récepteurs de facteurs de croissance, les effecteurs intracellulaires de la transmission du signal comme les protéines de la famille Ras et des tyrosines kinases intracellulaires. (55)

3.1 Oncogènes et leucémie humaines :

3.1.1 Généralités:

La leucémogenèse est un processus multi-étapes impliquant des mutations successives de gènes de type oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur aboutissant à un phénotype leucémique. La majorité d'oncogènes n'est pas

capable à eux seuls de transformer un progéniteur hématopoïétique .Les anomalies provoquées contrôlent l'équilibre entre la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose. (56)

3.1.2 Les remaniements chromosomiques:

L'introduction en cytogénétique des techniques de bandes chromosomiques au début des années 1970 permit d'identifier précisément chaque chromosome et de caractériser des remaniements chromosomiques présents dans les cellules leucémiques. 35 % des cellules leucémiques humaines ont un caryotype normal, alors que 65 % présentent un remaniement chromosomique le plus souvent unique. Les anomalies les plus fréquentes sont principalement des inversions intrachromosomiques ou des translocations qui résultent de l'échange réciproque de matériel génétique entre deux chromosomes (Figure 6).

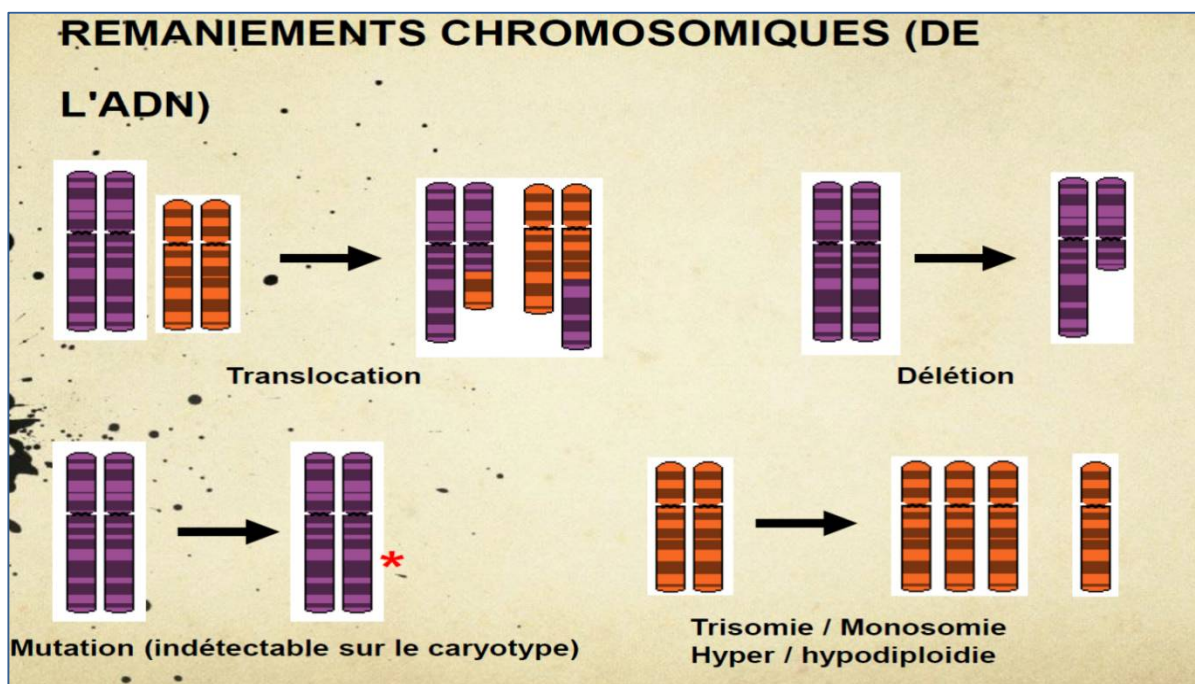


Figure 6: les principaux remaniements chromosomiques. (57)

Ces altérations sont acquises et présentes dans toutes les cellules leucémiques d'un même patient, ce qui témoigne de l'origine clonale de la leucémie. Leur caractère souvent récurrent, voire leur association systématique à certains types d'hémopathies suggéraient qu'elles pouvaient être l'événement causal du processus de transformation. Il semblait donc possible que des oncogènes connus ou à découvrir étaient localisés à proximité des points de cassure chromosomique. La plupart des inversions et des translocations récurrentes ont été caractérisées au niveau moléculaire et ces études ont permis la découverte de nouveaux oncogènes. (58)

Les principaux remaniements chromosomiques conduisant à l'expression de protéines oncogéniques dans les leucémies sont présentés dans le (Tableau IV et V).

Ces réarrangements (translocations) peuvent conduire soit à la surexpression de protéines oncogénique, à la production de protéines de fusion ou à d'autres conséquences moléculaires (figure 7).

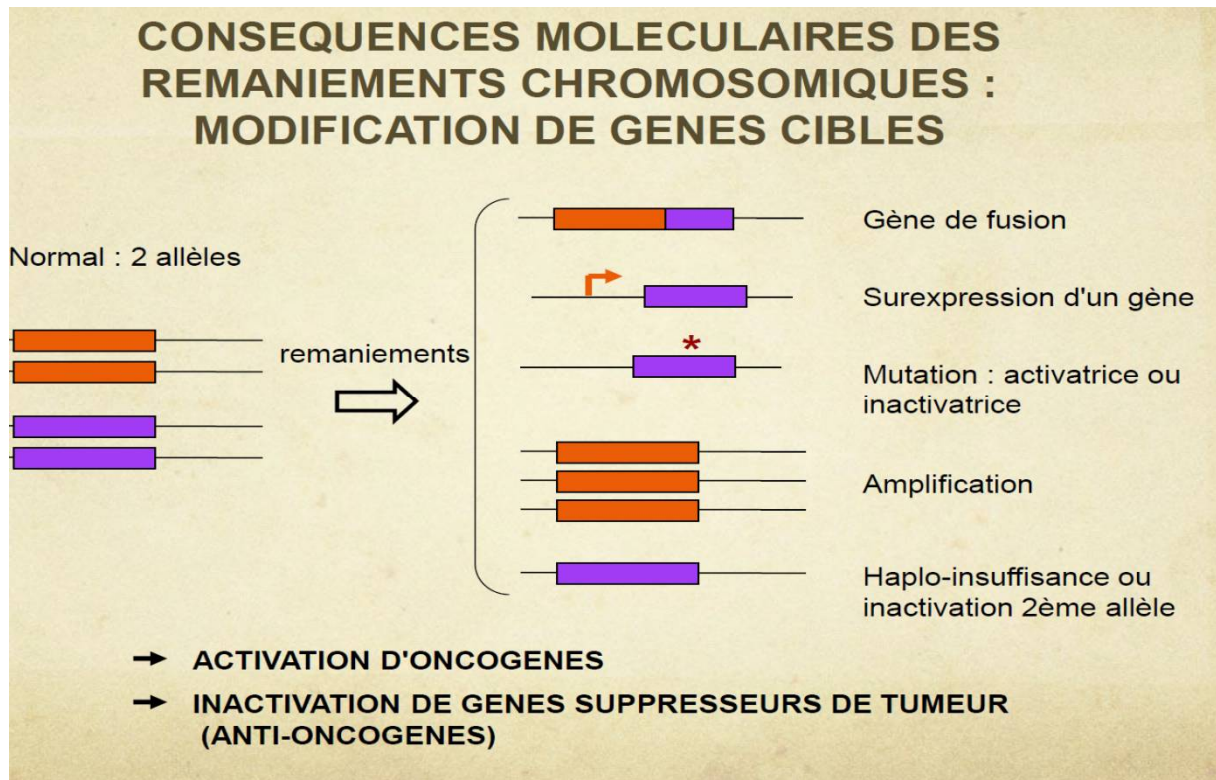


Figure 7: Conséquences moléculaires des remaniements chromosomiques (modification des gènes cibles). (59)

D'une façon générale, les leucémies aiguës de novo s'accompagnent d'un blocage de différenciation et sont associées à des réarrangements chromosomiques impliquant des facteurs qui règlent l'activité transcriptionnelle. Deux types de gènes sont très souvent impliqués: des facteurs de transcription qui jouent un rôle majeur dans l'hématopoïèse normale et des gènes à homéodomaine ou des gènes qui règlent l'expression de gènes homéotiques. Ces oncogènes peuvent bloquer la différenciation par plusieurs mécanismes: mutation de type perte de fonction, effet dominant négatif sur la copie résiduelle ou sur des facteurs transcriptionnels hétérologues, recrutement de complexes co-activateurs ou co-répresseurs de la transcription.

Les oncogènes qui confèrent aux cellules un avantage de croissance ou de survie sans bloquer la différenciation sont plus généralement associés à des leucémies à cellules matures, aux lymphomes, ainsi qu'aux syndromes myéloprolifératifs comme la LMC et la leucémie myélomonocytaire chronique. (60)

Les événements oncogéniques à l'origine des leucémies aiguës chez l'homme ont d'abord été recherchés par l'étude des anomalies de structure chromosomique. Il a été montré la présence de gènes modifiés au niveau des points de cassure chromosomiques. (61)

Ces anomalies cytogénétiques est par conséquence à l'origine des remaniements moléculaires (gènes de fusion, surexpression d'un gène..) aboutissant à l'apparition des oncogènes impliqués dans la leucémogénèse (Figure 8).

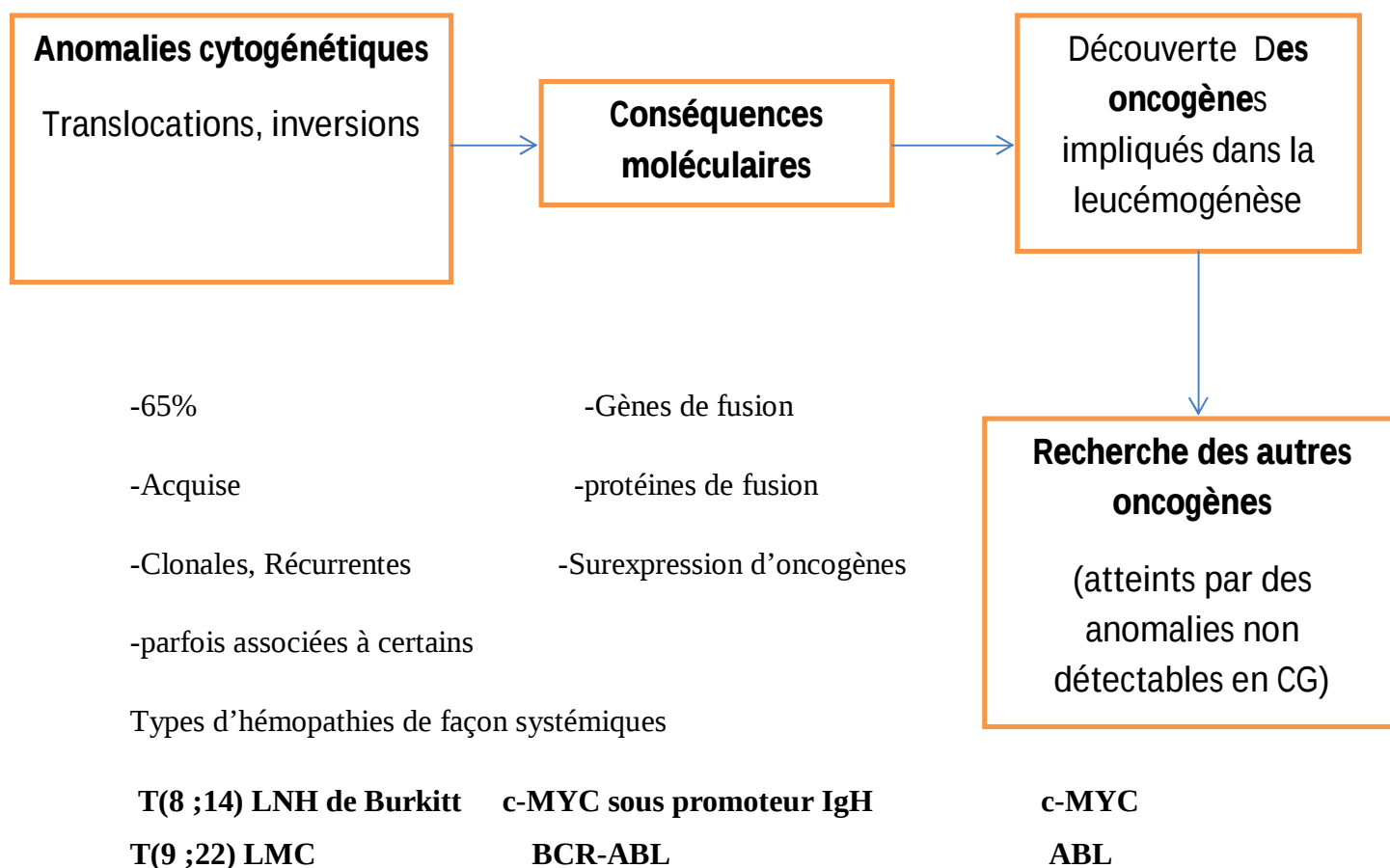


Figure 8: Approche générale de la leucémogénèse. (62)

3.2 Conséquences des réarrangements chromosomiques :

Deux types de conséquence peuvent être observés :

- L'activation transcriptionnelle d'un gène observée principalement dans les proliférations de type lymphoïde, qui aboutit à la surexpression ou à l'expression ectopique d'un gène souvent normal.
- La création d'un gène chimérique, par recombinaison entre deux gènes, qui entraîne l'expression d'une protéine de fusion.

Il est maintenant admis de distinguer les translocations ou autres remaniements chromosomiques associées aux processus oncogénique selon leur conséquence physiopathologique (ci-dessus) .

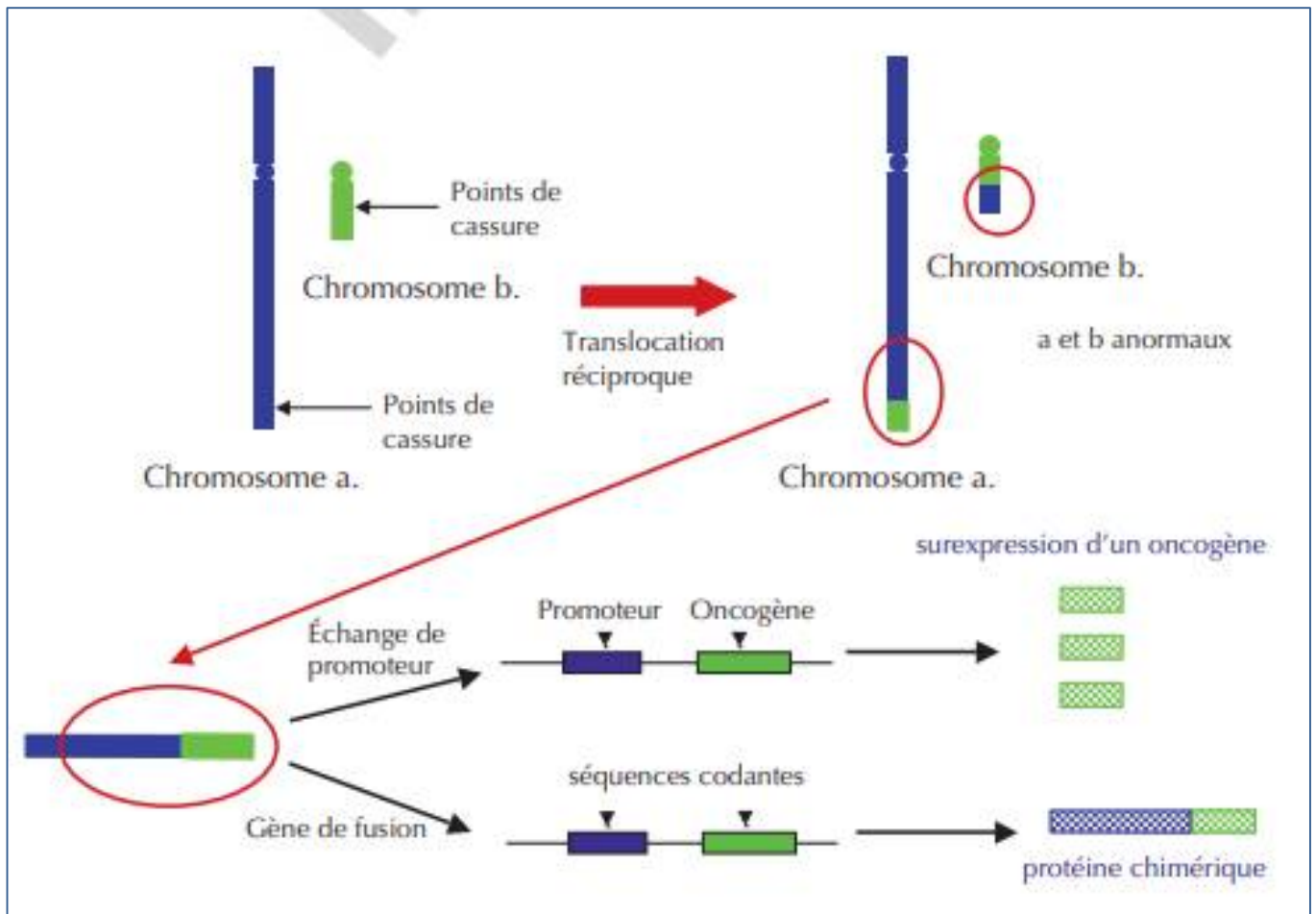


Figure 9: Les translocations et leurs conséquences physiopathologiques, formation d'un gène de fusion ou surexpression d'un oncogène. (63)

Chronologiquement, le premier exemple de gène de fusion est la fusion BCR-ABL1 qui résulte de la translocation t(9;22)(q34;q11) [responsable du chromosome Philadelphie].

Elle est associée aux leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et à certaines LA lymphoblastiques (LAL) de type B. La protéine BCR-ABL1 possède une activité tyrosine-kinase constitutive qui est la cible d'une série d'inhibiteurs développés récemment. Ces nouvelles molécules ont permis une nette avancée dans le traitement des LMC.

Depuis, d'autres approches expérimentales utilisant des puces à oligonucléotides et maintenant le reséquençage systématique du génome malin ont permis d'identifier de nombreux gènes mutés dans les tumeurs. Il reste à déterminer le rôle exact de chaque anomalie dans le processus de transformation. (64)

Les réarrangements peuvent conduire soit à la surexpression de protéines oncogéniques (Tableau □,) soit à la production de protéines de fusion (Tableau □). On peut remarquer la fréquence des réarrangements conduisant à l'expression dérégulée de gènes de structure normale dans les LAL T, alors que la production d'un gène de fusion est l'anomalie la plus fréquente dans les LAL B et les leucémies myéloïdes.

3.2.1 Surexpression ou production d'une protéine de fusion :

3.2.1.1 Expression anormale d'un gène de structure normale :

Les réarrangements des gènes d'immunoglobuline (BCR) et du récepteur T (TCR) qui surviennent physiologiquement au cours du développement lymphoïde B et T et qui font intervenir une cassure double brin sur l'ADN par

les recombinaisons RAG1 et RAG2, prédisposent à la survenue de translocations par recombinaison illégitime. Ces translocations conduisent à l'expression aberrante d'oncogènes cellulaires, par un effet activateur de la transcription (mécanisme proche de la mutagenèse insertionnelle des leucémies expérimentales): l'oncogène est de structure normale mais un de ses deux allèles est sous le contrôle d'éléments activateurs présents dans les régions régulatrices des gènes du BCR ou du TCR. Les oncogènes surexprimés dans les leucémies aiguës lymphoblastiques T (LAL T) codent le plus souvent pour des facteurs de transcription ou pour des protéines associées à des complexes transcriptionnels comme les protéines LYL1, TAL1/SCL, LMO1 et LMO2, HOX11 et HOX11L2 .

Dans les hémopathies lymphoïdes à cellules plus matures, ce sont habituellement des gènes dont les produits règlent le cycle et la survie cellulaire qui sont surexprimés: le gène de la cycline D1 dans les lymphomes du manteau, MYC dans les lymphomes et leucémies de Burkitt et de rares LAL T, le gène antiapoptotique BCL-2 dans les lymphomes folliculaires, alors que les gènes TCL1 et MTCP1 surexprimés dans les leucémies prolymphocytaires T favorisent la survie cellulaire du fait de leur association à la kinase AKT qui règle la survie cellulaire .

Dans les leucémies myéloïdes, le gène EVI1 est surexprimé dans de rares leucémies myéloblastiques aiguës (LAM) à la suite d'inversion inv(3)(q21;q26) ou de translocations t(3;3) (q21;q26). (65)

Tableau IV: Principaux réarrangements chromosomiques responsables de la surexpression d'une protéine oncogénique dans les leucémies humaines. (66)

Surexpression d'une protéine oncogénique				
Anomalie chromosomique	Région régulatrice impliquée	Proto-oncogène impliqué	Fonction	Pathologie
t(8;14)(q24;q32)	<i>IGH</i> en 14q32 : chaîne lourde des Immunoglobulines	C-MYC en 8q24 : facteur de transcription, protéine de type bHLH	Activation du cycle cellulaire et inhibition de la différenciation cellulaire	Lymphome de Burkitt
t(2;8)(p12;q24)	<i>IGL</i> en 2p12 et 22q11 : chaîne légère kappa et lambda des immunoglobulines			
t(8;22)(q24;q11)				
t(4;14)(p16;q32)	<i>IGH</i> en 14q32 : chaîne lourde des immunoglobulines	FGFR3 :récepteur transmembranaire à activité tyrosine-kinase. MMSET : protéine à domaine SET, régulation épigénétique par méthylation des histones	Activation de l'activité tyrosine-kinase Répresseur transcriptionnel	LLC
t(5;14)(q35;q32)	CTIP2 : protéine en doigt de zinc fortement exprimée dans le thymus et les lymphocytes T	HOX11L2 en 5q35 : protéine à homéodomaine, régulateur transcriptionnel	Expression ectopique Différenciation lymphoïde T	LAL-T

(Suite de tableau IV)

Anomalie chromosomique	Région régulatrice impliquée	Proto-oncogène impliqué	Fonction	Pathologie
t(1;14)(p32;q11) t(10;14)(q24;q11) t(7;10)(q34;q24)	TCRa/δ en 14q11.2 : chaîne α/6 du récepteur des cellules T TCRa/δ en 14q11.2 : chaîne α/δ du récepteur des cellules T TCRβ en 7q34 : chaîne du récepteur des cellules	TAL1 en 1p32 : facteur de transcription HOX11 en 10q24 : protéine à homéodomaine, régulateur transcriptionnel	Activation de la prolifération, blocage de la différenciation. <i>Augmentation anormale de la transcription des gènes cibles de HOX11 impliqués dans l'hématopoïèse</i>	LAL-T LAT-T
t(14;14)(q11;q32) inv(14)(q11;q32)	TCRa/6 en 14q11.2 : chaîne α/6 du récepteur des cellules T	TCL1A en 14q32 : co-activateur de la kinase AKT favorisant la survie cellulaire	Activateur de la kinase AKT	Leucémies prolymphocytaires T
t(X;14)(q28;q11)	TCRa/6 en 14q11.2 : chaîne α/6 du récepteur des cellules T	MTCP1 en Xq28 : fonction malconnue, membre de la famille <i>TCL1</i>	Activateur de la kinase AKT	Leucémies prolymphocytaires T
t(7;9)(q34;q34)	TCRβ en 7q34 : chaîne β du récepteur des cellules T	NOTCH1 en 9q34 : récepteur de la famille NOTCH (forme tronquée)	Activation de la transcription Différenciation lymphoïde T ++	LAL-T
t(3;3)(q21;q26) inv(3)(q21;q26)	RPN1 en 3q21 : ribophorine	EVI1 en 3q26 : facteur de transcription, protéine en doigts de zinc	Activation de la prolifération, blocage de la différenciation	LAM

3.2.1.2 Production d'une protéine de fusion :

La formation d'un gène chimérique par fusion de segments de deux gènes distincts secondaire à un remaniement chromosomique (le plus souvent une translocation, mais parfois une délétion ou une inversion) est un phénomène causal classiquement observé dans les hémopathies myéloïdes, et plus rarement décrit dans les proliférations lymphoïdes. Les gènes participant à ces fusions appartiennent généralement aux familles de facteurs transcriptionnels ou de tyrosines kinases qui assurent la transduction du signal. Dans certains cas, la protéine chimérique qui en résulte possède des propriétés particulières par rapport à la protéine normale : il peut s'agir d'une activation constitutive de cette protéine normale, ce qui correspond généralement à l'activation d'un proto-oncogène ou d'un effet dominant-négatif de la protéine chimérique sur la protéine normale. Dans d'autres cas, la protéine chimérique peut intervenir dans des phénomènes de régulation épigénétique de l'expression génique ou dans la régulation de l'apoptose. (67)

❖ Activation constitutive d'un proto-oncogène :

L'exemple le plus classique de ce type de remaniement correspond à la translocation (9;22) (q34;q11) ou ses formes variantes à trois ou quatre chromosomes, responsables de la formation du chromosome Philadelphie. Ce dernier porte la fusion de séquences du gène codant la sérine-thréonine-kinase, BCR (bande 22q11) avec des segments du gène codant la tyrosine-kinase, ABL (bande 9q34). Cette anomalie s'observe dans tous les cas de LMC, dans 20 % des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et dans de rares cas de leucémies aiguës myéloïdes (LAM). La protéine chimérique résultante BCR-ABL, contient

le domaine catalytique d'ABL fusionné à un domaine de BCR provoquant une oligomérisation, et donc une activation constitutionnelle de la protéine chimérique en l'absence de signaux physiologiques d'activation. Cette activité tyrosine-kinase constitutive est responsable du recrutement et de la mise en jeu de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération (voie RAS et JAK-STAT), d'apoptose (voies STAT et PI-3K), de différenciation et d'adhésion cellulaire. D'autres activations constitutives de tyrosine-kinase ont été décrites dans certains syndromes myéloprolifératifs Philadelphie-négatifs, c'est le cas du gène de fusion ETV6-PDGFR résultant de la translocation (5;12) (q33;p13), qui est classiquement retrouvée dans la leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC). (68)

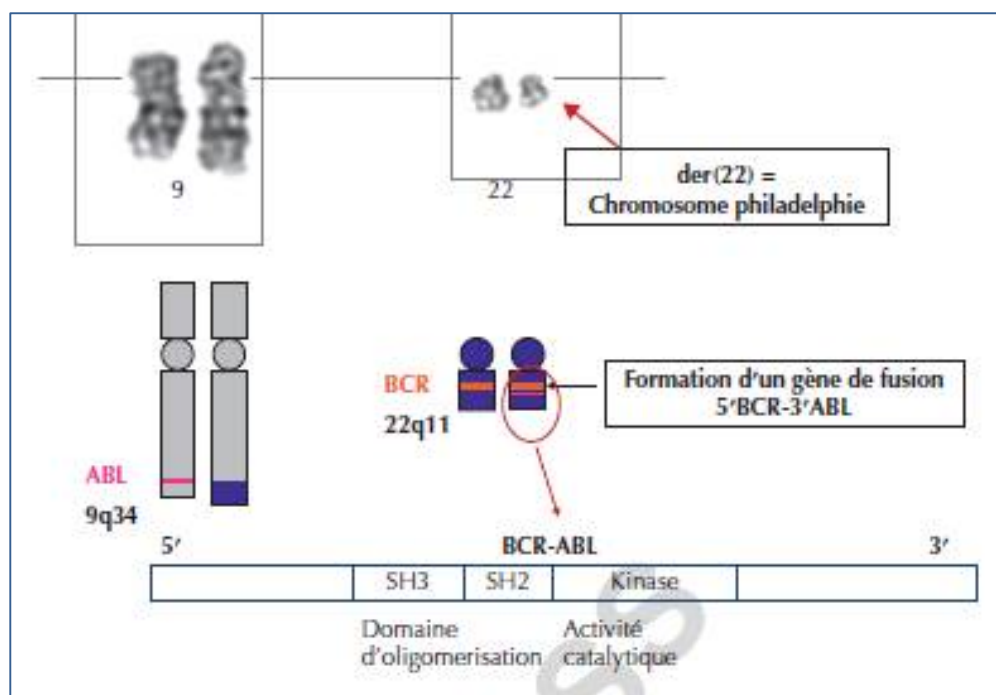


Figure 10: Un exemple de formation d'un gène de fusion, le gène BCR-ABL, porté par le chromosome Philadelphie, dérivé 22 de la translocation (9;22)(q34;q11). (69)

❖ Effet dominant-négatif :

Les translocations peuvent dans certains cas provoquer la formation d'une protéine de fusion ayant une fonction dominante-négative sur une des protéines normales impliquées dans le réarrangement. Ce type de mécanisme a particulièrement été décrit dans les translocations réarrangeant les gènes codant pour le complexe core-binding factor (CBF). Ce complexe nucléaire hétérodimérique, constitué de deux sous-unités, CBF α et CBF β , joue physiologiquement un rôle de facteur transcriptionnel. La sous-unité α possède un domaine de liaison spécifique à l'ADN. La sous-unité β interagit avec CBF α (par l'intermédiaire du domaine Runt de la sous-unité α) et augmente ainsi l'affinité de celle-ci pour l'ADN.

L'un des trois gènes codant pour la sous-unité CBF α chez l'homme est le gène RUNX1 (ou AML1), et qui possède un domaine de liaison à l'ADN et d'interaction avec CBF β pour permettre l'activation transcriptionnelle de nombreux gènes spécifiques des différentes lignées hématopoïétiques (GM-CSF, IL-3, etc). Le gène ETO appartient à un complexe de répression de la transcription .

Le gène de fusion RUNX1-ETO code pour une protéine de répression transcriptionnelle. Ainsi, la protéine chimérique RUNX1-ETO présente une fonction dominante-négative sur RUNX1, entraînant alors l'inhibition de la régulation transcriptionnelle par le complexe CBF de gènes cibles impliqués dans la différenciation des cellules hématopoïétiques.

D'autres partenaires de translocation de RUNX1 ont été décrits, comme EVI1 (ecotropic viral integration site 1) en 3q26, ou MTG16 (myeloid translocation gene 16) situé en 16q24. Quel que soit le partenaire, les protéines chimériques formées présentent une fonction de répression de la transcription et exercent un effet dominant-négatif sur RUNX1. (70)

Tableau V: Principaux réarrangements chromosomiques responsables de la formation d'une protéine de fusion. (71)

Formation d'une protéine de fusion ayant une nouvelle activité					
Mécanisme général	Anomalie chromosomique	Gènes impliqués	Gène de fusion	Protéine de fusion	Pathologie
Activité tyrosine-kinase	t(9;22)(q34;q11)	<i>ABL</i> : proto-oncogène à activité tyrosine-kinase, signalisation cellulaire (croissance et prolifération cellulaire) <i>BCR</i> : sérine-thréonine-kinase, domaine de dimérisation	<i>BCR-ABL</i>	Activation constitutive de l'activité tyrosine-kinase d' <i>ABL</i> par oligomérisation en l'absence de signaux physiologiques d'activation	LMC, LAL pro-B
	t(5;12)(q33;p13)	<i>ETV6</i> : répresseur transcriptionnel de la famille de facteurs de transcription ETS <i>PDGFRp</i> : récepteur p à activité tyrosine-kinase de PDGF	<i>ETV6-PDGFRp</i>	Activation constitutionnelle de l'activité tyrosine-kinase de PDGFR	LMMC
Dominant négatif	t(8;21)(q22;q22)	<i>RUNX1</i> : possède un domaine de liaison à l'ADN et d'interaction avec <i>CBFp</i> pour permettre l'activation transcriptionnelle de nombreux gènes spécifiques des différentes lignées hématopoïétiques (GM-CSF, IL3, etc.) Contrôle de l'hématopoïèse <i>ETO</i> : appartient à un complexe de répression de la transcription	<i>RUNX1-ETO</i>	Inhibition de la régulation transcriptionnelle par le complexe CBF de gènes cibles impliqués dans la différenciation des cellules hématopoïétiques	LAM avec maturation, essentiellement LAM2

Tableau V (suite) :

Formation d'une protéine de fusion ayant une nouvelle activité					
Mécanisme général	Anomalie chromosomique	Gènes impliqués	Gène de fusion	Protéine de fusion	Pathologie
	t(15;17)(q22;q21)	PML : protéine nucléaire, «suppresseur de tumeur» RARa : récepteur à l'acide rétinoïque ; intervient dans la différenciation granulocytaire	PML-RARa	Blocage de l'activité transcriptionnelle de RARa entraînant un blocage de différenciation Inhibition d'une voie suppressive de tumeur	LAM3
	t(16;16)(p13;q22) inv(16)(p13;q22)	MYH11 : permet la formation de filaments qui interfèrent avec la fonction de CBFp CBFp : interagit avec RUNX1 (CBFa) pour augmenter l'affinité de RUNX1 à l'ADN et former un complexe CBF, activateur transcriptionnel de gènes intervenant dans le contrôle de l'hématopoïèse (GM-CSF, IL3, etc.)	CBFp-MYH11	Répression de l'activité de transcription physiologique de RUNX1 (CBFa)	LAM4-Eo
Régulation épigénétique	t(v;11q23)	MLL : régulation de la transcription de gènes homéotiques, notamment les gènes HOX, uniquement exprimés normalement dans les cellules souches hématopoïétiques.	MLL-partenaire	Activation transcriptionnelle des gènes homéotiques cibles de MLL sauvage, modifiant la capacité de différenciation hématopoïétique des cellules et provoquant l'expansion d'un clone tumoral différencié	LAM monocytaires (M4, M5) LAM secondaires post-chimiothérapie à base d'inhibiteurs de la topoisomérase II)
Régulation de l'apoptose	t(11;18)(q21;q21)	API2 : code pour une protéine « inhibiteur de l'apoptose » (c-IAP2) MALT1 : paracaspase formant avec BCL-10 un complexe protéique capable d'activer NF-κB	API-MALT	Activation constitutive des facteurs de transcription de la famille NF-κB Activité anti-apoptotique	Lymphome du MALT

3.2.1.3 Modifications épigénétiques et leucémogénèse:

Le terme "épigénétique" est généralement utilisé pour désigner les modifications de l'expression génétique qui sont mitotiquement et méiotiquement héréditaires, qui se produisent sans altération du codage de la séquence l'ADN.

Les changements épigénétiques qui sous-tendent l'évolution de la leucémie peut appartenir à l'une des deux grandes catégories suivantes : les changements de l'état de méthylation de l'ADN (méthylation ou déméthylation) et les modifications des histones. Les connaissances actuelles acquises suggèrent que ces deux grandes voies modifications épigénétiques contribuent à la régulation de la transcription génétique, et sont fréquents dans les leucémies. (72).

En ajoutant aussi aux ces modifications épigénétiques classiques, un troisième mécanisme épigénétique qui est la régulation et rôle de mi-ARN. (73)

Le gène MLL est à ce jour, le gène le plus souvent impliqué dans les translocations à l'origine d'hémopathies (74) .

C'est un homologue du gène trithorax de la Drosophile, localisé à la bande chromosomique 11q23 (figure 11), est fréquemment réarrangé dans plusieurs types de leucémies, essentiellement suite à des translocations chromosomiques. Dans les différentes translocations chromosomiques, la partie N-terminale de MLL est fusionnée avec les séquences d'un gène partenaire (75).

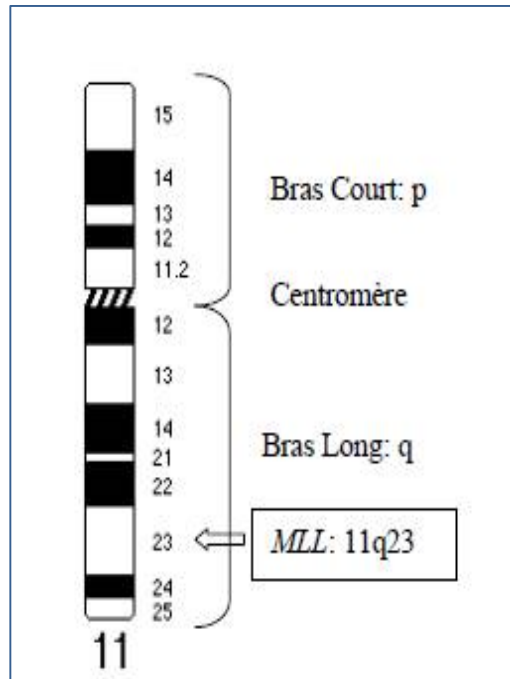


Figure 11 : Schématisation du chromosome 11 avec localisation du gène MLL. (76)

La protéine MLL est une méthyltransférase connue pour jouer un rôle important dans le développement embryonnaire et l'hématopoïèse. En effet, par la méthylation des histones (protéines basiques s'associant à l'ADN pour former la structure de base de la chromatine), MLL intervient dans la régulation de la transcription de gènes homéotiques (des gènes qui déterminent le plan d'organisation d'un être vivant) et induit notamment l'activation transcriptionnelle des gènes HOX et de leur cofacteur (le gène MEIS). Ces gènes régulent physiologiquement l'hématopoïèse et ne sont exprimés que dans les cellules souches hématopoïétiques. La protéine MLL possède, entre autres, un domaine aminoterminal de liaison à l'ADN et un domaine SET carboxyterminal possédant l'activité histone-méthyltransférase. Le résultat d'une translocation faisant intervenir MLL est la perte du domaine SET de la protéine. La fonction de régulation transcriptionnelle de la protéine de fusion MLL-partenaire est donc entièrement dépendante de l'activité transcriptionnelle de la protéine partenaire (protéine nucléaire). Les partenaires de fusion du gène MLL possèdent toujours une fonction d'activation transcriptionnelle que ce soit

via leur domaine d'oligomérisation (AF6, GAS7, etc.), via une activité HAT (CBP) ou par activité méthyltransférase (AF9, AF4, ENL, etc.). Ainsi, la protéine de fusion MLL-partenaire a une forte capacité d'activation transcriptionnelle des gènes homéotiques cibles de MLL, modifiant la capacité de différenciation hématopoïétique normale des cellules, ce qui entraîne l'expansion d'un clone tumoral dédifférencié (Figure 12).

L'expression aberrante des protéines HOX empêche la différenciation hématopoïétique normale et est à l'origine de la leucémogénèse. Les points de cassure et les partenaires associés à ces translocations sont nombreux. Les plus connus à l'heure actuelle sont les translocation t(4;11)(q21;q23) et t(9;11)(p22;q23). (77)

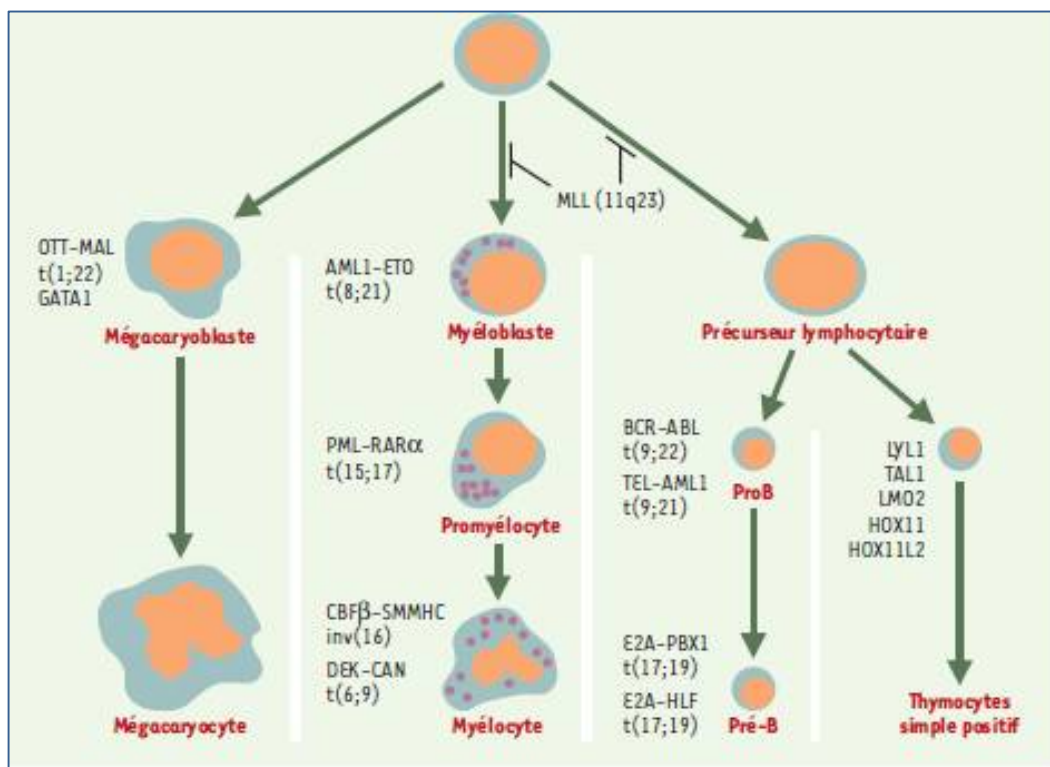


Figure 12 : Principales altérations génétiques observées dans les leucémies aiguës et rôle de gène MLL. (78)

4. LEUCÉMIES CHEZ LES JUMEAUX, UN MODÈLE D'ÉTUDE DES LAL AVEC FUSION TEL-RUNX1 [RESPONSABLE DE T(12 ;21)]:

Un enfant dont un frère ou une sœur a la leucémie risque légèrement plus d'être atteint de leucémie que les enfants dans la population générale. Chez les jumeaux identiques, le risque est beaucoup plus élevé. Le risque est plus élevé à la naissance et diminue jusqu'à ce que l'enfant ait atteint l'âge de 7 ans. (79)

Un niveau élevé de concordance dans le développement des LA a été remarqué depuis longtemps chez les jumeaux (monochorioniques). Il est de presque 100 % pour les leucémies du nouveau-né et de 10-15 % pour les LAL-B de l'enfant. Ces observations suggéraient une origine anténatale de la leucémie. La fréquence élevée de la $t(12;21)(p13;q21)$ dans les LAL-B de l'enfant a permis au groupe de Greaves d'étudier en détail ces leucémies. Dans ce type de pathologie, il a pu montrer que la séquence du point de fusion de la translocation $t(12;21)$ était identique dans les cellules leucémiques des 2 jumeaux. Cela montrait une origine commune, donc anténatale, des cellules porteuses de la translocation.

L'analyse de l'ADN présent sur les membranes utilisées pour le test de Guthrie (test effectué de façon systématique sur un échantillon de sang prélevé à la naissance), a pu montrer que la translocation $t(12;21)$ était présente à la naissance, c'est-à-dire deux à dix ans avant l'apparition clinique de la maladie. Ces résultats peuvent donc être interprétés de la façon suivante : la translocation survient dans une cellule hématopoïétique immature au cours de la vie fœtale.

Cette cellule circule entre les jumeaux et persiste pendant une dizaine d'années. Si durant cette période les cellules porteuses de la translocation $t(12;21)$ acquièrent d'autres anomalies génétiques, une LAL-B peut se développer. Sinon, les cellules porteuses de $t(12;21)$ disparaissent. La fréquence de LAL-B porteuse de $t(12;21)$ est très faible chez les patients âgés de plus de 15 ans.

On recherchant de façon systématique dans les cartes de Guthrie, la $t(12;21)$ est détectable chez un nouveau-né sur 600. La fréquence de LAL-B avec $t(12;21)$ étant approximativement 100 fois moindre, la différence pourrait correspondre à la fréquence de survenue d'anomalies génétiques coopérant avec la $t(12;21)$ dans les cellules porteuses de la translocation. Donc, de façon schématique, un individu donné porteur de la translocation $t(12;21)$ à la naissance a une probabilité de 1/100 de développer une LAL-B. Nous avons vu plus haut que chez les jumeaux, la concordance pour le développement d'une LAL-B est d'approximativement de 1/10. La différence de probabilité de développer une leucémie en ayant la $t(12;21)$ à la naissance entre 1/100 (dans la population générale) et 1/10 (dans le même contexte génétique, un des jumeaux a déjà développé la maladie) serait donc liée à la variabilité génétique interindividuelle. (80)

5. MICRO ARN ET LEUCÉMOGENÈSE: MIR-142-3P COMME MODÈLE:

5.1 Définitions et Mécanismes:

Le maintien de l'homéostasie des cellules sanguines fait intervenir des étapes de prolifération, de différenciation et de mort cellulaire. Chacune de ces étapes nécessite la participation d'un réseau complexe de protéines dont l'altération peut déclencher ou contribuer au processus de leucémogenèse. L'homéostasie de l'hématopoïèse fait aussi intervenir une classe de molécules de découverte plus récente : la famille des microARN (miARN). (81)

Les microARN sont de petits ARN non-codants d'une vingtaine de nucléotides essentiels à la régulation de l'expression des protéines cellulaires. (82)

Depuis 2005, la dérégulation de l'expression des microARN a été rapportée dans de nombreuses études. Ces dérégulations peuvent s'expliquer par des anomalies chromosomiques, des régulations transcriptionnelles particulières, des altérations de la voie de biogenèse des microARN ou des modulations épigénétiques. (83)

Certains miARN fonctionnent comme des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeurs dans les leucémies. (84)

Ils se lient à des transcrits (ARNm cible) dont ils provoquent la dégradation prématurée ou dont ils bloquent la traduction, en effet les micro-Arn agissent soit sur la traduction soit sur la stabilité des ARNm. Parmi ces miARN, on a le miR-142-3p apparaît comme un acteur crucial de l'hématopoïèse, et son expression est altérée dans différents types de leucémies. Plusieurs études chez l'homme ont associé une expression aberrante de miR-142-3p avec un processus leucémogène de manière directe ou indirecte (Tableau □). (85)

Tableau VI: Implication de miR-142-3p dans la leucémogénèse. (86)

Origine	Leucémie	Profil d'expression	Observation
Lymphoïde	Lymphome du manteau à cellules B	Sous-exprimé	Mauvais pronostic
	LAL-T	Surexprimé	Mauvais pronostic Participation à la résistance aux glucocorticoïdes
Myéloïde	LAM (1 à 5)	Sous-exprimé	Participation au blocage de la différenciation myéloïde
	LMMC	Sous-exprimé	Corrélation à la leucocytose
	LMC	Surexprimé	Régulation par la protéine de fusion BCR/ABL

5.2 MiR-142-3p et les leucémies du lignage lymphoïde :

Dans la translocation (8;17) décrite dans certains cas de leucémie aiguë lymphoblastique B (LAL-B), le gène c-MYC (proto-oncogène qui est surexprimé dans certains cancers humains ; quand il est soumis à des mutations ou à une surexpression, il stimule la prolifération des cellules et se conduit comme un oncogène (87)), et qui est placé sous le contrôle du promoteur du gène codant pour miR142-3p. Les conséquences de cette translocation sont, d'une part, l'absence d'expression de ce miARN et, d'autre part, l'hyperexpression de c-MYC induisant la transformation cellulaire. Par ailleurs, dans les cellules B malignes isolées de patients atteints d'un lymphome du manteau, miR-142-3p est un des miARN dont le taux d'expression est le plus fréquemment diminué. Cette expression réduite est associée à un mauvais pronostic concernant la survie des patients.

A contrario, un rôle oncogénique de miR-142-3p a été décrit au travers de son action de régulateur négatif de l'expression du récepteur alpha ($R\alpha$) aux glucocorticoïdes. MiR-142-3p est surexprimé dans les cellules T leucémiques de patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique T.

L'augmentation de l'expression de miR- 142-3p est associée chez ces patients à un mauvais pronostic. Ce miARN induirait la prolifération des cellules leucémiques, ainsi que leur résistance aux glucocorticoïdes utilisés dans le traitement des LAL. (88)

5.3 MiR-142-3p et les leucémies du lignage myéloïde :

5.3.1 Sous-expression de miR-142-3p dans les LAM et les LMMC :

Il a récemment été démontré que miR-142-3p était un régulateur clef de la différenciation myéloïde normale, et la diminution de son expression a été associée au développement des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). La LAM se caractérise par une accumulation de précurseurs myéloïdes arrêtés à différentes étapes de la différenciation dans la moelle osseuse, ce qui interfère avec la production de cellules sanguines normales. Une expression altérée de miR-142-3p a été identifiée dans les cellules mononucléées du sang périphérique de patients atteints d'une LAM (de types 1 à 5 de la classification FAB). Sa surexpression restaurerait la différenciation myéloïde des progéniteurs hématopoïétiques isolés de patients. Nous avons également observé un taux significativement plus faible de miR-142-3p dans les monocytes des patients atteints d'une leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) en comparaison avec les monocytes de donneurs sains. L'étude de l'expression de miR-142-3p nous a permis de séparer les patients en deux groupes. Chez les patients arborant

un plus faible taux de miR-142-3p, le nombre de leucocytes et de monocytes est plus élevé, ce qui est un des facteurs pronostiques défavorables dans ce syndrome mixte, à la fois myélodysplasique et myéloprolifératif. Nous avons démontré que miR-142-3p était impliqué dans une boucle moléculaire de rétrocontrôle avec le facteur de transcription EGR2 (modulateur positif de la différenciation macrophagique). Dans les monocytes de patients atteints d'une LMMC, cette boucle est perturbée et altérée. (89)

5.3.2 Surexpression de miR-142-3p dans les LMC :

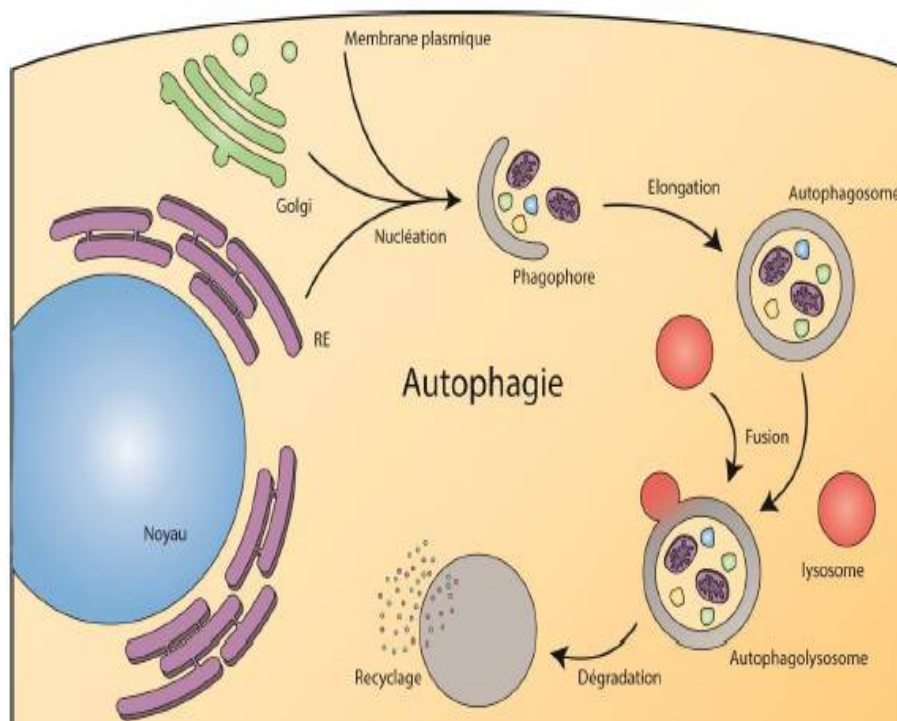
L'expression de miR-142-3p est également affectée dans la leucémie myéloïde chronique(un syndrome myéloprolifératif).À la différence de ce qui a été observé dans les monocytes de patients atteints d'une LMMC et les cellules mononucléées de patients atteints d'une LAM, miR- 142-3p est sur- exprimé dans les cellules mononucléées du sang périphérique des patients atteints d'une LMC par rapport à celles des individus sains. L'expression de ce miARN est dépendante de la protéine de fusion BCR /ABL à la fois in vitro et in vivo. (90)

6. L'AUTOPHAGIE ET LEUCÉMOGENÈSE :

6.1 Définition:

L'autophagie est un processus d'autodigestion essentiel au maintien de l'homéostasie cellulaire (91). C'est un mécanisme adaptatif de recyclage de macromolécules ou d'organelles endommagées dans des conditions de stress cellulaire. Elle est impliquée dans des processus physiologiques tels que l'homéostasie et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques (CSH) et la balance survie/ mort cellulaire, fonctions intimement liées à la tumorigenèse. Dans des conditions de stress, ou lors d'une chimiothérapie, l'autophagie induit la nucléation de novo d'une vésicule. (92)

3 types d'autophagie ont été décrits dans les cellules de mammifères : la micro-autophagie, l'autophagie médiée par les chaperonnes et la macro-autophagie. Toutes ces voies autophagiques convergent à la dégradation de matériel cellulaire au niveau des lysosomes. (93)



L'autophagie (Macrophagie) débute avec la formation d'un phagophore à partir de membranes de compartiments cellulaires (étape de nucléation). Le phagophore, grâce aux différentes protéines ATG, va ensuite s'allonger pour former un autophagosome (étape d'élongation). L'autophagosome peut séquestrer des organites ou des protéines à recycler. L'autophagosome va finalement fusionner avec un lysosome pour dégrader le matériel séquestré et ainsi le recycler.

Figure 13: Mécanisme général de la macro-autophagie (94).

En plus de son rôle dans le recyclage de macromolécules, l'autophagie participe aussi à des fonctions physiologiques cruciales telles que l'homéostasie des CSH, la différenciation, la mort, la survie, le cycle cellulaire et le contrôle de la qualité des macromolécules et des organelles intracellulaires, pour ne citer que quelques exemples. Cette pléiade de fonctions rend très certainement compte du rôle clé de ce processus dans la leucémogénèse et dans la résistance des leucémies aux chimiothérapies. (95)

6.2 Rôle d'autophagie et oncogénèse :

L'importance de l'autophagie dans l'oncogénèse a largement été documenté, mais son rôle précis dans l'initiation et la progression tumorale, dans l'apparition de métastases, ou dans les phénomènes de résistance aux chimiothérapies reste sujet à controverse et dépend du contexte cellulaire. En effet, en réponse à divers traitements, l'autophagie a été impliquée dans la résistance ou, au contraire, dans l'induction de la mort cellulaire. L'autophagie est donc à la fois le yin et le yang des cancers (96).

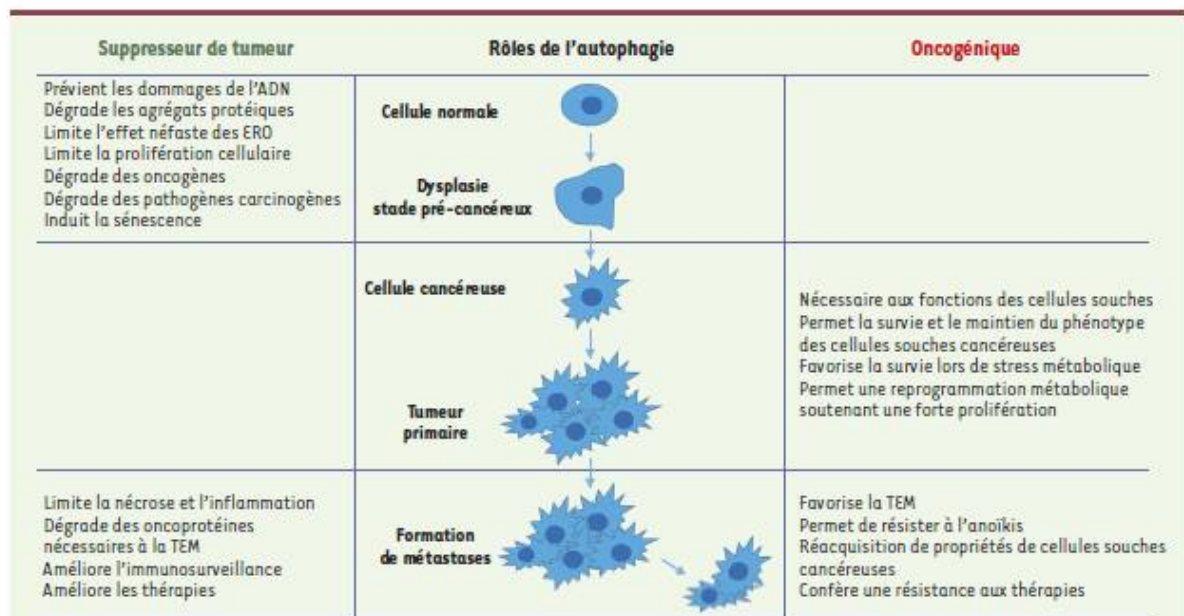


Figure 14 : Rôles de l'autophagie dans la progression tumorale :
de la cellule normale à la formation des métastases.

Les étapes clés de la progression tumorale, d'une cellule normale à une cellule métastatique, sont schématisées dans la partie centrale. Les mécanismes par lesquels l'autophagie joue un rôle oncosuppresseur ou oncogénique sont détaillés respectivement sur les parties gauche et droite. ERO : espèces réactives de l'oxygène ; TEM : transition épithélio-mésenchymateuse. (97)

6.3 Rôle d'autophagie dans la leucémogenèse :

La délétion de FIP200, d'ATG7 ou d'ATG5 (gènes impliqués dans la formation de phagophore et l'autophagosome) altère le potentiel de survie et la transplantabilité des CSH et induisant un avantage prolifératif, responsable de processus pré-leucémique, ce qui atteste que l'inhibition de l'autophagie participe à la leucémogenèse. L'activation de l'autophagie module des voies de signalisation impliquées dans la prolifération et la différenciation des CSH et que des altérations de ce processus (exemple de l'altération de la voie de signalisation NOTCH et NOTCH intracellulaire) sont susceptibles de faire basculer les CSH d'un statut normal à un statut pré-leucémique.

Du fait, le profil d'expression de certains gènes ATG se retrouve modulé dans les blastes de patients atteints de LAM et représente un marqueur prédictif de survie globale. Ainsi, l'expression de WIPI-1 (WD repeat domain phosphoinositide interacting protein 1), un gène impliqué dans la nucléation du phagophore, est réduite dans les blastes d'une cohorte de patients atteints de LAM par rapport à des donneurs sains. Par ailleurs, de nombreux gènes clés de l'autophagie sont localisés au sein de régions communément délétées dans les LAM. Ainsi, l'expression d'ATG12 est diminuée chez les patients atteints de LAM de novo. L'expression de GABARAPL1 et 2 ((GABA type A receptor-associated protein 1/2)) et de MAP1LC3B est réduite dans les blastes de LAM par rapport à la même population myéloïde issue de donneurs sains, ainsi que dans ceux de patients porteurs des translocations AML1-ETO (ou RUNX1T1 [RUNX1 translocation partner 1]) et PML-RARA.

A contrario, bien que l'inhibition de l'autophagie accélère le développement des LAM, la délétion d'ATG7 ou d'ATG4B altère la viabilité des cellules souches de leucémie myéloïde chronique. De plus, l'expression de 5 gènes, ATG4A, ATG4B, ATG4C, ATG5, et BECLIN-1, est augmentée dans ces cellules par rapport aux cellules souches normales, confirmant un rôle différent de l'autophagie entre les LAM et la LMC.

Ce paradoxe apparent pourrait trouver son explication dans l'origine de la cellule souche affectée, le moteur de la transformation oncogénique, et le stade de la leucémie (initiation ou progression). (98)

6.4 Autophagie et dégradation de protéines de fusion associées aux leucémies :

Une autre spécificité de l'autophagie est la dégradation des protéines codées par des translocations spécifiques des leucémies. L'inhibition de l'autophagie permettrait ainsi la stabilisation de ces protéines de fusion oncogéniques. L'acide rétinoïque (ATRA), seul ou en combinaison avec le trioxide d'arsenic (ATO) ;(antinéoplasique), restaure la différenciation des cellules de leucémie promyélocytaire (LAM3) porteuses de la translocation PML-RARA(un oncoprotéine chimérique). La rémission complète des LAM3 nécessite la dégradation totale de PML-RARA, un processus dépendant de l'autophagie. Un mécanisme identique sous-tend la dégradation de BCR-ABL, sous l'action de l'ATO, dans la LMC. En effet, dans ce contexte, la protéine de fusion BCR-ABL est prise en charge par P62SQSTM1 (séquestosome-1 ; une protéine cargo autophagosome), ce qui favorise sa dégradation par autophagie.

Une forme constitutivement active de FLT3, FLT3-ITD (présentant une duplication en tandem interne dans son domaine juxta membranaire) retrouvée dans 30 % des LAM est également dégradée par autophagie en réponse au bortezomib, un inhibiteur du protéasome. Finalement, certaines protéines impliquées dans la leucémogénèse sont également catabolisées par une forme très sélective d'autophagie, l'autophagie relayée par les chaperonnes (ou CMA). C'est le cas notamment de la protéine MLLT11, impliquée dans la translocation t(1 ; 11) dans les LAM. (99)

7. PRINCIPALES ALTÉRATIONS OBSERVÉES DANS LES LEUCÉMIES CHRONIQUES :

7.1 Définition de LMC : modèle de leucémogenèse :

La leucémie myéloïde chronique(LMC) est une hémopathie maligne rare, classée parmi les néoplasies myéloprolifératives. Elle présente 15% de l'ensemble des leucémies. (100)

7.2 Etiologies de LMC:

Dans la grande majorité des cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Cependant, les personnes exposées au benzène d'une manière chronique et les patients traités par des agents chimiothérapeutiques ou des immunosuppresseurs, semblent présenter un risque de développer une LMC.

L'exposition à des radiations ionisantes pourrait 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 lors de 2ème guerre mondiale, 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 (101).

7.3 Physiopathologie:

7.3.1 Transcrits de fusion BCR-ABL :

La LMC est due à une prolifération monoclonale provenant d'une mutation somatique d'une cellule souche hématopoïétique (CSH) pluripotente résultant d'une translocation réciproque t (9; 22) qui est le Chromosome de Philadelphie (Ph).

Le Ph apparaît dans toutes les cellules d'origines monocytaires, érythroblastiques, mégacaryocytaires, granuleuses, et aussi lymphocytaires : B et NK et inconstamment T. (102)

La t (9 ; 22) (q34 ; q11) est une translocation réciproque. Deux chromosomes dérivés sont ainsi formés, le chromosome 9q + et le chromosome Philadelphie (ou 22q-). Les points de cassure chromosomiques sont situés dans les régions 9q34 et 22q11, où se situent respectivement les gènes ABL et BCR. Il en résulte la formation de deux gènes de fusion : les gènes ABL-BCR et BCR-ABL, situés respectivement aux points de recombinaison des chromosomes 9q + et 22q-. À l'échelle génomique, les points de cassure sont regroupés dans des régions introniques particulières du gène BCR appelées M-bcr, m-bcr, -bcr ou n-bcr et dans l'intron 1 du gène ABL. En fonction de la localisation du point de cassure interrompant le gène BCR, différents types de transcrits chimériques BCR-ABL peuvent être produits. Dans la très grande majorité des cas, le gène BCR est interrompu dans la région M-bcr et les transcrits produits sont du type e14a2 (b3a2) ou e13a2 (b2a2), (Figure 15). (103)

Dans de rares cas de LMC, l'interruption du gène ABL dans l'intron 2 conduit à la production de transcrits e14a3 ou e13a3, non représentés sur cette figure.

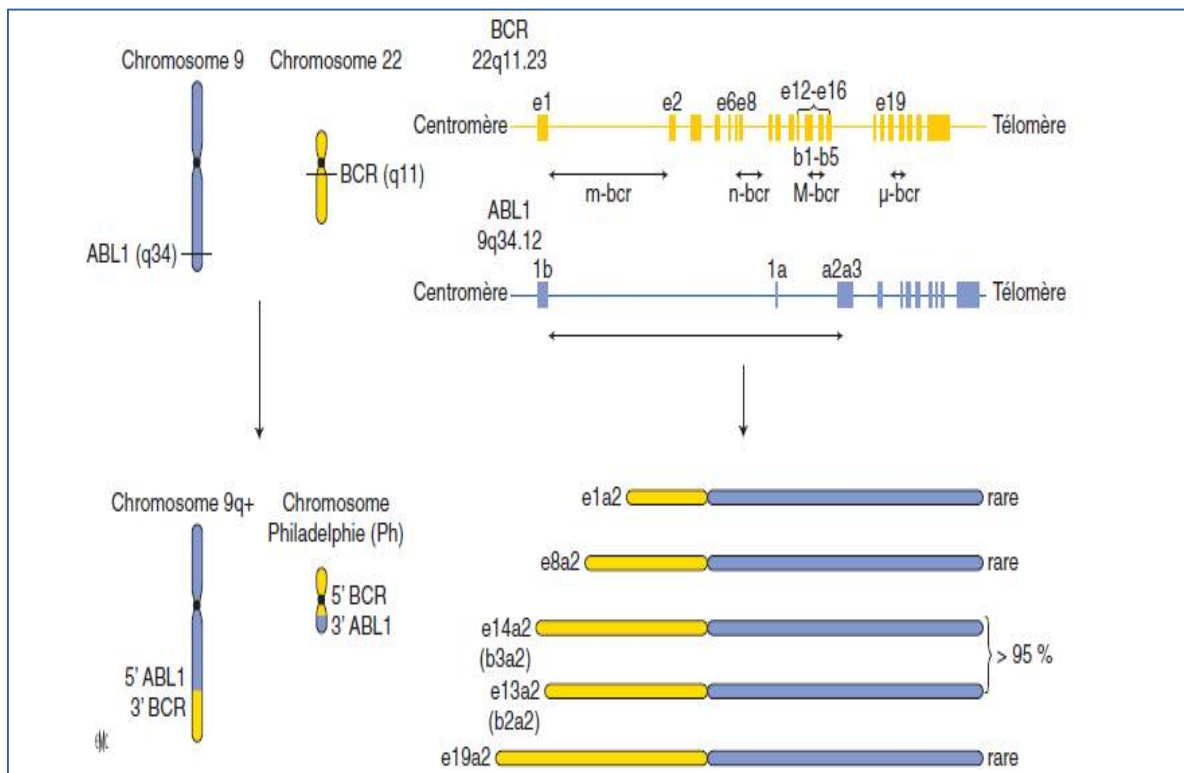


Figure 15 : Représentation schématique de la translocation t (9 ; 22) (q34 : q11) et conséquences moléculaires dans la leucémie myéloïde chronique (LMC). (104)

7.3.2 Protéines de fusion BCR, ABL et BCR-ABL :

BCR est une protéine intracellulaire d'expression ubiquitaire d'environ 160 kDa (105).

La protéine BCR est constituée de plusieurs domaines. Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine BCR-ABL conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine Abl et la protéine GRB-2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). La partie C-

terminale de Bcr, absente dans la protéine de fusion Bcr-Abl, a une fonction GAP (GTPaseactivating protein) pour les protéines G de type Rac (Figure 16). Cette deuxième partie, qui n'intéresse pas la protéine chimérique BCR-ABL, joue en réalité un rôle dans la bactéricidie des polynucléaires (106).

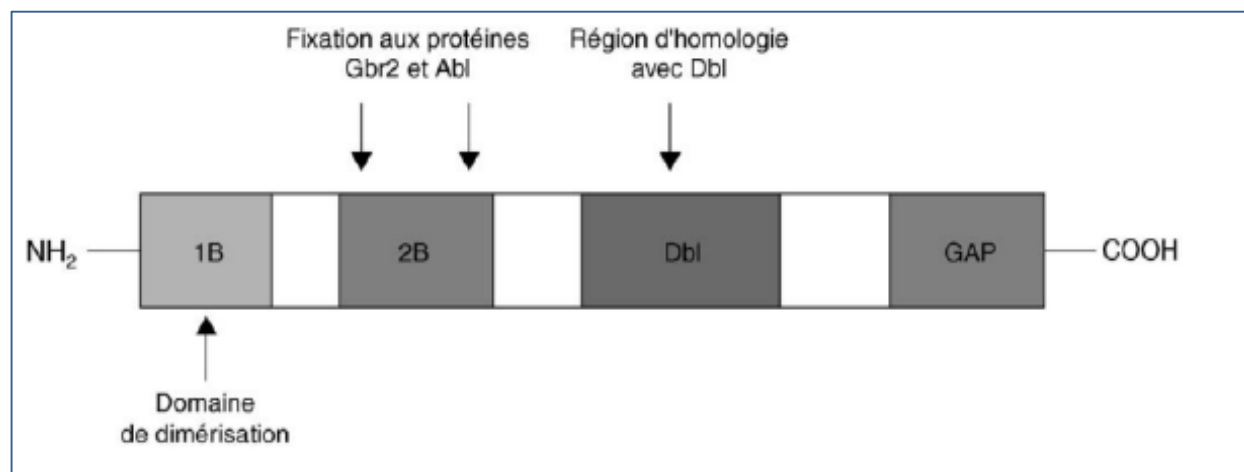


Figure 16 : Représentation schématique de la protéine BCR. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de BCR et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine. (107)

ABL est une TK non-récepteur cytoplasmique et nucléaire ubiquitaire. Elle existe sous deux isoformes 1a ou 1b d'environ 145 kDa, issues de deux ARNm résultant de l'utilisation alternative de deux promoteurs de la transcription d'ABL. La forme 1b est myristoylée en N-terminal. ABL est organisée en plusieurs domaines fonctionnels. Trois domaines d'homologie Src SH1-SH3 sont situés dans la région N-terminale. SH3 et SH2 sont impliqués dans des interactions avec d'autres protéines et ils possèdent des fonctions régulatrices. SH1 est le support de l'activité catalytique d'ABL. Dans la région C-terminale se trouvent des séquences permettant l'interaction avec d'autres protéines, la fixation à l'actine et à l'ADN, et l'import ou l'export nucléaire. ABL est

impliquée dans la régulation de nombreux processus cellulaires : croissance, survie, cycle cellulaire, réponse au stress oxydatif et aux dommages de l'ADN, dynamique de l'assemblage des filaments d'actine et migration (Figure 17). La régulation spatiotemporelle de son activité est fondamentale. Elle passe par des mécanismes d'auto-inhibition impliquant la région N-terminale (108).

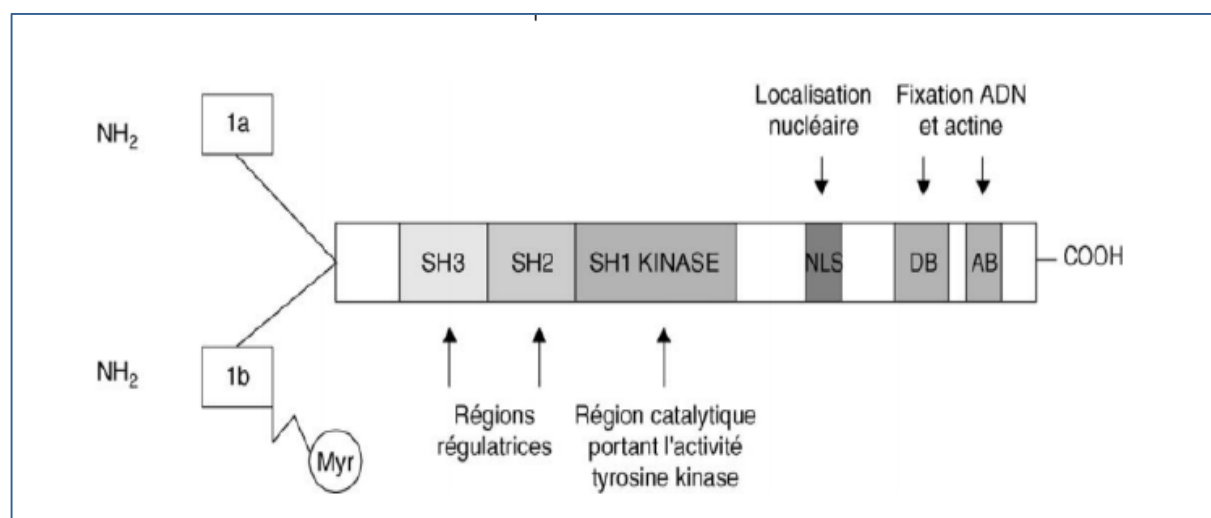


Figure 17: Représentation schématique de la protéine ABL. (109)

La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine.

La P210 BCR-ABL comporte tous les domaines d'ABL, à l'exception de la portion N-terminale en amont de SH3, responsable de l'auto-inhibition de la kinase. Du côté BCR, le domaine CDD (domaine de dimérisation) provoque l'oligomérisation de BCR-ABL, aboutissant à son autoactivation par transphosphorylation. Le domaine capable d'interagir avec la portion SH2 d'ABL permettrait d'abolir les propriétés régulatrices négatives du domaine SH2. Les séquences issues de BCR jouent un rôle majeur dans l'activation dérégulée de l'activité kinase de BCR-ABL et sont essentielles aux propriétés oncogéniques de la protéine de fusion (110).

La protéine tyrosine kinase Abl physiologique est autorégulée de manière physiologique, c'est-à-dire par modification conformationnelle. Et sa fusion à Bcr modifie cette auto-inhibition et active en permanence la kinase (111).

7.4 Leucémogénèse et voies de signalisation intracellulaires:

La LMC est une maladie de la cellule souche hématopoïétique (CSH), le chromosome Ph1 conférant aux cellules leucémiques un avantage de croissance et des capacités de différenciation anormales menant à l'expansion leucémique du compartiment myéloïde (112).

La phosphorylation de nombreux substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet, l'autoactivation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation, directe ou indirecte, et le recrutement de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire (113).

7.4.1 Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine Bcr-Abl dérégulée :

Les cellules tumorales immatures présentent une diminution de leur adhésion au stroma médullaire et à la matrice extracellulaire. L'adhésion cellulaire est médiée par différentes familles de molécules comme les intégrines. L'expression de ces molécules d'adhésion n'est pas modifiée mais leur fonction et le signal qu'elles induisent sont dérégulés.

Ainsi, la phosphorylation par Bcr-Abl de protéines comme Crkl, la paxilline ou la talline, jouerait un rôle important dans cette dérégulation (114).

7.4.2 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. Cependant, deux autres protéines, substrats de Bcr-Abl, peuvent aussi activer Ras : Shc se liant à SH2 et Crkl se liant à SH3. Ras activée peut, via les protéines Raf, Mek et Erf, activer à son tour d'autres gènes induisant un signal prolifératif.

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. De même, la voie des PI3 kinases peut, aussi, être activée via Grb2, induisant un signal prolifératif et antiapoptotique via Akt (Figure 18). (115)

7.4.3 Inhibition de l'apoptose :

Bcr-Abl bloque le relargage du cytochrome C par la mitochondrie, ce qui induit l'inactivation de la voie des caspases. Cet effet est dû en partie à la phosphorylation de la protéine proapoptotique Bad ou à l'hyperexpression de la protéine antiapoptotique Bcl-2 via des voies de signalisation Ras- ou PI3 kinase-dépendantes (Figure 18). D'autres partenaires moléculaires, telles les protéines STAT ou encore la voie NFkB, interviennent dans l'inhibition d'apoptose induite par BCR-ABL (116).

7.4.4 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, 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. (117)

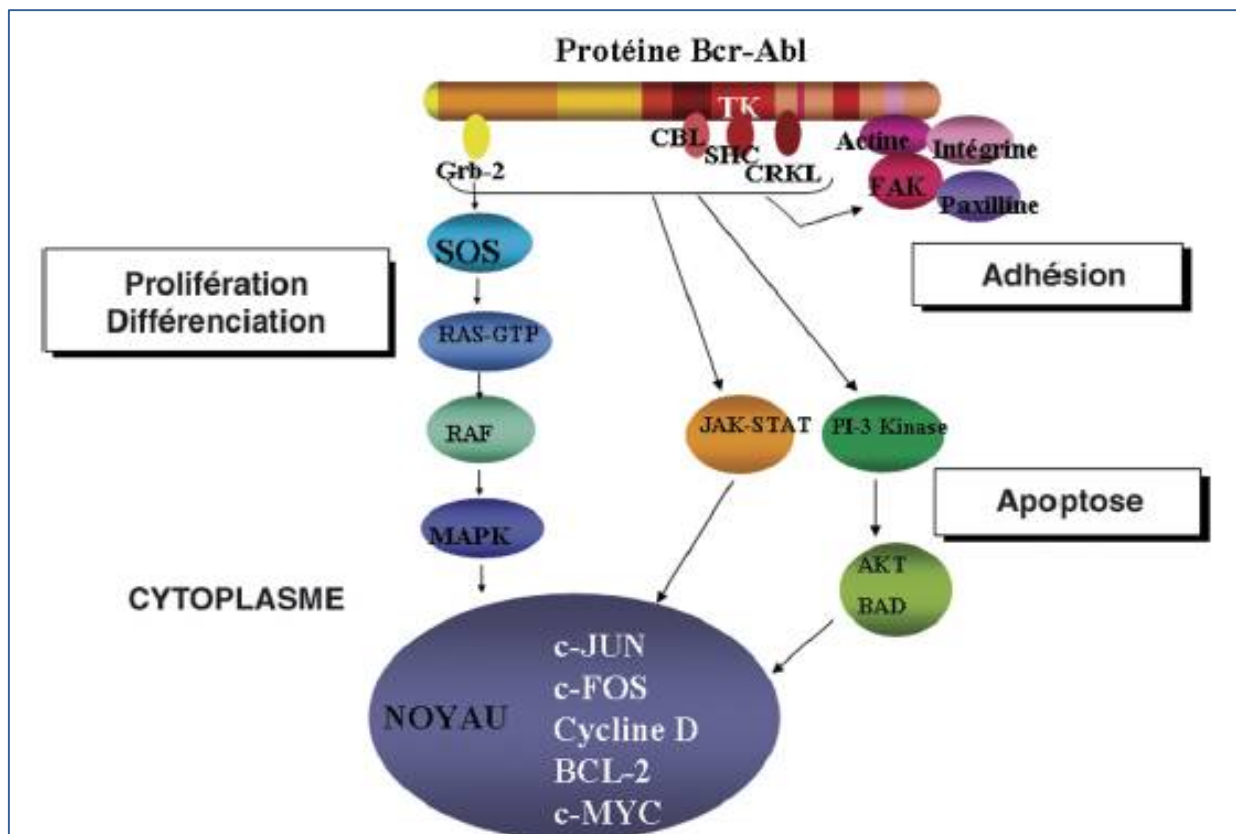


Figure 18: Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation.

Pour simplifier sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de Bcr-Abl. (118)

7.4.5 Instabilité génétique et progression vers la phase blastique :

En l'absence de traitement adapté, la LMC évolue inexorablement de la phase chronique vers une phase de transformation aiguë myéloblastique ou lymphoblastique fatale après un délai médian d'environ cinq ans, précédée ou non d'une phase d'accélération. Cette évolution résulterait de l'instabilité génétique des cellules leucémiques BCR-ABL+, dépendante ou non de BCR-ABL. En témoigne l'apparition d'anomalies cytogénétiques ou géniques additionnelles lors de la progression. À l'échelon chromosomique, la duplication du Ph1, la trisomie des chromosomes 8, 17, 19, ou 21, la monosomie des chromosomes 7 ou 17, l'isochromosome i(17q) et la translocation t (3 ; 21) (q26 ; q22) sont souvent retrouvées lors de la transition vers la phase blastique. À l'échelon moléculaire, les mutations le plus fréquemment mises en évidence impliquent le gène suppresseur de tumeur p53 et le facteur de transcription RUNX1 dans les transformations myéloblastiques, et le régulateur du cycle cellulaire p16INK4A, ainsi que le facteur de transcription IKZF1 dans les transformations lymphoblastiques. Ces anomalies génétiques combinées à des modifications épigénétiques aboutissent à l'activation d'oncogènes ou à l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs qui, en coopération avec BCR-ABL, jouent un rôle pivot dans le processus de transformation (119).

***Chapitre 3:
Application
de leucémogénèse :
thérapies ciblées:***

1. GÉNÉRALITÉS:

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies (120).

Les thérapies ciblées ont de ce fait une plus grande spécificité d'action envers les cellules tumorales et permettent d'obtenir des index thérapeutiques plus larges et, par conséquent, une moindre toxicité. Les thérapies ciblées sont également utiles pour proposer des associations avec la chimiothérapie ou la radiothérapie permettant d'obtenir une action additive, voire synergique, des deux modes de traitement.

Elles font partie de ce que l'on appelle la « **médecine de précision** ». Ce terme fait référence à une médecine qui repose sur des traitements développés sur les bases d'une meilleure connaissance des mécanismes biologiques conduisant à l'apparition et au développement des tumeurs.

Des biomarqueurs peuvent être associés (mais pas systématiquement) à ces traitements. Ils permettent de tester les patients afin d'identifier ceux qui sont porteurs (ou non porteurs) d'une altération moléculaire qui guidera la décision de traitement (**médecine stratifiée**).

À l'avenir et avec l'évolution des connaissances de la biologie des cancers d'une part et des thérapies ciblées disponibles d'autre part, la caractérisation moléculaire de la tumeur pourrait ne pas se limiter à l'identification d'une altération moléculaire unique mais pourrait intégrer un ensemble complexe de caractéristiques génomiques (voire autres que génomiques) qui ferait de la tumeur de chaque patient une pathologie unique. Chaque patient se verrait alors proposer un traitement qui lui serait spécifiquement adapté (**médecine personnalisée**). (121)

2. PLACE DES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LES ANTICANCÉREUX :

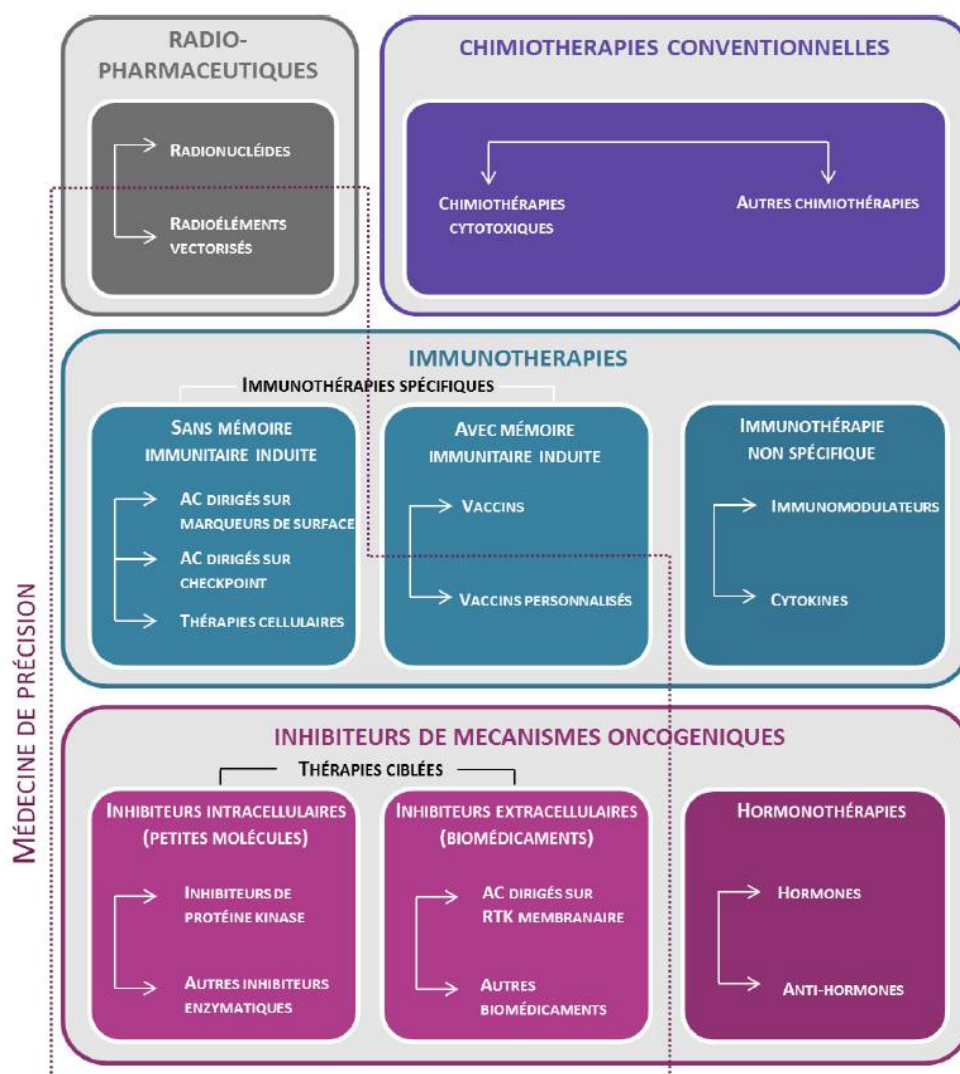
Le poids conséquent des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique et le développement récent des immunothérapies spécifiques, répondant à des concepts pharmacologiques particuliers et ayant des problématiques propres, ont motivé la réalisation d'une nouvelle classification des médicaments anticancéreux, pour mieux prendre en compte ces différences. L'Institut national du cancer propose de classer les médicaments anticancéreux en quatre grandes catégories en fonction de leur action pharmacologique : les chimiothérapies conventionnelles, les radiopharmaceutiques, les immunothérapies et les inhibiteurs de mécanismes oncogéniques (Figure 19).

Certaines classes partageant des caractéristiques communes avec les thérapies ciblées, notamment les hormonothérapies et les immunothérapies spécifiques de type anticorps :

- les **hormonothérapies** bloquent l'action pro-oncogénique des stéroïdes dans le cancer du sein et le cancer de la prostate. À ce titre, elles peuvent être rapprochées des thérapies ciblées, dans la classe des inhibiteurs de mécanismes oncogéniques.

- des **immunothérapies spécifiques** se fixant à des antigènes de surface (par exemple des cluster differentiation tels que le CD20) sont considérées par certains comme des thérapies ciblées. Compte tenu du fait qu'elles n'agissent pas en bloquant une voie de signalisation oncogénique mais en activant un mécanisme immunitaire (ADCC), ces traitements n'ont pas été intégrés dans les thérapies ciblées dans la présente classification.

Les thérapies ciblées sont un groupe de molécules hétérogènes, ciblant les cellules cancéreuses et/ou leur microenvironnement, mais répondant toutes à des concepts et problématiques en lien avec le rationnel biologique qui sous-tend le développement de ces traitements, de phénomène de résistance acquise et d'hétérogénéité tumorale quant à l'expression de leurs cibles pharmacologiques



Abréviations : AC : anticorps ; RTK : récepteur tyrosine kinase

Figure 19 : Classification des médicaments anticancéreux et périmètre de la médecine de précision (INCa). (122)

3. HISTORIQUE:

A la fin des années 80, les progrès en biologie moléculaire et en génétique ont permis d'obtenir de nouvelles données sur les mécanismes de l'oncogenèse. Ces progrès ont montré que la prolifération des cellules cancéreuses, l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion et la formation des métastases sont des processus régulés par un réseau complexe de signaux cellulaires impliquant un grand nombre de protéines. La recherche a pu mettre en évidence que de nombreux oncogènes codent pour des protéines kinases. Au début des années 90 commence alors les premières thérapies ciblées avec l'explosion du nombre de cibles thérapeutiques découvertes. En 2001, les études de Brian Druker aboutissent à la mise sur le marché du Glivec® (imatinib mésylate) pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (Figure20).

C'est le premier médicament dirigé contre une protéine kinase spécifique des cellules tumorales. Il marque le début de la thérapie ciblée dans les traitements antinéoplasiques. (123)

En 2004, la FDA approuve le premier anticorps monoclonal Avastin® (bevacizumab) utilisé en thérapie ciblée pour le traitement du cancer du côlon. D'autres médicaments de type anticorps monoclonaux ou petites molécules inhibitrices de protéines kinases, sont utilisés actuellement en clinique avec succès. Pour éclaircir ce réseau complexe d'interactions cellulaires, la suite de ce chapitre décrit les principales cibles thérapeutiques anticancéreuses actuellement en cours d'investigation ou validées par le développement d'un médicament. (124)

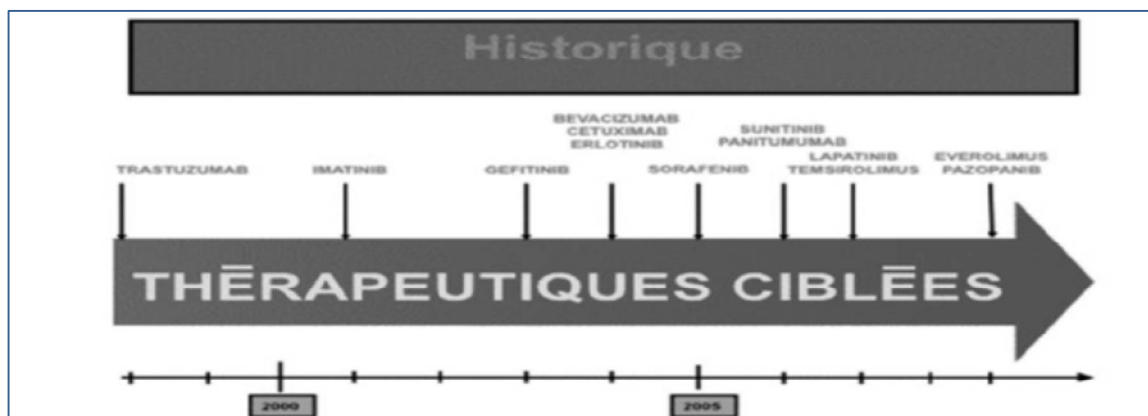


Figure 20: Schéma historique des enregistrements des traitements ciblés. (125)

Le trastuzumab a été la première thérapie ciblée autorisée, dans le traitement des cancers du sein métastatiques HER2 positifs. 15 ans plus tard, 43 thérapies ciblées sont désormais autorisées par les agences de santé du médicament (EMA et ANSM) dans le traitement des cancers. L'arrivée de nouvelles thérapies ciblées a été particulièrement importante sur les dernières années sur la période entre 2012 et 2015, plus de 60 % des AMM initiales dans le cancer ont été octroyées à des thérapies ciblées. Fin 2015, un médicament anticancéreux sur quatre appartient à la classe des thérapies ciblées.

La recherche s'est accélérée en effet pour identifier et comprendre les mécanismes de l'oncogénèse. L'essor important des thérapies ciblées reflète l'évolution rapide des connaissances sur la biologie des cancers. Fin 2015, 20 mécanismes distincts sont bloqués par une ou plusieurs des thérapies ciblées autorisées.

Parmi les thérapies ciblées disponibles fin 2015, certaines sont dites de nouvelle génération. Celles-ci ciblent des mécanismes oncogéniques déjà visés par d'autres thérapies ciblées, mais sont associées à une quantité d'effet plus importante et/ou à un profil de toxicité amélioré ou alors permettent de dépasser des résistances acquises avec les molécules de 1ère génération. (126)

4. LA NOTION DE CIBLE :

Le progrès actuel en biologie moléculaire a permis d'identifier différentes anomalies moléculaires dans les cancers. Ces anomalies, touchant les cellules cancéreuses sont autant de cibles thérapeutiques. Toute molécule protéique, nucléique ou lipidique présente dans une cellule cancéreuse peut être considérée comme une cible thérapeutique, mais ne possédant pas le même potentiel thérapeutique. Pour qu'une cible soit considérée comme intéressante il faut qu'elle soit exprimée par une forte proportion de cellules tumorales. On peut distinguer les cibles dites passives qui n'ont aucune fonction ou alors une fonction minime et les cibles actives qui ont au contraire un rôle clé au sein de la cellule tumorale. L'inhibition de cibles actives a des répercussions sur le fonctionnement de la cellule. (127)

5. MODE D'ACTION ET CLASSIFICATION :

Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogénèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux), (Figure 21). (128)

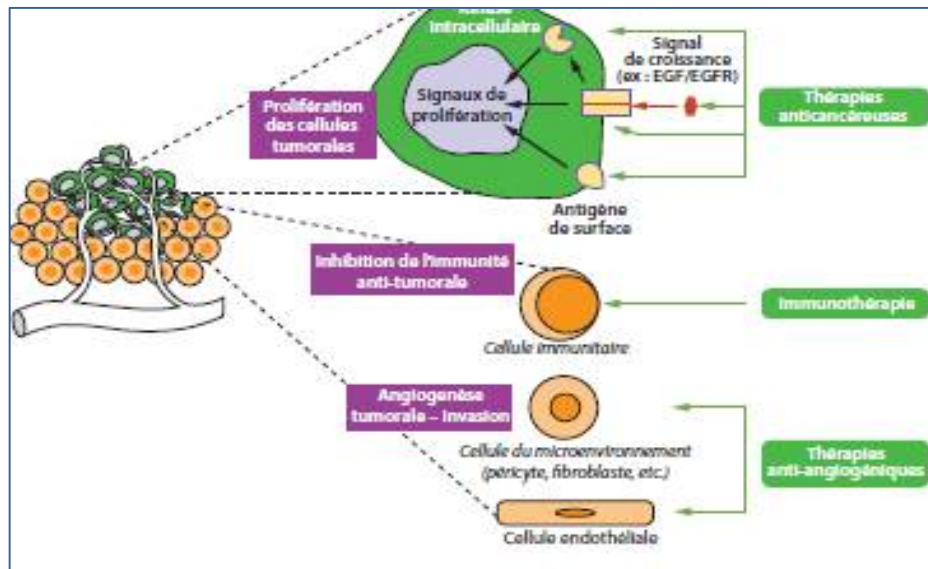


Figure 21 : Ciblage extra- ou intracellulaire des signaux favorisant la croissance tumorale.

Ciblage extracellulaire (par blocage d'un ligand ou du domaine extracellulaire d'un récepteur, ou encore par reconnaissance d'un antigène de surface, EX d'AC monoclonal)

Ciblage intracellulaire (par blocage compétitif d'un site kinase adénosine-5'-triphosphate (ATP)-dépendant par une petite molécule d'origine chimique, dite "inhibitrice kinase EX de ITH, Raf et mTOR). (129)

Les thérapeutiques ciblées sont classées selon leur mode d'action :

- ***Thérapies ciblant la cellule tumorale***
- Inhibiteurs de la transduction du signal
- Les agents ciblant la régulation épigénétique :
- agents déméthylant et Inhibiteurs des histones déacétylases
- Inhibiteurs du protéasome
- -Agents différenciants (acide tout trans-rétinoïque, ATRA)
- ***Thérapies ciblant l'environnement tumoral***
- Inhibiteurs de l'angiogenèse
- ***Thérapies ciblant les voies apoptotiques***

5.1 Thérapies ciblant la cellule tumorale:

5.1.1 Inhibiteurs de la transduction du signal:

La transduction du signal est le processus par lequel une molécule extracellulaire (un ligand) va activer un récepteur membranaire créant ainsi une modification des molécules intracellulaires, entraînant secondairement une réponse de la cellule.

Les principales étapes du signal de transduction sont la reconnaissance de signaux moléculaires à la surface de la cellule, la transmission du signal à travers le cytoplasme et le noyau, et la modulation de l'activité des gènes. La voie de transduction du signal cellulaire est primordiale pour le processus d'oncogenèse. Diverses thérapeutiques ciblées ont été développées afin d'inhiber le signal de prolifération cellulaire au cours des différentes étapes de la transduction. (130)

Les approches thérapeutiques développées visent soit à bloquer la signalisation au niveau extracellulaire à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre le facteur de croissance ou contre la partie extracellulaire du récepteur membranaire, soit à bloquer la signalisation intracellulaire à l'aide d'inhibiteurs de phosphorylation, agissant sur la partie intracellulaire du récepteur ou au niveau de protéines intracellulaires intermédiaires impliquées dans la cascade de signalisation . (131)

Les inhibiteurs de la transduction du signal ayant montré des résultats cliniques intéressants sont les anticorps monoclonaux et les inhibiteurs de tyrosine kinases. Les anticorps monoclonaux permettent de diminuer la consommation tumorale en facteurs de croissance et/ou le blocage des

interactions entre ces facteurs et leurs récepteurs. Les inhibiteurs de tyrosine kinases sont des molécules à faible poids moléculaire ciblant différents stades de la transduction du signal et son exécution. (132)

5.1.1.1 Anticorps monoclonaux:

Ils sont dirigés contre un même épitope, ce qui a permis de mettre au point des traitements dirigés spécifiquement contre certains antigènes tumoraux. Ces anticorps peuvent être utilisés libres («nus») ou associés à des molécules cytotoxiques («conjugués »).

5.1.1.1.1 Anticorps libres:

Les mécanismes d'action des anticorps libres in vivo sont encore mal élucidés. Les données précliniques suggèrent que ces anticorps pourraient avoir au moins trois mécanismes d'action : un effet antitumoral direct, probablement proapoptotique (Figure22).

- la lyse médiée par le complément via la formation d'un complexe d'attaque membranaire,
- la cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps (ADCC) via l'engagement des cellules NK et/ou des macrophages par leurs récepteurs aux Ig(FcR)

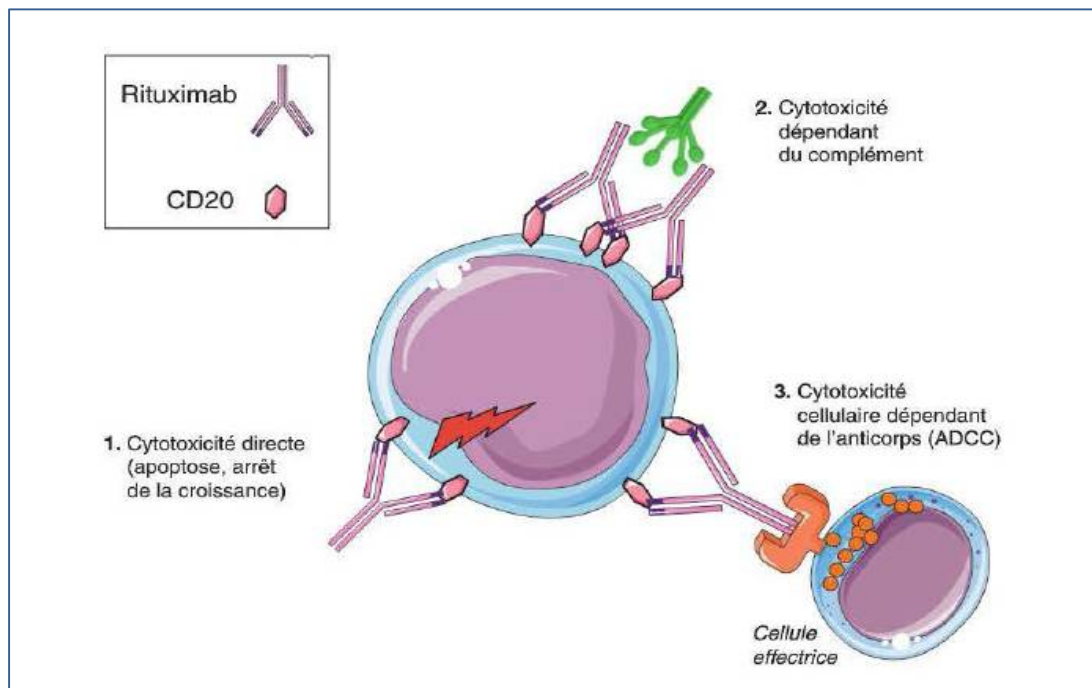


Figure 22: Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux libres
(exemple du rituximab) (133)

a. Anticorps anti-CD20:

❖ Mécanisme d'action

Le premier des anticorps libres à avoir montré une efficacité antitumorale à large échelle est l'anticorps anti-CD20, rituximab. Il s'agit d'un anticorps chimérique (humain/murin) dirigé contre l'antigène CD20, molécule exprimée par les lymphocytes B matures (normaux et tumoraux).

❖ Indication, administration

Le rituximab s'est montré efficace dans le traitement de la plupart des lymphomes B (indolents et agressifs) et la leucémie lymphoïde chronique, seul ou en association avec la chimiothérapie selon les AMM. Cet anticorps s'administre par voie intraveineuse.

b. Anticorps anti-CD52

❖ Mécanisme d'action :

L'alemtuzumab est un anticorps monoclonal IgG1 kappa humanisé dirigé contre une glycoprotéine de surface appelée CD52. Cette molécule est exprimée à la surface des lymphocytes B et T (normaux et tumoraux) ainsi que sur les monocytes et les macrophages.

❖ Indication, administration :

L'alemtuzumab est indiqué dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) résistante aux agents alkylants et à la fludarabine ou présentant une délétion 17p. Il s'administre par voie parentérale, intraveineuse ou sous-cutanée (trois fois par semaine).

5.1.1.1.2 Anticorps conjugués

Les anticorps monoclonaux peuvent également être utilisés comme transporteurs pour délivrer de façon ciblée des molécules toxiques aux cellules tumorales, afin d'augmenter leur efficacité et leur spécificité. Ces immunoconjugués (IC) peuvent transporter des radio-isotopes, des toxines ou des molécules cytotoxiques (figure 23) .

c. anticorps conjugués à un rad io-isotope :

- parmi les radio-immunoconjugués, le tositumomab marqué à l'iode-131 et l'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90, qui ciblent tous les deux la molécule CD20, ont montré une efficacité dans les lymphomes non hodgkiniens B;

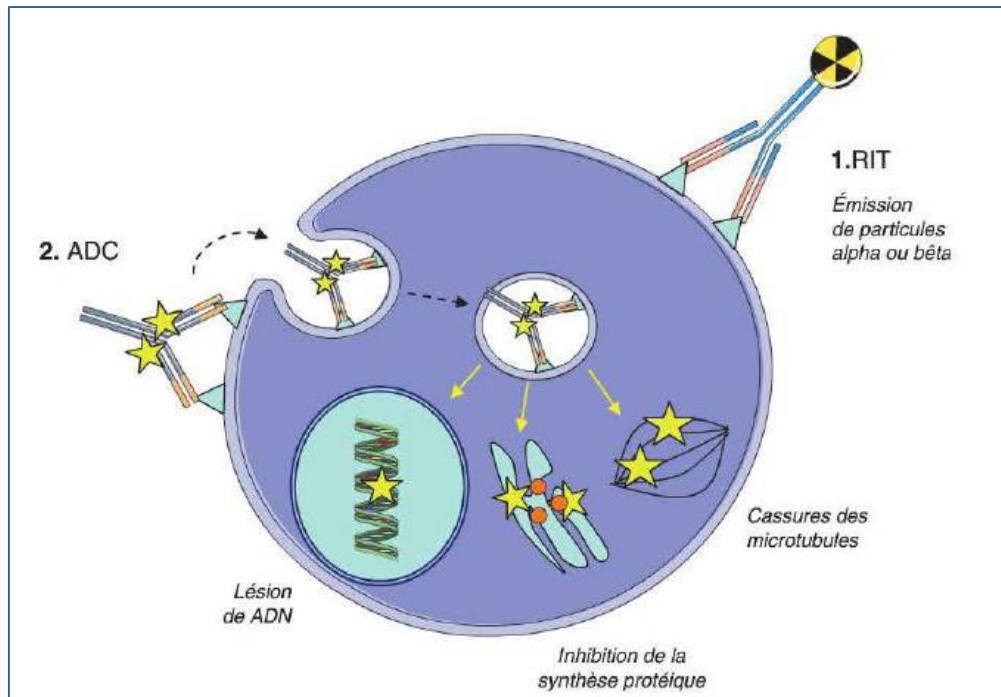
- L'ibritumomab tiuxétan marqué à l'yttrium-90 est indiqué dans les lymphomes folliculaires en consolidation après une première ligne thérapeutique ou en traitement de rattrapage;

d. Anticorps conjugués à un cytotoxique:

5.1.1.1.3 Gemtuzumab ozogamicine

- Mécanisme d'action :

Le gemtuzumab ozogamicine est une IgG4 humanisée reconnaissant le CD33, couplé à un antibiotique cytotoxique, la calichéamicine. Le CD33 est exprimé à la surface de la plupart des blastes myéloïdes mais pas sur les cellules hématopoïétiques normales. Lors de la liaison au CD33, le complexe est internalisé. La calichéamicine induit alors des cassures doubles brins de l'ADN. Dans un essai de phase II I, cette molécule a permis d'améliorer la survie dans un sous-groupe de LAM. Le gemtuzumab ozogamicine s'administre par voie intraveineuse.



1. Les anticorps conjugués à un radio-isotope (radio-immunothérapie, RIT) amènent au contact de la cellule tumorale une source radioactive pour la détruire.
2. Les anticorps conjugués à une drogue (AOC, Antibody Drug Conjugates) se fixent à la cellule tumorale avant d'être internalisés. La drogue est ensuite libérée à l'intérieur de la cellule tumorale pour exercer son action cytotoxique. (134)

Figure 23: Mécanismes d'action des immunoconjugués.

- Indication:

Le gemtuzumab ozogamicine n'a pas encore d'AMM mais peut être utilisé dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation chez les patients présentant une LAM CD33+ en rechute.

5.1.1.1.4 Brentuximab vedotine:

- Mécanisme d'action :

Le brentuximab vedotine est un immunoconjugué dirigé contre la molécule CD30 couplé à un inhibiteur des microtubules, le monométhyl-auristatin E (MMAE).

- Indication, administration :

Le brentuximab vedotine est indiqué dans le traitement des lymphomes de Hodgkin et des lymphomes anaplasiques en rechute ou réfractaires après un traitement de chimiothérapie (ces lymphomes exprimant le CD30). Il s'administre par voie intraveineuse toutes les trois semaines.

5.1.1.2 Inhibiteurs de tyrosine kinases (ITK)

a. Inhibiteurs de BCR-ABL

❖ Mécanisme d'action :

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est caractérisée par une anomalie cytogénétique causale, la translocation t(9;22) formant le chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation va donner naissance à un gène de fusion (BCR-ABL) qui code une protéine à activité tyrosine kinase constitutive. L'activité de cette protéine est suffisante pour induire la leucémogénèse.

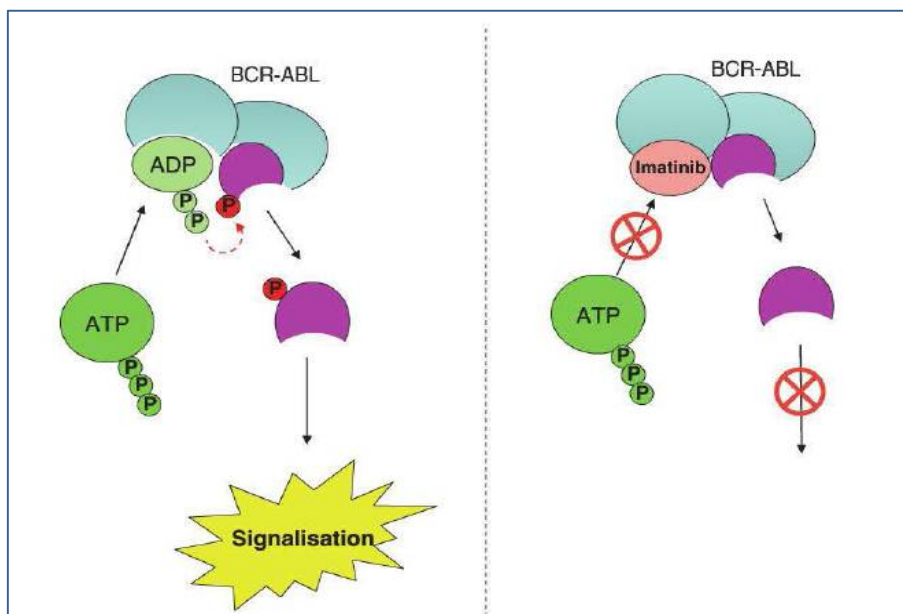
Des inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase (ITK) ont été développés, au premier rang desquels l'imatinib, rapidement suivi par des ITK de deuxième (dasatinib, nilotinib) puis troisième génération (bosutinib, ponatinib). Ces ITK bloquent l'activité de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme, rendant ainsi impossible la phosphorylation de son substrat (figure 24).

❖ Indications, administration :

Les ITK dirigés contre BCR-ABL sont utilisés dès la première ligne thérapeutique dans la LMC en phase chronique. Ce traitement permet d'obtenir des taux élevés de réponses cytogénétiques complètes et moléculaires majeures.

Sous traitement, le risque de transformation en leucémie aiguë est très faible et la survie globale excellente. Des mutations acquises au niveau du gène

BCR-ABL peuvent conduire à un échappement thérapeutique. Le changement d'ITK peut alors parfois permettre de retrouver une efficacité thérapeutique. Ces traitements s'administrent par voie orale.) (135)



L'imatinib bloque l'activité tyrosine kinase de la protéine BCR-ABL en empêchant la fixation de l'ATP sur l'enzyme .Il rend ainsi impossible la phosphorylation de son substrat et bloque la signalisation intracellulaire.

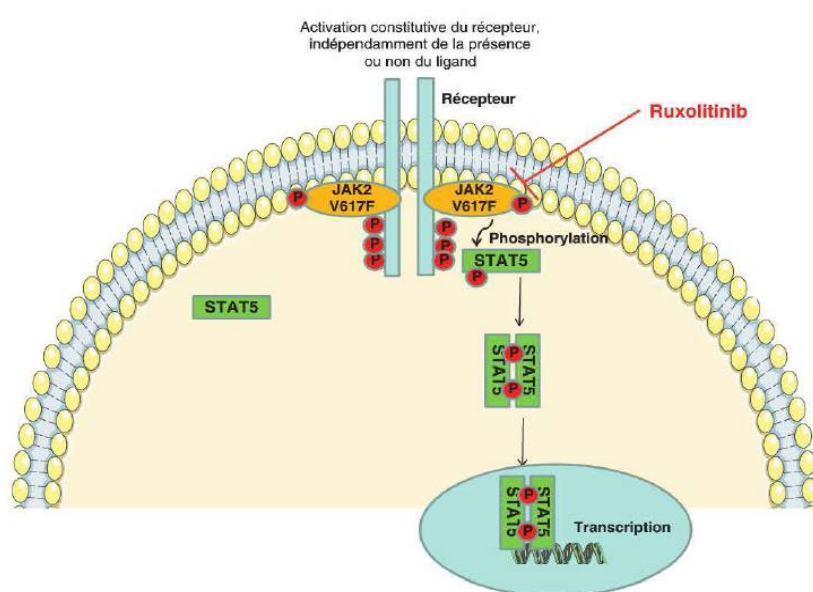
Figure 24: Mécanisme d'action de l'imatinib. (136)

b. Inhibiteurs de JAK2

❖ Mécanisme d'action

JAK2 (Janus Kinase 2) est une kinase impliquée dans la transduction du signal des récepteurs de cytokines. La mutation de JAK2 V617F (substitution d'une valine en une phénylalanine au codon 617) est observée dans la quasi-totalité des maladies de Vaquez et à peu près la moitié des thrombocytémies

essentielles et des myélofibroses primitives (MFP). Elle induit une activation constitutive de cette voie de signalisation indépendamment de toute stimulation extrinsèque (cytokines hématopoïétiques). L'activation de JAK2 induit la phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération (figure 25). Le ruxolitinib est un inhibiteur de JAK1 et JAK2 (dans sa forme normale et mutée).



La mutation de JAK2 induit la phosphorylation et la dimérisation de STAT qui migre dans le noyau et active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération. En inhibant JAK2, le ruxolitinib bloque cette voie de signalisation.

Figure 25 : Mécanisme d'action du ruxolitinib. (137)

❖ Indication, administration :

Le ruxolitinib est indiqué dans la myélofibrose pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes liés à la maladie. En plus de soulager les symptômes, ce traitement a montré qu'il augmentait la survie globale. Le ruxolitinib s'administre par voie orale, en continu, deux fois par jour.

c. Perspectives:

D'autres ITK sont en développement pour le traitement des hémopathies malignes. Dans certaines hémopathies lymphoïdes B, la voie du BCR (récepteur B) joue un rôle important dans la survie des cellules tumorales. Des ITK ciblant des molécules de signalisation en aval du BCR ont été développés, en particulier des inhibiteurs de BTK et de PI3K. Ces inhibiteurs, au premier rang desquels l'ibrutinib (inhibiteur de BTK) et l'idelalisib (inhibiteur de PI3K), semblent avoir une efficacité très prometteuse dans la LLC et dans certains lymphomes de type B, donnant d'autres possibilités thérapeutiques. (138)

5.1.2 Agents ciblant la régulation épigénétique:

L'expression des gènes est régulée par des mécanismes épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN et l'acétylation des histones. Ces mécanismes épigénétiques peuvent participer à l'oncogenèse en réprimant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Des molécules ciblant les enzymes impliquées dans le contrôle épigénétique des gènes (ADN méthyltransférase et histone déacétylase) ont été développées.

5.1.2.1 Agents déméthylants :

❖ Mécanisme d'action :

La méthylation de l'ADN (îlots CpG des régions promotrices) induit une répression transcriptionnelle des gènes situés en aval. L'hyperméthylation semble jouer un rôle important dans l'oncogenèse et la progression tumorale en inhibant l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. La méthylation de l'ADN est régulée notamment par les ADN méthyl transférases (DNMT) (figure 26). Des agents déméthylants tels que l'azacytidine permettent d'inactiver les DNMT et ainsi de réexprimer certains gènes suppresseurs de tumeurs.

❖ Indications :

L'azacytidine est indiquée dans les syndromes myélodysplasiques de haut risque (des LMMC et des leucémies aiguës myéloïdes (avec moins de 30 % de blastes) non éligibles à l'allogreffe). (139)

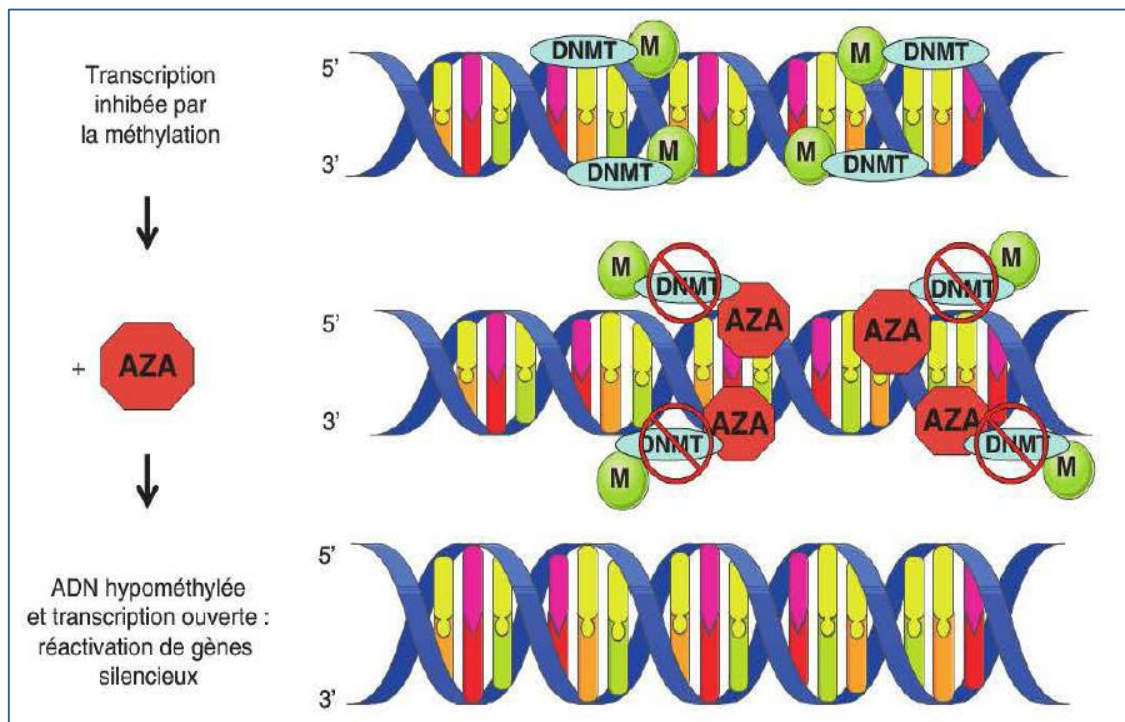


Figure 26 : Mécanisme d'action de la 5'-azacytidine.

L'azacytidine inhibe les DNMT (DNA methyltransferase) et permet ainsi de déméthylater les régions d'ADN anormalement hyperméthylées dans les cellules lymphomateuses. Cette déméthylation permet la réexpression de gènes suppresseurs de tumeurs. (140)

5.1.2.2 Inhibiteurs des histones désacétylases :

❖ Mécanisme d'action :

L'acétylation des histones et de protéines non-histones est impliquée dans l'activation transcriptionnelle alors que leur déacétylation est associée à la répression génique. La régulation de l'acétylation se fait par les histones acétyltransférases (HAT) et les histones désacétylases (HDAC), les premières permettant de rendre la chromatine accessible à la transcription et les deuxièmes compactant la chromatine en la désacétylant. Tout comme pour la méthylation, des anomalies au niveau des HDAC ont été mises en évidence au sein des cellules tumorales (en particulier dans les lymphomes T et les lymphomes de Hodgkin) et représentent donc des cibles thérapeutiques potentielles. En induisant l'acétylation des histones et de protéines non histones (facteurs de transcription, protéines de stress, tubuline,...), les inhibiteurs des HDAC (HDACi) restaurent la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, induisent un arrêt du cycle cellulaire, activent les voies d'apoptose, entraînent la production de radicaux libres et diminuent l'action protectrice des HSP (Heat Shock Proteins) (figure 27). Le principal HDACi utilisé en hématologie est la **romidepsine** (La romidepsine a été approuvée par la FDA pour le traitement des lymphomes T périphériques et cutanés). (141)

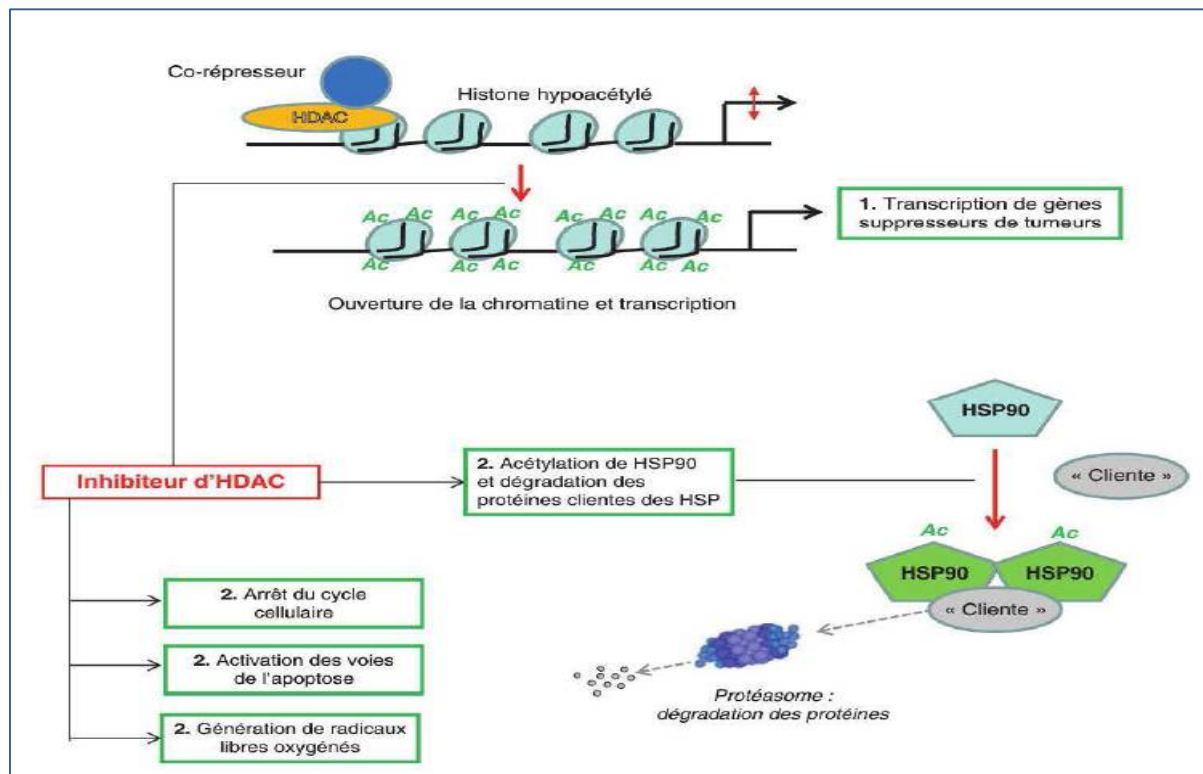


Figure 27: Mécanisme d'action des HDACi.

Les HDACi induisent l'acétylation des histones (1), ce qui permet de restaurer la transcription de gènes suppresseurs de tumeurs, et l'acétylation de protéines non histones(2), ce qui permet d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose des cellules tumorales. (141)

5.1.3 Inhibiteurs du protéasome:

❖ Mécanisme d'action :

Le protéasome est un complexe enzymatique multicatalytique présent dans toutes les cellules eucaryotes, dont le rôle principal est la dégradation des protéines fixant l'ubiquitine. Le système ubiquitine-protéasome joue un rôle primordial dans l'homéostasie intracellulaire et dans le renouvellement des protéines fonctionnelles. Plusieurs des protéines dégradées par le protéasome sont impliquées dans le contrôle de la progression du cycle cellulaire, l'apoptose, la transcription de facteurs de croissance et de leurs récepteurs, et la transduction du signal.

La voie NF κ B est également très dépendante du protéasome. A l'état basal, le facteur de transcription NF κ B est lié à son inhibiteur I κ B. Sous l'effet de stimulus (externes ou internes), l'inhibiteur I κ B est ubiquitinylé puis détruit par le protéasome, libérant ainsi NF κ B. Une fois activé, NF κ B pénètre dans le noyau et induit la transcription de facteurs de croissance et de survie.

Le **bortezomib** est un puissant inhibiteur, spécifique et réversible, du protéasome. L'inhibition du protéasome par le bortezomib va entraîner un arrêt du cycle cellulaire, induire l'apoptose, et bloquer la voie NF κ B (en empêchant la dégradation d'I κ B) (figure 28). L'effet antitumoral est particulièrement efficace dans les tumeurs ayant une activité NF κ B augmentée comme le myélome multiple. Le bortezomib va également agir sur les cellules du microenvironnement (en inhibant notamment les ostéoclastes responsables de la résorption osseuse). (143)

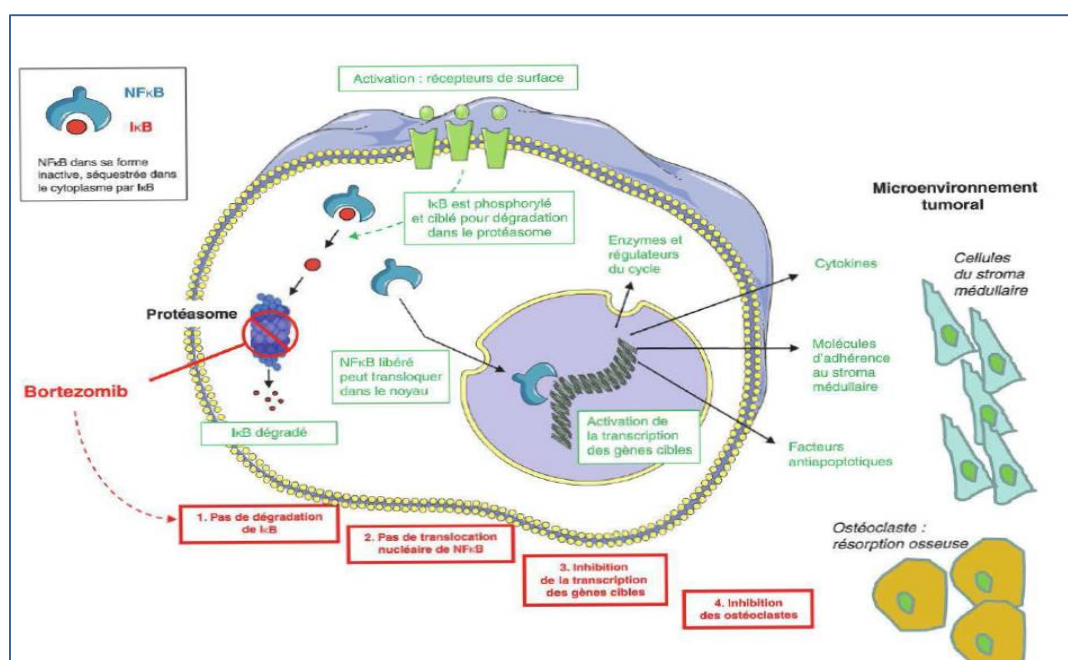


Figure 28: Mécanisme d'action du bortezomib.

L'inhibition du protéasome par le bortezomib va empêcher la dégradation d'I κ B (1) et donc la translocation nucléaire de NF κ B (2), inhiber la transcription des gènes cibles de ce dernier (3), entraîner un arrêt du cycle cellulaire et induire l'apoptose (en inhibant la dégradation de certaines protéines de régulation), agir sur les cellules du microenvironnement (ostéoclastes, en particulier). (144)

5.1.4 Agents différenciants (acide tout trans-rétinoïque, ATRA)

❖ Mécanisme d'action :

La leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM 3 selon la classification FAB, correspond à l'accumulation dans la moelle osseuse de précurseurs myéloïdes malins bloqués au stade promyélocytaire. La LAP est la conséquence d'une anomalie cytogénétique particulière : la translocation t(15; 17) responsable de la fusion des gènes RAR α (Retinoic Acid Receptor) et PML (Promye/ocytic Leukemia) qui va induire une oncoprotéine chimérique (PML-RAR α). RAR α est un récepteur nucléaire qui, en l'absence de son ligand (l'acide rétinoïque) réprime la transcription de gènes en recrutant des co-répresseurs et des histones déacétylases. Physiologiquement, l'acide rétinoïque permet de lever la répression de RAR α et d'induire l'expression de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Dans la LAP, les taux physiologiques d'acide rétinoïque ne suffisent pas à lever la répression transcriptionnelle induite par PML-RAR α : cette baisse de sensibilité entraîne donc un blocage de différenciation. Sur le plan thérapeutique, l'administration d'acide tout trans-rétinoïque (ATRA) à doses pharmacologiques permet de lever l'inhibition induite par PML-RAR α d'induire la différenciation cellulaire (figure 29).

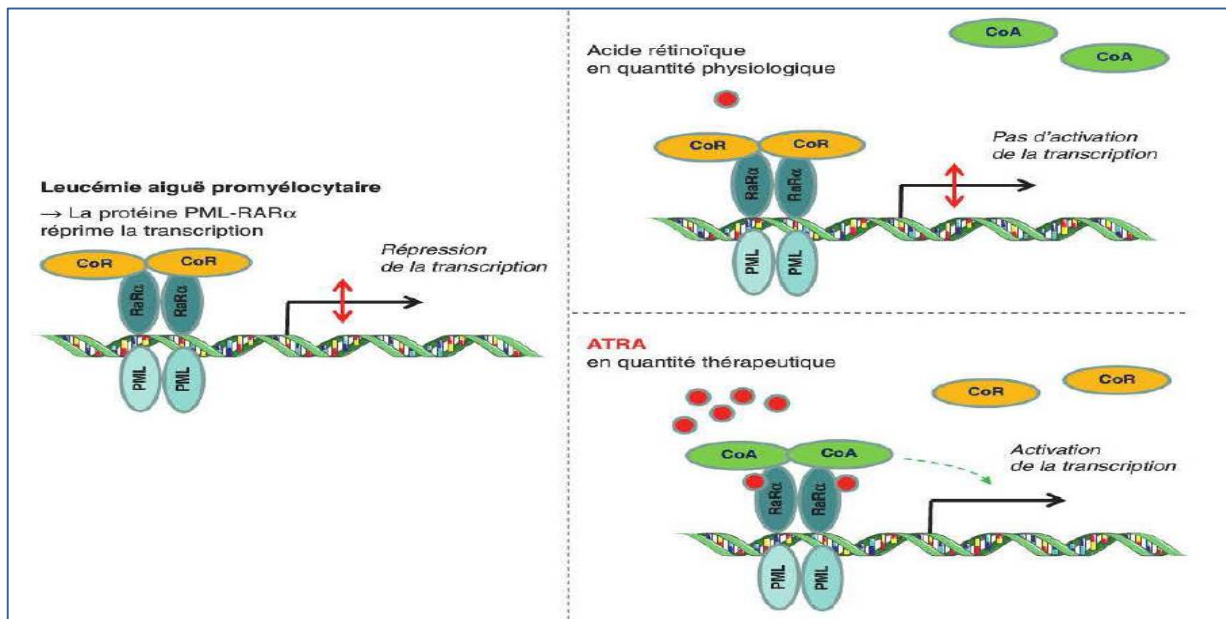


Figure 29: Mécanisme d'action de l'ATRA dans la leucémie aiguë promyélocytaire (LAP), ou LAM3. (145)

En l'absence d'acide rétinoïque, la protéine PML-RARcr réprime la transcription de gènes impliqués dans la différenciation myéloïde. Les concentrations physiologiques d'acide rétinoïque sont insuffisantes pour lever l'inhibition induite par PML-RARcr. Des concentrations pharmacologiques d'acide rétinoïque (ATRA) permettent de restaurer la transcription des gènes et d'induire la différenciation cellulaire du promyélocyte en polynucléaire neutrophile.

❖ Indication, administration :

L'ATRA fait désormais partie intégrante du traitement de la LAP, dès la première ligne thérapeutique, en association avec la chimiothérapie ou l'arsenic. L'ATRA s'administre par voie orale. (146).

5.1.5 Inhibiteurs de mTOR:

❖ Mécanisme d'action :

La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR peut être activée à la suite de la liaison de certains ligands à leurs récepteurs membranaires (figure 30). Cette voie de signalisation est impliquée dans la prolifération, la croissance et la survie cellulaire. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR est activée en permanence dans de nombreux cancers. mTOR est une sérine-thréonine kinase située en aval de cette voie d'activation qui va notamment participer à la régulation du cycle cellulaire. Le premier inhibiteur de mTOR développé a été la rapamycine (ou sirolimus), un antibiotique ayant des propriétés immunosuppressives, antifongiques et cytostatiques. D'autres inhibiteurs de mTOR ont ensuite été développés, notamment l'évérolimus et le temsirolimus.

❖ Indication:

Le temsirolimus, un analogue de la rapamycine, est indiqué dans le traitement du lymphome à cellules du manteau en rechute ou réfractaire. (147)

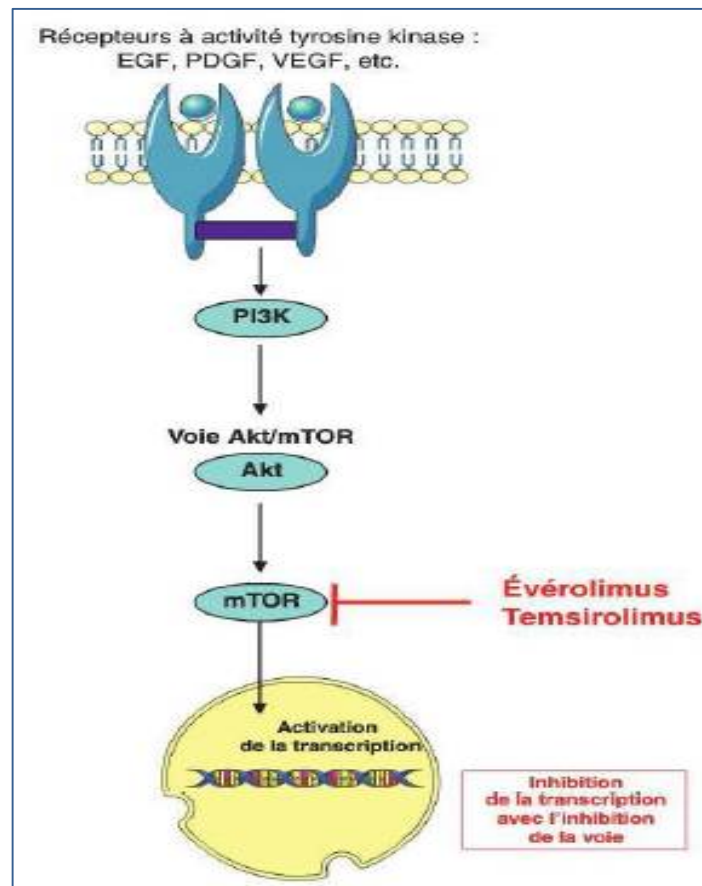


Figure 30: Les inhibiteurs de mTOR bloquent la signalisation en aval de la voie PI3K/AKT/mTOR. (148)

5.2 Inhibiteurs de l'angiogénèse :

Le développement d'une tumeur nécessite la formation de néo-vaisseaux. L'importance de l'angiogénèse dans le développement et la survie des cellules tumorales a été mise en évidence par les travaux de **Folkman**. La néo-angiogénèse est donc une étape clé pour le développement de toute tumeur, y compris dans ses stades les plus précoces, ce qui en fait une cible de choix dans la recherche actuelle. Les agents angiogéniques n'agissent pas directement sur les cellules tumorales mais sur une population cellulaire normale : les cellules endothéliales, cellules constitutives des vaisseaux sanguins. Ils n'éradiquent pas la tumeur mais contrôlent sa croissance. Ceci explique pourquoi ils doivent être

utilisés comme adjuvants d'un médicament cytotoxique (chimiothérapie classique), ou en relais, pour stabiliser une maladie résiduelle minimale Choisir l'angiogenèse comme cible thérapeutique présente de nombreux avantages :

- L'angiogenèse est un phénomène caractéristique de toutes les tumeurs. De ce fait, la mise au point de molécules efficaces peut théoriquement permettre une efficacité dans tous les types tumoraux.
- Les cellules de l'endothélium vasculaire ne présentent pas de résistances naturelles ou acquises aux agents pharmacologiques, contrairement aux cellules cancéreuses
- Un effet thérapeutiques basé sur la pharmacologie et non sur une toxicité permet d'envisager une meilleure tolérance.
- la possibilité de combiner les médicaments de chimiothérapie conventionnelle avec les agents anti-angiogenèse.

Il existe un équilibre fragile entre les facteurs pro-angiogénique (VEGF et FGF, TGF) et les facteurs anti-angiogénique (angiostatine, endostatine, thrombospondine et interféron). La surexpression des facteurs pro-angiogéniques va entraîner un switch angiogénique permettant de passer de la phase dormante avasculaire à la phase vasculaire avec un potentiel métastatique grandissant. Chaque étape de la progression tumorale est dépendante de cet équilibre : l'intravasation des cellules tumorales et l'angiogenèse secondaire (micrométastases dormantes et métastases symptomatiques) en dépendent. Un des facteurs de croissance majeurs pour la cellule endothéliale est le VEGF.

Les VEGF sont produits par les cellules tumorales, sont libérés dans l'espace extracellulaire et se fixent sur l'endothélium péri-tumoral. Plusieurs facteurs déclenchent leur production :

- L'hypoxie tumorale
- L'activation d'oncogène ou des mutations de gènes suppresseurs
- Les cytokines inflammatoires (IL-1alpha, IL-6)
- Les facteurs de croissance (TGF-alpha, TGF-beta, PDGF, FGF...)

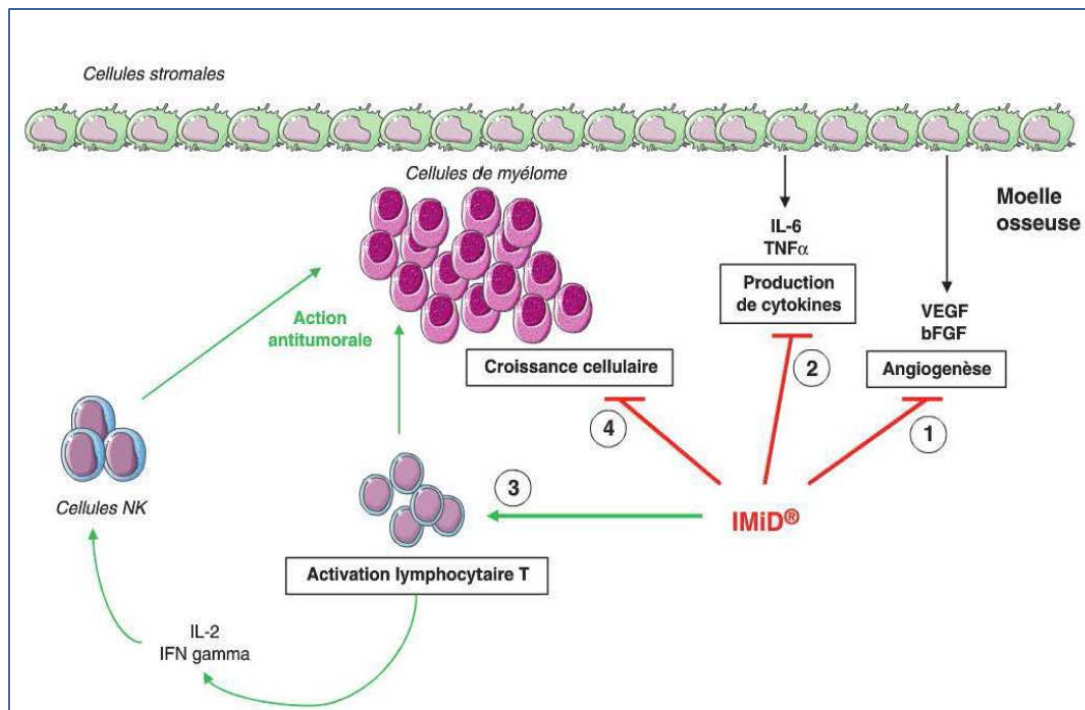
Plusieurs approches thérapeutiques ont été étudiées afin d'empêcher la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à l'intérieur de la tumeur, par l'interruption de certaines étapes essentielles de l'angiogenèse ou par la destruction d'un réseau néovasculaire déjà formé :

Les inhibiteurs du VEGF : L'activité du VEGF est inhibée par l'utilisation d'un anticorps neutralisant son influence sur le récepteur, ou bien par les inhibiteurs de l'activité tyrosine kinase. (149)

- **Les immunomodulatory drugs (IMiD):**

Les mécanismes d'action des IMiD^{'''} sont multiples :

Action antitumorale directe, action antiangiogénique, action immunomodulatrice et action sur le microenvironnement tumoral. La cible intracellulaire des IMiD^{'''} est une protéine identifiée sous le nom de Cereblon. Les IMiD(Ex ;Thalidomide,Linalidomide,Pomalidomide) sont indiqués dans le traitement du myélome multiple et de certaines myélodysplasies (avec délétion Sq). Les IMiD^{'''} s'administrent par voie orale. (150)



Les **IMiD®** inhibent l'angiogenèse (1), bloquent les signaux de survie provenant du microenvironnement en limitant l'adhérence de la cellule myélomateuse au stroma médullaire et en bloquant la sécrétion de certaines cytokines (2) : IL-6, TNF α , VEGF; ils ont une activité immunomodulatrice en favorisant l'expansion des lymphocytes T et NK (3), et ont un effet antitumoral propre en inhibant la croissance tumorale (4). (151)

D'autres stratégies thérapeutiques visant l'inhibition directe ou indirecte du VEGF par le biais de divers autres modulateurs de son expression tels : HER-1 et HER-2, COX-2 ou le facteur inducible par l'hypoxie (HIF-1).

La surexpression de VEGF est corrélée à différents facteurs de pronostic négatif :

- augmentation de la taille de la tumeur primitive
- métastase à distance
- faible réponse à la chimiothérapie
- baisse de la survie globale.

5.3 Thérapies ciblant les voies apoptotiques :

La cellule cancéreuse se caractérise par une altération fréquente du contrôle de la mort cellulaire programmée, notamment via l'altération ou la déficience de molécules de la voie apoptotique. La restauration de cette voie est donc une cible importante de la recherche anticancéreuse.

Une apoptose des cellules tumorales peut, en théorie, être obtenue en interférant avec les systèmes de transduction intracellulaires, la stimulation des récepteurs de mort cellulaires, la stimulation d'enzymes ou l'introduction de molécules proapoptotiques.

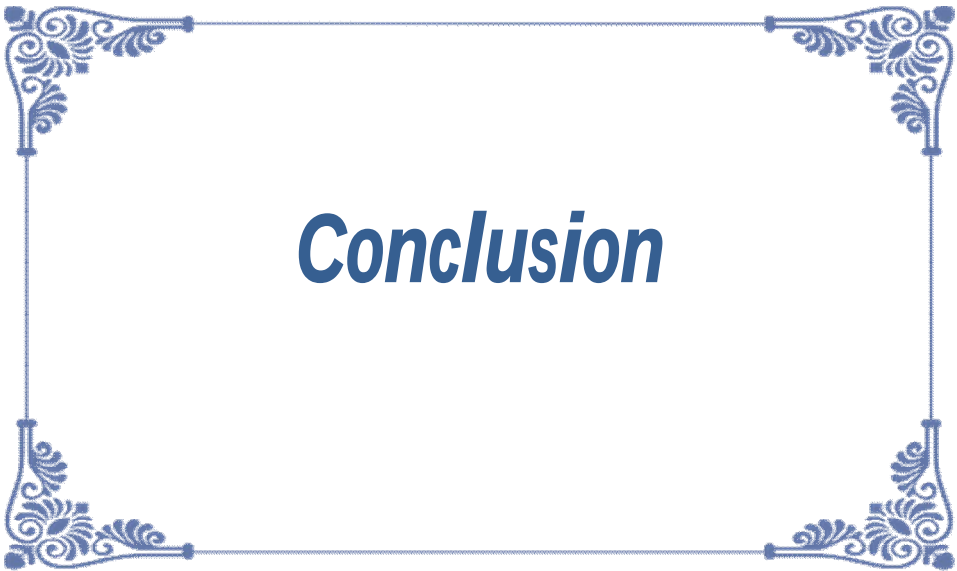
Les stratégies pro-apoptotiques peuvent utiliser les voies suivantes :

- la stimulation directe des facteurs pro-apoptotiques
- l'introduction de molécules anti-apoptotiques
- la restauration des fonctions de gènes anti-oncogènes

C'est donc une cible importante qui a été suivie par de nombreux laboratoires de recherche.

L'inhibition de l'activité kinase de BCR/ABL par le mésylate d'imatinib (Glivec®) ou par un smallhairpin RNA (shARN) dirigé contre le transcrit codant pour BCR/ABL induit une sous-expression de miR-142-3p dans deux lignées cellulaires sur trois arborant la translocation (9;22).

Chez ces patients, après 14 jours de traitement avec l'imatinib, une baisse d'expression du miARN dans les cellules mononucléées est observée, avec son niveau d'expression. La LMC est caractérisée par une prolifération myéloïde monoclonale sans blocage de maturation prédominant sur la lignée granulocytaire au niveau médullaire et splénique. Un niveau d'expression élevé de miR-142-3p dans les cellules mononucléées des patients est donc cohérent avec une fonction oncogénique de ce miARN. (152)



Conclusion

Le développement actuel des connaissances scientifiques, a permis de mieux comprendre le système hématopoïétique dans ses différents compartiments et mieux identifier les altérations chromosomiques pouvant causer des leucémies par les mécanismes de la leucémogénèse.

Les fondements génétiques du développement des hémopathies malignes et l'introduction de cytogénétique ont été établis au début des années 1980. Débutée par la caractérisation systématique des anomalies de structure chromosomique et poursuivie par des approches de microarray et de reséquençage du génome tumoral. L'analyse des modifications génétiques présentes dans le génome tumoral a permis d'identifier un nombre important de gènes mutés au cours du processus de transformation cellulaire. Les études fonctionnelles de ces oncogènes humains ont montré que la majorité d'entre eux n'était pas capable à eux seuls de transformer un progéniteur hématopoïétique, et qu'une coopération avec au moins un autre événement était indispensable pour le processus. Les défis actuels sont l'évaluation du rôle de chaque mutation dans la transformation cellulaire ainsi que la définition de la chronologie d'apparition des anomalies. De ces données dépendra le développement d'approches thérapeutiques efficaces ciblées sur les événements oncogéniques précoces, à l'origine de la transformation. (153)

Le développement récent et rapide de la thérapie moléculaire ciblée est mieux illustré par les progrès dans la gestion des hémopathies malignes.

L'hétérogénéité génétique des leucémies et leurs mécanismes pose des problèmes thérapeutiques considérables, mais les agents pharmacologiques qui ciblent les composants de la machinerie épigénétique sont prometteurs en tant qu'une composante de l'arsenal thérapeutique pour ce groupe de maladies et constituent une perspective d'avenir. (154)



RESUME

TITRE : La leucémogenèse: Mécanismes, et intérêt des thérapies ciblées.

AUTEUR : EL-BAKALI CHERIF

Mots clés : Leucémogenèse, leucémies, oncogènes, réarrangements chromosomiques, thérapies ciblées.

Le système hématopoïétique composant du sang est organisé de façon hiérarchique bien établi et composé de plusieurs compartiments cellulaires allant des cellules souches hématopoïétiques aux cellules sanguines matures. Le maintien de l'homéostasie de ce système nécessite la participation de plusieurs mécanismes de régulation passant par plusieurs étapes (prolifération, différenciation et apoptose), dont l'altération de l'une de ces étapes peut conduire au processus de leucémogenèse, qui est un mécanisme multi-étapes responsable de la transformation d'une cellule normale en cellule leucémique. Les leucémies aiguës et aussi chroniques sont associées à une inhibition de l'hématopoïèse normale aboutissant aux conséquences pathologiques létales.

Les connaissances actuelles et l'introduction de la cytogénétique ont permis d'identifier plusieurs anomalies et réarrangements chromosomiques responsables de la transformation leucémogène, et de montrer le rôle des oncogènes, microARN et d'autophagie dans les leucémies humaines.

La compréhension de la base moléculaire de la leucémogenèse et des processus cellulaires qui maintiennent le phénotype malin a permis le développement des thérapies ciblées avec plus de sélectivité et moins de toxicité par rapport aux autres thérapeutiques anticancéreuses classiques. Ces thérapies sont classées selon leur mode d'action, et agissant dans les différentes étapes de la leucémogenèse, et qui sont toujours en progrès du fait de la meilleure compréhension des mécanismes oncogéniques et représentant une partie importante dans l'arsenal thérapeutique antitumoral.

SUMMARY

TITLE: Leukemogenesis: Mechanisms, and the interest of targeted therapies.

AUTHOR : EL-BAKALI CHERIF

Key words : Leukemogenesis, leukemias, oncogenes, chromosomal rearrangements, targeted therapies.

The hematopoietic system composing the blood is organized in a well-established hierarchical manner and composed of several cellular compartments ranging from hematopoietic stem cells to mature blood cells. The maintenance of the homeostasis of this system requires the participation of several regulatory mechanisms passing through several steps (proliferation, differentiation and apoptosis), the alteration of one of which can lead to the process of leukemogenesis, which is a multi-step mechanism responsible of the transformation of a normal cell into a leukemic cell. Both acute and chronic leukemias are associated with inhibition of normal hematopoiesis leading to lethal pathological consequences.

The current knowledge and the introduction of cytogenetics have allowed to identify several chromosomal abnormalities and rearrangements responsible of leukemogenic transformation, and to clarify the role of oncogenes, microRNAs and autophagy in human leukemias.

The understanding of the molecular basis of leukemogenesis and the cellular processes that maintain the malignant phenotype has allowed the development of targeted therapies with more selectivity and less toxicity compared to other classical anticancer therapies. These therapies are classified according to their mode of action, acting in the different stages of leukemogenesis, and they are still in progress due to the better understanding of oncogenic mechanisms and representing an important part in the anti-tumor therapeutic arsenal.

ملخص

العنوان: تكوين اللوكيميا: الآليات ،أهمية العلاجات المستهدفة.

المؤلف: الشريف البقالي.

الكلمات الرئيسية: تكوين اللوكيميا ، اللوكيميا ، الجينات المسرطنة ، إعادة ترتيب الصبغيات ، العلاجات المستهدفة.

يعتبر النظام المكون للدم منظمًا بشكل هرمي ويتكون من عدة أقسام خلوية ابتداءً من الخلايا الجذعية الدموية إلى خلايا الدم الناضجة. يتطلب الحفاظ على التوازن الداخلي لهذا النظام مشاركة العديد من الآليات التنظيمية التي تمر بعدة مراحل (الانتشار والتمايز وموت الخلايا) ، ويمكن أن يؤدي التغيير في إحدى هاتاه المراحل إلى عملية تكوين اللوكيميا ، وهي آلية متعددة الخطوات مسؤولة عن تحول الخلية الطبيعية إلى خلية سرطان الدم. ترتبط كل من اللوكيميا الحادة والمزمنة بمنع تكون الدم الطبيعي مما يؤدي إلى عواقب مرضية مميتة.

جعلت المعرفة الحالية وإدخال علم الوراثة الخلوية من الممكن تحديد العديد من تشوهات الصبغيات وعمليات إعادة الترتيب المسؤولة عن تحول اللوكيميا ، وإظهار دور الجينات المسرطنة، الحمض النووي الريبوزي الدقيق والالتهام الذاتي في سرطان الدم البشري.

إن فهم الأساس الجزيئي لتكوين اللوكيميا والعمليات الخلوية التي تحافظ على النمط الظاهري الخبيث قد مكن من تطوير علاجات مستهدفة بمزيد من الانتقائية وأقل سمية مقارنة بعلاجات السرطان التقليدية الأخرى. يتم تصنيف هذه العلاجات وفقًا لطريقة عملها، والتي تعمل في المراحل المختلفة لتكوين الدم، والتي لا تزال في تطور بسبب الفهم الأفضل لآليات تكوين الأورام والتي تمثل جزءًا مهمًا في الترسانة العلاجية المضادة للأورام.



Références

- [1] **Chantal Kohler**, Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) . *Les cellules sanguines*. s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010. p. 4.
- [2] **O. Bernard**, Société française du cancer, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France. Mécanismes de la leucémogénèse. [éd.] John Libbey Eurotext. *Bulletin de Cancer*. Synthèse général review, 2010, Vol. 97, 11, p. 1381.
- [3] **Quentin Heydt**, **Cancer**. *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes exprimant FLT3-ITD*. Université Paul Sabatier - Toulouse III. s.l. : HAL, 2017. p. 15, Thèse de Doctorat.
- [4] **Brice Lagrange, Romain Z. Martin, Nathalie Droin, Éric Solary, Jean-Noël Bastie, Laurent Delva**,. MiR-142-3p et leucémogénèse suppresseur de tumeur ou oncomiR? *Nouvelle magazine*. m/s, Juillet 2013, Vol. 29, 6-7, p. 574.
- [5] **DCEM1**, **cours médecine**. *La leucémogénèse* . Amiens, FRANCE : CHU AMIENS , 2013.
- [6] **Chaker, Hind**. *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies*. Université de Montréal, Faculté des sciences supérieures. 2010. p. 6, Mémoire en vue d'obtention du grade de Maîtrise en sciences biomédicales.
- [7] **Heydt, Quentin**. *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes*. Université Paul Sabatier - Toulouse III. Toulouse : s.n., 2017. p. 21, Thèse de Doctorat de l'université de Toulouse.
- [8] **Jianjun Chen, Olatoyosi Odenike and Janet D. Rowley**. Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nature Reviews Cancer* 10. 2010, Vol. 10, p. 23.

- [9] **Faure, Sébastien.** *Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2).* s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2015. p. 57, Fiche pharmacothérapeutique pratique.
- [10] **Ch, Kohler.** *Les cellules sanguines.* Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC) . s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010. p. 4, cours.
- [11] **Simonnet A, Commissariat à l'Energie Atomique.** *Réponse des Cellules Souches Hématopoïétiques aux Radiations Ionisantes .* UNIVERSITÉ PARIS XI FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD. 2008. p. 12, Thèse de Doctorat en biologie cellulaire et moléculaire.
- [12] **A.S, Espadinha.** *Identification de microARN impliqués dans la leucémogénèse .* Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé ,Spécialité Biologie Cellulaire et Physiopathologie , Université de Bordeaux. 2016. p. 40, Thèse du Doctorat en biologie cellulaire et physiopathologie.
- [13] **M, Tremblay.** *Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1.* Programme de Biologie Moléculaire Faculté de Médecine , Université de Montréal . Montréal : s.n., 2009. p. 1, Thèse de DOCTORAT en biologie moléculaire.
- [14] *Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1 .* Programme de Biologie Moléculaire Faculté de Médecine , Université de Montréal. 2009. p. 1, Thèse de Doctorat en biologie moléculaire.
- [15] **Ifrah N,cahn J-Y;Société française d'hématologie.** *hématologie ECN.* 2é. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014. p. 3. ISBN: 978-2-294-73950-7 .
- [16] **A, Simonnet.** *Réponse des Cellules Souches Hématopoïétiques aux Radiations Ionisantes.* UNIVERSITÉ PARIS XI FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD. 2008. p. 12, Thèse de Doctorat en biologie cellulaire et moléculaire.

- [17] **Hématologie, Université et CHU de Tours.** *L'HEMATOPOÏÈSE*. p. 2, Cours médecine.
- [18] **bichat.** L'hématopoïèse et sa régulation. *weebly*. [En ligne] 2017. <https://l2bichat2017-2018.weebly.com>.
- [19] **Cours médecine.** *L'hématopoïèse chapitre 2*. 2020. p. 46, Cours en médecine.
- [20] **Ifrah N, Cahn J-Y, Société française d'hématologie.** Régulation de l'hématopoïèse. *ECN Hématologie*. 2^{ème} édition. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014, p. 7.
- [21] **H, Chaker.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies*. sciences biomédicales, Université de Montréal, faculté des sciences supérieures. 2010. p. 3, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales .
- [22] *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies*. Sciences biomédicales , Université Montréal, Faculté des études supérieures . 2010. pp. 3-4, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales .
- [23] **HIND, Chaker.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies. Modèle hiérarchique de l'hématopoïèse et sa régulation par les facteurs*. Sciences biomédicales , Faculté de sciences biomédicales, Université de Montréal . 2010. p. 5, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures, en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales .

- [24] **Fondation contre le cancer.** *Chirurgie et cancers.* [www.cancer.be] s.l. : Fondation contre le cancer, 2008.
- [25] **Morel, Nicole.** *Généralités sur le cancer.* s.l. : CHU Besancon, 2008. p. 5, COURS de médecine, Formation continue.
- [26] **M, Tremblay.** *Les propriétés des cellules cancéreuses, Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1.* Biologie moléculaire, Université Montréal, faculté de médecine. 2009. pp. 24-25, Thèse du Doctorat en biologie moléculaire.
- [27] **Aurélie Ravinet, : Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** . Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. [éd.] John Libbey Eurotext. *Bulletin du Cancer.* 2011, Vol. 98, 12, p. 1403.
- [28] **Hanahan D, Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* mars, 2011, Vol. 144, 5, pp. 646-74.
- [29] **M, Lhoumadi.** *Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires: s.n., 2013. p. 88, thèse de Doctorat en pharmacie. N 36. Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.*
- [30] **M, Tremblay.** *Les propriétés des cellules cancéreuses, Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1.* Biologie moléculaire, Université Montréal, Faculté de médecine. 2009. pp. 24-25, Thèse du Doctorat en biologie moléculaire.
- [31] **Tremblay, Mathiew.** *Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1.* Université de Montréal. 2009. p. 25, Thèse présentée à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Docteur en biologie moléculaire.

- [32] **Tremblay, Mathieu.** *Propriétés des cellules cancéreuses Mécanisme de leucémogénèse par les oncogènes SCL et LMO1.* Université de Montréal . 2009. p. 25, Thèse présentée à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Docteur en biologie moléculaire.
- [33] **J, Kharbouch.** *Les hémopathies malignes :Expérience de laboratoire d'hématologie de l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.* Université Caddi Ayyad,Faculté de médecine de Marrakech. 2016. p. 2, Thèse de Doctorat en médecine. 98.
- [34] **Nobert I,Maynadié M,Société française d'hématologie.** *ECN Hématologie;oncohématologie.* 3 éme. s.l. : Elsevier Masson, 2018. pp. 29-30.
- [35] **Wikimedia foundation.** wikipédia. [En ligne] 2020. <https://en.wikipedia.org/wiki/Leukemia#:~:text=Leukemia%2C%20also%20s> pe.
- [36] **Gisselbrecht, Sylvie.** Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. *médecine science m/s.* 2003, Vol. 19, 2, p. 201.
- [37] **Société canadienne de cancer.** leucémie. *cancer.ca.* [En ligne] 2020. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia/leukemia/the-blood-and-bone-marrow/?region=nb>.
- [38] **Université Médicale Virtuelle Francophone.** *Leucémies aiguës.* [Version pdf,p5] s.l. : Université Médicale Virtuelle Francophone, 2009.
- [39] **Paillassa J, Herbaux Ch,Jouet J-P,Rose Ch.** Leucémies aiguës. [auteur du livre] Herbaux Ch Paillassa J. *La référence iKB,Hématologie oncohématologie.* 4 éme. s.l. : VG édition, 2017, 20, pp. 259-60.
- [40] **Somogyi, Alexandre.** Leucémies aiguës. *ECNi,LE TOUT-EN-UN,Chapitre Hématologie.* s.l. : Elsevier Masson, 2017, 9, p. 451.

- [41] **Ifrah N,Maynadié M,collège des enseignants d'Hématologie;Société française d'Hématologie.** *ECN Hématologie*. 3ème. s.l. : Elsevier Masson, 2018. pp. 73-74. 978-2-294-75263-6.
- [42] **Ifrah N,Maynadié M.** *ECN Hématologie,Société française d'Hématologie*. 3ème. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 74.
- [43] **E.R.: Luc Van Haute - Fondation contre le Cancer - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique .** *les leucémies chroniques*. bruxelles : - Chaussée de Louvain 479, B-1030 Bruxelles • Fondation d'utilité publique , 2015.
- [44] **W. Lange, C.F. Waller.** Leucémie myéloïde chronique. [auteur du livre] C.F. Waller Sous la direction de R. Mertelsmann, M. Engelhardt, D. P. Berger W. Lange. [trad.] Traduction française supervisée par P. Moreau et X. Leleu. *Précis d'hématologie et d'oncologie*. s.l. : Springer, 2011, 7, p. 444.
- [45] **Nobert I,Maynadié M,Société française d'Hématologie.** *Leucémie myéloïde chronique*. 3ème. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 93.
- [46] **Nobert I, Maynadié M,Société française d'Hématologie.** *Leucémie lymphoïde chronique,ECN Hématologie*. 3ème. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 119.
- [47] **DCEM1, cours médecine.** *LA LEUCEMOGENESE*. Amiens,france : CHU AMIENS, 2013.
- [48] **H, Chaker.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies* . Sciences biomédicales , Université de Montréal,Facultés des sciences supérieures. 2010. p. 6, Mémoire en vue d'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales.

- [49] **Q, Heydt.** *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes exprimant FLT3-ITD.* Biotechnologies, Cancérologie, Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier). s.l. : HAL, 2017. p. 20, Thèse du Doctorat de l'Université Toulouse.
- [50] **H, Chaker.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies.* Sciences Biomédicales, Université Montréal, Facultés des sciences supérieures. 2010. p. 6, thèse en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en Sciences Biomédicales .
- [51] **Kelly LM, Gilliland DG.** Genetics of myeloid leukemias. *Annu rev Genomics Hum Genet* 2002. 2002, Vol. 3, pp. 197-198.
- [52] **Heydt, Quentin.** *Généralités sur l'hématopoïèse leucémique, Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes.* Université Paul Sabatier - Toulouse III. s.l. : L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, 2017. Thèse du Doctorat de l'Université de Toulouse.
- [53] —. *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes exprimant FLT3-ITD.* Université Paul Sabatier - Toulouse III. s.l. : HAL, 2017. p. 21, thèse de Doctorat.
- [54] **J. Zhu et al, ...** WIKIPEDIA, L'encyclopédie libre. *WIKIPEDIA*. [En ligne] Wikimedia Foundation, Inc, 2018. https://fr.wikipedia.org/wiki/Oncog%C3%A8ne#Oncog%C3%A8nes_et_cancers.
- [55] **S, Gisselbrecht.** Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. *M/S: médecine science*. EDK, 2003, Vol. 19, 2, p. 201.
- [56] **DCEM1, CHU Amiens.** *Leucémogénèse*. Amiens : s.n., 2013.

- [57] —. *Leucémogénèse, DCEM1*. CHU Amiens. 2013. p. 19, Cours médecine.
- [58] **Gisselbrecht, Sylvie**. Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. *médecine sciences m/s*. 2003, Vol. 19, 2, p. 202.
- [59] **DCEM1, CHU Amiens**. *Leucémogénèse*. 2013. p. 20, Cours médecine.
- [60] **S, Gisselbrecht**. Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. *médecine sciences M/S*. EDK, 2003, Vol. 19, 2, pp. 202-203.
- [61] **O. Bernard Inserm U985, Institut Gustave-Roussy, Villejuif, France**. Mécanismes de la leucémogénèse. *Bulletin du cancer*. John Libbey Eurotext, 2010, Vol. 97, 11, p. 1382.
- [62] **DCEM1, CHU Amiens**. *Leucémogénèse*. CHU Amiens. 2013. p. 18, cours de médecine.
- [63] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N**. Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull cancer*. 2011, Vol. 98, 12, p. 1404.
- [64] **O, Bernard**. mécanismes de leucémogénèse. *Bulletin du cancer*. 2010, Vol. 97, 11, p. 1384.
- [65] **Gisselbrecht, Sylvie**. Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. [éd.] EDK. *MEDECINE SCIENCES M/S*. 2003, Vol. 19, 2, p. 203.
- [66] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N**. Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. [éd.] John Libbey Eurotext. *Bulletin du Cancer*. 2011, Vol. 98, 12, pp. 1411-12.

- [67] Translocation et gène de fusion, Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull Cancer*. 2011, Vol. 98, 12, p. 1405.
- [68] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** Translocations récurrentes en onco-hématologie: physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull Cancer*. 2011, Vol. 98, 12, p. 1405.
- [69] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull Cancer*. 2011, Vol. 98, 12, p. 1408.
- [70] —. translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull du Cancer*. Décembre 2011, Vol. 98, 12, pp. 1408-09.
- [71] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. [éd.] John Libbey Eurotext. *Bull cancer*. 2011, Vol. 98, 12, pp. 1406-07.
- [72] **Jianjun Chen, Olatoyosi Odenike, Janet D. Rowley.** Leukaemogenesis: more than mutant genes. *Nature reviews, cancer*. 2010, Vol. 10, p. 23.
- [73] Leukamogenesis: more than mutant genes. *Nature reviews*. 2010, Vol. 10, p. 27.
- [74] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** Translocations récurrentes en hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 1403-1418. *Bull Cancer*. Décembre 2011, Vol. 98, 12, p. 1409.

- [75] **H, Chaker.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies.* Université de Montréal . 2010. p. 3, Mémoire du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en sciences Biomédicales.
- [76] **Chaker, Hend.** *Caractérisation cytogénétique et clinique des gènes de fusion impliquant MLL dans les leucémies.* Université de Montréal. 2010. p. 18, Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maîtrise en Sciences (M.Sc.) en sciences biomédicales.
- [77] **Ravinet A, Gay Belille M, Lemal R, Veronese L, Bay JO, Prie N.** Translocations récurrentes en onco-hématologie : physiopathologie, intérêt clinique et thérapeutique. *Bull Cancer*. Décembre 2011, Vol. 98, 12, p. 1409.
- [78] **Gisselbrecht, Sylvie.** Oncogènes et leucémies: historique et perspectives. [éd.] Société de la revue médecine/sciences. *Médecine sciences M/S*. 2003, p. 206.
- [79] **Société canadienne du cancer.** Leucémie chez l'enfant.Société canadienne de cancer. *cancer.ac*. [En ligne] 2021. <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/leukemia-childhood/risks>.
- [80] **bernard O,institut Gustave-Roussy.** Mécanismes de la leucémogénèse. *Bull CANCER*. 2010, pp. 1384-85.
- [81] **Brice Lagrange, Romain Z. Martin, Nathalie Droin, Éric Solary.faculté de médecine,université de Bourgogne et institut Gustave Roussy.** MiR-142-3p et leucémogénèse:suppresseur de tumeur ou oncomiR? . *médecine sciences*. 2013, Vol. 29, 6-7, p. 574.
- [82] **A.N, ESPADINHA.** *Identification de microARN impliqués dans la leucémogénèse.* UNIVERSITE DE BORDEAUX. 2016. p. 17, Thèse pour l'obtention du grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BORDEAUX.

- [83] **ESPADINHA, Anne-Sophie.** *Identification de microARN impliqués qués dans la leucémogénèse.* Université de Bordeaux. 2016. p. 29, Thèse pour l'obtention du grade de Docteur de L'université de Bordeaux.
- [84] **Jianjun Chen, Olatoyosi Odenike, Janet D. Rowley.** Leukaemogenesis:more than mutant genes. *Nature reviews.* 2010, Vol. 10, p. 24.
- [85] **Brice Lagrange, Romain Z. Martin, Nathalie Droin, Éric Solary.faculté de médecine,université de Bourgogne,Institut Gustave Roussy.** MiR-142-3p et leucémogénèse:Suppresseur de tumeur ou oncomiR ? *médecine sciences.* 2013, p. 575.
- [86] **Brice Lagrange, Romain Z. Martin, Nathalie Droin, Éric Solary,.** MiR-142-3p. *Médecine sciences.* 2013, Vol. 29, 6-7, p. 575.
- [87] **Gearhart J, Pashos EE, Prasad MK.** Myc. *WIKIPEDIA.* [En ligne] 2020. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Myc>.
- [88] **Iv M, Zhang X, Jia H, et al.** *Leukemia* 2012. Vol. 26, pp. 769-77.
- [89] **Sous-expression de miR-14 dans les LAM et les LMMC.** *Médecine sciences.* 2013, Vol. 29, 6-7, p. 575.
- [90] **Brice Lagrange, Romain Z. Martin, Nathalie Droin, Éric Solary.faculté de médecine,université de Bourgogne et institut Gustave Roussy.** MiR-142-3p et leucémogénèse:suppresseur de tumeur ou oncomiR? *médecine sciences.* 2013, Vol. 29, 6-7, p. 576.
- [91] **Carine J, Mojgan DM,Sophie P, Sylvie G.** L'autophagie:le yin et le yang des cancers. *Synthèse revues.* 2017, Vol. 33, 3, p. 328.

- [92] **Guillaume R, Patrick A, Arnaud J, Frédéric L ,Alexandre P.** l'autophagie acteur clé de la leucémogénèse et cible thérapeutique dans les hémopathies malignes. *Nouvelle magazine;médecine sciences M/S.* 2017, Vol. 33, 3, p. 226.
- [93] **Heydt, Quentin.** *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les leucémies aiguës myéloïdes.* Université Paul Sabatier - Toulouse III,. s.l. : HAL, 2017. p. 58.
- [94] **Haydt, Quentin.** *Autophagie, une cible thérapeutique potentielle dans les.* Université Paul Sabatier - Toulouse III,. s.l. : HAL, 2017. p. 60, Thèse de Doctorat.
- [95] **Arnaud Jacquel, Frédéric Luciano, Alexandre Puissant,Guillaume Robert, Patrick Auberger.** L'autophagie, acteur clé de la leucémogénèse et cible thérapeutique dans les hémopathies malignes. *Médecine sciences.* 2017, Vol. 33, 3, p. 227.
- [96] **Carine J, Mojgan DM,Sophie P, Sylvie G.** L'autophagie:le yin et le yang des cancers. *Synthèse Revue,médecine sciences M/S.* 2017, Vol. 33, 3, pp. 228-29.
- [97] **Carine Joffre, Mojgan Djavaheri-Mergny,Sophie Pattingre, Sylvie Giuriato.** L'autophagie:le yin et le yang des cancers. *Médecine sciences m/s.* 2017, Vol. 33, 3, p. 329.
- [98] **Arnaud Jacquel, Frédéric Luciano, Alexandre Puissant,Guillaume Robert, Patrick Auberger.** L'autophagie,acteur clé la leucémogénèse et cible thérapeutique dans les hémopathies malignes. *médecine sciences.* 2013, Vol. 33, 3, p. 227.
- [99] **Arnaud J, Frédéric L, Alexandre P,Guillaume R, Patrick A.** L'autophagie, acteur clé de de la leucémogénèse et cible thérapeutique dans les hémopathies malignes. *Nouvelles Magazine.* 2017, Vol. 33, 3, pp. 227-28.

- [100] **Rea D, Cayuela J-M.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie*. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014, 4, p. 1.
- [101] **S, Bennini.** *Les inhibiteurs de la thyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique*. UNIVERSITE MOHAMMED V-RABAT,FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT. 2016. pp. 9-10, Thèse de Doctorat en Pharmacie. 111.
- [102] **J-M, Amal.** *Les inhibiteurs de la thyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique,un modèle réussi de thérapie ciblée*. UNIVERSITE CADI AYYAD,FACULTE DE MEDECINE DE MARRAKECH. 2018. p. 26, Thèse du Doctorat en Médecine. 107.
- [103] **Rea D, Cayuela J-M.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie*. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014, Vol. 9, p. 2.
- [104] **D.Rea, J.-M.Cayuela.** *Physiopathologie de la leucémie myéloïde chronique;EMC -Hématologie*. s.l. : Elsevier Masson, 2014. p. 2. Vol. 9.
- [105] **D. Rea, J.-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie*. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014, Vol. 9, p. 2.
- [106] **J.D, Amal.** *Les inhibiteurs de la thyrosine Kinase dans la leucémie myéloïde chronique,un modèle réussi de thérapie ciblée*. Université Cadi Ayyad,Faculté de médecine Marrakech. 2018. p. 29, Thèse du doctorat en Médecine. 107.
- [107] **J.d, Amal.** *Les inhibiteurs de la thyrosine Kinase dans la LMC;un modèle réussi de thérapie ciblée*. Université Caddi Ayyad,Faculté de médecine de Marrakech. 2014. p. 28, thèse en Médecine. 107.
- [108] **D. Rea, J.-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie*. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014, Vol. 9, p. 3.

- [109] **J.D, Amal.** *les inhibiteurs de la thyrosine kinase dans la Lmc,un modèle réussi de thérapie ciblée.* 107.
- [110] **D. Rea, J.-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014, Vol. 9, p. 3.
- [111] **Leguay T, Mahon F-X,Service des maladies du sang,hôpital du Haut-Lévêque,CHU Bordeaux.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER, 2005, p. 191.
- [112] **D. Rea, J.-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014, Vol. 9, p. 3.
- [113] **T. Leguay, F.-X. Mahon,Service des maladies du sang, hôpital du Haut-Lévêque, CHU de Bordeaux.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER, 2005, pp. 191-92.
- [114] **T. Leguay, F.-X. Mahon.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER SAS, 2005, p. 192.
- [115] **.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER, 2005, p. 192.
- [116] **.** Inhibition de l'apoptose,Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER, 2005, p. 192.
- [117] **.** dégradation des protéines par les protéasomes,Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : ELSEVIER, 2005, p. 192.
- [118] **.** *voies de signalisation cellulaire.*Leucémie myéloïde chronique,*EMC-Hématologie.* s.l. : Elsevier, 2005. p. 192. Vol. 2.
- [119] **D. Rea, J.-M. Cayuela.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC Hématologie.* s.l. : Elsevier masson, 2014, Vol. 9, p. 4.

- [120] **Institut national français du cancer INCa.** *Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 /États des lieux et enjeux, appui à la décision, INCa.* s.l. : INCa, Juillet 2016. p. 16, Revu scientifique.
- [121] **INCa, Institut national français du cancer.** LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER, état des lieux. 2015, pp. 16-17.
- [122] **cancer, Institut national français du.** LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER, état des lieux et enjeux. *Institut national du cancer.* 2015, p. 17.
- [123] **Aachab, Mohamed El.** *Thérapies ciblées et leur place en onco-hématologie.* Université Mohamed V-RABAT. 2016. pp. 4-5, Thèse de Doctorat en pharmacie.
- [124] **EL AACHAB, MOHAMED.** *Les thérapies ciblées et leur place en onco-hématologie.* [thèse pour l'obtention de Doctorat en Pharmacie,FMPR] Rabat : s.n., 2016.
- [125] **Aachab, Mohamed El.** *Les thérapies ciblées et leur place en onco-hématologie.* 2016. p. 5, Thèse de Doctorat en pharmacie.
- [126] **Institut national du cancer de france (INCa).** LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER EN 2015. [p7-8] Juillet 2016.
- [127] **MAJDA, Lhoumadi.** *Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.* [thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie] Rabat : UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI-faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, 2013. 36.
- [128] **cancer, Institut National français du.** LES THÉRAPIES CIBLÉES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER, état des lieux et enjeux. *Institut National du Cancer.* 2015, p. 16.

- [129] **Faure, Sébastien.** Thérapies ciblées anticancéreuses (1/2). *fiche pharmacothérapeutique pratique*. 2015, 546, p. 47.
- [130] **De Cremoux, Robert J.** *Signalisation cellulaire et cancer: caractérisation de cibles thérapeutiques*, *Pathologie Biologie*. 2012. pp. 217-222.
- [131] **El Maalouf G, Boige V.** Inhibiteurs de la transduction du signal : quoi de neuf à l'ASCO 2008. *La lettre du cancérologue*-. 2008, Vol. 17, 2, pp. 9-15.
- [132] **G. El Maalouf, V. Boige, Service interhospitalier de cancérologie, institut Gustave -Roussy.** Inhibiteurs de la transduction de signal: quoi de neuf à l'ASCO 2008 ? *La Lettre de Cancérologie*. 2008, Vol. 17, 7, p. 11.
- [133] **Nobert Ifrah, Jean-Yves-Cahn; Société française d'hématologie.** *Anticorps monoclonaux*, *ECN Hématologie*. 2^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2014. p. 207.
- [134] **Société française d'Hématologie.** *ECN Hématologie*. 3^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 219.
- [135] **Nobert I, Cahn JY, Société française d'hématologie.** *inhibiteurs de thbyrosines kinases, biothérapie et thérapies ciblées, Hématologie cellulaire et Oncohématologie*. 2^{ème}. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014. pp. 210-212. ISBN:978-2-294-73950-7.
- [136] **d'Hématologie, Société française.** *ECN Hématologie*. 3^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 221.
- [137] —. *ECN Hématologie, Biothérapies et thérapies ciblées*. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 222.
- [138] **Norbert Ifrah, Marc Maynadié; Société française d'Hématologie.** *ECN Hématologie*. 3^{ème}. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2018. p. 222.

- [139] **Norbert Ifrah, Marc Maynadié.** *Agents déméthylants, ECN Hématologie; Société française d'Hématologie.* s.l. : 3^{ème}, 2018. p. 227.
- [140] **Norbet I, Cahn JY, société française d'hématologie.** *agents ciblant la régulation épigénétique, Thérapies ciblées, hématologie cellulaire et Oncohématologie.* 2^é. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014. pp. 216-217.
- [141] **Noberth I, cahn JY, Société française d'hématologie.** *Biothérapies et thérapies ciblées.* 2^{ème}. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014. pp. 217-18. ISBN: 978-2-294-73950-7.
- [142] **Norbert Ifrah, Marc Maynadié, Société française d'Hématologie.** *Inhibiteurs des histones désacytylases, ECN Hématologie.* 3^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 228.
- [143] **Noberth Ifrah, Marc Maynadié, Société française d'hématologie.** *ECN Hématologie, Oncohématologie.* 3^{ème} édition. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2018. p. 224.
- [144] —. *ECN hématologie, inhibiteurs de protéasome.* 3^{ème}. 2018. p. 225.
- [145] **Norbert Ifrah, Marc Maynadié.** *Agents différenciants (ATRA), ECN Hématologie.* 3^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 216.
- [146] **d'Hématologie, Société française.** *ECN Hématologie.* s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 216.
- [147] **Norbert I, Cahn JY, Société française d'hématologie.** *Inhibiteurs de mTOR, thérapies ciblées, Hématologie cellulaire et Oncohématologie.* 2^é. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2014. p. 213. ISBN: 978-2-294-73950-7.
- [148] **Norbert Ifrah, Marc Maynadié, Société française d'Hématologie.** *Inhibiteurs de mTOR, ECN Hématologie.* 3^{ème}. s.l. : Elsevier Masson, 2018. p. 223.

- [149] **M, Lhoumadi.** *Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.* UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI,FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT. Rabat : s.n., 2013. pp. 86-88, Thèse du Doctorat en pharmacie. N°36.
- [150] **Noberth I,cahn JY,Société française d'hématologie.** *Immunomodulateurs de la famille des IMiD.* 2ème. s.l. : ELSEVIER MASSON SAS, 2014. pp. 214,216. ISBN: 978-2-294-73950-7.
- [151] **Société française d'hématologie.** *ECN Hématologie,Hématologie cellulaire et oncohématologie.* 3 ème. s.l. : ELSEVIER MASSON, 2018. p. 224.
- [152] **M, Lhoumadi.** *Les thérapies ciblées dans les néoplasies plasmocytaires.* UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI,FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT. Rabat : s.n., 2013. p. 88, thèse de Doctorat en pharmacie. N 36.
- [153] **O. Bernard,Institut Gustave-Roussy.** Mécanismes de la leucémogénèse. *bullettin de cancer.* Novembre 2010, 2010, Vol. Volume 97 , 11.
- [154] **Jianjun Chen, Olatoyosi Odenike, Janet D. Rowley.** Leukaemogenesis:more than mutant genes,epigenetics and genetics. *Nature reviews.* 2010, Vol. 10, p. 23.

Serment d' Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بأجمعيل الذي يستحقونه .
 - وأبأن أأمارس مهنتي بأبأنزع من ضميري وبأأشر في أبأعلا صحة مريض هدي في الأول .
 - وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
 - وأبأن أقوم بأواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بأأحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 129

سنة : 2021

تكوين اللوكيميا: الآليات، أهمية العلاجات المستهدفة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيد الشريف البقالي

المزاد في 17 شتنبر 1993

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : تكوين اللوكيميا؛ اللوكيميا؛ الجيات المسرطنة؛ إعادة ترتيب الصبغيات؛
العلاجات المستهدفة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد عز العرب مسرار
مشرف	أستاذ في علم الدم البيولوجي السيدة سعاد بنكيران
عضو	أستاذة في علم الدم البيولوجي السيد عبد الله دامي
عضو	أستاذ في الكيمياء الحيوية والكيمياء السيد انس جعايدي
	أستاذ في علم الدم البيولوجي