

UNIVERSITE MOHAMMED V –SOUISSI–
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE –RABAT

ANNEE: 2013

THESE N °: 63

**LES HEMOPATHIES MALIGNES A
TRANSLOCATION T (9, 22)
THESE**

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mr HAKIM HARCHAOUI

NE LE 08 AOUT 1982 à Tiddass

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT
EN PHARMACIE

MOTS CLES : Translocation t(9 ,22), leucémie myeloide chronique, leucémie aigue
lymphoblastique, maladies résiduelles, .

MEMBRES DE JURY

Mr. M.KHETTAB

Professeur de Pédiatrie

Mr. A.BELMEKKI

Professeur d'Hématologie

Mr .A.MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

Mme. L.HESSISEN

Professeur de Pédiatrie

Mr. S.MRANI

Professeur de Virologie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

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 par intérim : Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| 1. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 2. Pr. TAOBANE Hamid* | Chirurgie Thoracique |

Mai et Novembre 1982

- | | |
|---------------------------------|------------------------|
| 3. Pr. ABROUQ Ali* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 4. Pr. BENSOUHA Mohamed | Anatomie |
| 5. Pr. BENOSMAN Abdellatif | Chirurgie Thoracique |
| 6. Pr. LAHBABI Naïma ép. AMRANI | Physiologie |

Novembre 1983

- | | |
|----------------------------------|----------------|
| 7. Pr. BELLAKHDAR Fouad | Neurochirurgie |
| 8. Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI | Rhumatologie |

Décembre 1984

- | | |
|--------------------------------------|------------------|
| 9. Pr. BOUCETTA Mohamed* | Neurochirurgie |
| 10. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil | Radiothérapie |
| 11. Pr. MAAOUNI Abdelaziz | Médecine Interne |

- | | | |
|-----|--------------------------|-------------------------|
| 12. | Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi | Anesthésie -Réanimation |
| 13. | Pr. SETTAF Abdellatif | Chirurgie |

Novembre et Décembre 1985

- | | | |
|-----|---------------------------------------|-------------------------|
| 14. | Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 15. | Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 16. | Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 17. | Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-ptisiologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | | |
|-----|--------------------------------------|--------------------------|
| 18. | Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 19. | Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 20. | Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-ptisiologie |
| 21. | Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 22. | Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 23. | Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 24. | Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 25. | Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | | |
|-----|---------------------------------|--------------------------|
| 26. | Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 27. | Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 28. | Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 29. | Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | | |
|-----|--------------------------------|--------------------------|
| 30. | Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 31. | Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 32. | Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 33. | Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 34. | Pr. CHKOFF Rachid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. | Pr. HACHIM Mohammed* | Médecine-Interne |
| 36. | Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 37. | Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 38. | Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 39. | Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------|
| 40. | Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 41. | Pr. AZZOUZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 42. | Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |
| 43. | Pr. BELKOUCHI Abdelkader | Chirurgie Générale |
| 44. | Pr. BENABDELLAH Chahrazad | Hématologie |
| 45. | Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif | Chirurgie Générale |
| 46. | Pr. BENSOUDA Yahia | Pharmacie galénique |

47.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
48.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
49.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
50.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
51.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
52.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
53.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
54.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie
55.	Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

56.	Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
57.	Pr. BENSOUADA Adil	Anesthésie Réanimation
58.	Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
59.	Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
60.	Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
61.	Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
62.	Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
63.	Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
64.	Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
65.	Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
66.	Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
67.	Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
68.	Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
69.	Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

70.	Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
71.	Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
72.	Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
73.	Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
74.	Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
75.	Pr. CAOUI Malika	Biophysique
76.	Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
77.	Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
78.	Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
79.	Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
80.	Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
81.	Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
82.	Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
83.	Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
84.	Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
85.	Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
86.	Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie

- | | | |
|-----|----------------------------------|----------------------------|
| 87. | Pr. IFRINE Lahssan | Chirurgie Générale |
| 88. | Pr. JELTHI Ahmed | Anatomie Pathologique |
| 89. | Pr. MAHFOUD Mustapha | Traumatologie – Orthopédie |
| 90. | Pr. MOUDENE Ahmed* | Traumatologie- Orthopédie |
| 91. | Pr. OULBACHA Said | Chirurgie Générale |
| 92. | Pr. RHRAB Brahim | Gynécologie –Obstétrique |
| 93. | Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR | Dermatologie |

Mars 1994

- | | | |
|------|----------------------------|----------------------------|
| 94. | Pr. ABBAR Mohamed* | Urologie |
| 95. | Pr. ABDELHAK M'barek | Chirurgie – Pédiatrique |
| 96. | Pr. BELAIDI Halima | Neurologie |
| 97. | Pr. BRAHMI Rida Slimane | Gynécologie Obstétrique |
| 98. | Pr. BENTAHILA Abdelali | Pédiatrie |
| 99. | Pr. BENYAHIA Mohammed Ali | Gynécologie – Obstétrique |
| 100. | Pr. BERRADA Mohamed Saleh | Traumatologie – Orthopédie |
| 101. | Pr. CHAMI Ilham | Radiologie |
| 102. | Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae | Ophtalmologie |
| 103. | Pr. EL ABBADI Najia | Neurochirurgie |
| 104. | Pr. HANINE Ahmed* | Radiologie |
| 105. | Pr. JALIL Abdelouahed | Chirurgie Générale |
| 106. | Pr. LAKHDAR Amina | Gynécologie Obstétrique |
| 107. | Pr. MOUANE Nezha | Pédiatrie |

Mars 1995

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| 108. | Pr. ABOUQUAL Redouane | Réanimation Médicale |
| 109. | Pr. AMRAOUI Mohamed | Chirurgie Générale |
| 110. | Pr. BAIDADA Abdelaziz | Gynécologie Obstétrique |
| 111. | Pr. BARGACH Samir | Gynécologie Obstétrique |
| 112. | Pr. BEDDOUCHE Amograne* | Urologie |
| 113. | Pr. CHAARI Jilali* | Médecine Interne |
| 114. | Pr. DIMOU M'barek* | Anesthésie Réanimation |
| 115. | Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine* | Anesthésie Réanimation |
| 116. | Pr. EL MESNAOUI Abbes | Chirurgie Générale |
| 117. | Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 118. | Pr. FERHATI Driss | Gynécologie Obstétrique |
| 119. | Pr. HASSOUNI Fadil | Médecine Préventive, Santé Publique
et Hygiène |
| 120. | Pr. HDA Abdelhamid* | Cardiologie |
| 121. | Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed | Urologie |
| 122. | Pr. IBRAHIMY Wafaa | Ophtalmologie |
| 123. | Pr. MANSOURI Aziz | Radiothérapie |
| 124. | Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia | Ophtalmologie |
| 125. | Pr. SEFIANI Abdelaziz | Génétique |

126. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale

Décembre 1996

127. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
128. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
129. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
130. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
131. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
132. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
133. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
134. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
135. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-ptisiologie
136. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
137. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
138. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

139. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
140. Pr. BEN AMAR Abdesslem	Chirurgie Générale
141. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
142. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
143. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
144. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
145. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
146. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
147. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
148. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. KADDOURI Nouredine	Chirurgie Pédiatrique
150. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
151. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
152. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
153. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
154. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
155. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
156. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

157. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
158. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-ptisiologie
159. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
160. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
161. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
162. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale

163. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
 164. Pr. LAZRAK Khalid * Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

165. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
 166. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
 167. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

168. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
 169. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
 170. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
 171. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
 172. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
 173. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
 174. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
 175. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
 176. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
 177. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
 178. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
 179. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
 180. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
 181. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
 182. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
 183. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
 184. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
 185. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

186. Pr. AIDI Saadia Neurologie
 187. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
 188. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
 189. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
 190. Pr. BENCHEKROUN Nabihia Ophtalmologie
 191. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
 192. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
 193. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
 194. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
 195. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
 196. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
 197. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 198. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
 199. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
 200. Pr. MAFTAHA Mohamed* Neurochirurgie

201.	Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
202.	Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
203.	Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
204.	Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

205.	Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
206.	Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
207.	Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
208.	Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
209.	Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
210.	Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-ptisiologie
211.	Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
212.	Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
213.	Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
214.	Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
215.	Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
216.	Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
217.	Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
218.	Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
219.	Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
220.	Pr. CHAT Latifa	Radiologie
221.	Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
222.	Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
223.	Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
224.	Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
225.	Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
226.	Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
227.	Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
228.	Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
229.	Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
230.	Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
231.	Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
232.	Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
233.	Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
234.	Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
235.	Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
236.	Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
237.	Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
238.	Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
239.	Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
240.	Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
241.	Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
242.	Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale

243.	Pr. NOUINI Yassine	Urologie
244.	Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
245.	Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
246.	Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie

Décembre 2002

247.	Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
248.	Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
249.	Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
250.	Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
251.	Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
252.	Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
253.	Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
254.	Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
255.	Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
256.	Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
257.	Pr. BICHRA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
258.	Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
259.	Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
260.	Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
261.	Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
262.	Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
263.	Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
264.	Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
265.	Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
266.	Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
267.	Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
268.	Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
269.	Pr. IKEN Ali	Urologie
270.	Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
271.	Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
272.	Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
273.	Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
274.	Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
275.	Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
276.	Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
277.	Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
278.	Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
279.	Pr. OUIJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
280.	Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
281.	Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
282.	Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
283.	Pr. RHOU Hakima	Néphrologie

- | | | |
|------|------------------|------------------------|
| 284. | Pr. SIAH Samir * | Anesthésie Réanimation |
| 285. | Pr. THIMOU Amal | Pédiatrie |
| 286. | Pr. ZENTAR Aziz* | Chirurgie Générale |

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

- | | | |
|------|-----------------------------|---|
| 287. | Pr. ABDELLAH El Hassan | Ophtalmologie |
| 288. | Pr. AMRANI Mariam | Anatomie Pathologique |
| 289. | Pr. BENBOUZID Mohammed Anas | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 290. | Pr. BENKIRANE Ahmed* | Gastro-Entérologie |
| 291. | Pr. BOUGHALEM Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 292. | Pr. BOULAADAS Malik | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| 293. | Pr. BOURAZZA Ahmed* | Neurologie |
| 294. | Pr. CHAGAR Belkacem* | Traumatologie Orthopédie |
| 295. | Pr. CHERRADI Nadia | Anatomie Pathologique |
| 296. | Pr. EL FENNI Jamal* | Radiologie |
| 297. | Pr. EL HANCI ZAKI | Gynécologie Obstétrique |
| 298. | Pr. EL KHORASSANI Mohamed | Pédiatrie |
| 299. | Pr. EL YOUNASSI Badreddine* | Cardiologie |
| 300. | Pr. HACHI Hafid | Chirurgie Générale |
| 301. | Pr. JABOUIRIK Fatima | Pédiatrie |
| 302. | Pr. KARMANE Abdelouahed | Ophtalmologie |
| 303. | Pr. KHABOUZE Samira | Gynécologie Obstétrique |
| 304. | Pr. KHARMAZ Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 305. | Pr. LEZREK Mohammed* | Urologie |
| 306. | Pr. MOUGHIL Said | Chirurgie Cardio-Vasculaire |
| 307. | Pr. SASSENOU ISMAIL* | Gastro-Entérologie |
| 308. | Pr. TARIB Abdelilah* | Pharmacie Clinique |
| 309. | Pr. TIJAMI Fouad | Chirurgie Générale |
| 310. | Pr. ZARZUR Jamila | Cardiologie |

Janvier 2005

- | | | |
|------|---------------------------|---|
| 311. | Pr. ABBASSI Abdellah | Chirurgie Réparatrice et Plastique |
| 312. | Pr. AL KANDRY Sif Eddine* | Chirurgie Générale |
| 313. | Pr. ALAOUI Ahmed Essaid | Microbiologie |
| 314. | Pr. ALLALI Fadoua | Rhumatologie |
| 315. | Pr. AMAZOUZI Abdellah | Ophtalmologie |
| 316. | Pr. AZIZ Nouredine* | Radiologie |
| 317. | Pr. BAHIRI Rachid | Rhumatologie |
| 318. | Pr. BARKAT Amina | Pédiatrie |
| 319. | Pr. BENHALIMA Hanane | Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale |
| 320. | Pr. BENHARBIT Mohamed | Ophtalmologie |
| 321. | Pr. BENYASS Aatif | Cardiologie |

322.	Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
323.	Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
324.	Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
325.	Pr. EL HAMZAoui Sakina	Microbiologie
326.	Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
327.	Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
328.	Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
329.	Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
330.	Pr. KENDOoussi Mohamed*	Cardiologie
331.	Pr. LAARoussi Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
332.	Pr. LYAGouBI Mohammed	Parasitologie
333.	Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
334.	Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
335.	Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
336.	Pr. TNACHERI OUazzani Btissam	Ophtalmologie
337.	Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

423.	Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
425.	Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
427.	Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428.	Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429.	Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430.	Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431.	Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432.	Pr. CHEIKHAoui Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433.	Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434.	Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435.	Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436.	Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437.	Pr. FAROUdy Mamoun	Anesthésie Réanimation
438.	Pr. GHADouANE Mohammed*	Urologie
439.	Pr. HARMouCHE Hicham	Médecine Interne
440.	Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441.	Pr. IDRISs LAHLOU Amine	Microbiologie
442.	Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443.	Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444.	Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445.	Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446.	Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447.	Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448.	Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449.	Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450.	Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie

451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhousain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *
 492. Pr. ACHACHI Leila

Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie
 Pneumo phtisiologie

493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Décembre 2008

Pr TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale
Pr ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'KASSIMI Hachemi*	Microbiologie

Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamy
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. KADI Said *

Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. Mounir ER-RAJI

Chirurgie pédiatrique
Chirurgie pédiatrique

Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Ahmed JAHID
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. RAISSOUNI Maha *
Pr. EL KHATTABI Abdessadek *
Pr. MEHSSANI Jamal *
Pr. BELAIZI Mohamed *
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. BENCHEBBA Drissi *

Chirurgie générale
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Cardiologie
Médecine interne
Psychiatrie
Psychiatrie
Pneumophtisiologie
Traumatologie orthopédique

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE M^{ed}
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique
biologie moléculaire
Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

DEDICACES



Louange à Dieu

Que la prière et le salut soit sur le prophète.

Que ce présent mémoire présente mon aviné.

Je dédie ce travail:

A mes grands parents

J'aurais aimé vous voir aujourd'hui parmi l'assistance.

Que Dieu repose vos âmes en paix.

A mes oncles

J'aurais tant aimé vous connaître

Que Dieu repose vos âmes en paix.

A mes chères parents:

*Il y a tant de choses à en sécher tout l'encre de ce monde
mais aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect et mon
profond amour.*

Je ne vais jamais oublier vos sacrifices pour moi...

*Votre générosité sans limite, vos sacrifices, votre présence
et vos conseils qui m'ont beaucoup servi dans mes études.*

*Vos récoltes dans ce travail les fruits de vos efforts, votre
présence faisait naître en moi l'espoir nécessaire pour aller de
l'avant.*

*Que Dieu vous garde et vous procure santé, longue vie et
bonheur éternel.*



A mes frères et mes sœurs

Chacun de vous possède dans ma vie une place originale, l'estime la chaleur et l'amour qui nous unissent.

Je suis très heureux de pouvoir vous présenter par ce travail le témoignage de mon profond amour et les liens de fraternité qui nous unissent.

Je vous souhaite une vie pleine de joie et de réussite.

A ma grande mère

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect.

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le bonheur

A mon grand père

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect.

Que Dieu vous garde en bonne santé et vous donne la joie et le bonheur



A la mémoire de mes oncles :

Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect

Que ce travail soit l'expression de mon grand attachement.

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur.

A mes tantes :

En témoignage du sentiment profond que je vous porte

Je vous souhaite une longue vie pleine de bonheur.



A mes amies et collègues pharmacien(ne) :

Merci pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble en quête de savoir.

Que vous souhaiter de mieux que le bonheur et le succès tout au long de votre vie.

A tous les membres de la famille petits et grands:

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

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.



REMERCIEMENTS

*A notre Maître et
Président de Thèse
Mr. Le Professeur M. KHESSAB
Professeur de pédiatrie*

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de ce travail.

Nous avons pour vous l'estime et le respect qu'imposent votre compétence, votre sérieux et votre richesse d'enseignement.

Veillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre très haute considération et notre profonde gratitude.

*A notre maître et
Rapporteur de thèse
Mme. Le Professeur A.BELMEKKI
Professeur agrégé d'Hématologie*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration Nous saisissons cette
occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en
vous témoignant notre respect.*

*A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mme. Le professeur. L.HSSISSEN
Professeur de Pédiatrie*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et
c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
La manifestation de notre plus haute estime et de nos
sentiments les plus respectueux.*

*A Notre Maître et
Juge de Thèse
Mr Le professeur. S.MRANI
Professeur de virologie*

*Vous avez accepté en toute simplicité de juger ce travail et
c'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi
notre jury de thèse.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
La manifestation de notre plus haute estime et de nos
sentiments les plus respectueux.*

*A notre maître et
Juge de thèse
Mme. Le Professeur A.MASRAR
Professeur d'Hématologie biologique*

*Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche
d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil,
malgré vos obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre
gentillesse méritent toute admiration Nous saisissons cette
occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en
vous témoignant notre respect.*

Liste des figures

Numéro de figure	Titres des figures	Pages
1	Chromosome Philadelphie	6
2	Représentation schématique de la translocation BCR-ABL	9
3	Structure de la protéine ABL	11
4	Structure de la protéine BCR	13
5	Représentation simplifiée des voies de signalisation activées par BCR-ABL.	23
6	Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase	25
7	Mode d'action des inhibiteurs de tyrosine kinase	27
8	Nouveaux inhibiteurs de TK pour LAL résistant à l'imatinib	36
9	Mise en évidence de la progression des transcrits BCR-ABL	43
10	Suivi thérapeutique de le LMC.	45

Liste des abréviations

Abréviations	Significations.
Abl	Abelson
Bcr	Breakpoint Cluster Region
CBL	Cas-Br-M (murine) ecotropicretroviraltransformingsequence
GAP	GTPases-activatingprotein
GEF	Guanine nucleotide exchange factor
Grb2	Growth factor receptor-bound protein 2
GβL	G protein beta subunit-like
IKKa	I-kappa-B Kinase alpha
Jak	Janus kinase
MEK1	MAPK/ERK kinase 1
MMR	MisMatchrepair
Myc	myelocytomatosis viral oncogenehomolog
NFκB	Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells
P53	Tumorprotein p53
P73	Tumorprotein p73
PDGFR	Platelet-derived growth factor receptor
Pdk1	3'-phosphoinositide dependent kinase 1
Ph	Philadelphia chromosome

PHLPP	PH domain leucine-rich repeat protein phosphatase
PI3K	Phosphoinositide-3-kinase
PKC	Protein kinase C
Ras	Rat sarcoma viral oncogene homolog
Rho	Ras homologenefamily
ROS	Reactiveoxygenspecies
SHIP	SH2 containing inositol-5 phosphatase
SOS	Son of sevenless
TK	Tyrosine kinase
ITK	Inhibiteurs de tyrosine kinase
TSC1	Tuberoussclerosis 1
TSC2	Tuberoussclerosis 2

Table des matières

Introduction	1
I. Mécanisme moléculaire du chromosome Philadelphie dans LMC et LAL.....	5
II.les fonctions des protéines BCR-ABL.....	11
II.1es fonctions de la protéine ABL.....	11
II.les fonctions de la protéine BCR.....	13
III. Intérêt diagnostique et pronostique de l'analyse de la translocation BCR-ABL.....	15
III.1.Intérêt diagnostique dans Leucémie myéloïde chronique	15
III.2 Intérêt pronostique dans Leucémies aiguës lymphoblastique	18
III.3 Conséquences cellulaires de BCR-ABL.....	19
IV. Les protéines à fonction tyrosine kinase	24
V. les stratégies thérapeutiques	26
V.1.Inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la LMC	26
V .2.Inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la LAL.....	31
VI .L'étude des chimériques dans le suivi des maladies résiduelles	38
VI.1Definition des maladies résiduelles.....	38
VI.2 Suivi des maladies résiduelles au cours de la LMC	40
VI.3 Suivi des maladies résiduelles au cours de la LAL.....	46
Conclusion	
Résumé	
Références bibliographique	



INTRODUCTION

Les hémopathies malignes sont des proliférations clonales des souches hématopoïétiques. Cette expansion clonale est le résultat des facteurs extrinsèques et intrinsèques, notamment en rapport avec des anomalies cytogénétiques plus ou moins complexe.

Parmi ces anomalies cytogénétiques la plus caractéristiques et la plus étudiées des leucémies, reste la translocation t(9,22).

IL est généralement admis que les hémopathies malignes à translocation t(9,22) regroupent leucémie myéloïde chronique et leucémie aigue lymphoblastique.

Leucémie myéloïde chronique est un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une prolifération clonale d'une cellule immature qui touche les lignées myéloïde, erythroïde, megacaryocytaire, lymphoïde B et les cellules natural killer (NK). Le caryotype met en évidence de façon presque constante chromosome Philadelphie (Ph).

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont des proliférations clonales malignes des cellules souches engagées dans la différenciation lymphoïde B (LAL-B) ou T (LAL-T). Des anomalies chromosomiques clonales sont retrouvées dans la majorité des cas : 80 % chez l'enfant et 70 % chez l'adulte.

L'origine des hémopathies malignes pourrait être liée à des facteurs extrinsèques ; environnementale ; exposition aux radiations ionisantes, benzène etc. Cependant, il a été clairement démontré que les hémopathies malignes sont

liées à des facteurs intrinsèques qui se traduisent par des anomalies chromosomiques affectant la régulation et la transmission des gènes.

Les anomalies chromosomiques peuvent être de nombre ou de structure. Parmi les anomalies de structure, on retrouve les translocations chromosomiques qui se définissent par le transfert d'un segment d'ADN vers un autre. Elles peuvent être réciproques et équilibrés ou déséquilibrés avec perte ou duplication de matériel. Les cibles préférentielles de ce type de remaniement structural sont des gènes codant pour des facteurs transcriptionnels. Ces remaniements ont deux types de conséquences : dérégulation de l'expression d'un proto-oncogène structurellement intact sous la dépendance des régions régulatrices d'un autre gène, ou création d'un gène chimérique issu de la combinaison de deux fragments de gènes et codant pour une protéine hybride à activité oncogénique.

Dans les leucémies, Plusieurs translocations récurrentes ont été rapportées dans les hémopathies malignes.

La recherche des anomalies chromosomiques acquises dans les hémopathies malignes est un élément essentiel dans la prise en charge de ces maladies. Les anomalies sont détectées par des techniques de cytogénétique conventionnelle et moléculaire (caryotype, FISH Fluorescent in situ hybridation) réalisées sur prélèvement médullaire ou sang dans les leucémies, ganglionnaire dans les lymphomes. Les modifications du caryotype sont des modifications acquises (limitées aux cellules malignes), clonales (un clone se définit par deux métaphases au moins ayant le même chromosome surnuméraire ou la même anomalie de structure, ou de trois métaphases dépourvues d'un chromosome identique), primaires ou secondaires, qu'elles soient numériques et/ou de

structure, elles ne se font pas toujours au hasard, elles sont non-aléatoires, certaines sont spécifiques d'une entité pathologique.

Les anomalies primaires observées représentent un critère majeur du classement de ces affections. Par exemple, Le chromosome Philadelphie (Ph) est la première anomalie chromosomique acquise associée à un type d'hémopathie ; découverte dans les cellules de leucémie myéloïde chronique (LMC) en 1960 par des chercheurs de Philadelphie, Nowell et Hungerford, elle fut identifiée comme translocation $t(9;22)(q34;q11)$ par Janet Rowley grâce à aux techniques de « banding ». Cependant, elle n'est pas spécifique de la LMC puisqu'elle est présente dans 20 à 30 % des LAL de l'adulte et 3 à 5 % des LAL de l'enfant. Sa fréquence augmente avec l'âge jusqu'à 50 ans puis décroît. C'est l'anomalie chromosomique la plus fréquente dans les LAL de l'adulte. Sur le plan moléculaire, elle entraîne la fusion des gènes **BCR** (*breakpoint cluster region*) et **ABL** (Abelson) situés respectivement sur les chromosomes 9 et 22 et l'expression d'un transcrite chimérique BCR-ABL. Le point de cassure dans le gène ABL se situe entre les exons 1 et 2 (a2). Selon la position du point de cassure dans le gène *BCR*, on distingue deux types de transcrits : le plus fréquent (deux tiers des cas) est le m-BCR, pour minor BCR, qui correspond à un point de cassure entre les exons 1 et 2 (transcrit e1a2) et code pour une protéine de 190KDa, l'autre transcrite, M-BCR pour Major BCR, identique à celui des LMC, correspond à un point de cassure entre les exons 13 et 14 (b2a2) ou entre les exons 14 et 15 (b3a2) et code pour une protéine de 210KDa. Les deux types de protéines (P190 et P210) ont une activité tyrosine-kinase très augmentée par rapport à celle du proto-oncogène ABL.

Les techniques de détection moléculaire (RT-PCR et FISH) sont très complémentaires du caryotype et permettent de « rattraper » les échecs et les caryotypes considérés comme normaux en raison d'une prolifération préférentielle de cellules normales ou de réarrangements submicroscopiques comme les insertions (9 ;22) ou (22 ;9). De même, il est nécessaire de savoir rechercher un chromosome Philadelphie « masqué » dans un caryotype anormal car le Ph est associé à d'autres anomalies dans plus de 50 % des cas : monosomie 7, trisomie 8 mais surtout hyperdiploïdie à plus de 50 chromosomes avec les mêmes chromosomes surnuméraires que dans l'hyperdiploïdie classique ; ces cas gardent le mauvais pronostic associé au Ph.

Les LAL Ph-positives ont un pronostic très péjoratif : la survie sans évènement (à 5 ans) est de moins de 15 % pour les patients traités par chimiothérapie. La seule possibilité curative reste l'allogreffe ; lorsque cette dernière est impossible, l'autogreffe, à condition que le greffon soit exempt de maladie résiduelle moléculaire, améliore le pronostic. Enfin, des rémissions ont été obtenues par thérapeutique ciblée en utilisant l'inhibiteur de tyrosine-kinase STI571 avec cependant l'apparition de rechutes précoces dues à l'acquisition de résistances . L'espoir repose sur des associations avec des chimiothérapies ou avec d'autres thérapeutiques ciblées.

L'objectif de ce travail est d'expliquer les mécanismes moléculaires du chromosome de Philadelphie dans la LMC et LAL, ainsi que la mise en évidence de l'intérêt des chimériques dans le suivi des maladies résiduelles au cours de la LMC et LAL et aborder le suivi thérapeutique par les inhibiteurs de tyrosine kinase.

I. Le mécanisme moléculaire du Chromosome Philadelphie (Ph) dans la LMC et LAL.

Le chromosome Philadelphie résulte d'une translocation réciproque entre les chromosomes 9 et 22, apparemment identique à celle de la leucémie myéloïde chronique (LMC) : $t(9;22)(q34;q11)$. Cette translocation revient à juxtaposer le domaine tyrosine kinase du proto-oncogène ABL (provenant du chromosome 9) et le gène BCR (localisé sur le chromosome 22). Le gène de fusion BCR-ABL qui en résulte code pour une protéine BCR-ABL dont l'activité tyrosine kinase est supérieure à celle de la tyrosine kinase naturelle ABL [1].

Sur le chromosome 9, les points de cassure du gène ABL surviennent pratiquement toujours entre les exons 2 et 1a, tandis que les points de cassure sont moins stéréotypés sur le chromosome 22, survenant soit en M-BCR (pour Major Break point Cluster) et codant alors pour une protéine de 210 kilodaltons (KDa), soit en m-BCR (Pour minor Breakpoint Cluster) et codant pour une protéine de 190 Kda, soit en μ -BCR et codant pour une protéine de 230 KDa (figure 2). Typiquement, p190 est associé à la LAL Ph1, p210 à la LMC et p230 à certaines leucémies à neutrophiles, généralement classées comme formes variantes de LMC. Cependant, la LAL Ph1 peut exprimer p210 avec ou sans co-expression de p190. L'expression de p210 augmente avec l'âge : rare chez l'enfant (10 % des cas), elle est observée dans 25 à 50 % des LAL Ph1 de l'adulte [1].

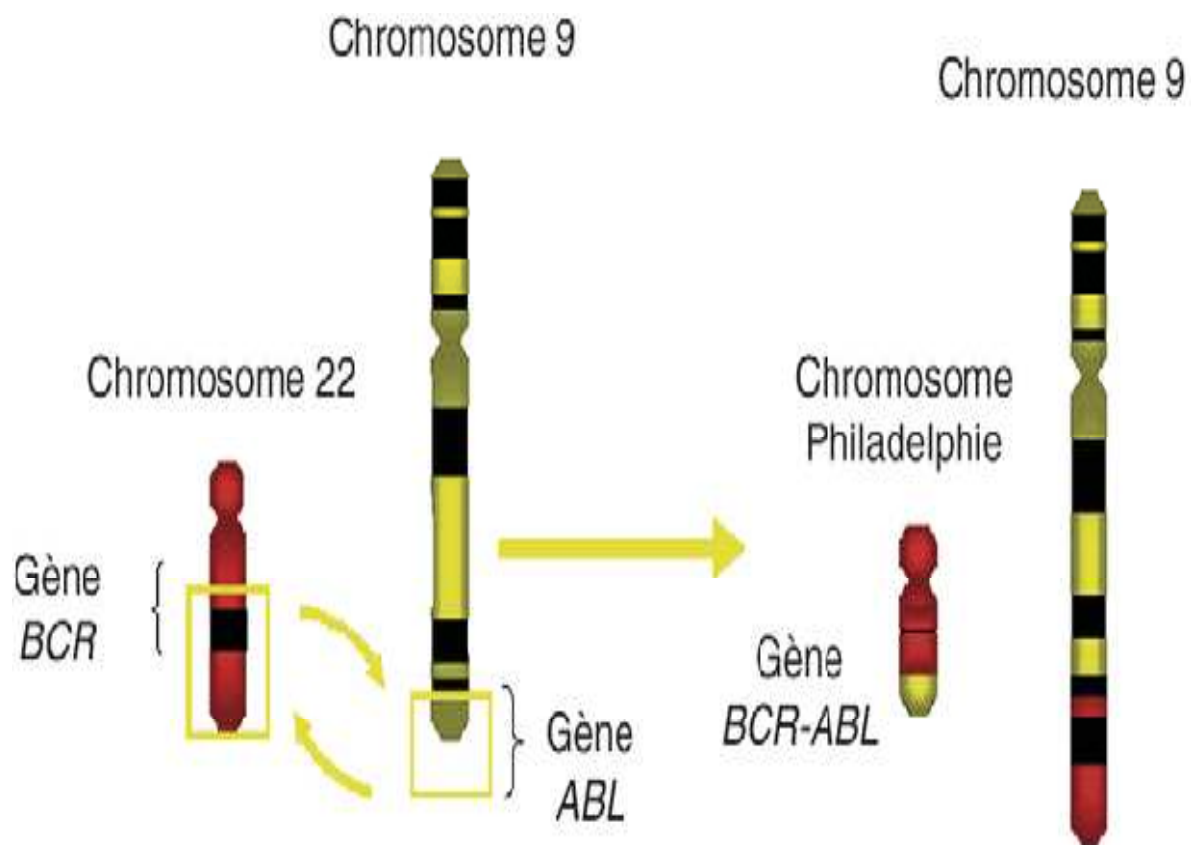


Figure 1 : Chromosome Philadelphie. La translocation réciproque t(9;22) entraîne la formation d'un chromosome 22 de taille plus petite appelé : chromosome Philadelphie ; ceci conduit à la formation d'un gène de fusion spécifique BCR-ABL [2].

Les propriétés biologiques de p190 et de p210 ne sont pas identiques : in vitro, p190 stimule davantage la croissance des lignées lymphoïdes; p190 est un agent oncogène plus puissant que p210 ; son activité tyrosine kinase est plus intense. Mais chez les patients, les caractéristiques cliniques et le pronostic ne semblent pas affectés par le point de cassure de BCR, à l'exception de l'âge, plus élevé chez les malades qui expriment p210. Toutefois, l'expérience du groupe GIMEMA est un peu différente : l'expression de p190 était associée à une leucocytose plus basse au diagnostic, à une expression de CD34 et de CD33, à une meilleure survie à cinq ans et à une meilleure survie sans maladie. À l'inverse, le groupe francophone LALA a rapporté une probabilité de rémission complète (RC) à trois mois supérieure lorsque le chromosome Philadelphie implique M-BCR (p210), toutefois sans impact sur la survie globale.

Le gène résultant de la fusion ABL-BCR sur le chromosome 9 est fonctionnel dans la plupart des cas de LAL Ph1, mais on ne connaît rien de son rôle éventuel. Des délétions de taille variable du chromosome 9 dérivé de la translocation t (9;22) ont été rapportées dans 10 à 15 % des LMC et ont été associées à un pronostic médiocre. Ces délétions ont également été rapportées dans la LAL Ph1. Leur signification clinique est inconnue [1].

La cytogénétique de la LAL Ph1 diffère de celle de la LMC non seulement par les points de cassure de BCR mais aussi par la fréquence des anomalies chromosomiques associées au Ph1 : dans l'étude du GIMEMA, 55 % des LAL Ph1 présentaient, au diagnostic, des anomalies surajoutées au Ph1. Dans l'expérience du CALGB, 68 % des 111 malades adultes analysés présentaient des anomalies cytogénétiques associées au Ph1. Les anomalies

additionnelles incluait des anomalies similaires à celles observées dans la LMC en phase accélérée ou en transformation, telles qu'une duplication du chromosome Philadelphie, des trisomies 8, des monosomies 7, mais également des anomalies moins fréquentes dans les LMC telles qu'une trisomie 21, des anomalies 9p, des hyperdiploïdies (plus de 50 chromosomes). Par ailleurs et contrairement à la LMC, il n'était pas rare d'observer au moins une mitose normale au diagnostic (72 % des caryotypes revus par le CALGB). Les anomalies associées au chromosome Philadelphie sont tout aussi fréquentes chez l'enfant (61 %) [1].

La signification biologique et pronostique de ces anomalies additionnelles reste discutée. Dans l'expérience du CALGB, la monosomie 7 était associée à une diminution significative des rémissions complètes, tandis que, curieusement, la présence d'au moins trois anomalies additionnelles était associée à un taux de RC supérieur; le risque de rechute était augmenté chez les malades présentant un chromosome de Philadelphie supplémentaire. Par contre, dans l'expérience du groupe français de cytogénétique, les anomalies associées au Ph1 n'avaient aucun impact pronostique [1]

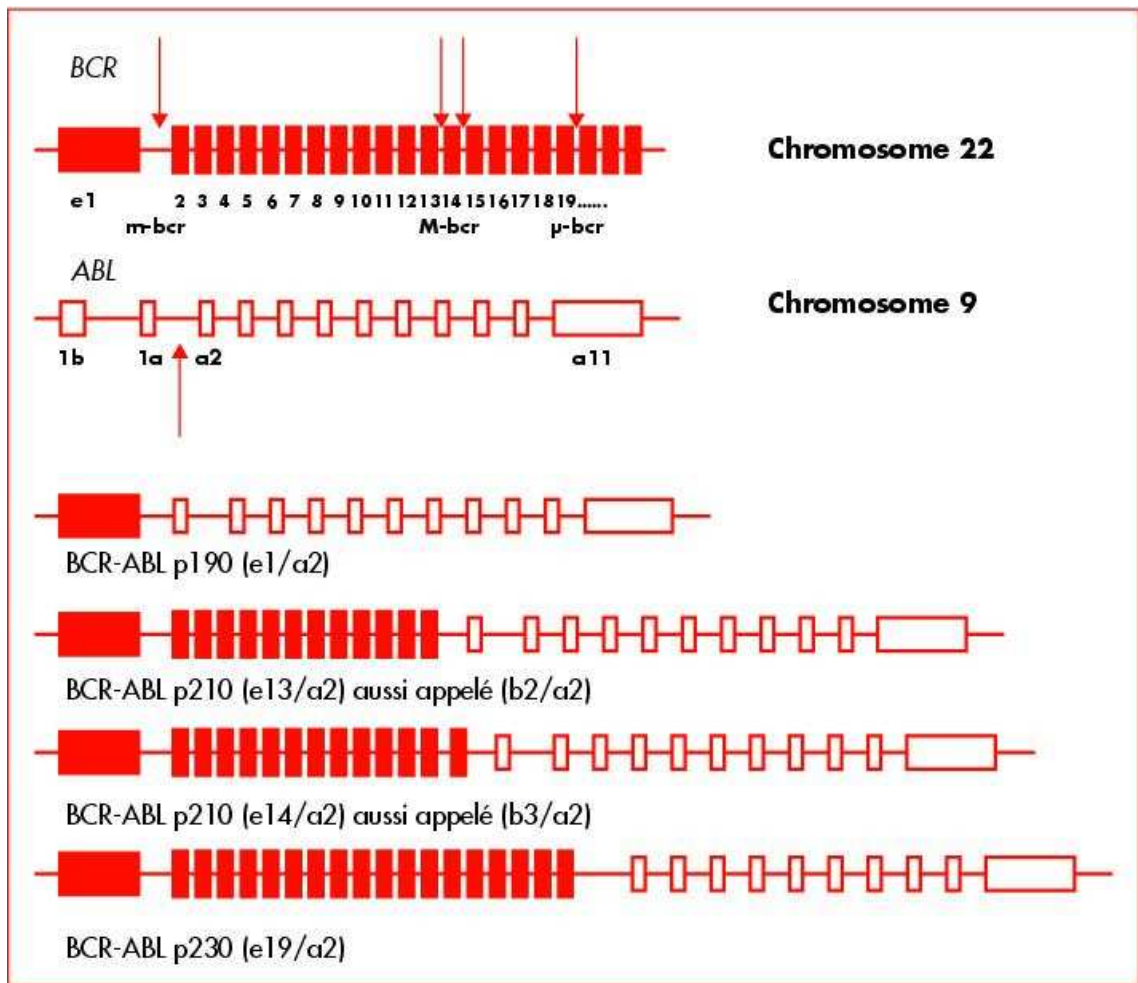


Figure 2 : Représentation schématique des translocations BCR-ABL.

Caractéristiques moléculaires	Chromosome Philadelphie et LMC	Chromosome Philadelphie et LAL
Le point de cassure sur le Chr 9	ABL exons 2 et 1 a	Idem
Le point de cassure sur le Chr 22	M-BCR	m-BCR
Protéines codantes	P210	P190
Propriétés biologiques des protéines	In vitro: stimule la croissance des lignées lymphoïde	In vitro : Pouvoir oncogène moins puissant

Tableau 1 : Mécanisme moléculaire du chromosome Ph dans LMC et LAL.

II. Les fonctions des protéines ABL et BCR.

II.1.les fonctions de la protéine ABL.

Le gène ABL code une protéine tyrosine kinase de 145 kDa, sans fonction de récepteur (Figure 3). Elle est exprimée de façon ubiquitaire et contrairement à la protéine **BCR-ABL**, qui est principalement localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL est retrouvée tant dans le noyau que dans le cytoplasme [3,4].

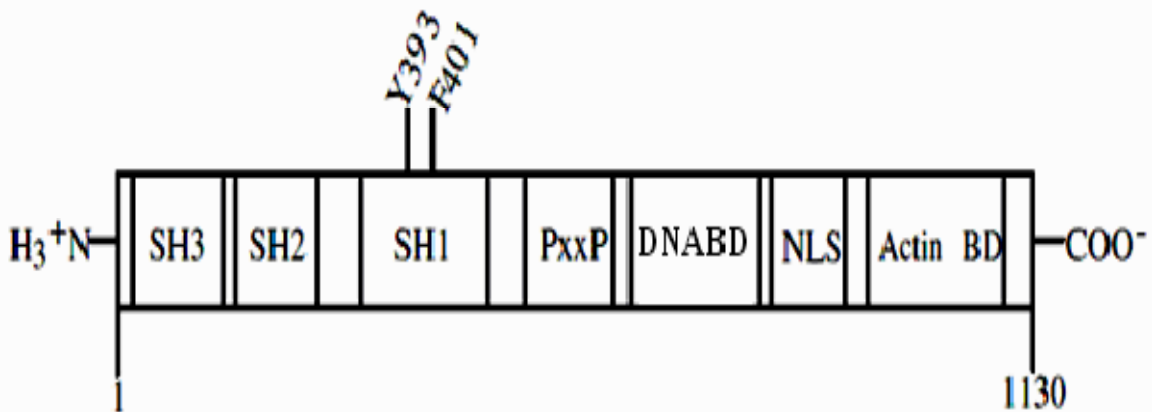


Figure 3 : Structure de la protéine ABL [2].

La région N-terminale comporte un domaine d'interaction SH2, un domaine d'interaction SH3, ainsi que le domaine catalytique SH1 qui présente l'activité tyrosine kinase. Un domaine central riche en prolines (PxxP) permet des interactions avec des protéines possédant des domaines SH3. La région C-

terminale présente un domaine de liaison à l'ADN (DNABD), trois signaux de localisation nucléaire (NLS : Nuclear Localisation Signal) et un site de liaison à l'actine. Dans son état normal, *ABL* se trouve être dans un état fermé (inactif) qui est la résultante d'interactions propres à la kinase (auto inhibition). Cet état inactif, peut être compromis, en faveur d'un état actif, et ce, par l'intervention d'autres protéines, dont d'autres kinases, qui s'associeront à l'*ABL*, et viseront à la rouvrir, modifiant ainsi sa conformation, de sorte que son substrat et l'ATP puissent avoir un accès au site de phosphorylation. L'auto inhibition d'*ABL* est assurée principalement par l'action d'un groupe myristoyl qui est rattaché au domaine N terminal de la kinase (le domaine SH3). Ce myristate trouve également un point d'ancrage réversible, au niveau d'une poche hydrophobe du lobe C du domaine kinase formant ainsi un verrou. Ce verrou a pour conséquence de fermer la kinase, en induisant un clamp entre les domaines SH et les deux lobes du domaine kinase ; les domaines SH2 et SH3 se retrouvant alors respectivement très proches des lobes C et N du domaine kinase. Le clamp ainsi créé, prévient la phosphorylation du segment d'activation en le séquestrant, de sorte que la tyrosine 412 de ce segment ne soit pas accessible aux kinases. Ce segment d'activation lorsqu'il est non phosphorylé sur Y412 empêche l'accrochage du substrat d'*ABL* et de l'ATP au niveau du domaine catalytique, grâce à une conformation non adaptée, non reconnue par les deux substrats[5 ,6]. Le maintien de l'état inactif de la kinase, est un aspect primordial de la régulation, puisque si celle-ci se trouvait être active de façon constitutive, cela entraînerait de graves complications, telle la LMC[7]. La protéine *ABL* est impliquée dans la régulation du cycle cellulaire, la réponse au stress génotoxique et la transmission de l'information passant par

les intégrines [8]. En plus, La protéine ABL peut induire l'apoptose en stabilisant la protéine p73 et/ou la protéine p53 [8,9].

II.2 les fonctions de la protéine BCR.

Le gène BCR code pour deux protéines de 160 et de 130 kDa, provenant de la traduction de deux ARNm de 6,7 et de 4,5 kb. La protéine BCR a une expression ubiquitaire avec des quantités élevées au niveau des cellules hématopoïétiques et du cerveau [10]. Elle est essentiellement cytoplasmique mais, dans certaines phases du cycle, elle est aussi détectable dans le noyau ou elle pourrait se lier à l'ADN [11]. Les fonctions biologiques normales de la protéine BCR sont encore mal connues (Figure 4).

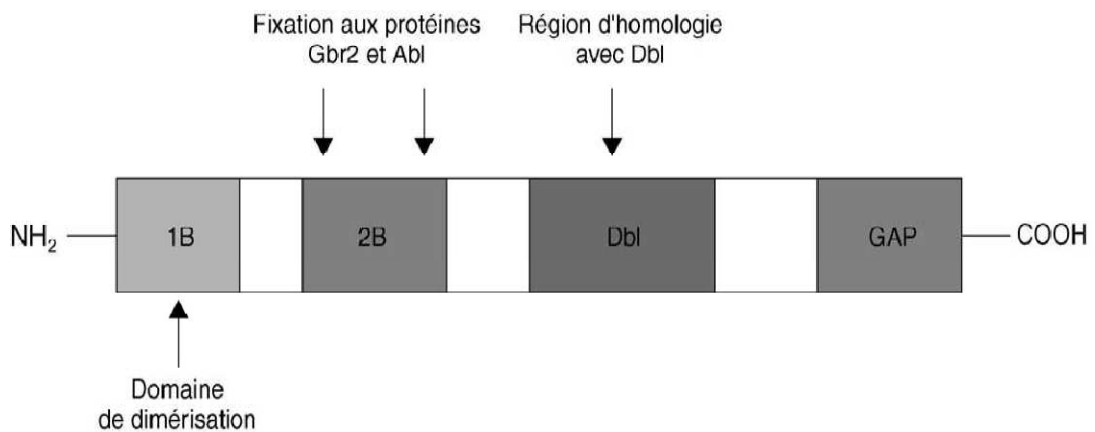


Figure 4 : Structure de la protéine BCR [2].

La région N-terminale présente un domaine serine/thréonine kinase et un

domaine d'oligomérisation. Le domaine d'oligomérisation est responsable de l'homotétramérisation de la molécule et est indispensable à l'activité transformante de la molécule [12]. On retrouve dans la région centrale un domaine composé de séquences DBL-like et homologues à la pleckstrine qui stimulent l'échange GTP-GDP par les Rho-GEF (Guanine nucleotide Exchange Factor). La région C-terminale présente des séquences homologues aux domaines catalytiques des protéines GAP (GTPases-activating protein) agissant sur Rac et régulant la polymérisation de l'actine ainsi que l'activité NADPH oxydase des macrophages et granulocytes neutrophiles.

La protéine BCR peut être phosphorylée sur plusieurs résidus tyrosyl notamment, dans la région N-terminale, sur le résidu Tyr 177 qui lui permet d'interagir avec différentes protéines adaptatrices via leur domaine SH2 [13].

III. Intérêt diagnostique et pronostique de l'analyse de la translocation BCR-ABL.

III.1 Intérêt diagnostique de la Leucémie myéloïde chronique

Bien que le tableau clinique et hématologique soit la plupart du temps très évocateur, une confirmation diagnostique est nécessaire dans la grande majorité des cas. Les traitements actuellement proposés (interféron, greffe de moelle) ont de telles conséquences en terme d'effets secondaires, de risque thérapeutique et de coût financier qu'ils impliquent une certitude diagnostique, la seule et rare exception à cette règle étant les patients très âgés ou au suivi médical impossible. La cytogénétique permet de reconnaître les mosaïques, les translocations complexes et les anomalies surajoutées. Les indications de la Fish sont généralement portées sur le résultat de l'analyse cytogénétique conventionnelle. La Fish est particulièrement utile en cas de translocation complexe. La RT-PCR a pour elle la simplicité de réalisation. La connaissance du type de transcrite est utile pour le suivi thérapeutique ultérieur. Le transcrite BCR-ABL est présent dans 98 % des LMC Ph [14].

Durant la Phase blastique ; Différentes anomalies cytogénétiques peuvent se surajouter à la t (9;22) au moment de la transformation aiguë [15]. Les plus remarquables sont l'isochromosome 17, la trisomie 8 et la duplication du chromosome Ph⁺. Lorsqu'elles sont présentes au cours de la phase chronique, leur valeur pronostique dépend de l'anomalie elle-même, de la proportion de mitoses porteuses de l'anomalie et du délai d'apparition par rapport au diagnostic initial. L'analyse des transcrits BCR-ABL est de peu d'intérêt lors de la transformation blastique. Cependant, un travail récent basé sur la RT-PCR quantitative a permis de montrer que l'augmentation de l'expression du transcrite

BCR-ABL semblait précéder de quelques mois l'évolution de la LMC de la phase chronique vers l'accélération et la transformation. De nombreuses autres anomalies moléculaires ont été décrites au cours de la phase blastique. Les mutations du gène de l'oncoprotéine p53 (en règle associées à un isochromosome 17), de gènes de la famille ras ont été décrites au cours des transformations aiguës myéloïdes. Des délétions homozygotes du gène codant la protéine p16 (gène suppresseur de tumeur) ont été rapportées dans certaines transformations aiguës lymphoïdes. La multiplicité de ces anomalies suggère que les cellules acquièrent une instabilité génétique croissante au cours de l'évolution de la phase chronique vers la transformation aiguë [14].

Dans LMC Ph négatives ; Environ 5 % des patients présentant un tableau identique à la LMC Ph⁺ n'ont pas de chromosome Ph. Environ 30 à 40 % de ces patients ont un réarrangement BCR-ABL détectable par Southern-blot et/ou RT-PCR [16]. Les LMC Ph-négatives bcr-positives ont le même pronostic, le même degré de réponses à l'interféron et la même évolution vers la TA que les LMC Ph⁺ et par conséquent, doivent être traitées de façon identique [14].

Les LMC Ph-négatives BCR-négatives sont rares (moins de 1 % des LMC) et représentent un groupe assez hétérogène au sein duquel différentes entités ont été décrites (*chronic neutrophilic leukemia, atypical chronic leukemia*). En outre, l'analyse de la littérature montre qu'un certain nombre de leucémies myélomonocytaires chroniques ont été incluses dans les séries anciennes de LMC sans Ph. Devant un tableau hématologique évocateur de LMC et une RT-PCR négative, la possibilité d'un transcrite différent des réarrangements habituels doit être évoquée.

Les Transcrits atypiques et LMC ; Dans environ 1 % des cas, un transcrit différent des transcrits canoniques b2-a2 et b3-a2 est présent. Il existe de rares cas de LMC qui expriment le transcrit m-BCR rencontré dans les leucémies aiguës avec chromosome Ph. Ce type de transcrit a également été rapporté dans certaines LMC dites atypiques présentant des caractères cytologiques intermédiaires entre la LMC Ph-positive classique et les leucémies myélomonocytaires chroniques. Un transcrit dont le point de fusion est situé en 3' de la jonction m-BCR (jonction e6-a2) a été décrit chez un sujet atteint de LMC Ph-négative. Tout récemment, un nouveau transcrit ayant un point de fusion très distal e19-a2 et codant pour une protéine p230 a été rapporté au cours de trois cas de leucémies à polynucléaires. Rarement, le point de fusion sur le gène c-abl peut être situé au niveau de l'exon 3 (transcrits b2 ou b3-a3). Ces réarrangements particuliers ne seront détectés que si l'oligonucléotide c-abl utilisé permet l'amplification de ce type de jonction. Ainsi, le démantèlement de ces nouveaux transcrits semble indiquer que la localisation des points de cassure au niveau des gènes bcr et c-abl est susceptible de déterminer dans une certaine mesure le phénotype des hémopathies observées [14].

Le transcrit correspondant au gène de fusion réciproque ABL-BCR est présent chez deux tiers des patients. Cependant, la signification de ce phénomène demeure peu claire, la protéine correspondant à cet ARN n'a pas été retrouvée. Enfin, deux équipes indépendantes ont montré que le transcrit e1-a2 de type m-bcr était détectable en faible quantité chez tous les patients atteints de LMC typique [14].

Les translocations BCR-ABL ont intérêt pour le diagnostic différentiel. Le chromosome Philadelphie et son équivalent moléculaire sont en principe absents

au cours des autres syndromes myéloprolifératifs. Dans certaines situations, le diagnostic peut être difficile, soit en raison de formes frontières, soit en l'absence de critère diagnostique spécifique. C'est en particulier le cas pour la thrombocytémie essentielle. La reconnaissance des LMC sans hyperleucocytose majeure ni myélémie, qui se présentent sous forme d'une hyperplaquettose, est particulièrement importante car ces formes partagent le pronostic et le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il apparaît donc que la recherche du transcrite BCR-ABL doit faire partie du bilan des thrombocytémies essentielles. La RT-PCR est devenue l'examen de choix pour éliminer la LMC en présence d'une hyperleucocytose modérée avec ou sans myélémie [16].

Les Transcrits BCR-ABL et sujets normaux. Il a été rapporté récemment que l'ARN chimérique BCR-ABL pouvait être détecté chez 30 % des sujets sains au moyen d'une méthode de RT-PCR hautement sensible. Le transcrite était présent à des taux très faibles équivalant à $1/10^8$ cellules. La signification de ces données demeure mal comprise à ce jour et surtout demande une confirmation des résultats par d'autres équipes [17].

III.2 Intérêt pronostiques dans Leucémies aiguës lymphoblastiques.

Le pronostic très péjoratif des LAL Ph-positives est bien établi et justifie la mise en œuvre de stratégies thérapeutiques agressives (allogreffe en première intention, conditionnements alourdis). Certains protocoles, tels le protocole LALA 94, comportent la recherche systématique par RT-PCR d'anomalies moléculaires réputées de mauvais pronostic : la t (9;22), mais aussi la t (1;19) et

la t (4;11). Cette pratique a permis de montrer qu'une proportion significative de patients (5 à 10 % de l'ensemble des patients) ayant une cytogénétique normale ou un échec technique du caryotype présentent un réarrangement BCR-ABL détectable par RT PCR [18]. Il existe peu de données concernant la valeur pronostique du type de réarrangement BCR-ABL, cependant un travail récent suggère que le risque de rechute est statistiquement plus élevé chez les patients exprimant un transcrit de type m-BCR [19].

III.3 Conséquences cellulaires de BCR-ABL.

L'étude des substrats de BCR-ABL a permis d'identifier les voies de transduction du signal activé par l'oncoprotéine. Bien que difficilement individualisables de par leur caractère souvent redondant et l'existence de complexes multiprotéiques associant diverses protéines adaptatrices communes, leur désorganisation par BCR-ABL est à la base des principaux effets cellulaires observés [20].

-Croissance et prolifération dont l'indépendance de lignées cellulaires transfectées par *BCR-ABL* vis-à-vis de certains facteurs de croissance tels que l'IL3 ou le GM-CSF est un phénomène central. Néanmoins, la persistance au sein de cellules primaires Ph⁺ d'une régulation de l'hématopoïèse suggère que la capacité mitogénique de BCR-ABL résulte en grande partie de l'activation dérégulée de voies de transduction du signal normalement « empruntées » par les cytokines. Plusieurs voies de transduction sont impliquées :

La voie Ras, appartenant à la famille des petites protéines G. Ras est dans sa forme active recrutée à la membrane et liée au GTP. Son activation par BCR-ABL peut être directe (séquence : phosphorylation de Tyr177, liaison à GRB2, puis complexe GRB2-SOS activateur) ou indirecte par l'intermédiaire de protéines adaptatrices substrats de BCR-ABL (Shc ou CRKL par exemple). La transcription de gènes cibles fait ensuite intervenir deux voies effectrices possibles : la cascade enzymatique des MAP kinases et/ou les SAP kinases.

La voie JAK-STAT, indépendante de la voie Ras, est impliquée dans la signalisation de nombreuses cytokines hématopoïétiques. Elle repose sur l'activation de tyrosine kinase, les Janus kinases, activant à leur tour par phosphorylation les protéines STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Cette voie est activée par la phosphorylation directe de STAT5 par BCR-ABL.

D'autres voies de signalisation (PI3kinase, c-Myc) participent à l'effet prolifératif de BCR-ABL.

Effet anti-apoptotique dont l'accumulation de cellules matures Ph⁺ au cours de la phase chronique de la LMC et l'inhibition de l'apoptose induite par des lésions expérimentales de l'ADN ou des agents chimiothérapeutiques dans les cellules BCR-ABL⁺ témoignent de cet effet antiapoptotique. Les mécanismes d'inhibition de l'apoptose par l'oncogène sont multiples et imparfaitement compris. BCR-ABL bloquerait le relargage du cytochrome C de la mitochondrie vers le cytosol, empêchant ainsi l'activation des caspases. Cet effet serait médié par les protéines de la famille BCL2 (BAD, BCL2, BCLXL). BCR-ABL, *via* des protéines adaptatrices (GRB2, SHC, CRKL) et par l'intermédiaire de Ras et/ou

de la PI3kinase, activerait une sérine-thréonine kinase (Akt), maintenant ainsi BAD phosphorylé et donc inactif, ce qui régulerait positivement BCL2 [20].

Altérations des propriétés d'adhésion dont les molécules d'adhésion jouent un rôle essentiel dans la régulation de l'hématopoïèse par le microenvironnement médullaire ont montré que les progéniteurs Ph⁺ de LMC présentaient un défaut d'adhésion au stroma médullaire, échappant ainsi en grande partie à cette régulation. Leur étude phénotypique retrouve principalement un défaut d'expression de LFA3 ainsi qu'un dysfonctionnement dans la signalisation induite par les intégrines (intégrine $\beta 1$ notamment). D'autres molécules, telles que la L-sélectine, le CD44 ou le CD56 (N-CAM), pourraient être anormalement exprimées par les cellules Ph [20].

La responsabilité de BCR-ABL dans l'altération de ces propriétés est probablement directe. En effet, de nombreuses protéines impliquées dans la signalisation induite par ces molécules, qu'elles soient adaptatrices comme CRKL ou appartenant au cytosquelette comme la paxilline, la talline ou la kinase d'adhésion focale (FAK), sont constitutivement activées par la kinase de BCR-ABL. BCR-ABL désorganise donc de multiples voies de signalisation. La pérennisation d'un tel dysfonctionnement à l'échelle cellulaire est également liée à la dégradation de protéines inhibitrices induites, par l'oncoprotéine. Dai *et al* ont ainsi montré que BCR-ABL activait la dégradation, apparemment sélective et dépendante de l'activité kinase, de protéines interagissant avec ABL (ABI1 et 2) par la voie ubiquitaire du protéasome. Ces protéines sont des substrats de la kinase d'ABL et antagonisent *in vitro* le potentiel oncogène d'ABL[20].

-Instabilité génomique dont BCR-ABL est la seule anomalie cytogénétique détectable au cours de la phase chronique de la maladie. La progression vers les

phases accélérée puis blastique s'accompagne d'anomalies génétiques additionnelles marqueurs d'une instabilité génomique croissante (duplication du chromosome Ph, trisomie 8 ou isochromosome 17 par exemple lors de l'accélération). De nombreux travaux, réalisés principalement chez des patients en phase blastique de LMC, ont montré l'activation fréquente d'oncogènes tels que *c-Myc* ainsi qu'une augmentation croissante de l'activité télomérase dans les cellules Ph⁺. Largement impliquées dans le développement de tumeurs solides, des mutations de Ras n'ont été qu'exceptionnellement rapportées. Des altérations (délétions, réarrangements) de gènes suppresseurs de tumeur tels que P53 et P16 ont été mises en évidence.

La responsabilité de BCR-ABL dans la genèse de cette instabilité génomique est fortement suspectée. Un des mécanismes possibles récemment mis en évidence est une régulation négative d'enzymes de réparation de l'ADN (DNA-PKcs) induite par BCR-ABL *via* la voie du protéasome [21].

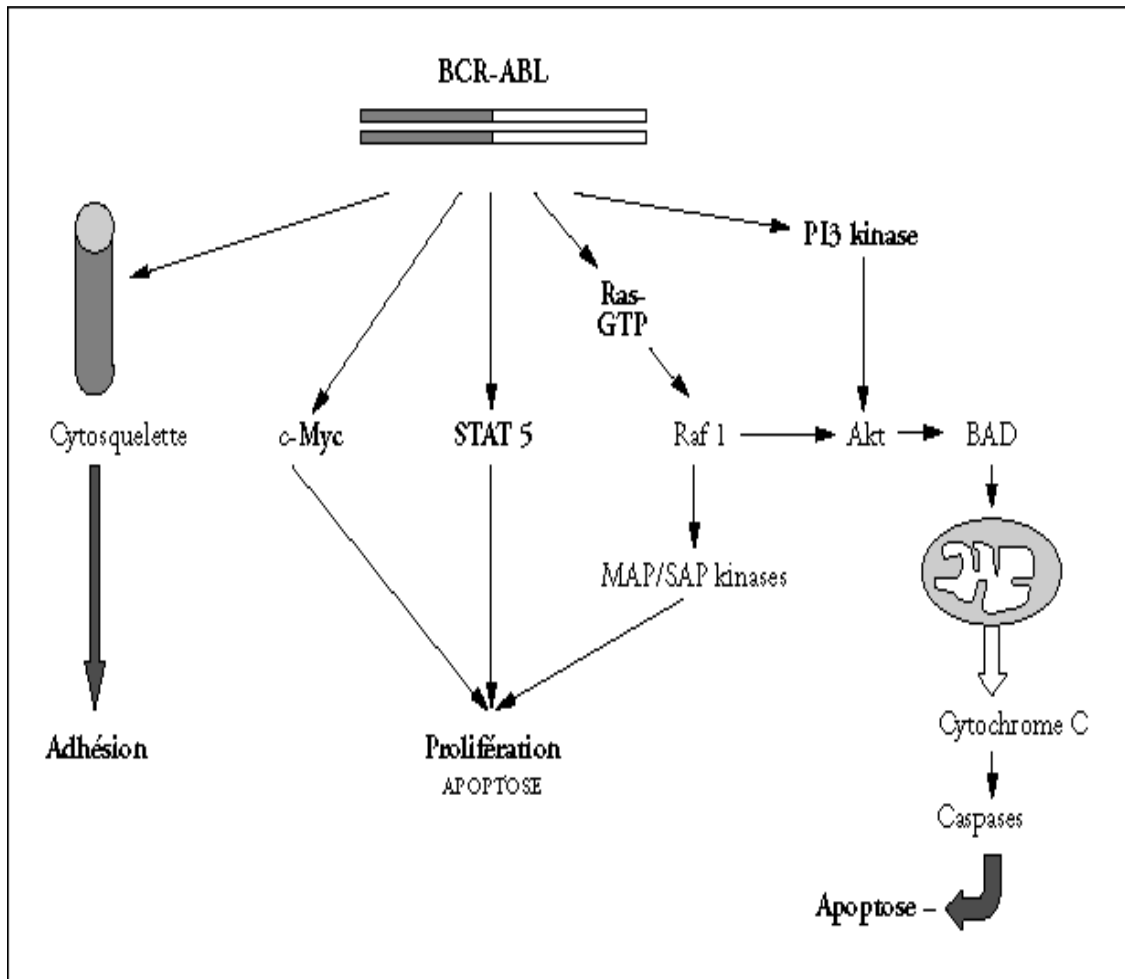


Figure 5 : Représentation simplifiée des voies de signalisation activées par BCR-ABL [20].

IV. Les protéines à fonction tyrosine kinase.

Les protéines kinases sont des enzymes permettant la phosphorylation de protéines substrats sur des acides aminés particuliers. Environ 2 % des gènes du génome humain codent pour des protéines kinases [22]. Sur le plan physiologique, ces enzymes jouent un rôle fondamental dans les voies de transduction du signal. De très nombreuses protéines kinases dérégulées sont à l'origine de cancers que ce soit des tumeurs solides ou des hémopathies malignes [23]. Sur le plan thérapeutique, ces enzymes sont des cibles de choix de la thérapie moléculaire ciblée [24]. Le kinome humain comporte plus de 500 protéines rassemblées en plusieurs groupes dont celui des tyrosines kinases. Ces enzymes catalysent le transfert d'un phosphate de l'ATP à un résidu tyrosine. Parmi les 90 protéines à fonction tyrosine kinase bêta, le FGFR1 et c-Kit), les autres sont intracellulaires (tyrosines kinases non récepteurs comme ABL et JAK2). Toutes les protéines kinases possèdent un domaine tyrosine kinase (ou domaine TK) dont la structure est très conservée [25]. Le domaine TK est formé d'une succession de structures en hélicet en feuillet. Il comporte deux lobes (N et C) séparés par une zone charnière qui permet la rotation d'un lobe par rapport à l'autre. Le domaine TK comprend le site de fixation de l'ATP (la boucle P rentre en contact avec le phosphate de l'ATP), le site de fixation du substrat (ou site catalytique) ainsi qu'une boucle d'activation comprenant le site majeur d'autophosphorylation (Fig. 6). Les domaines TK peuvent être soit dans une conformation inactive (boucle d'activation repliée vers l'intérieur), soit dans une conformation active (boucle d'activation dépliée vers l'extérieur).

L'ATP ne pourra se fixer que sur la conformation active, qui accueillera ensuite la protéine substrat pour y être phosphorylée décrites, environ 60 sont des récepteurs transmembranaires [26].

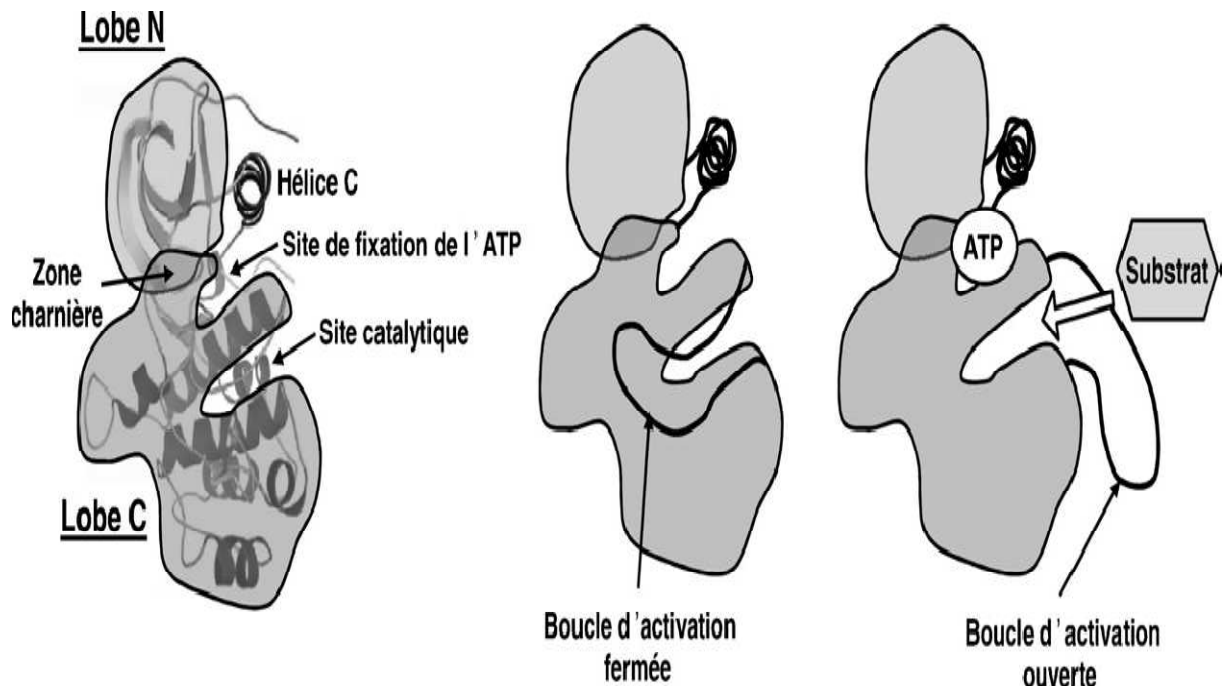


Figure 6 : Représentation schématique du domaine kinase d'une protéine tyrosine kinase [26].

V .Les stratégies thérapeutiques.

V. 1 Inhibiteurs de tyrosine kinase dans traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC).

Le substrat qui peut être alors phosphorylé. Cet aspect précis est le support des recherches pharmacologiques qui ont permis le développement des inhibiteurs spécifiques de l'activité tyrosine kinase. Les effets de ces médicaments entant que compétiteurs de l'ATP bloquent le site de fixation de l'ATP, maintenant la protéine BCR/ABL dans une conformation inactive sans activité de phosphorylation (Fig. 7).

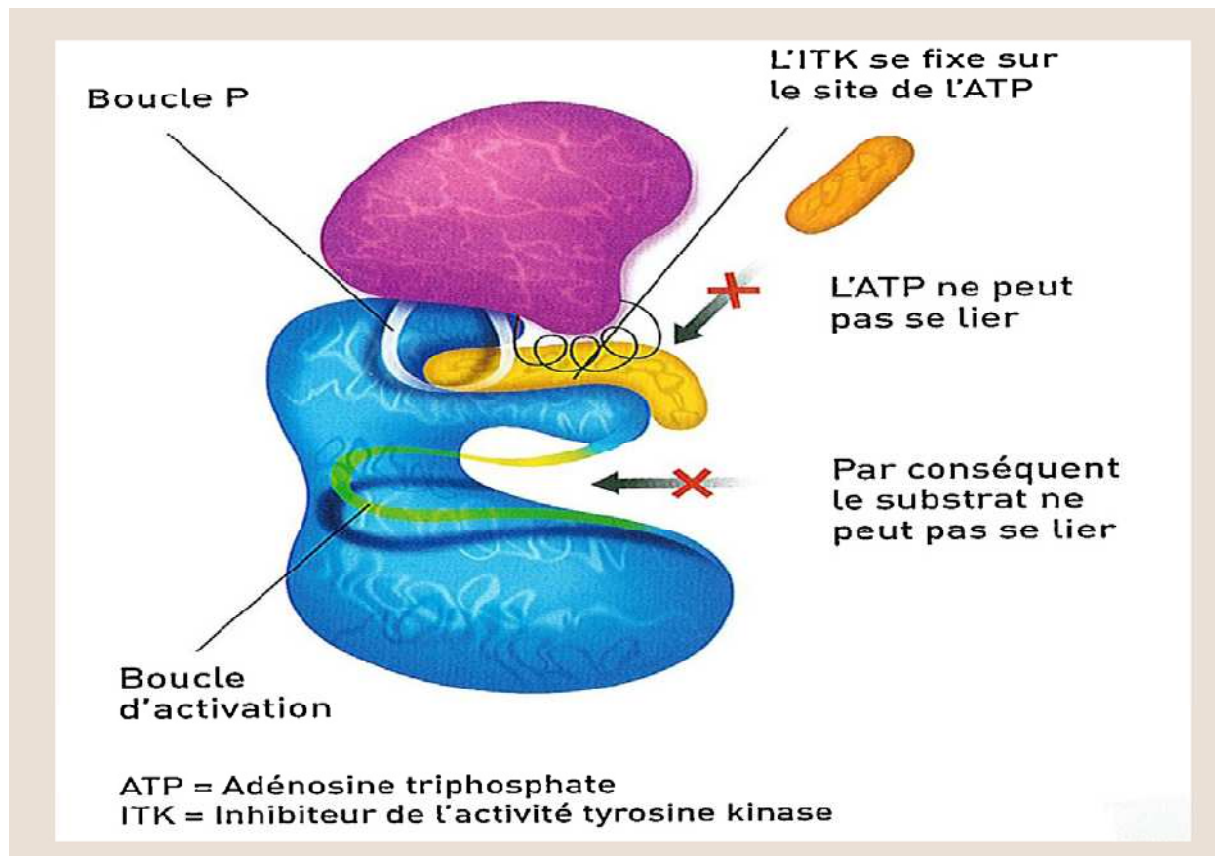


Figure 7 : Mode d'action des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) [27].

Il existe malheureusement des mécanismes de résistance aux inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). L'activation de la protéine de fusion BCR/ABL est alors de nouveau effective. Parmi les causes aujourd'hui identifiées, ce sont les mutations BCR/ABL sous traitement qui posent problème. La localisation de la mutation est variable. Il peut exister également une amplification et une surexpression de la protéine de fusion. Le flux du médicament peut être aussi perturbé. L'activation des voies alternatives est parfois une réalité. La séquestration plasmatique de l'inhibiteur spécifique perturbe l'efficacité du produit. La LMC est généralement découverte en phase chronique initiale. Cette

phase est d'évolution insidieuse avec une progression qui peut être très lente. Le nombre de blastes présents dans le sang et la moelle osseuse est faible. Généralement, les plaquettes et les polynucléaires neutrophiles conservent une fonction normale et ce, malgré l'hyperleucocytose, la myélémie et la thrombocytose modérée. Le diagnostic de LMC est souvent posé alors que le patient ne présente aucun symptôme. En fait, la plupart du temps c'est une suspicion biologique à l'occasion d'un hémogramme qui met en évidence notamment le désordre de la lignée granulocytaire. Lorsque la maladie n'est pas prise en charge, l'évolution vers la phase aiguë est inéluctable dans un délai moyen de trois à cinq ans avec ou sans une phase dite d'accélération où l'hyperleucocytose et la myélémie progressent. Dans cette phase d'accélération, l'augmentation des polynucléaires basophiles et la thrombopénie sont notées régulièrement. L'expression clinique peut devenir significative avec fatigue, pâleur liée à l'anémie, dyspnée, perte d'appétit, perte de poids, douleur abdominale gauche liée à l'apparition d'une splénomégalie et hyperthermie nocturne. La phase d'accélération, si elle n'est pas enrayée, va aboutir en quelques mois à une phase aiguë irrémédiable. Le patient présente alors une crise blastique au niveau sanguin et médullaire. L'altération clinique est conséquente. L'évolutivité sous forme d'une leucémie aiguë est constante. L'absence de traitement sera létale. L'affirmation du diagnostic doit être envisagée dès la découverte des symptômes essentiellement biologiques de la phase chronique. La réalisation d'un myélogramme est nécessaire pour assurer la lecture du frottis médullaire mais également pour la réalisation d'un caryotype qui permettra d'identifier la présence de la translocation 9/22 et donc le chromosome Philadelphie. La biopsie ostéo-médullaire permet de réaliser

l'analyse différentielle vis-à-vis des autres syndromes myéloprolifératifs car dans 5 % des cas, il peut exister des LMC à chromosome Philadelphie négatif. L'appréciation de la myélofibrose est également rendue possible grâce à la biopsie de moelle osseuse. Les tests biomoléculaires sont aujourd'hui indispensables et vont être réalisés dans le même temps. Ils sont effectués à partir du sang. Ils permettent la détection et la quantification de la protéine de fusion BCR/ABL. La conjonction entre compréhension de l'origine moléculaire de la LMC et développement des inhibiteurs de tyrosine kinase permettant une thérapie ciblée a bouleversé la prise en charge des patients et leur devenir. Le rationnel du traitement aujourd'hui vise à placer les sujets atteints en rémission moléculaire dès la phase chronique pour éviter la survenue, auparavant inéluctable, de la phase aiguë et le recours à une hypothétique allogreffe de moelle osseuse (Tableau 2). Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont donc employés dès que le diagnostic de LMC est posé [28]. Les inhibiteurs de tyrosine kinase présentent en effet une forte spécificité pour la protéine de fusion BCR/ABL qui est la cause principale de la maladie. Ils possèdent une affinité importante pour cette protéine de fusion en se liant à la protéine oncogénique. Ils permettent l'inhibition puissante de l'activité tyrosine kinase, ce qui inhibe la prolifération leucémique et induit l'apoptose des cellules BCR/ABL positives. Le patient est alors placé en rémission hématologique puis médullaire. La négativation de la translocation 9/22 observée par l'étude cytogénétique signe une réponse complète (CCyR). Les tests biomoléculaires réalisés à partir du sang vont permettre la mesure quantitative des transcrits BCR/ABL par *real time quantitative polymerase chain reaction* (RQ-PCR). Cette démarche permet d'introduire la notion de rémission moléculaire majeure ou complète (MMR ou

CMR) beaucoup plus sensible que la réponse cytogénétique. Elle autorise le suivi moléculaire de la maladie sous traitement ITK et par conséquent l'ajustement ou la substitution des ITK en cas d'inefficacité affirmée par le suivi des transcripts BCR/ABL [29].

Phase aiguë non contrôlable à ce jour sauf par allogreffe de moelle osseuse avec donneur HLA identique (familial)

Myélo-suppression : busulfan, hydroxy urée (historique) Interféron α avec ou sans aracytine (efficacité supérieure)

Inhibiteurs de tyrosine kinase : ITK (thérapie ciblée) *Traitement de référence aujourd'hui*

1^{re} génération : Imatinib (1^{re} ligne)

2^e génération : Dasatinib (2^e ligne)

3^e génération : Bosotunib (mutations réfractaires)

ITK : inhibiteurs de la tyrosine kinase.

Tableau 2 : Les traitements de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et traitements [27].

V.2 Inhibiteurs de tyrosine kinase dans le traitement de la leucémie aigue lymphoblastique (LAL).

Pour les LAL à chromosome Philadelphie, le traitement optimal comprend actuellement l'association de chimiothérapie et d'un inhibiteur de tyrosine kinase BCR-ABL, l'imatinib. En dépit de ces avancées thérapeutiques, les résultats restent pauvres en l'absence d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et le développement de nouveaux agents thérapeutiques est indispensable. L'émergence de résistance à l'imatinib mésylate a conduit récemment au développement d'inhibiteurs de seconde génération actifs en cas de mutations, dont le dasatinib et le nilotinib [30].

Les premiers essais cliniques avec l'imatinib ont débuté à la fin des années 1990 et ont eu un impact majeur sur le traitement des LAL Ph+. Chez l'adulte jeune, les premières études, utilisant des doses orales d'imatinib de 400 à 800 mg, ont permis d'obtenir des réponses (dont des RC) dans les LAL Ph+ réfractaires ou en rechute. Cependant, ces réponses étaient courtes malgré la poursuite du traitement. Dans une étude de phase I impliquant des LMC en phase blastique et des LAL Ph+, le taux de réponse était de 78 %. Une RC était obtenue dans 64 % des cas, mais la durée de rémission était courte [31]. Dans une autre étude portant sur 56 patients présentant une LAL Ph+ réfractaire ou en rechute, où l'imatinib était testé à la dose quotidienne de 400 ou 600 mg, le taux de RC était de 29 % [32]. La réponse était maintenue pendant plus de 4 semaines pour seulement 6 % des patients. Les médianes de progression de la maladie et de survie globale

étaient respectivement de 2,2 et de 4,9 mois. Dans une autre étude portant sur 20 patients avec une LAL Ph+ en rechute après une allogreffe de cellules souches hématopoïétique, une RC était obtenue dans 11 cas (55 %) [33].

Plus récemment, l'imatinib a été associé aux chimiothérapies d'induction et de consolidation en première ligne thérapeutique. Une synergie entre l'imatinib et la chimiothérapie a été rapportée et plus de la moitié des patients ont pu obtenir une réponse moléculaire [34]. L'association imatinib-chimiothérapie a rapidement été proposée en première ligne thérapeutique pour les LAL Ph+.

L'imatinib mésylate a ainsi été introduit dans le schéma thérapeutique de type hyper-CVAD : l'imatinib (400 mg) a été donné 14 jours pendant chacun des 8 cycles du protocole. En l'absence de transplantation, il a été poursuivi à la dose de 600 mg/j en traitement d'entretien pendant 1 an [34]. Cela a permis d'améliorer les résultats des LAL Ph+ avec des taux de RC persistante à 2 ans de 87 %, alors qu'ils n'étaient que de 28 % avec le schéma hyper-CVAD seul. Aucune toxicité supplémentaire n'était observée. Une réponse moléculaire était observée dans 50 % des cas en l'absence d'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Ces résultats ont été confirmés par d'autres groupes dont le groupe japonais associant l'imatinib (600 mg/j) à une chimiothérapie standard combinant 4 drogues [35]. Le taux de RC atteignait 95 %. La survie sans maladie et la survie globale à 1 an étaient respectivement de 78 et 88 %. L'imatinib a également été combiné à la chimiothérapie en phase de consolidation. La toxicité après allogreffe n'était pas plus importante pour les patients ayant préalablement reçu de l'imatinib [36].

Le meilleur schéma d'association n'est cependant pas clairement établi. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque l'imatinib était commencé une semaine après le début de l'induction et lorsqu'il était donné en alternance avec la chimiothérapie. Cependant, les premiers résultats concernant la réponse moléculaire donnent un avantage en faveur de l'administration simultanée. La prophylaxie méningée doit être systématique, l'imatinib ne franchissant pas la barrière méningée [37].

L'utilisation de l'imatinib a également participé à l'amélioration des résultats des LAL Ph+ chez le sujet âgé. Compte tenu de sa bonne tolérance, l'imatinib a été essayé chez le sujet âgé comme simple agent thérapeutique associé à une corticothérapie. Des RC ont été obtenues dans 92 % des cas. Dans cette tranche d'âge, les schémas thérapeutiques incluant l'imatinib ont donné des résultats significativement supérieurs à ceux observés avec la chimiothérapie seule. Le pronostic des LAL Ph+ du sujet âgé tend maintenant à être meilleur que celui des autres types de LAL [38].

Au total, les premières études ont montré que l'imatinib mésylate était bien toléré, même lorsqu'il était associé à la chimiothérapie. Son efficacité peut même être majorée par la chimiothérapie, permettant l'obtention d'une RC pour presque tous les patients et d'une rémission moléculaire dans plus de 50 % des cas avec des réponses durables. L'administration d'imatinib après la greffe pourrait prévenir la survenue de rechutes. Dans une étude prospective récente, 22 patients allogreffés ont reçu une dose d'imatinib de 400 mg/j à titre prophylactique pendant l'année suivant la greffe sans présenter d'évolution moléculaire, ni d'effet indésirable majeur [39]. Cela devrait permettre d'améliorer les résultats après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Cependant, des résistances vraies ont été décrites en relation avec des mutations touchant le domaine Abl kinase ou en relation avec une surexpression de BCR-ABL.

Un certain nombre de mécanismes de résistance à l'imatinib ont été décrits [40]. Les principaux sont liés à la présence de mutations ponctuelles à l'intérieur de la protéine de fusion. L'imatinib se liant à BCR-ABL constitue une conformation serrée inactive. Certaines mutations, dont celles situées au niveau de la boucle d'activation (P-loop) sont capables d'altérer la structure de Bcr-Abl et ainsi de conduire à une configuration plus ouverte rendant la liaison de l'imatinib plus difficile, voire impossible. D'autres ciblent le domaine catalytique de la molécule. La mutation T315I, correspondant à la substitution d'un simple résidu thréonine par un résidu isoleucine en position 315 de la kinase Abl, interfère avec la poche de liaison à l'imatinib. Ce type de mutation est observé dans environ 15 % des LAL Ph⁺ résistantes à l'imatinib [41].

Une surexpression et une amplification du gène BCR-ABL participent également à l'échec de l'imatinib pour un certain nombre de patients. Ceux-ci répondent inconstamment à l'augmentation des doses d'imatinib. Les autres éléments décrits à l'origine d'un échec du traitement sont l'activation de la voie des kinases de la famille Scr (SFK), la liaison et l'inactivation de l'imatinib par la glycoprotéine acide $\alpha 1$ et la surexpression de la p-glycoprotéine [42].

L'imatinib est un traitement efficace mais les LAL Ph⁺ rechutent fréquemment compte tenu du développement de résistances liées à des mutations ponctuelles à l'intérieur du domaine kinase de BCR-ABL. Les nouveaux inhibiteurs de kinase ABL (BMS354825 et AMN107) ont un haut potentiel d'action sur BCR-ABL ainsi qu'en cas de mutation responsable d'une résistance à l'imatinib. Le

nilotinib (AMN107) a montré une action synergique en combinaison avec l'imatinib. Il est donc possible, en alternant ou en combinant différents agents, de supprimer ou de retarder l'émergence de résistances. Ces nouveaux puissants inhibiteurs de la tyrosine kinase ABL devraient conduire à des avancées majeures dans le traitement des LAL Ph+. (Figure 8).

Parmi les (ITK) de nouvelle génération, On distingue ;

Le nilotinib (AMN107) est un dérivé de l'imatinib, développé par Novartis pour le traitement des leucémies. Il s'agit d'une aminopyrimidine, inhibant sélectivement la kinase Abl avec une puissance 20 à 50 fois supérieure à celle de l'imatinib, efficace sur des cellules présentant certaines mutations de BCR-ABL rendant les cellules résistantes à l'imatinib. Il crée des liaisons plus étroites que l'imatinib à l'intérieur de la poche d'activation de Bcr-Abl, ce qui explique sa plus grande efficacité. Il a aussi été suggéré que le traitement par nilotinib induit moins de mutations et qu'une réponse peut être obtenue avec de fortes doses [43].

Le dasatinib dont la participation d'une surexpression des kinases Src a été démontrée dans l'implication de BCR-ABL vers une progression de la maladie et le développement de résistances à l'imatinib. Cette famille de kinases comprend 9 tyrosine kinases intracellulaires (Src, Fyn, Lyn, Hck, Yes, Yrk, Fgr, Blk, Lck) régulant la croissance et la survie cellulaires. Après activation, Abl présente des homologies de séquence avec les kinases Src. Aussi, le dasatinib (BMS354825), initialement conçu comme un inhibiteur des kinases Src, peut cibler à la fois Abl et Src, et inactiver Bcr-Abl, EPHA2, KIT, PDGFR, aussi bien que les kinases Src . Il entre en compétition avec l'ATP au niveau de son site de liaison dans le domaine kinase des tyrosines kinases [33].

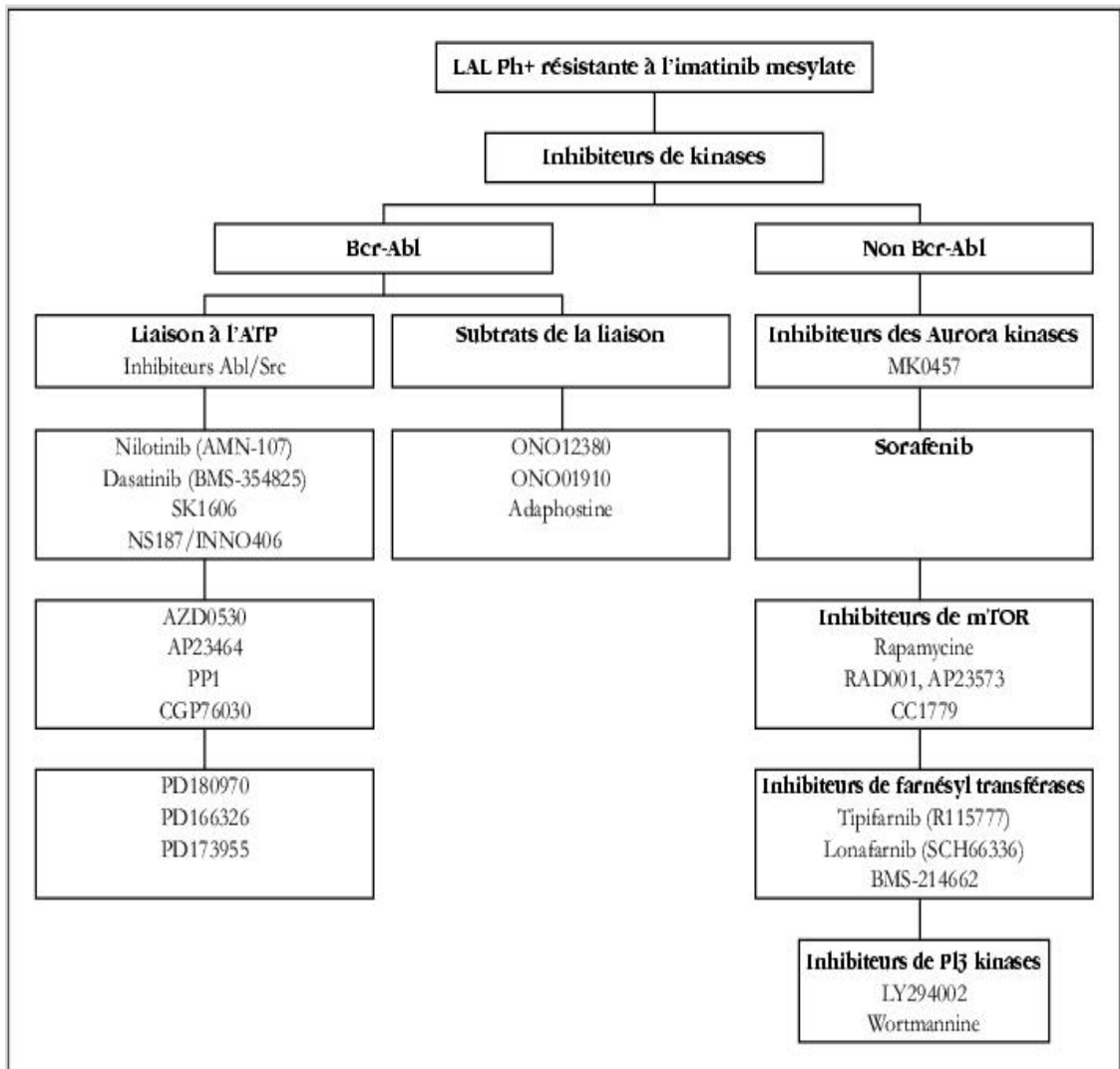


Figure 8: Nouveaux inhibiteurs de kinases pour les LAL Ph+ résistantes à l'imatinib mésylate [33].

Dans une étude de phase I incluant des LMC, une réponse hématologique a été observée dans 73 % des cas. Après 3 mois de traitement, 52 % des patients présentaient une réponse cytogénétique [44]. Par ailleurs, la tolérance était excellente. Des études de phase II sont actuellement en cours dans les LAL Ph+ en rechute et les LMC aiguës. L'étude multicentrique de phase II Start (Src/Abl tyrosine kinase inhibition activity : research trials of dasatinib) montre, dans les transformations blastiques lymphoïdes, des rémissions cytogénétiques dans 44 % des cas. Les taux de réponses sont équivalents (46 %) dans les LAL Ph+. Les principales toxicités non hématologiques observées ont été des diarrhées, des céphalées, des épanchements pleuraux et une rétention hydrique. Une toxicité hématologique sévère (grades OMS 3-4) a été observée dans 47 % des cas. Les effets secondaires au long cours ne sont cependant pour l'instant pas connus. Les premiers résultats de l'essai de phase II, concernant les LAL Ph+, confirment l'activité du dasatinib dans ce type de leucémie avec l'obtention d'une réponse hématologique majeure dans 42 % des cas (dont 33 % avec une réponse complète). Une réponse cytogénétique majeure était obtenue dans 58 % des cas. Le traitement, administré initialement à la dose de 70 mg 2 fois par jour, était bien toléré [45].

VI .L'étude des chimériques dans le suivi des maladies résiduelles.

VI.1 Définition des maladies résiduelles

En général, le nombre de cellules leucémiques au diagnostic est compris entre 10^{11} et 10^{12} cellules. Dès que le nombre de cellules est en dessous de 10^9 , les cellules leucémiques ne sont plus détectées par l'examen cytologique classique du sang et de la moelle ; le patient est alors considéré en rémission hématologique complète. Les cellules tumorales n'ont pas pour autant totalement disparues de l'organisme, mais sont présentes à des taux inférieurs, aux limites de la détection des techniques cytologiques. L'utilisation d'autres techniques, telles que la cytogénétique conventionnelle ou des techniques de fluorescence in situ (techniques FISH) peuvent être utilisées, mais elles présentent des sensibilités sensiblement voisines et celles de la cytologie conventionnelle.

En fait, toutes ces techniques ne permettent pas de détecter moins de 1% de cellules tumorales. La persistance de cellules tumorales dans l'organisme non détectées par les techniques conventionnelles constitue la maladie résiduelle [46]. Technique de PCR, Cette technique est utilisée grâce à sa grande sensibilité. Toutefois, il est nécessaire de disposer d'un marqueur génique qui distingue les cellules tumorales des cellules normales. Ce marqueur devra être le plus spécifique possible et il devra être stable dans le temps.

Les marqueurs peuvent être de deux types : soit un transcrite chimérique, soit un marqueur de clonalité. Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques, la présence

d'un transcrit chimérique n'est détectée au diagnostic que dans 35 et 40 % des cas ; dans ces pathologies, on a recours à un marqueur de clonalité, obtenu après l'étude de réarrangement des chaînes Lourdes des immunoglobulines IgH ou du récepteur T (TCR), plus particulièrement les chaînes gamma et delta [46].

L'étude de la maladie résiduelle représente actuellement un concept capital en oncohématologie moléculaire. En effet, si grâce aux polychimiothérapies modernes de nombreux patients peuvent obtenir une "rémission complète", c'est-à-dire une disparition apparente des cellules malignes lors de l'étude du myélogramme, un grand nombre d'entre eux présenteront des rechutes liées et la présence occulte d'un petit nombre de cellules résiduelles. Les principales méthodes utilisées pour la détection de la maladie résiduelle ont été, outre l'étude morphologique (examen cytologique de la moelle osseuse), l'étude cytogénétique qui n'est applicable qu'en cas d'anomalie clonale. Ces méthodes penchent par leur faible sensibilité estimée autour de 5 %. D'autres méthodes sont d'utilisation moins courante telle que l'étude de combinaisons de marqueurs immunologiques caractéristiques de population leucémique minoritaire. Toutefois, la possibilité de distinguer les cellules immatures normales des cellules leucémiques constitue une limitation importante au développement de ces méthodes [47].

VI.2. Suivi de la Maladie résiduelle au cours de leucémie myéloïde chronique (LMC).

Avec les progrès accomplis en technologies biomoléculaires, leur simplification voire leur automatisation, le monitoring des transcripts BCR/ABL est devenu une routine indispensable et sophistiquée pour assurer la prise en charge des patients atteints de LMC traités par ITK. Le schéma méthodologique nécessite un échantillon sanguin obtenu sur EDTA. L'extraction de l'ARN est codifiée grâce à l'utilisation d'une technique type *Quick Gene 80*. La détection qualitative des transcripts BCR/ABL est nécessaire dès la phase diagnostique et elle est maintenue dans le cadre du monitoring sous traitement. La quantification des transcripts BCR/ABL devient indispensable pour apprécier leur cinétique. La recherche translationnelle a permis de mettre à disposition des outils industriels et standardisés du point de vue de la normalisation analytique et vis-à-vis des contrôles de qualité [48].

Cette démarche volontariste permet l'accréditation internationale des laboratoires assurant ce type d'exams. Elle assure aux patients la reproductibilité et la fiabilité des tests nécessaires. Il existe plusieurs approches visant à l'automatisation complète. Certains laboratoires de biologie moléculaire toutefois continuent à employer des méthodes faisant appel à leurs propres réactifs suivant des protocoles qui leur sont propres. Pour ce qui est de la détection qualitative des transcripts BCR/ABL qui vaut pour le diagnostic initial de la maladie et pour le monitoring dès la mise en place du traitement par ITK, la routine spécialisée peut être standardisée. Il faut réaliser une transcription inverse par *reverse transcrip-tase polymerase chain reaction* (RT-PCR).

L'utilisation d'un thermocycler est nécessaire un appareil Biorad. La détection des mutations dans un second temps est validée en faisant appel au kit Seegene et à un second thermocycler de type Eppendorf. Généralement, la détection vise à mettre en évidence les principales translocations en un seul temps, c'est-à-dire : c3a2, b1a1, b3a2, b2a2, e1a2, b3a3, e1a3. D'autres translocations existent et elles peuvent être recherchées au coup par coup en cas de besoin après les premières analyses effectuées. La recherche et la quantification des transcripts BCR/ABL par RQ-PCR permet d'assurer le monitoring du traitement par ITK. Il faut réaliser également une transcription inverse par RT-PCR, faisant appel à un thermocycler Biorad. La quantification automatisée des transcripts se fait par RQ-PCR en utilisant le kit développé par la société Ipsogen et un appareil Light Cycler 480. Les résultats obtenus doivent être interprétés selon la situation du patient et son traitement. Parallèlement, le contrôle caryotypique permet d'observer la réponse cytogénétique. Celle-ci est complète lorsque la disparition du chromosome Philadelphie ou translocation9/22 est obtenue.

La biologie moléculaire permet d'affiner la surveillance et surtout le monitoring pour apprécier l'efficacité du traitement par ITK. La finalité est de mesurer une réponse moléculaire majeure. Ce monitoring biomoléculaire est directement possible à partir d'un échantillon sanguin et ne nécessite pas de prélèvement médullaire. L'appréciation de la maladie résiduelle minimale grâce à l'emploi de la RT-PCR permet de détecter quantitativement une cellule leucémique sur un million de cellules analysées. La capacité de détection de réduction de la masse moléculaire tumorale équivaut à un facteur 10 000 avec l'emploi de la RQ-PCR en appréciant le niveau des transcripts BCR/ABL et observer ainsi une réponse moléculaire majeure. Lors de la réponse

cytogénétique complète, le niveau de détection de réduction de la masse tumorale cellulaire est limité au facteur 100. La performance analytique de la RT-PCR constitue donc aujourd'hui le *gold standard* en matière de surveillance biologique des patients atteints de LMC traités par ITK en vue d'ajuster ou de modifier le traitement (Fig. 9) [27].

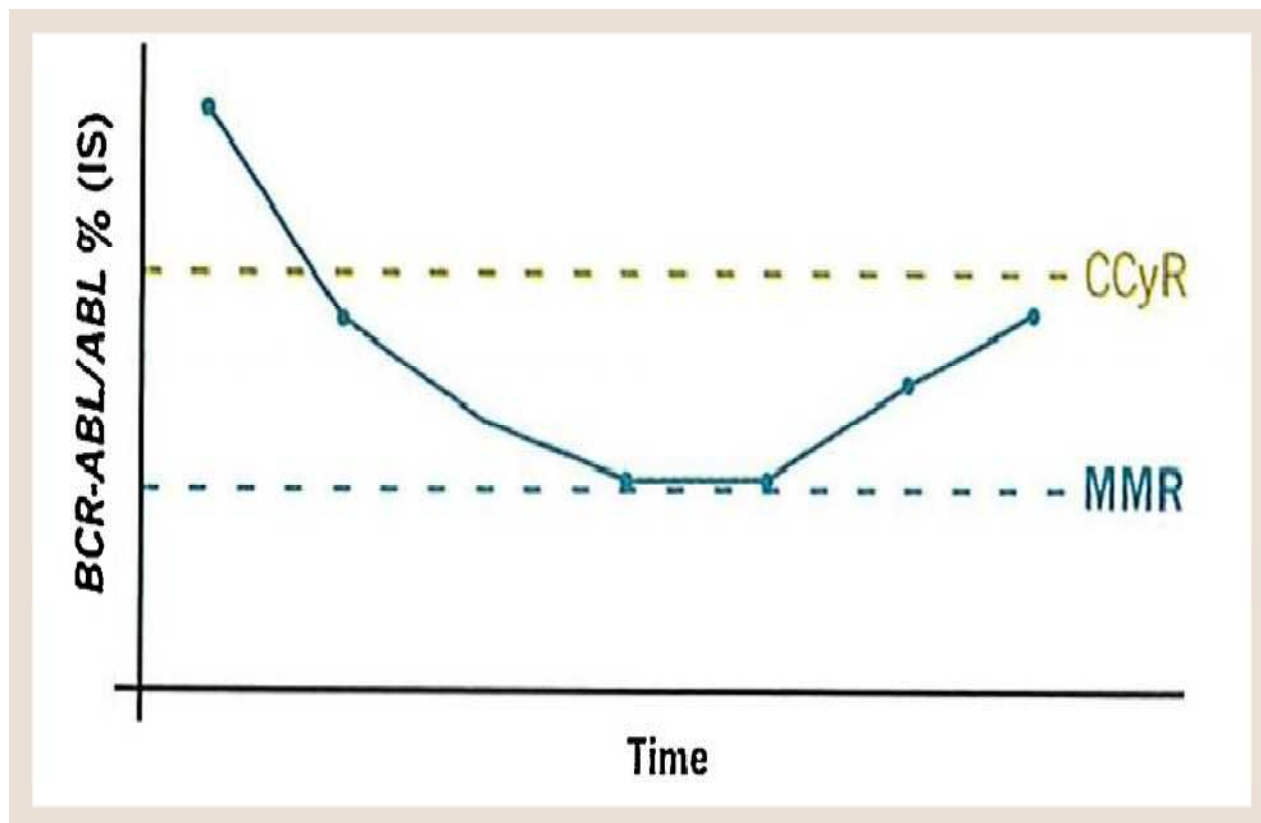


Figure 9 : Mise en évidence de la progression des transcrits BCR-ABL (CCyR : résistance complète observée par étude cyto-génétique). Supériorité de la RQ-PCR vis-à-vis de l'analyse cytogénétique à progression des transcrits BCR-ABL avec CCyR observée: résistance ou mutations à rechercher. Radich J.P., 2009 [19].

La puissance de l'outil a permis de proposer de nouvelles limites entre rémission moléculaire majeure et rémission moléculaire complète (Fig. 10). La comparaison entre résultats cytogénétiques et moléculaires est favorable au monitoring des transcrits BCR/ABL en termes de sensibilité. La surveillance par RT-PCR aujourd'hui n'est plus discutée. La cinétique des transcrits BCR/ABL des patients traités par ITK permet d'apprécier l'évolution

moléculaire même en cas de réponse complète cytogénétique. Lors d'une rupture de pente avec élévation confirmée des transcrits BCR/ABL, un mécanisme de résistance voire l'apparition d'une mutation nécessitant des recherches précises et spécifiques doivent être recherchés. La quantification des transcrits BCR/ABL par RT-PCR permet de situer la maladie résiduelle et de déterminer l'efficacité ou non du traitement par ITK. La littérature internationale a proposé, dans ces conditions, des référentiels visant à améliorer les traitements par ITK. Aujourd'hui, les premiers mois de traitement grâce au monitoring des transcrits BCR/ABL sont codifiés d'une manière précise employant en parallèle l'étude cytogénétique et les analyses biomoléculaires. Si les résultats indiquent une évolution défavorable, la recherche de résistance et l'identification d'éventuelles mutations doivent être effectuées. En fonction des données observées, le passage d'une ITK de première génération à une ITK de deuxième génération doit être prescrit. La mise à disposition d'une ITK de troisième génération (bosutinib) permet de proposer maintenant une alternative en cas de mutation réfractaire notamment le type T315I [49].

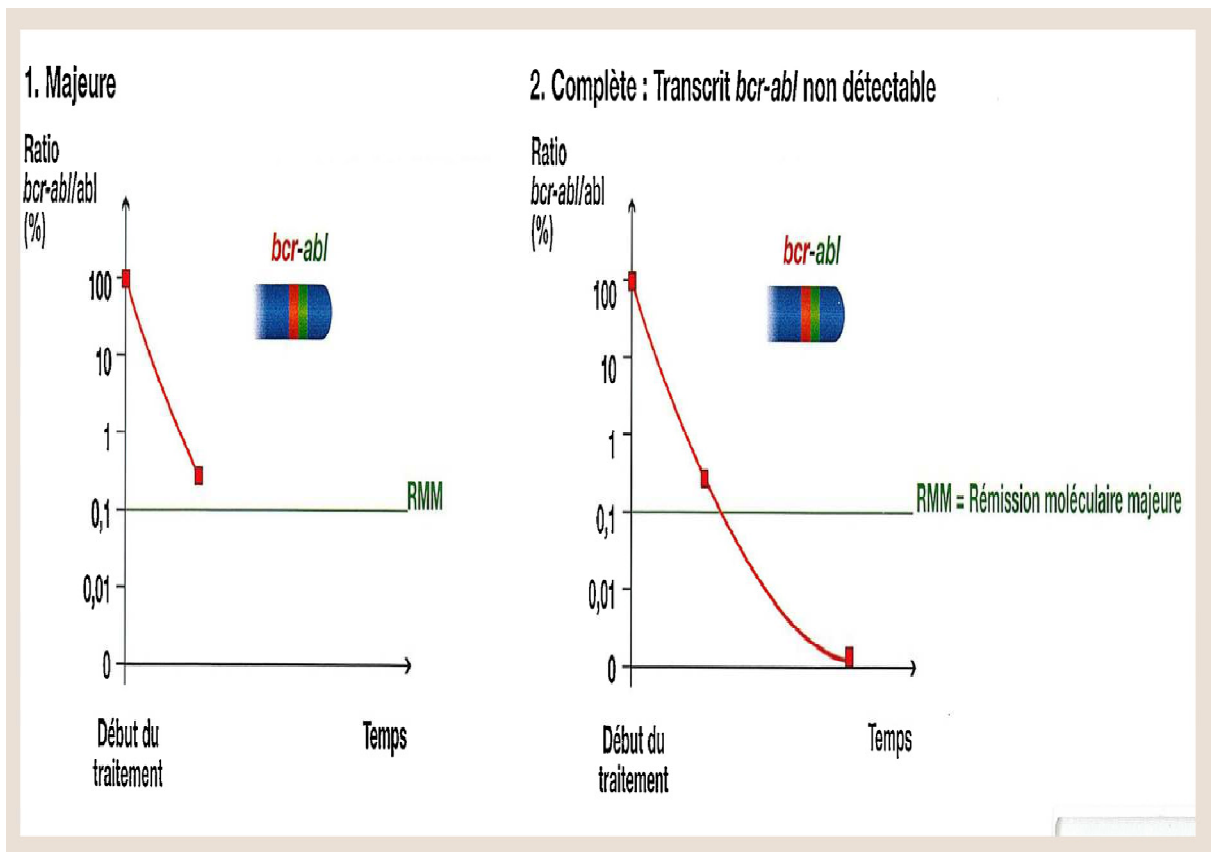


Figure 10 : Suivi thérapeutique de la leucémie myéloïde chronique. Rémission moléculaire majeure ou complète à RMM et RMC [27].

On perçoit donc toute l'importance du suivi biomoléculaire pour apprécier la maladie résiduelle de la LMC sous traitement par ITK. Dans le souci d'optimiser la prise en charge des patients, la communauté scientifique internationale a proposé la standardisation des résultats entre les différents laboratoires. Sous l'égide des réseaux National Comprehensive Cancer Network et European LeukemiaNet, un indice de standardisation a été proposé : International Scale (IS) RQ-PCR [50]. Les industriels qui commercialisent les kits réactifs et les systèmes analytiques permettant la détection quantitative des transcripts BCR/ABL sont invités à respecter le label IS RQ-PCR. Il est demandé aux laboratoires de biologie moléculaire concernés de procéder au même effort en utilisant des méthodes diagnostiques labellisées. De façon complémentaire aux préconisations émanant des réseaux internationaux cités, le groupe français des biologistes moléculaires des hémopathies malignes (GBMHM) a créé en 2011 un contrôle national de qualité portant sur l'analyse des transcripts BCR/ABL sous l'égide de la Société française d'hématologie [51].

V.3 Maladies résiduelles au cours de la leucémie aigue avec chromosome Philadelphie.

Les quelques études publiées jusqu'au présent ont montré que la présence de cellules résiduelles était très fréquente jusqu'au 18 mois après le traitement d'induction et que progressivement on obtenait une négativation de la PCR. L'absence de transcrite détectable avant la transplantation semble corrélée avec un risque faible de rechute chez ces patients [52].

CONCLUSION

La translocation t (9;22), retrouvée de façon quasi constante dans la leucémie myéloïde chronique, et également dans leucémie aigue lymphoblastique aboutit a la synthèse d'une protéine de fusion qui joue un rôle central dans la physiopathologie de cette affection. Le pouvoir oncogène de cette protéine provient en partie de ses propriétés de phosphorylation.

Si l'implication directe dans les mécanismes de transduction membranaire semble acquise, d'autres points d'impact sont possibles, notamment par la régulation de l'activité de divers facteurs de transcription, qui passe pour un grand nombre d'entre eux par des phénomènes de phosphorylation déphosphorylation. Le deuxième point-clé de l'oncogènèse pourrait être la perte du pouvoir anti-oncogène d'ABL. Cette hypothèse supposerait la perte de fonction des deux allèles du gène ABL, alors qu'un seul est touché lors de la translocation t (9 ;22). Enfin il faut noter l'existence, dans un très faible pourcentage de cas (< 5 %) de tableaux caractéristiques de LMC tant sur le plan clinique, cytologique et évolutif, sans chromosome Ph et surtout sur la fusion BCR-ABL peut s'agir dans ce cas soit de l'obtention fortuite d'un phénotype par des mécanismes oncogéniques totalement différents de la fusion BCR-ABL. On peut néanmoins aussi penser qu'il s'agit d'une convergence d'anomalies moléculaires, aboutissant à la dérégulation de la même voie de signalisation que celle utilisé par P210 BCR ou P190 ABL. Il n'est pas possible en l'état actuel de trancher entre ces deux hypothèses.

Au-delà de l'intérêt physiopathologique, la connaissance des anomalies moléculaires de la leucémie myéloïde chronique et leucémie aigue lymphoblastique présente un intérêt thérapeutique potentiel. Tout d'abord, la translocation t (9;22) permet le suivi de la maladie résiduelle par les méthodes

d'amplification sélective (polymerasechainréaction [PCR]) après allogreffe de moelle ou après traitement par interféron. De plus, la reconnaissance de l'activité tyrosine-kinase augmente des protéines de fusion BCR/ABL permet d'envisager l'utilisation d'inhibiteurs enzymatiques spécifique.

La fusion BCR-ABL présente à la fois un intérêt diagnostique, physiopathologique ainsi que thérapeutique (surveillance de la maladie résiduelle/approches spécifiques).La poursuite des investigations dans ces trois directions devrait permettre à moyen terme une amélioration sensible du pronostic de cette affection dont l'évolution est habituellement très péjorative.

RESUME



RESUME

Titre: les hémopathies malignes à translocation t(9,22).

Auteur: Hakim Harchaoui

Mots clés : Translocation t(9,22), leucémie myéloïde chronique, leucémie aigue lymphoblastique, maladies résiduelles.

Les hémopathies à translocation t(9,22) sont des hémopathies malignes caractérisées par la présence d'une anomalie appelée chromosome Philadelphie. Cette anomalie est présente souvent dans 95 % des cas de leucémie myeloïde chronique ainsi que leucémie aigue lymphoblastique. Il correspond à une translocation réciproque et équilibré entre une les bras longs des chromosomes 9 et 22.

Ce remaniement chromosomique aboutit à un gène de fusion BCR-ABL, dont l'ARNm hybride permet la synthèse d'une protéine de fusion de 210 kDa ou 190 kDa selon le point de cassure dans la région BCR. Typiquement, P190 est associée au leucémie aigue lymphoblastique (LAL) et P210 est associée au leucémie myeloïde chronique(LMC). Cette translocation code pour une protéine à activité tyrosine kinase .Il est bien établi que la translocation t(9,22) présente un intérêt diagnostique dans leucémie myeloïde chronique (LMC) et constitue un paramètre pronostique très péjoratif dans les leucémie aigue lymphoblastique.

Ce chimérique revêt une importance particulière dans l'évaluation des maladies résiduelles au cours de la LMC et LAL. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires pourrait aboutir à une thérapie spécifique par l'utilisation d'inhibiteurs des tyrosine-kinases. Les inhibiteurs de l'activité kinase de BCR-ABL constituent une classe thérapeutique particulièrement intéressante pour le futur avec des résultats d'ores et déjà prometteurs. De nouveaux inhibiteurs ont été développés pour surmonter les résistances survenues au cours de traitement par Imatinib.

L'objectif de cette étude est de décrire le mécanisme moléculaire mis en jeu dans l'apparition de la LMC et LAL et de porter l'étude sur l'intérêt de cette translocation BCR-ABL dans le diagnostic et l'évaluation des maladies résiduelles et le suivi thérapeutique dont les ITK introduit en première ligne ou seconde ligne thérapeutique dans LMC et LAL sont abordées.

SUMMARY

Title: The malignancies translocation t (9, 22).

Autor: Hakim Harchaoui

Key words: translocation t (9, 22), chronic myloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia, residual disease.

The malignancies translocation t (9, 22) is the malignancies in which Philadelphia chromosome is involved. This abnormality is often present in 95% of cases of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. Is balanced reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22. The result leading to creation of gene fusion ABL-BCR. This gene fusion encodes a protein tyrosine kinase. The translocation t (9, 22) has a critical role in diagnostic especially in LMC and is very poor prognostic parameter in the LAL. Furthermore, these chimeric have a critical interest in the evaluation of residual disease in LMC and LAL. . The translocation results in fusion gene BCR-ABL, which 1'ARNm hybrid allows the synthesis of a fusion protein of 210k Da and 190k Da according to the break point in the BCR region. Typically is associated P190 and P210. LAL is associated with the LMC. This translocation encodes a protein tyrosine kinase. It is well established that the translocation t (9, 22) has a diagnostic value in CML and is a very poor prognostic parameter in the LAL. These chimeric particular importance in the evaluation of residual disease in CML and ALL. A better understanding of the molecular mechanisms may lead to a specific therapy by the use of inhibitors of tyrosine kinases. New inhibitors have been developed to overcome resistance occurred during treatment with Imatinib. The aim of this study is to decry the molecular mechanism involved in the development of CML and the study and carry on the interest of the BCR-ABL translocation in the diagnosis and evaluation of residual disease and therapeutic monitoring with ITK introduced in the first line or second line therapy in CML and ALL are discussed.

ملخص

العنوان: الأورام السرطانية الخبيثة ذات إزفاء (9.22)t

الكاتب: حكيم حرشاي

الكلمات الأساسية: إزفاء (9.22)t، ابيضاض الدم النقوي المزمن، سرطان الدم الحاد، وأمراض المتبقية

تعتبر الأورام الخبيثة ذات إزفاء (9،22)t هي الأورام الخبيثة التي فيها يشارك صبغي فيلادلفيا أن هذا الصبغي ناتج عن تبادل المادة الوراثية بين الذراعين الطويلين للصبغيين 9 و22. مما يؤدي إلى تجاوز المورثتين ABL (صبغي 9) و BCR (صبغي 22). ينتج من هذا التجاور مورثة تعرف باسم BCR-ABL لتعطي بروتينا وزنه الجزيئي 210 كيلو دالت بروتينا وزنه الجزيئي 190. ومناثابت أن إزفاء يلعب دورا في تشخيص ابيضاض الدم النقوي المزمن وهو فقير جدا المعلمة في سرطان الدم الحاد.

يعمل هذا البروتين كإنزيم تيروسينكيناز مما يعمل على عمليات نقل إشارة لها علاقة بتحويل الخلايا الطبيعية إلى خلايا سرطانية.

تعمل كابتحات إنزيم تيروسينكيناز على كبح تيروسينكيناز تتم إعاقة البروتين ABL-BCR تيروسينكيناز، وبذلك إعاقة عمله المسرطن الأورام الخبيثة في ابيضاض الدم النقوي المزمن وسرطان الدم الحاد وقد تم تطوير كابتحات جديدة للتغلب على المقاومة خلال فترة العلاج مع imatinib.

الهدف من هذا العمل هو وصف الآليات الجزيئية المشاركة في ابيضاض الدم النقوي المزمن ونشدد على أهمية هذا إزفاء BCR-ABL في التشخيص و نبين الرصد العلاجي مع ITK وتناقش الخط الأول أو الخط الثاني العلاج وتقييم الأمراض المتبقية.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] **Andre ,D** leucémie lymphoblastique aiguë Philadelphie-positive (2006) .
- [2] **Leguay.T, Mahon F.-X.** Chronic myelogenousleukaemia (2005).
- [3] **Van Etten, R.A.**Cycling, stressed-out and nervous: cellular functions of c-Abl.*Trends Cell Biol*9 (5), 179-186 .(1999).
- [4] **Taagepera, S.,** Nuclear-cytoplasmic shuttling of C-ABL tyrosine kinase. *ProcNatlAcadSci U S A* 95 (13), 7457-7462 .(1998).
- [5] **Hantschel, O.** A myristoyl/phosphotyrosine switch regulates c-Abl. *Cell* 112 (6), 845-857 (2003).
- [6] **Zhu, J. Shore, S.K.**c-ABL tyrosine kinase activity is regulated by association with a novel SH3-domain-binding protein. *Mol Cell Biol*16 (12), 7054-7062 (1996).
- [7] **Hantschel, O. Superti-Furga, G.** Regulation of the c-Abl and Bcr-Abl tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol*5 (1), 33-44 (2004).
- [8] **Wang, J.Y.**Regulation of cell death by the Abl tyrosine kinase. *Oncogene* 19 (49), 5643-5650 (2000).
- [9] **Yuan, Z.M.**p73 is regulated by tyrosine kinase c-Abl in the apoptotic response to DNA damage. *Nature* 399 (6738), 814-817 (1999).
- [10] **Wetzler, M.** Subcellular localization of Bcr, Abl, and Bcr-Abl proteins in normal and leukemic cells and correlation of expression with myeloid differentiation. *J Clin Invest* 92 (4), 1925-1939 (1993).
- [11] **Wetzler, M.** Cell cycle-related shifts in subcellular localization of BCR: association with mitotic chromosomes and with heterochromatin. *ProcNatlAcadSciU S A* 92 (8), 3488-3492 (1995).

- [12] **Goldman, J.M. Melo, J.V.**, Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349 (15), 1451-1464 (2003).
- [13] **Marley, S.B. Gordon, M.Y.**, Chronic myeloid leukaemia: stem cell derived but progenitor cell driven. *ClinSci (Lond)* 109 (1), 13-25 (2005).
- [14] **Pignon, J. M.** Translocation bcr-abl : méthodes diagnostiques et intérêt clinique.57-63 ; 1998.
- [15] **Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H.** Chronic myelogenousleukemia : a review. *Am J Med*1996 ; 100 : 555-69.
- [16] **Tefferi A, Hoagland HC.** Issues in the diagnosis and management of essential thrombocythemia.*Mayo ClinProc*1994 ; 69 : 651-5.
- [17] **Biernaux C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P.** Detection of major bcr-abl gene expression at a very low levelin blood cells of some healthy individuals. *Blood*1995 ; 86 : 3118-22.
- [18] **Gabert J, Bilhou-Nabera C, Macintyre E, et al.**Prospective multicentric molecular study for poor prognosis fusion transcripts in adult ALL patients. *Blood*1996 ; 88 (suppl. 1) : 76a.
- [19] **Radich J, Gehly G, Lee A, et al.** Detection of bcr-abl transcript in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997 ; 89 : 2602-9.
- [20] **Gabriel E, François-X, M.** De la physiopathologie au développement de nouvelles thérapeutiques : l'exemple de la leucémie myéloïde chronique, 651-8.2001.

- [21] **Deutsch E, Dugray A, Abdulkarim B, Marangoni E, Maggiorella L, Vaganay S, et al.** BCR-ABL down-regulates the DNA repair protein DNA-PKcs. *Blood* 2001 ; 97 : 2084-90.
- [22] **Manning G, Plowman GD, Hunter T, Sudarsanam S.** Evolution of protein kinase signaling from yeast to man. *Trends BiochemSci* 2002;27:5146-20.
- [23] **Levitzki A, Gazit A.** Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 1995;267:1782-8.
- [24] **Dancey J, Sausville EA.** Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2003;2:296—313.
- [25] **Roskoski Jr R.** Src protein-tyrosine kinase structure and regulation. *BiochemBiophys Res Commun* 2004;324:1155-64.
- [26] **Chomel J.-C., N. Sorel, Mayeur-Rousse C., Turhan A.G.** Myeloproliferative disorders, 2009.
- [27] **Dinea G., Rehna Y., Brahimia S., Ali Ammara N., Gaillarda B., Bocqa Y., Fumagallia G.** Residual disease in chronic myeloid leukemia, 2013.
- [28] **Radich JP.** How I monitor residual disease in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2009; 114 (16):3376-81.
- [29] **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al.** Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* ,2009;27 (35):6041-51.
- [30] **Xavier T.,** Leucémie aiguë lymphoblastique à chromosome Philadelphie : traitement par les inhibiteurs de kinases 871-80 (2007).

[31] Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2531-41

[32] Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL, Goldman JM, Reiffers J, Silver RT, et al. A Phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood* 2002 ; 100 : 1965-71.

[33] Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003; 17 : 1707-12.

[34] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Kornblau SM, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinibmesylate. *Blood* 2004; 103 : 4396-407.

[35] Yanada M, Takeuchi J, Sigiura I, Akiyama H, Usui N, Yagasaki F, et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia : a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 460-6.

[36] Vignetti M, Fazi P, Cimino G, Martinelli G, Di Raimondi F, Ferrara F, et al. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy : results of the

GruppoItalianoMalattieEmatologichedell'Adulto (GIMEMA) LAL0201-B
protocol. Blood 2007 ; 109 : 3676-8.

[37] **Pfeifer H, Wassmann B, Hoffmann WK, Komor M, Scheuring U, Bruch P, et al.** Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome positive acute leukemias treated with imatinibmesylate (Glivec). Clin Cancer Res 2003 ; 9 : 4674-81.

[38] **Delannoy A, Delabesse E, Lhéritier V, Castaigne S, Rigal-Huguet F, Raffoux E, et al.** Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia : results of the GRALL AFR09 study. Leukemia 2006; 20 : 1526-32.

[39] **Carpenter PA, Snyder DS, Flowers ME, Sanders JE, Gooley TA, Martin PJ, et al.** Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. Blood 2007; 109 : 2791-3.

[40] **Daub H, Specht K, Ullrich A.** Strategies to overcome resistance to targeted protein kinase inhibitors. Nat Rev Drug Discov 2004 ; 3 : 1001-10.

[41] **Soverini S, Colarossi S, Gnani A, Rosti G, Castagnetti F, Poerio A, et al.** Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of philadelphia-positive patients. GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. Clin Cancer Res 2006 ; 12 : 7374-9.

[42] Illmer T, Schaich M, Platzbecker U, Freiberg-Richter J, Oelschlagel U, Von Bonin M, et al. P-glycoprotein-mediated drug efflux is a resistance mechanism of chronic myelogenous leukemia cells to treatment with imatinibmesylate. *Leukemia* 2004 ; 18 : 401-8.

[43] Von Bubnoff N, Manley PW, Mestan J, Sanger J, Peschel C, Duyster J, et al. Bcr-Abl resistance screening predicts a limited spectrum of point mutations to be associated with clinical resistance to the Abl kinase inhibitor nilotinib (AMN107). *Blood* 2006 ; 108 : 1328-33.

[44] Sawyers CL, Shah NP, Kanterjian HM, Donato N, Nicoll J, Bai SA, et al. Hematologic and cytogenetic responses in imatinib-resistant chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with the dual SRC/ABL kinase inhibitor BMS-354825 : results from a phase I dose escalation study. *Blood* 2004 ; 104(suppl.1) : 4a.

[45] Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, Simonsson B, Guilhot F, Larson RA, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib : interim results of a Phase II study. *Blood* 2007 .

[46] Hughes T.P., Janssen J.W.G., Morgan G.J. False-positive results with PCR to detect leukaemia-specific transcript. *Lancet*, 1990, 335: 1037-1038. 11.

[47] **Cross N.C.P., Feng L., Chase A., Bungey J., J., Cachai P.** WHITTAKER CROSS N.C.P., Feng L., Chase A., Bungey J., Hughes T.P., Goldman J.M. - Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts in chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. *Blood*, 82: 1929-1936(1993).

[48] **Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al.** Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041—51.

[49] **Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, et al.** Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood* 2006;108 (1):28-37.

[50] **Brandford S, Fletcher L, Cross NC, et al.** Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008;112(8):3330-8.

[51] **Dine G, Rehn Y, Brahimi S, et al.** Importance of BCR/ABL monitoring by real time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR) in CML therapies in a woman with 2 successive pregnancies. *Int J Lab Hematol* 2013. In press.

[52] **Goldman, J.M. Melo, J.V.,** Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349 (15), 1451-1464 (2003).

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*

جامعة محمد الخامس
مكتبة الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأخبر بالشر والحق

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتعتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بلجميل وأبقى دوماً وفيًا لتعليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأبسط السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتراماتي.

بشهادتي "والله على ما أقول"

الأورام السرطانية الخبيثة ذات الإزفاء (9,22)t

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

السيد: حكيم حشاوي
المزاد في: 08 غشت 1982 بتداس

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الإزفاء (9.22)t – سرطان الدم الحاد – ابيضاض الدم النقوي المزمن
الأمراض المتبقية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: محمد خطاب

أستاذ في أمراض الأطفال

مشرف

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ في علم الدم

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي

السيدة: ليلى حسيين

أستاذة في أمراض الأطفال

أعضاء

السيد: سعد مراني

أستاذ في مبحث الفيروسات