

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

**BOUBEGRA Fatima & BENDIDA Amina**

Pour l'obtention du diplôme de

**MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES**

**Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée**

THÈME

**Contribution à l'étude génétique du polymorphisme  
R381Q du gène IL23R dans la survenue de la  
Leucémie Myéloïde Aiguë dans un échantillon de  
l'Ouest Algérien**

Soutenu le 29 /juin /2025

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

<b>Président</b>	CHIBANI Abdelwahab	Pr.	U. Mostaganem
<b>Encadrante</b>	DAHMANI Chahinez Amira	M.C.A	U. Mostaganem
<b>Examinatrice</b>	BRAHAMI Nabila	M.C.A	U. Mostaganem

Année universitaire 2024/2025

## **Remerciements**

**On remercie Dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.**

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme **DAHMANI Chahinez Amira**, on la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience et sa disponibilité durant notre préparation de ce mémoire.

**Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à l'ensemble des membres du jury pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant d'évaluer notre travail.**

Nous remercions particulièrement Monsieur le Professeur **CHIBANI Abdelwaheb**, président du jury, pour l'intérêt qu'il a porté à notre mémoire, ainsi que pour ses remarques pertinentes et constructives.

Nos sincères remerciements vont également à Mme **BRAHAMI Nabila**, examinatrice, pour le temps qu'elle a consacré à l'évaluation de ce travail et pour la qualité de ses observations enrichissantes.

Nous remercions enfin Pr, Abdallah **BOUDJEMA** le directeur du laboratoire LGMC à l'université d'USTO-MB à Oran de nous avoir accepté dans son laboratoire de recherche afin de réaliser la partie pratique de notre mémoire.

Nos remerciements vont également à Mme **AZZOUNE Asma** qui nous a permis d'utiliser ses réactifs de PCR et de contribuer au génotypage moléculaire des ADN concernant le sujet de recherche actuel de l'équipe.

## Dédicaces

Je dédie ce travail

*A ma maman qui m'a soutenu et encouragé durant ces années d'études.*

*Qu'elle trouve ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.*

*A l'homme, mon précieux offre du dieu, qui doit ma vie, ma réussite et tout mon respect mon père.*

*A ma chère sœur **Fatiha**,*

*Merci pour ton amour, ta patience et ta présence rassurante à chaque étape de mon parcours.*

*Ton soutien a été un pilier pour moi, et ta confiance m'a donné la force d'avancer.*

*Je te dédie ce travail avec tout mon amour, en te souhaitant une vie pleine de bonheur, de réussite et de paix intérieure.*

*A mes frères **Abdou** et **Abdelilah** qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mon parcours. Que Dieu les protège et leurs offre la chance et le bonheur.*

*À ma binôme **Amina**, compagne de route, de défis et de réussites.*

*Merci pour ton soutien indéfectible, ton écoute, ton sérieux et les moments partagés. Ce travail est aussi le fruit de notre belle collaboration, que je n'oublierai jamais.*

*A des personnes chères à mon cœur, à **Zahra**, **Chaima**, **Siham**, **Mouna**, **Ghaida** et **Ahlam** pour votre amour et vos encouragements. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*À ceux que je n'ai pas mentionnés, mais qui occupent une place immense dans mon cœur, merci beaucoup. Je n'oublierai jamais votre présence ni les moments où vous avez été là pour moi.*

**FATIMA BOUBEGRA**

## Dédicaces

*Louange à **Allah**, qui, par Sa grâce, permet l'accomplissement des œuvres vertueuses, et par Son aide, la réalisation des aspirations. À Lui reviennent toutes les louanges pour chaque bienfait et chaque faveur.*

*À ma **chère maman**, source d'amour, symbole de sacrifice et modèle de patience, toi dont le grand cœur m'a accueillie, dont la main tendre m'a soutenue et dont les prières sincères m'ont accompagnée tout au long de ce chemin. À toi, je témoigne tout mon respect, toute mon affection et toute ma gratitude.*

*À mon **cher père**, pilier de force, exemple de générosité et de sagesse, toi qui n'as jamais hésité à te sacrifier pour mon bonheur et ma réussite, je rends un profond hommage ainsi que tout mon respect et mon admiration.*

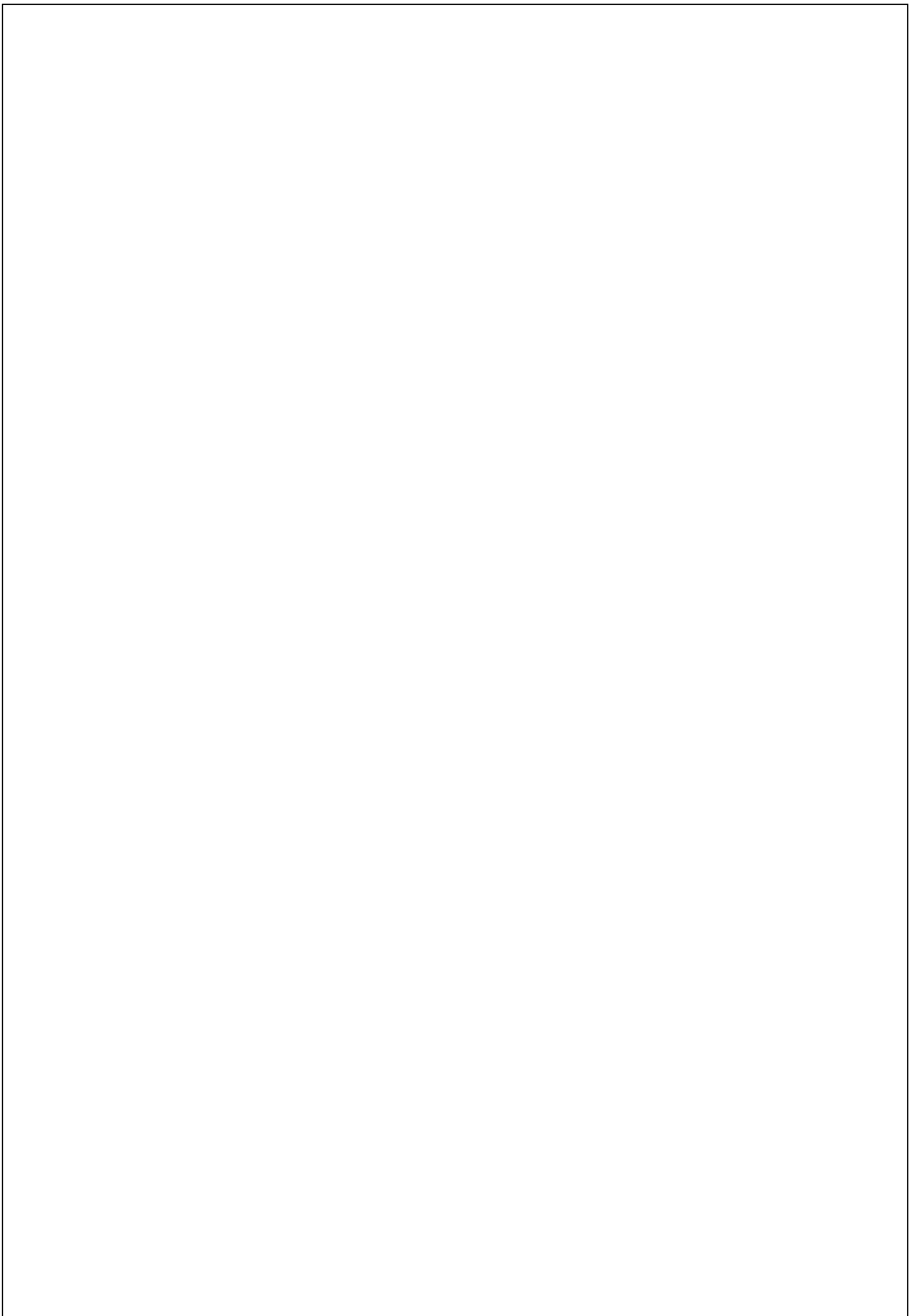
*À mes **frères et sœurs**, compagnons du cœur et du chemin, pour votre amour inconditionnel, votre encouragement constant et vos prières sincères. Merci d'avoir été à mes côtés à chaque étape, malgré toutes les difficultés.*

*À ma collègue et partenaire de travail, **Fatima**, pour sa collaboration, son engagement, sa persévérance ainsi que tous les moments partagés ensemble pour atteindre cet objectif commun.*

*À mes chères amies : **Ahlam, Siham, Nesrine, Ikram et Imen**, pour leur amitié sincère, leur précieux soutien, leur encouragement sans faille et tous les moments précieux que nous avons partagés tout au long de ce parcours.*

*À vous tous, je dédie ce travail du plus profond de mon cœur, en témoignage de mon amour, de ma reconnaissance et de mon respect.*

**AMINA BENDIDA**



## **Résumé :**

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération rapide de cellules myéloïdes immatures, affectant gravement la moelle osseuse et le sang périphérique. Malgré les avancées thérapeutiques, les facteurs génétiques sous-jacents à sa pathogenèse demeurent partiellement compris.

Dans ce contexte, la présente étude s'est penchée sur le polymorphisme rs11209026 (R381Q) situé dans le gène IL23R, connu pour son implication dans des maladies inflammatoires chroniques et certaines formes de cancers. L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'éventuelle association entre ce polymorphisme et le risque de développer une LMA au sein d'un échantillon de la population de l'Ouest Algérien.

Pour ce faire, un total de 48 échantillons d'ADN (24 patients atteints de LMA et 24 témoins sains) a été analysés à l'aide de la PCR en temps réel TaqMan, permettant une détection précise et spécifique des variations alléliques. Les données obtenues ont été traitées statistiquement pour déterminer la distribution génotypique et allélique entre les deux groupes.

Les résultats obtenus n'ont révélé aucune association statistiquement significative entre le polymorphisme rs11209026 et la LMA dans notre échantillon. Cette absence de corrélation suggère que ce SNP, à lui seul, ne constitue pas un facteur de risque majeur pour la LMA dans la population étudiée.

En conclusion, malgré l'absence d'association génétique entre le SNP R381Q et la LMA, nos résultats contribuent à enrichir la compréhension du paysage génétique de la LMA et soulignent l'importance de poursuivre les recherches sur d'autres variantes génétiques et dans des cohortes plus larges pour mieux cerner les mécanismes moléculaires impliqués dans cette pathologie.

**Mots-clés :** LMA, gène IL23R, polymorphisme R381Q, PCR en temps réel, Ouest Algérien.

## ملخص

اللوكيميا النخاعية الحادة (LMA) هي إحدى أمراض الدم الخبيثة، وتتميز بتكاثر سريع للخلايا النخاعية غير الناضجة، مما يؤثر بشكل كبير على نخاع العظم والدم المحيطي. وعلى الرغم من التقدم المحرز في العلاجات، إلا أن العوامل الجينية الكامنة وراء حدوث هذا المرض لا تزال غير مفهومة بشكل كامل.

في هذا السياق، تناولت هذه الدراسة تغيرات بوليمورفيزم rs11209026 (R381Q) (polymorphisme) المتواجدة في المورثة IL23R، المعروف بدوره في بعض الأمراض الالتهابية المزمنة وأنواع معينة من السرطانات. ويكمن الهدف الرئيسي لهذا العمل في تقييم العلاقة المحتملة بين هذه الطفرة الجينية وخطر الإصابة باللوكيميا النخاعية الحادة ضمن عينة من سكان غرب الجزائر.

لتحقيق ذلك، تم تحليل ما مجموعه 48 عينة من الحمض النووي (24 مريضًا مصابًا بـ LMA و24 من الشواهد الأصحاء) باستخدام تقنية PCR في الوقت الحقيقي (TaqMan Real-Time PCR)، والتي تتيح الكشف الدقيق والنوعي عن التغيرات الأليلية. ثم خضعت البيانات المُحصَل عليها للتحليل الإحصائي لتحديد توزيع الأنماط الجينية والأليلات بين المجموعتين.

لم تكشف النتائج عن وجود علاقة ذات دلالة إحصائية بين تعدد الأشكال الجيني rs11209026 والإصابة بـ LMA في العينة المدروسة. وتشير هذه النتيجة إلى أن هذا SNP وحده لا يُشكّل عامل خطر رئيسي للإصابة باللوكيميا النخاعية الحادة في هذه الفئة السكانية.

ختامًا، وعلى الرغم من عدم وجود ارتباط جيني بين المتغير R381Q واللوكيميا النخاعية الحادة، تساهم نتائجنا في إثراء الفهم المتعلق بالخريطة الجينية لهذا المرض، وتؤكد على ضرورة مواصلة البحث في متغيرات جينية أخرى، وباستخدام عينات أكبر حجمًا، من أجل فهم أفضل للأليات الجزيئية المتدخلة في هذه الباثولوجيا.

**الكلمات المفتاحية:** اللوكيميا النخاعية الحادة (LMA)، جين IL23R، تعدد الأشكال الجيني R381Q، تقنية PCR في الزمن الحقيقي، غرب الجزائر.

**Abstract:**

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant hematologic disorder characterized by the rapid proliferation of immature myeloid cells, severely affecting the bone marrow and peripheral blood. Despite therapeutic advances, the genetic factors underlying its pathogenesis remain only partially understood.

In this context, the present study focused on the rs11209026 (R381Q) polymorphism located in the IL23R gene, which is known for its involvement in chronic inflammatory diseases and certain types of cancer. The primary objective of this work was to assess the potential association between this polymorphism and the risk of developing AML within a sample population from Western Algeria.

To achieve this, a total of 48 DNA samples (24 patients diagnosed with AML and 24 healthy controls) were analyzed using TaqMan real-time PCR, allowing for accurate and specific detection of allelic variations. The resulting data were statistically analyzed to determine the genotypic and allelic distribution between the two groups.

The results revealed no significant association between the rs11209026 polymorphism and AML in our sample. This lack of correlation suggests that this single nucleotide polymorphism (SNP) alone does not constitute a major risk factor for AML in the studied population.

In conclusion, although no genetic association was found between the R381Q SNP and AML, our findings contribute to a better understanding of the genetic landscape of AML and highlight the importance of further investigations into other genetic variants and in larger cohorts to better elucidate the molecular mechanisms involved in this disease.

**Keywords:** AML, IL23R, rs11209026 polymorphism, TaqMan PCR, genetics, Western Algeria.

## Liste d'abréviations

**A, G, T, C** : Adénine, Guanine, Thymine, Cytosine

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**Ara-C** : Cytarabine (cytosine arabinoside), un agent antinéoplasique

**C1·V1 = C2·V2** : C1 : Concentration initial, V1 : volume initial ; C2 : concentration finale, C2 : concentration finale.

**CD** : Cluster de differentiation

**CT** : Cycle Threshold

**Cycline D** : Protéine impliquée dans la progression du cycle cellulaire (phase G1)

**DEK** : Protéine nucléaire impliquée dans la régulation de la chromatine

**FAB** : franco-américano-britannique

**FNS** : Formule Numération Sanguine

**FLT3** : FMS-like tyrosine kinase 3, cible mutée dans certaines leucémies

**GG** : Génotype homozygote alternatif (variant alléliques)

**GR** : Globules rouges (érythrocytes)

**GB** : Globules blancs (leucocytes)

**H2O** : Eau

**HCL** : Hairy Cell Leukemia

**IC** : Intervalle de confiance

**IL12** : Interleukine-12

**IL12RB1** : Chaîne bêta 1 du récepteur de l'interleukine-12

**IL12RB2** : Chaîne bêta 2 du récepteur de l'interleukine-12

**IL23** : Interleukine-23

**IL23R** : Récepteur de l'interleukine-23

**IL-17A** : Interleukine-17A

**IL-17F** : Interleukine-17F

**IL22** : Interleukine-22

**ILCs** : Cellules Lymphoïdes Innées

**IBM SPSS** : Logiciel de statistique pour analyse des données

**JAK** : Janus Kinase (Tyrosine-kinase de signalisation)

**LGL** : Leucémie à Grands Lymphocytes

**LLA** : Leucémie Lymphoïde Aiguë

**LLC** : Leucémie Lymphoïde Chronique

**LMA** : Leucémie Myéloïde Aiguë

**LMC** : Leucémie Myéloïde Chronique

**LMGC** : Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire

**USTOMB** : Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf

**LNK (NK)** : Cellules Natural Killer

**LP** : Leucémie Prolymphocytaire

**LT** : Lymphocytes T

**mL** : millilitre

**MKL1** : Megakaryoblastic leukemia 1

**G1/S** : Cycle cellulaire (G1/S)

**O2** : Dioxygène

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**OR** : Odds Ratio (Rapport des cotes)

**P19** : Protéine de 19 kilodaltons

**P40** : Protéine de 40 kilodaltons

**PASI** : Psoriasis Area and Severity Index

**PCR** : Polymerase Chain Reaction (Réaction de polymérisation en chaîne)

**PCR–RFLP** : réaction en chaîne par polymérase- polymorphisme de longueur des fragments de restriction

**pg/ml** : Picogramme par millilitre

**qPCR** : PCR quantitative en temps réel

**RBM15** : RNA-binding motif protein 15

**ARN** : Acide Ribonucléique

**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger

**SNPs** : Single Nucleotide Polymorphisms

**STAT3** : Transducteur de signal et activateur de transcription 3

**STAT4** : Transducteur de signal et activateur de transcription 4

**t(1;22)(p13.3;q13.1)** : Translocation entre chromosome 1 et 22 aux régions p13.3 et q13.1

**t(9;22)** : Translocation chromosomique (9 ; 22)

**TH17** : Lymphocytes T auxiliaires de type 17

**Tregs (Cellules T Régulatrices)** : Lymphocytes T régulateurs, rôle en tolérance immunitaire

**Vf** : Volume final

**µl** : Microlitre

**ng/µl** : Nanogramme par microlitre

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : la composition du sang :.....	03
<b>Figure 02</b> : les globules rouges :.....	04
<b>Figure 03</b> : Les globules blancs :.....	05
<b>Figure 04</b> : les plaquettes :.....	06
<b>Figure 05</b> : L'origine de l'hématopoïèse :.....	06
<b>Figure 06</b> : L'interleukine-23 et son complexe récepteur :.....	21
<b>Figure 07</b> : signalisation intracellulaire d'IL-23R :.....	22
<b>Figure 08</b> : Structure de l'IL-23R. Cartographie chromosomique des gènes, transcription corrélée, position des variantes entre les exons et les introns :.....	22
<b>Figure 09</b> : Mécanismes chimique d'une sonde TaqMan :.....	30
<b>Figure 10</b> : la plaque programmée pour la Qpcr :.....	31
<b>Figure 11</b> : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q de gène de l'I23R dans la survenue du LMA :.....	37
<b>Figure 12</b> : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q de gène de l'I23R dans la survenue du LMA :.....	37
<b>Figure13</b> : Diagramme circulaire qui représente la répartition des fréquences des allèles A et G dans notre échantillon témoin étudié (n=24) :.....	38

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 01</b> : Les types de LMA selon la classification de FAB :.....	17
<b>Tableau 02</b> : protocole thérapeutique de la LMA :.....	18
<b>Tableau 03</b> : Caractéristiques des patients atteints de Leucémie myéloïde aiguë :.....	26
<b>Tableau 04</b> : profil des témoins :.....	27
<b>Tableau 05</b> : préparation du mélange réactionnel pour la Qpcr :.....	30
<b>Tableau 06</b> : programme thermique du PCR en temps réel (qPCR) TaqMan :.....	31
<b>Tableau 07</b> : Concentration et pureté des ADN extraits mesurées par spectrophotométrie (A260/A280) :.....	34
<b>Tableau 08</b> : Analyse comparative des génotypes entre les cas et les témoins :.....	36
<b>Tableau 09</b> : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R entre les cas et les témoins :.....	39

## Table des matières

Introduction générale :	1
Le sang	3
1. Généralité :	3
2. Définition :	3
3. La composition du sang :	3
3.1 Le plasma :	4
3.2 Les globules rouges :	4
3.3 Les globules blancs :	4
3.4 Les plaquettes :	5
4. L'hématopoïèse :	6
4.1. Les cellules myéloïdes :	6
4.2. Les cellules lymphoïdes :	6
Le cancer	8
1. Généralité :	8
2. Définition :	8
3. Mécanismes de la cancérogenèse :	8
4. Les types du cancer :	9
4.1 Le mélanome :	9
4.2 Les cancers colorectaux :	9
4.3 Les cancers gynécologiques :	10
4.4 Les cancers hématologiques :	10
La leucémie	10
1. Généralité :	10
2. Définition de cancers du sang :	10
3. La leucémie :	11
3.1 Définition :	11
3.2 Les types de leucémie :	11
4. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) :	13
4.1 Définition :	13
4.2. Epidémiologie de LMA en Algérie :	13
4.3. Les facteurs de risques :	14
4.4. Les principaux symptômes de LMA :	14
4.5. Diagnostic du LMA :	15
1. FNS et frottis sanguin	15
2. Myélogramme	15

3. Tests cytogénétique et moléculaire.....	16
4.7. Traitement de LMA : .....	18
<b>Le récepteur de l'interleukine-23.....</b>	<b>20</b>
1. Généralité :.....	20
2. Protéine IL-23R :.....	20
2.1. Structure de l'interleukine -23 :.....	20
2.2 Les caractéristiques fonctionnelles de récepteur de l'interleukine-23 : .....	21
4. Variantes génétiques du gène IL-23R : .....	23
<b>Matériel et méthodes :.....</b>	<b>26</b>
1. Matériel .....	26
1.1 Population d'étude : .....	26
1.2 Matériel utilisé : .....	28
2. Méthodes : .....	28
2.1 Dosage des ADNs :.....	28
2.2. Génotypage par PCR en temps réel :.....	29
2.3. Tests statistiques :.....	31
<b>Résultats et discussion : .....</b>	<b>34</b>
1.Résultats :.....	34
1.1 Dosage : .....	34
1.2 Test Hardy-Weinberg : .....	35
1.3 Génotypage moléculaire du polymorphisme R381Q : .....	35
1.5. Etude d'association génétique :.....	37
2. Discussion :.....	40
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>48</b>

## **Introduction générale :**

Dans le paysage médical contemporain, le cancer n'est plus perçu comme une entité homogène, mais comme un réseau complexe d'interactions moléculaires, immunitaires et environnementales. La leucémie myéloïde aiguë (LMA), forme agressive de cancer hématologique, illustre parfaitement cette complexité, à travers sa progression rapide et ses mécanismes étiopathogéniques encore partiellement élucidés. Face à cette hétérogénéité, la génétique moléculaire s'impose comme un levier essentiel pour décrypter les déterminants biologiques de la maladie.

L'axe IL-23/IL-23R possède un rôle double dans la physiopathologie humaine. D'une part, il participe à la défense immunitaire en stimulant les lymphocytes Th17, essentiels à la protection de l'hôte contre certaines infections bactériennes et fongiques (ex. *Candida*). D'autre part, lorsqu'il est dérégulé, cet axe favorise un état inflammatoire chronique propice à l'oncogenèse ainsi qu'à l'aggravation de maladies auto-immunes. Par exemple, une activation excessive de la voie IL-23/IL-23R est associée à des pathologies comme la sclérose en plaques, le psoriasis, ainsi qu'au développement de certains cancers tels que le cancer colorectal ou les leucémies, notamment à travers l'activation de STAT3 et la promotion de la survie, de la prolifération et de la résistance des cellules tumorales.

Des données émergentes suggèrent que l'expression anormale de l'IL23R pourrait être impliquée dans plusieurs types de cancers, incluant ceux du côlon, du sein, et des hémopathies malignes. Toutefois, très peu d'études se sont penchées sur la leucémie myéloïde aiguë, et à notre connaissance, aucune recherche approfondie n'a encore exploré l'association entre le polymorphisme rs11209026 (R381Q ou Arg381Gln) du gène IL23R et la LMA ni en Algérie ni en Afrique.

C'est donc, dans cette perspective novatrice que s'inscrit le présent travail de notre mémoire de Master. Nous avons tout d'abord, visé à analyser, pour la première fois, les fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme R381Q chez des patients Algériens atteints de LMA. Pour cela, nous avons eu recours à la PCR en temps réel avec la technologie TaqMan, reconnue pour sa sensibilité et sa spécificité afin d'amplifier cette variation génétique. En plus de contribuer à la compréhension des mécanismes moléculaires de la LMA, cette étude pionnière ambitionne de poser les premières pierres d'une base de données génétiques locale, en faveur d'une médecine plus personnalisée et adaptée au profil moléculaire des patients en Algérie en particulier ceux de l'Ouest du pays.

# CHAPITRE I

## Le sang

### 1. Généralité :

Le sang constitue le principal système de transport de l'organisme. Il assure l'acheminement de l'oxygène, de l'eau et des nutriments essentiels vers l'ensemble des tissus, tout en recueillant les déchets produits par les cellules pour les évacuer. Il joue également un rôle clé dans la défense de l'organisme en véhiculant des cellules et des protéines impliquées dans la lutte contre les agents étrangers. Pour fonctionner correctement, toutes les cellules ont besoin d'oxygène, d'eau et de nutriments comme les sucres, les protéines et les lipides. Ces éléments vitaux sont acheminés par le sang, qui capte l'oxygène au niveau des poumons et les nutriments à partir du système digestif (Sarode R, 2024).

### 2. Définition :

Le sang est un tissu liquide qui circule dans notre corps grâce aux vaisseaux sanguins. Il est composé de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes qui baignent dans un liquide appelé plasma. Le sang joue un rôle essentiel dans le transport de l'oxygène, des nutriments, des anticorps et des hormones. Chez un adulte, le volume sanguin est d'environ 5 litres mais ce volume varie en fonction du poids, de la taille et du sexe de l'individu, son Ph se situe entre (7,35 et 7,45), sa température est égale c à 37°C (Brunner, 2006).

### 3. La composition du sang :

Le sang est constitué de plusieurs éléments (figure 01) qui jouent chacun un rôle bien précis dans le maintien de la santé et du bon fonctionnement du corps, donc la composition du sang est la suivante : 45% de cellules (globules rouges, globules blancs et plaquettes)

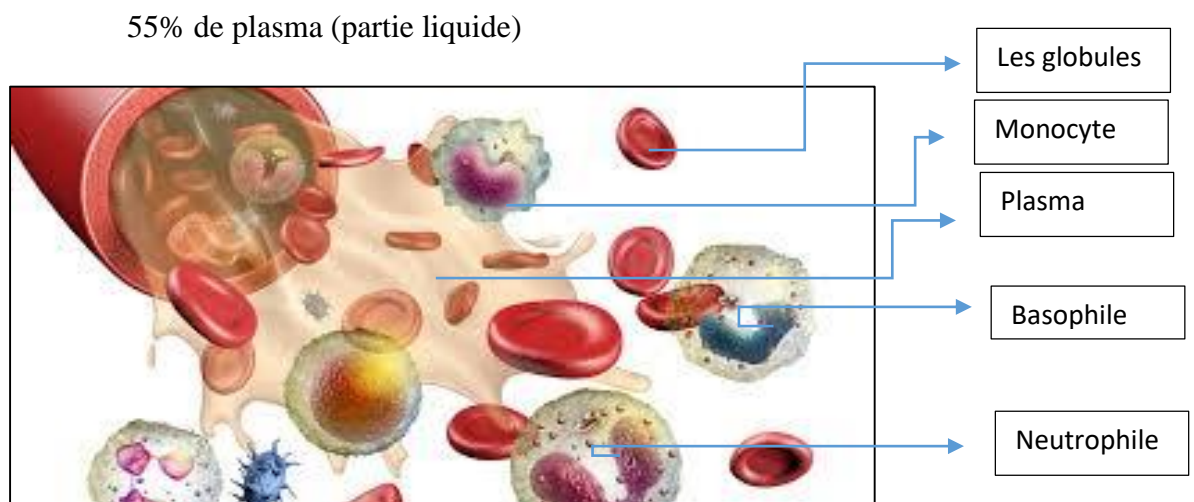


Figure 01 : la composition du sang (Andrea, (2019))

### 3.1 Le plasma :

Le plasma est un liquide jaunâtre qui représente plus de la moitié du volume sanguin. Le plasma est le moyen de transport de tout ce qui circule dans le sang. Il est composé à environ 90 % d'eau et à 10 % des substances qu'il transporte. Le plasma assure le transport des nutriments, protéines, minéraux, vitamines, sucres et acides gras dans tout le corps et prend les déchets au passage pour les évacuer. Il véhicule également les globules rouges, qui transportent l'O<sub>2</sub> vers les organes et les tissus et en ramènent le CO<sub>2</sub>. En circulant constamment dans le plasma, les globules blancs et les anticorps et plusieurs protéines circulent aussi : l'albumine, les anticorps et les protéines de coagulation. Le plasma utilisé pour la transfusion est soit extrait d'un don de sang total, soit prélevé directement du donneur au moyen d'une machine d'aphérèse. Les produits plasmatiques peuvent être congelés et conservés pendant longtemps (Sophie et al, 2017).

### 3.2 Les globules rouges :

Les globules rouges, appelés aussi érythrocytes, sont des cellules sanguines essentielles au transport de l'oxygène et CO<sub>2</sub>. Ils possèdent une forme biconcave (figure 02) qui facilite leur passage dans les capillaires et maximise les échanges gazeux. Dépourvus de noyau à maturité, ils contiennent une grande quantité d'hémoglobine, une protéine qui se lie à l'oxygène dans les poumons pour le distribuer aux tissus, tout en récupérant le dioxyde de carbone pour l'éliminer. Leur durée de vie est d'environ 120 jours, après quoi ils sont détruits principalement dans la rate (Marieb ;2019).

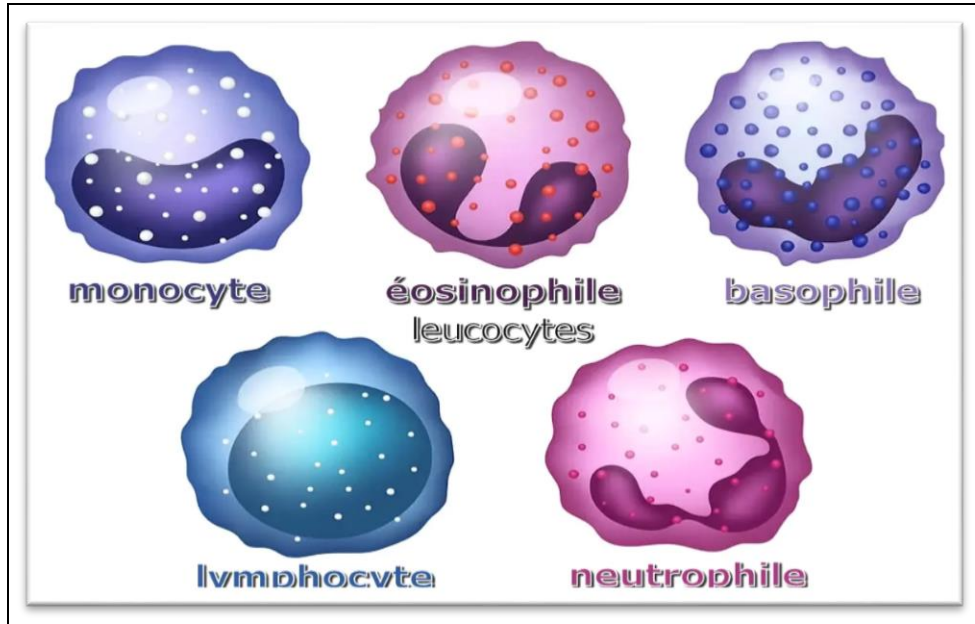


Figure 02 : les globules rouges (Dora L, 2024)

### 3.3 Les globules blancs :

Les globules blancs (leucocytes) jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les micro-organismes infectieux et les substances étrangères (le système immunitaire). Comme toutes les autres cellules du sang, les globules blancs sont produits

principalement dans la moelle osseuse. Ils se développent à partir de cellules souches (précurseurs) qui se différencient progressivement en l'une des cinq principales sortes (**figure03**) de GB: (**David, 2023**) Basophile, Éosinophiles, Lymphocytes, Monocyte, Neutrophiles.



**Figure 03 : Les globules blancs (Tortora,2017)**

### 3.4 Les plaquettes :

Les plaquettes, également connues sous le nom de thrombocytes, sont des cellules produites dans la moelle osseuse et qui participent au processus de coagulation du sang en circulant à travers celui-ci. La thrombopoïétine, synthétisée majoritairement dans le foie, active la moelle osseuse pour générer d'importantes cellules (mégacaryocytes), qui à leur tour produisent des plaquettes à partir de substances présentes au sein de ces cellules (cytoplasme). Les cellules qui ne sont pas utilisées sous forme de caillots ont une durée de vie de 7 à 10 jours, après quoi elles sont éliminées. Près d'un tiers des plaquettes sont constamment entreposées dans la rate. Leur nombre peut varier entre 150 000 et 400 000 par microlitres de sang environ (**David . et al, 2024**)



Figure 04 : les plaquettes (Dora, 2022)

#### 4. L'hématopoïèse :

L'hématopoïèse est le mécanisme de formation des cellules du sang, qui comprend la multiplication, la spécialisation et la maturation des cellules. Ce mécanisme est vital pour l'existence humaine, car les cellules sanguines se détériorent, s'éteignent et nécessitent un renouvellement après un certain laps de temps en circulation (Matthieu , 2025).

On distingue deux types de cellules sanguines :

##### 4.1. Les cellules myéloïdes :

Produites dans la moelle osseuse, qui donnent naissance aux globules rouges, polynucléaires, monocytes et aux plaquettes.

##### 4.2. Les cellules lymphoïdes :

Également formées dans la moelle osseuse, qui forment les lymphocytes (Matthieu T, 2025).

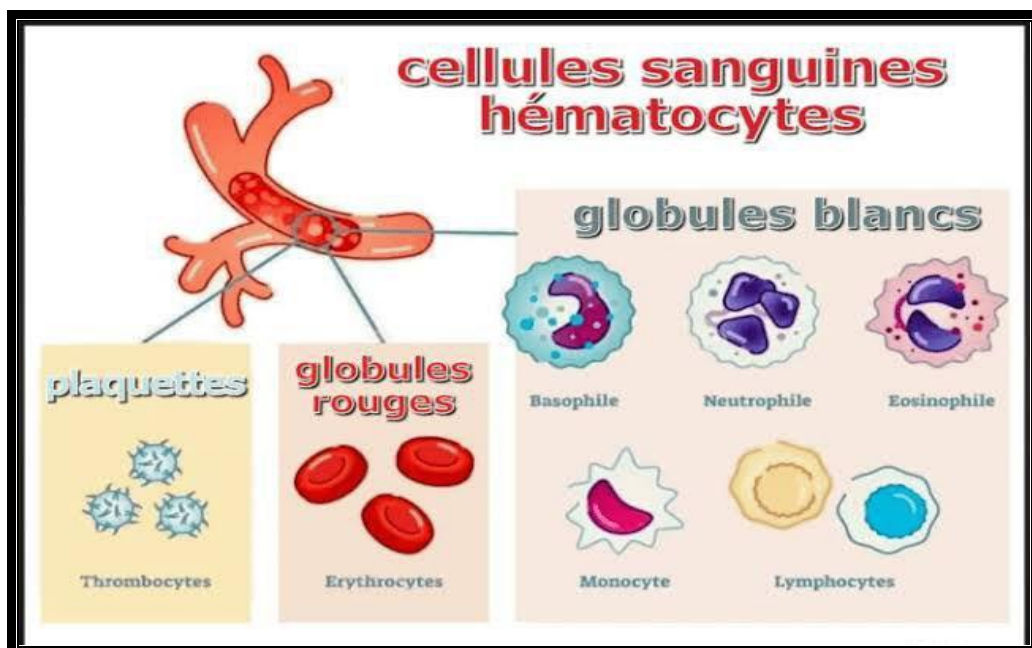


Figure 05 : L'origine de l'hématopoïèse (Victor M, 2017)

# CHAPITRE II

## **Le cancer**

### **1.Généralité :**

Notre corps est composé d'une multitude de cellules contenues dans les tissus de nos différents organes. Toutes les informations des cellules sont dans leur code génétique propre.

Chaque les cellules meurent et ce code est recopié pour être transmis aux cellules filles.

Des erreurs se produisent et sont réparées et exceptionnellement, une erreur irrémédiable survient et permet l'initiation du processus cancéreux, le risque augmente avec le vieillissement des cellules qui peut être accéléré par l'environnement. **(Nicol M, 2008)**

### **2.Définition :**

Le cancer c'est perte de contrôle accidentelle de la régulation des cellules qui aboutit à leur prolifération anarchique **(Nicol M, 2008)**. Un cancer est composé de cellules qui se multiplient de manière anarchique, pouvant perturber le fonctionnement normal des organes et mener à la mort **(Siegel.R et al, 2015)**. Habituellement, les échanges de signaux entre ces cellules préservent l'équilibre des tissus et garantissent que chaque cellule occupe sa position appropriée tout en remplissant sa fonction. Sinon, ces cellules sont supprimées pour ne pas porter préjudice à leur hôte. Concernant les cellules cancéreuses, elles ne réagissent plus aux signaux qui assurent cet équilibre. Elles commencent à se propager intensément, même dans un lieu inadapté. Elles colonisent donc les tissus des organes vitaux sans pour autant en assumer la fonction. Cela a pour conséquence, à plus ou moins longue échéance en fonction de la localisation de la tumeur, de perturber le fonctionnement des organes affectés et donc, potentiellement, de causer la mort **(Siegel,R., et al, 2015)**. Le cancer peut naître d'une unique cellule qui développe des propriétés favorables à sa survie et multiplication. Cela engendre une masse de tissu invasif nommée tumeur. La tumeur se propage à travers les tissus sains à mesure que le cancer évolue. L'apparition de métastases a lieu lorsque certaines cellules se détachent de la tumeur initiale, connue sous le nom de tumeur primaire, pour se propager dans le système circulatoire et créer des lésions secondaires. Ce processus complique considérablement le traitement du cancer, car les thérapies localisées moins invasives ne sont plus efficaces **(Chaudhry, P. et al, 2009)**.

### **3. Mécanismes de la cancérogenèse :**

La cancérogenèse réfère au processus global qui convertit une cellule normale en cellule cancéreuse, la manifestation d'un cancer étant le résultat final de suites d'événements découlant de la multiplication incontrôlée des cellules néoplasiques due à l'accumulation

progressive de diverses modifications génétiques. On identifie généralement plusieurs phases cruciales dans le processus de formation du cancer :

- Le processus de formation tumorale, durant lequel des altérations irréversibles de l'ADN du noyau cellulaire permettent à une cellule saine de développer progressivement des caractéristiques qui la transforment en cellule tumorale.
- La phase de promotion tumorale qui se réfère à l'expansion du clone des cellules initiées.
- La phase de progression tumorale qui indique le passage des lésions précancéreuses aux lésions malignes, marquées par une multiplication cellulaire autonome, une croissance invasive de la tumeur et sa potentialité métastatique.

Au final, les cellules cancéreuses ont acquis progressivement un certain nombre de propriétés qui les différencient d'une cellule normale : la capacité de proliférer, une indépendance vis-à-vis des signaux de l'environnement, en particulier aux signaux antiprolifératifs, une résistance à l'apoptose (mort programmée de la cellule), la capacité d'angiogenèse (formation de leur propre système vasculaire), d'invasion et diffusion métastatique (dissémination par voie sanguine ou lymphatique pour gagner des organes distants). Ce processus multi étapes de cancérogenèse se déroule en général sur un temps long de plusieurs années, et même de dizaines d'années (**Barouki R., 2014**).

#### **4. Les types du cancer :**

Le cancer regroupe plusieurs types de maladies caractérisées par une prolifération incontrôlée des cellules, parmi lesquelles on retrouve :

##### **4.1 Le mélanome :**

Le mélanome est une tumeur maligne développée à partir des mélanocytes, cellules responsables de la production de mélanine (le pigment qui colore la peau). Il s'agit du cancer cutané le plus agressif, pouvant rapidement former des métastases s'il n'est pas diagnostiqué précocement (**Bataille V, et al, 2021**).

##### **4.2 Les cancers colorectaux :**

Le cancer du côlon est une pathologie affectant la muqueuse qui recouvre l'intérieur du côlon ou du rectum dans le cas d'un cancer rectal. Les tumeurs colorectales se forment habituellement à partir de la muqueuse qui recouvre les parois du côlon et du rectum. Le cancer colorectal prend généralement entre 9 et 10 ans à se développer. Il résulte de la métamorphose d'une tumeur non cancéreuse, un polype (croissance charnue), qui s'est manifesté sur la muqueuse. La forme la plus répandue des cancers colorectaux est appelée carcinome. (**Jean. F et al ; 2017**)

#### **4.3 Les cancers gynécologiques :**

Il est possible que des cancers se manifestent dans diverses parties des organes génitaux de la femme, comme la vulve, le vagin, le col de l'utérus, l'utérus, les trompes de Fallope ou les ovaires. On désigne ces cancers sous le terme de cancers gynécologiques (**PedroT et al ; 2023**)

#### **4.4 Les cancers hématologiques :**

D'après le National Cancer Institute, la leucémie est un cancer affectant les tissus chargés de produire le sang, à savoir les cellules sanguines immatures présentes dans la moelle osseuse (substance molle et spongieuse située au cœur de la majorité des os). Ce mal s'installe généralement par une perturbation dans la production des cellules sanguines de la moelle osseuse. Les cellules défectueuses (ou leucémiques) se reproduisent et surpassent en nombre les cellules normales, entravant ainsi leur fonctionnement approprié. (**Efrat ;2015**)

## **La leucémie**

### **1.Généralité :**

Les cancers du sang affectent la production et la fonction des cellules sanguines. La plupart de ces cancers se développent dans la moelle osseuse où le sang est produit. Les cellules souches de la moelle osseuse mûrissent et se développent en trois types de cellules sanguines : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes. Dans la plupart des cancers du sang, le processus normal de développement des cellules sanguines est interrompu par la croissance incontrôlée d'un type anormal de cellules sanguines. Ces cellules sanguines anormales, ou cellules cancéreuses, empêchent le sang de remplir plusieurs de ses fonctions, comme la lutte contre les infections ou la prévention des hémorragies graves. (**American Society of Hematology, 2025**)

### **2.Définition de cancers du sang :**

Les cancers hématologiques, aussi appelés hémopathies malignes, constituent un groupe varié de maladies qui se distinguent par la mutation maligne des cellules dérivées de la moelle osseuse et du système lymphatique (lymphocytes, cellules myéloïdes, plasmocytes). Ils touchent généralement le sang, la moelle osseuse et les structures lymphatiques, provoquant une multiplication incontrôlée de cellules pathologiques, une perturbation de l'hématopoïèse normale et souvent l'apparition de tumeurs ou d'infiltrations leucémiques (**Paterman, 2024**).

On différencie trois grands types de cancer du sang :

- La Leucémie : caractérisée par la présence de cellules cancéreuses nommées « blastes » correspondant à des précurseurs immatures des globules blancs, circulant dans le sang,
- Le Lymphome : lié à une prolifération anormale et anarchique de certains globules blancs, les lymphocytes, dans les organes lymphatiques; à savoir principalement les ganglions, la rate, ou encore la moelle osseuse.
- Le Myélome multiple : dû à une prolifération excessive d'un type de globules blancs, appelés plasmocytes, proliférant dans la moelle osseuse. **(Hartmann, 2024)**

### **3. La leucémie :**

#### **3.1 Définition :**

Les leucémies sont des maladies de sang malignes qui se caractérisent par la multiplication clonale de cellules sanguines immatures, qui envahissent à la fois la moelle osseuse et le sang périphérique. On les classe en leucémies aiguës et chroniques, et selon le type de cellule d'origine, en formes myéloïdes ou lymphoïdes. Cette multiplication anormale provoque une inhibition de l'hématopoïèse naturelle **(Kipps , et al, 2022)**.

La leucémie est une affection maligne impliquant la production excessive de leucocytes immatures ou anormaux, qui finit par supprimer la production de cellules sanguines normales et entraîne des symptômes liés aux cytopénies. La transformation maligne se produit habituellement au niveau d'une cellule-souche pluripotente ou d'un progéniteur qui a des capacités d'autorenouvellement plus limitées. Une prolifération anormale, une expansion clonale et une diminution de l'apoptose (mort cellulaire programmée) conduisent à une diminution des éléments sanguins normaux et/ou au passage éventuel des cellules malignes dans le sang. L'American Cancer Society estime qu'aux États-Unis en 2023, il y aura environ 60 000 nouveaux cas de leucémie (de tous types) chez l'adulte et l'enfant et environ 24 000 décès **(Ashkan et all, 2023)**.

#### **3.2 Les types de leucémie :**

La rapidité d'évolution de la maladie et le type de cellules à l'origine des globules blancs altérés permettent de distinguer différentes formes de leucémies.

### **3.2.1 Les leucémies aiguës :**

Les leucémies aiguës sont des néoplasies hématologiques caractérisées par une multiplication rapide et désordonnée de cellules sanguines immatures, nommés blastes. On les classe majoritairement en deux catégories selon la lignée cellulaire touchée :

**La leucémie myéloïde aiguë (LMA) :** Elle affecte quant à elle les cellules souches à l'origine des polynucléaires, une autre variété de globules blancs importante pour le système immunitaire (**Arber , et al, 2016**).

**La leucémie lymphoïde aiguë (LLA) :** Ou leucémie lymphoblastique aiguë, concerne les cellules souches à l'origine des lymphocytes, une variété de globules blancs (**Arber , et al, 2016**).

### **3.2.2 Les leucémies chroniques :**

Les formes chroniques de leucémies sont d'évolution plus lente, de l'ordre de plusieurs années. Elles concernent les cellules matures du sang. À nouveau, selon le type de globules blancs atteints, on peut différencier deux formes de leucémies chroniques.

- **La leucémie lymphoïde chronique (LLC) :** La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une pathologie hématologique maligne qui se caractérise par une multiplication monoclonale de lymphocytes B matures. Cette maladie affecte surtout les personnes du troisième âge et progresse de manière lente. Les cellules leucémiques s'amassent dans le sang, la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques ainsi que la rate (**Gregor M, et al, 2011**).
- **La leucémie myéloïde chronique (LMC) :** qui appartient aux syndromes myéloprolifératifs, est une pathologie hématologique maligne caractérisée par une multiplication excessive de cellules myéloïdes matures. Elle résulte de la translocation t(9;22), qui conduit à la création du chromosome de Philadelphie et du gène fusionné BCR-ABL. La leucémie myéloïde chronique se développe en trois étapes : chronique, accélérée et blastique, et elle peut ne présenter aucun symptôme pendant une longue période (**Gratwohl , et al, 2005**).

### **3.2.3 Les leucémies rares :**

Il existe plusieurs formes de leucémie, dont certaines sont plus rares que d'autres. Trois formes moins courantes de leucémie - la leucémie lymphocytaire (LPL), la leucémie à grands lymphocytes granuleux (LGL) et la leucémie à tricholeucocytes (HCL) - présentent des similitudes avec les leucémies lymphocytaires et peuvent être parfois classées comme sous-catégories de la leucémie lymphocytaire chronique ou aiguë (LLC et LLA). Les syndromes myélodysplasiques sont des maladies qui ont un lien avec la leucémie et qui se caractérisent également par leur rareté (Markman, 2022).

#### **4. La leucémie myéloïde aiguë (LMA) :**

##### **4.1 Définition :**

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une pathologie maligne du sang qui se caractérise par la multiplication clonale et l'amasement de cellules myéloïdes non mûres, désignées sous le nom de blastes, dans la moelle osseuse et parfois dans la circulation sanguine périphérique. Cette multiplication excessive entrave le développement normal des cellules sanguines et provoque une défaillance graduelle de l'hématopoïèse normale. Sur le plan clinique, la LMA se traduit par des signes liés à la cytopénie (anémie, infections répétées en raison de la neutropénie et hémorragies dues à une thrombopénie) et peut également être associée à une infiltration potentielle des blastes dans les tissus (Döhner , et al, 2015).

##### **4.2. Epidémiologie de LMA en Algérie :**

Selon une étude multicentrique nationale menée par le *Algerian Acute Leukemia Study Group* entre 2006 et 2010, un total de 1 426 cas de LMA chez l'adulte (âgés de 16 ans et plus) a été recensé. L'incidence annuelle moyenne durant cette période était de 0,91 cas pour 100 000 habitants. L'âge médian au moment du diagnostic était de 45 ans, avec un intervalle allant de 16 à 82 ans. Le sex-ratio (hommes/femmes) était de 1,16, correspondant à 769 hommes pour 657 femmes.

Sur le plan géographique, la répartition des cas montrait une prédominance dans la région du centre du pays (47 %), suivie de l'est (33 %) et de l'ouest (20 %). Par ailleurs, le nombre de nouveaux cas annuels a connu une augmentation progressive, passant de 246 cas en 2006 à 320 cas en 2010, soit une augmentation moyenne annuelle de 6,8 %.

Concernant la classification des sous-types de LMA selon la classification FAB, les formes les plus fréquemment rencontrées étaient le type M2 (LMA à maturation), suivi par les types M4 et M5.

Il est important de noter que l'âge médian au diagnostic en Algérie (45 ans) est significativement plus jeune que celui observé dans les pays occidentaux, où il se situe généralement entre 63 et 71 ans. **(Bakadja M, et al ; 2011).**

#### **4.3. Les facteurs de risques :**

- **Antécédents thérapeutiques :** La chimiothérapie et la radiothérapie, utilisées dans le traitement de cancers antérieurs, augmentent le risque de leucémie myéloïde aiguë secondaire, généralement plusieurs années après la fin du traitement.
- **Expositions environnementales et professionnelles :** L'exposition aux radiations ionisantes, au benzène, aux pesticides, aux hydrocarbures et à l'agent Orange est associée à un risque accru de LMA en raison de leur effet mutagène et leucémogène.
- **Troubles hématologiques préexistants :** Les syndromes myélodysplasiques et les néoplasies myéloprolifératives sont des affections chroniques de la moelle osseuse qui peuvent évoluer vers une leucémie aiguë.
- **Facteurs génétiques constitutionnels :** Certaines anomalies génétiques comme la trisomie 21, le syndrome de Fanconi et d'autres altérations chromosomiques héréditaires prédisposent au développement de LMA.
- **Âge :** Le risque de leucémie myéloïde aiguë augmente avec l'âge, notamment après 40–50 ans, en raison de l'accumulation de mutations génétiques et d'expositions environnementales **(Döhner , et al ; 2022).**

#### **4.4. Les principaux symptômes de LMA :**

Dans la majorité des cas, la leucémie aiguë apparaît de manière soudaine en quelques jours sans symptômes précurseurs. Elle peut parfois rester discrète, mais elle entraîne généralement une dégradation rapide de l'état de santé général et un ensemble de symptômes qui reflète l'échec de la moelle osseuse à produire les cellules sanguines normales, à cause de la multiplication des cellules leucémiques.

Ces symptômes sont :

- L'anémie, qui se caractérise par une réduction du taux de globules rouges dans le sang, peut entraîner une pâleur, un essoufflement, de la fatigue et une augmentation du rythme cardiaque.
- La réduction du niveau de plaquettes (thrombopénie), qui risque de provoquer des hémorragies, notamment dans les gencives ou le nez. Ces derniers peuvent parfois être

plus sérieux lorsqu'ils se produisent dans le cerveau ou le système digestif. Il arrive fréquemment que le patient développe également des ecchymoses (bleus) de manière spontanée ou après des chocs mineurs.

- La diminution du nombre de leucocytes matures (leucopénie), qui accroît le danger d'infections.
- Il se peut également que d'autres symptômes, moins courants, se manifestent : une croissance des ganglions lymphatiques, une augmentation de la taille de la rate ou du foie (symptômes généralement sans douleur), des gencives gonflées et douloureuses, ainsi que de petites lésions cutanées (leucémides). Il arrive parfois que la leucémie aiguë myéloïde se manifeste sous la forme d'un regroupement de cellules cancéreuses connu sous le nom de sarcome granulocytaire, ce qui peut prêter à confusion avec une tumeur solide. De tels amas peuvent être présents dans divers organes : mamelles, cerveau, pancréas, canal auditif, et ainsi de suite (**Bruno, 2025**).

#### **4.5. Diagnostic du LMA :**

1. **FNS et frottis sanguin :** Les premiers tests effectués sont une FNS et un frottis sanguin ; l'observation d'une pancytopenie et de blastes en périphérie suggère une leucémie aiguë. Sur le frottis sanguin, les cellules blastiques peuvent représenter près de 90% des globules blancs.

Dans le cadre d'un diagnostic différentiel pour une pancytopenie sévère, il faut envisager l'aplasie médullaire, les infections virales comme la mononucléose infectieuse, ainsi que les carences en vitamine B12 et en folate. Dans une maladie infectieuse, les réactions leucémoïdes (c'est-à-dire, une leucocytose granulocytaire marquée [leucocytes > 50 000/mcL, > 50 × 10<sup>9</sup>/L] produites par la moelle osseuse normale) ne se traduisent jamais par une augmentation du nombre de blastes. (**Jennie,2023**)

2. **Myélogramme :** L'examen décisif pour établir un diagnostic de leucémie aiguë est le myélogramme. Cela implique l'examen des cellules de la moelle osseuse sous microscope. La moelle osseuse est prélevée par ponction, soit dans le sternum, soit dans l'os du bassin (épine iliaque), en utilisant une aiguille fine. Ce mouvement ne prend que quelques instants, mais peut provoquer de la douleur. Une anesthésie peut être requise, particulièrement dans le cas d'une collecte au niveau du bassin. Le diagnostic est validé si l'examen révèle que la moelle renferme plus de 20 % de cellules immatures connues sous le nom de blastes. L'analyse morphologique (étude de la structure des cellules) et

moléculaire (détection des protéines présentes à la surface des cellules, caractéristiques d'une leucémie) permet d'identifier la sous-classe spécifique de la leucémie aiguë (**Bruno ,2025**).

3. **Tests cytogénétique et moléculaire :** Les analyses cytochimiques, cytogénétiques, immunophénotypiques et de biologie moléculaire permettent de différencier les blastes des leucémies aiguës lymphoblastiques de ceux touchés par les leucémies myéloïdes aiguës ou d'autres troubles pathologiques. Les tests histochimiques incluent la coloration à la myéloperoxydase, qui se révèle positive dans les cellules de provenance myéloïde. La cristallisation de granules abondants en myéloperoxydase entraîne l'apparition de bâtonnets d'Auer (inclusions azurophiles linéaires situées dans le cytoplasme des blastes), caractéristiques spécifiques de la leucémie myéloïde aiguë. L'identification de marqueurs spécifiques d'immunophénotype (comme, par exemple, CD13, CD33, CD34, CD117) est vitale pour la classification des leucémies aiguës.

Dans la leucémie myéloïde aiguë, on observe fréquemment des anomalies cytogénétiques telles que les réarrangements t (15 ;17), la trisomie 8, t(8;21), inv(16) ou t(16;16) et 11q23.3.

On compte parmi les anomalies cytogénétiques moins courantes les éléments suivants.

-t(9;11)(p22.3;q23.3) .

-t(1;22)(p13.3;q13.1)/RBM15-MKL1

-t(6;9)(p23;q34.1)/DEK-NUP214

-inv(3)(q21.3q26.2)

Les autres signes biologiques peuvent comprendre une hyperuricémie, une hyperphosphatémie, une hyperkaliémie, une hypocalcémie et une élévation de la déshydrogénase lactique. Ces signes indiquent un syndrome de lyse tumorale. Des transaminases hépatiques sériques ou une créatinine sériques élevées et une pseudohypoglycémie peuvent également être présentes.

Chez les patients présentant des manifestations du système nerveux central, une tomodensitométrie de la tête est réalisée. Une évaluation de la fonction cardiaque est généralement effectuée par une échographie cardiaque ou une scintigraphie MUGA avant l'administration d'anthracyclines, étant donné leur toxicité pour le cœur (**Döhner et al ;2022**)

#### **4.5. Les différents types de LMA :**

Initialement, le système de catégorisation des LMA a été établi en suivant une classification franco-américano-britannique (FAB) en 1975 et mise à jour en 1985. D'après cette méthode,

la maladie est classifiée en sous-types en fonction de la nature des cellules responsables de la LMA et du niveau de développement de ces dernières (**Bain;2010**)

**Tableau 01** : Les types de LMA selon la classification de FAB.

Types FAB	Description
<b>M0</b>	LMA avec différenciation minimale
<b>M1</b>	LMA avec maturation minimale
<b>M2</b>	LMA avec maturation
<b>M3</b>	Leucémie promyélocytaire aiguë
<b>M4</b>	Leucémie myélomonocytaire aiguë
<b>M5</b>	Leucémie aiguë monocytaire
<b>M6</b>	Leucémie érythroblastique aiguë
<b>M7</b>	Leucémie aiguë mégacaryoblastique

Selon le système de classification FAB les cellules de LMA comportent des caractéristiques des globules rouges, des plaquettes ou des globules blancs (avec ces types), en plus de myéloblastes ou de promyélocytes. Les types M0 à M5 commencent dans les cellules précurseurs de globules blancs. Le type M6 commence dans les formes très précoces de globules rouges et le type M7 commence au début de la différenciation en plaquettes

En 2016, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a mis au point un nouveau système de classification qui tient compte des données sur le profil cytogénétique pour déterminer les groupes pronostiques, ce qui peut aider à mettre au point des stratégies thérapeutiques mieux ciblées.

-LMA avec anomalies génétiques récurrentes

- LMA avec translocation entre les chromosomes 8 et 21
- LMA avec translocation ou inversion du chromosome 16
- LMA avec translocation entre les chromosomes 9 et 11
- LMA (M3) avec translocation entre les chromosomes 15 et 17
- LMA avec translocation entre les chromosomes 6 et 9
- LMA avec translocation ou inversion du chromosome 3

-LMA (mégacaryoblastique) avec translocation entre les chromosomes 1 et 22.

-LMA avec changements liés à la myélodysplasie.

-LMA liés à une chimiothérapie ou une radiothérapie antérieure.

- LMA liée à une chimiothérapie à base d'un agent alkylant
- LMA liée à une chimiothérapie à base d'inhibiteurs de la topoisomérase2

-LMA sans autre indication (n'est classée dans aucune des celle catégories ci-dessus- classification semblables à celle du FAB plus leucémie aiguë à basophiles et panmyélose aiguë avec myélofibrose).

-Sarcome myéloïde aussi connu sous les noms de « sarcome granulocytaire », « chlorome » ou « tumeur myéloïde extramédullaire »

-Leucémies aiguës indifférenciées et leucémies aiguës biphénotypiques (aussi connues sous le nom de leucémies aiguës de phénotype mixte)

-Sarcome myéloïde (aussi connu sous les noms de « sarcome granulocytaire », « chlorome » ou « tumeur myéloïde extramédullaire ») (Arber et al ; 2016).

#### 4.7. Traitement de LMA :

Le traitement de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) vise à éliminer les cellules anormales et à permettre à la moelle osseuse de produire à nouveau des cellules sanguines normales. Il se déroule en plusieurs étapes (tableau 02):

**Tableau 02 :** protocole thérapeutique de la LMA (Ellegast, et al ; 2013)

Phase de traitement	Objectif	Traitement utilisé	Remarques
Induction	Éliminer les blastes et obtenir une rémission complète	Protocole 3+7 : 3 jours d'anthracycline +7jours d'Ara-C	Contrôle de la moelle osseuse à j7- j10
Consolidation	Maintenir la rémission et prévenir la rechute	Ara-C à haute dose, greffe de cellules souches	Décision selon l'âge et le risque cytogénétique
Traitement non intensif	Stabiliser la maladie et améliorer la qualité de vie chez les patients fragiles ou âgés	Ara-C à faible dose 5-azacitidine	Objectif non curatif mais stabilisateur
Thérapie ciblées	Agir sur des anomalies moléculaires spécifiques	Inhibiteurs de FLT3, Gemtuzumab ozogamicin (anticorps anti-CD33)	Souvent associés à la chimiothérapie ou dans des essais
Prévention des infections	Protéger contre les infections en période de neutropénie	Antibiotiques prophylactiques (Levofloxacine), antifongiques (Posaconazole)	Risques infectieux élevé après traitement
Surveillance	Détecter les rechutes et surveiller la maladie résiduelle	Numérations sanguines régulières, Myélogrammes, surveillance de la MRD	Adapter le traitement rapidement en cas de récurrence

# CHAPITRE III

## Le récepteur de l'interleukine-23

### 1. Généralité :

Le gène IL23R contient des lignes directrices pour la production d'une protéine appelée récepteur de l'interleukine 23 (IL-23). Cette protéine est incluse dans la membrane externe de divers types de cellules immunitaires (les lymphocytes T, les cellules tueuses naturelles, les monocytes et les cellules dendritiques). Ces cellules reconnaissent les substances étrangères et protègent le corps contre les infections et les maladies.

La membrane du récepteur cellulaire IL-23 interagit avec une protéine appelée IL-23. Ces deux protéines correspondent à la serrure et au commutateur. IL-23 est une cytokine, un type de protéine qui contrôle l'activité des cellules immunitaires. Lorsque l'IL-23 se lie à son récepteur, il génère une série de signaux chimiques dans la cellule. Ces signaux stimulent l'inflammation et aident à réguler la réponse du système immunitaire aux intrus étrangers tels que les virus et les bactéries. Il peut également causer une gamme de maladies telles que le psoriasis et d'autres (Teng M et al 1015).

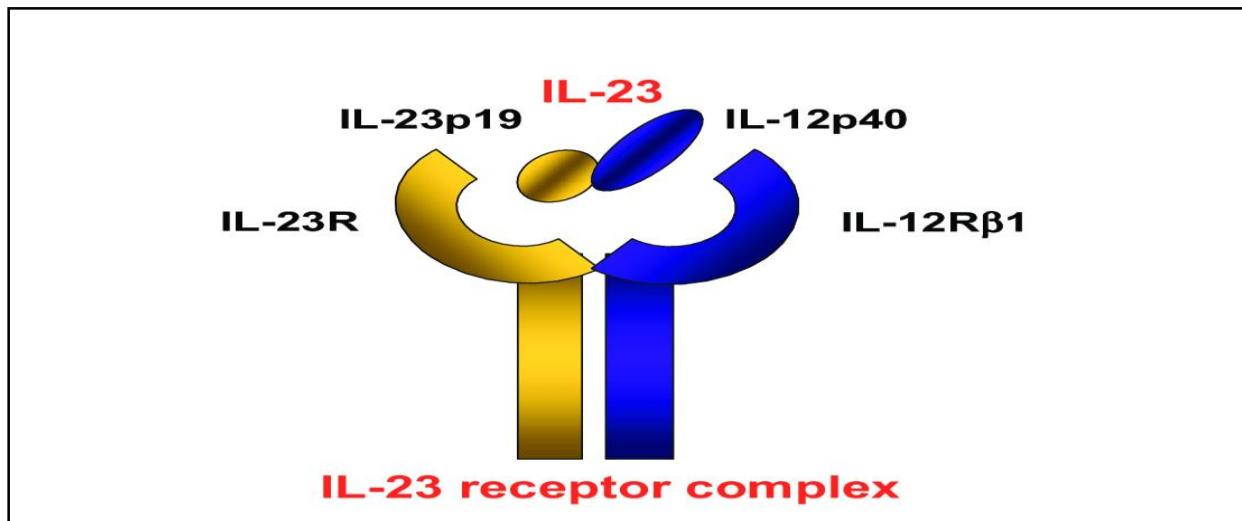
### 2. Protéine IL-23R :

#### 2.1. Structure de l'interleukine -23 :

L'IL-23, composant hétérodimérique à propriétés pro-inflammatoires qui appartient au groupe particulier de l'IL-12, est constitué de deux sous-unités distinctes : p19 et p40. La p40, une protéine soluble de type I glycosylée, possède un poids moléculaire de 34,7 kDa et se trouve sur le chromosome 11q1.3. La sous-unité p19 est une protéine non glycosylée ayant un poids moléculaire de 18,7 kDa, localisée sur le chromosome 12q13.2. Les deux sous-unités sont reliées par une liaison disulfure et ne s'unissent que si elles sont produites au sein de la même cellule (oppmann B et al. 2000). Pour être plus précis, l'IL-23 est produite et libérée par les macrophages stimulés et les cellules dendritiques présentes dans divers tissus, comme la peau, la muqueuse de l'intestin, les articulations et les poumons. (Figure 06)

Le passage du signal de l'IL-23 se fait à travers une liaison avec son récepteur (figure 06). L'IL-23R (récepteur de l'IL-23) est une structure hétérodimérique qui comprend deux sous-unités : un hétérodimère avec la sous-unité IL-12R $\beta$ 1 et sa sous-unité IL-23R unique, positionnée sur le chromosome humain 19 et codant pour le gène qui constitue la sous-unité IL-12R $\beta$ 1, et sur le chromosome humain 1, codant pour le gène qui forme la sous-unité IL-23R.(Parham et al 2002) Les deux sous-unités sont principalement exprimées dans les

cellules T, les cellules tueuses naturelles (cellules NK) et les cellules fongiques lymphatiques (cellules lymphoïdes innées – ILCs ) (Gaffen et al 2014)



**Figure 06 :** L'interleukine-23 et son complexe récepteur (Di Meglio Pet al. 2010).

## 2.2 Les caractéristiques fonctionnelles de récepteur de l'interleukine-23 :

Le récepteur d'IL-23 ne peut pas fonctionner indépendamment ; il doit être lié au d'autre protéine commune de l'IL-12Rβ 1 pour assurer une identification efficace de l'IL-23. Lorsque l'IL-23 se lie au composé 1 de l'IL-23R/IL-12Rβ, il provoque l'activation de l'enzyme JAK (**figure 07**). Cette activation conduit à la phosphorylation de la protéine STAT3, ce qui signifie l'intégration du groupe phosphate (P) dans sa structure. Dans le même temps, l'IL-12 se lie à son récepteur spécifique, activant les enzymes TYK2 STAT4. Par conséquent, la voie IL-23 active le STAT3, tandis que la voie IL-12 stimule le STAT4. Une fois phosphorylé, le STAT3 se déplace vers le noyau cellulaire où il se lie à l'ADN. Cette communication favorise l'expression des gènes associés à la réponse immunitaire, notamment ceux codant pour IL-17A, IL-17F et IL-22. Ces molécules sont essentielles dans la réaction inflammatoire, notamment au niveau des lymphocytes T de type TH17, qui est indispensable pour protéger le corps contre les agents pathogènes et dans certaines maladies inflammatoires. (**skinnotis G et al 2005**) (**Boulanger MJ et al 2003**).

De plus, il a été démontré que l'activation du récepteur IL23R par l'IL-23 peut, dans certains contextes tumoraux, renforcer l'activité des cellules T régulatrices suppressives, contribuant ainsi à un microenvironnement tumoral favorable à la progression du cancer,

comme l'a souligné Wertheimer T et ses collègues (2024). Dans leur étude, ils montrent que le signal IL-23/IL23R stabilise les cellules T régulatrices Foxp3<sup>+</sup> effectrices dans le microenvironnement tumoral, renforçant leur fonction immunosuppressive et facilitant l'évasion tumorale. (Wertheimer T et al, 2024)

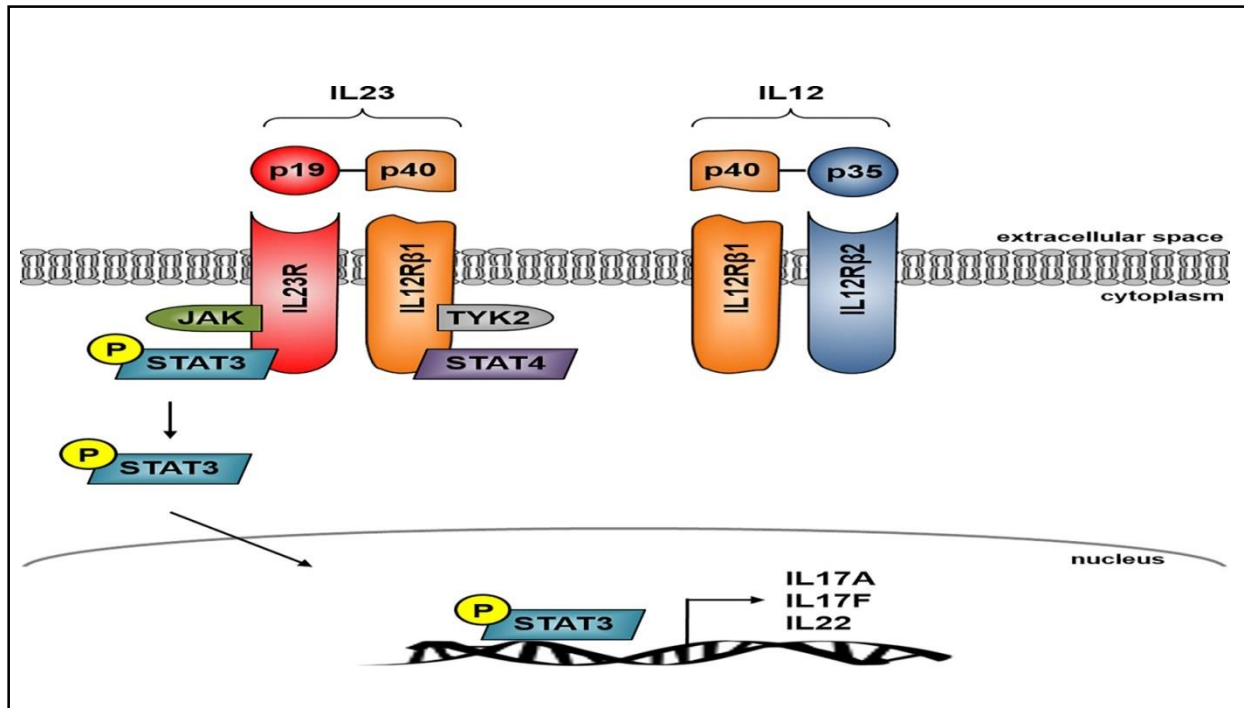
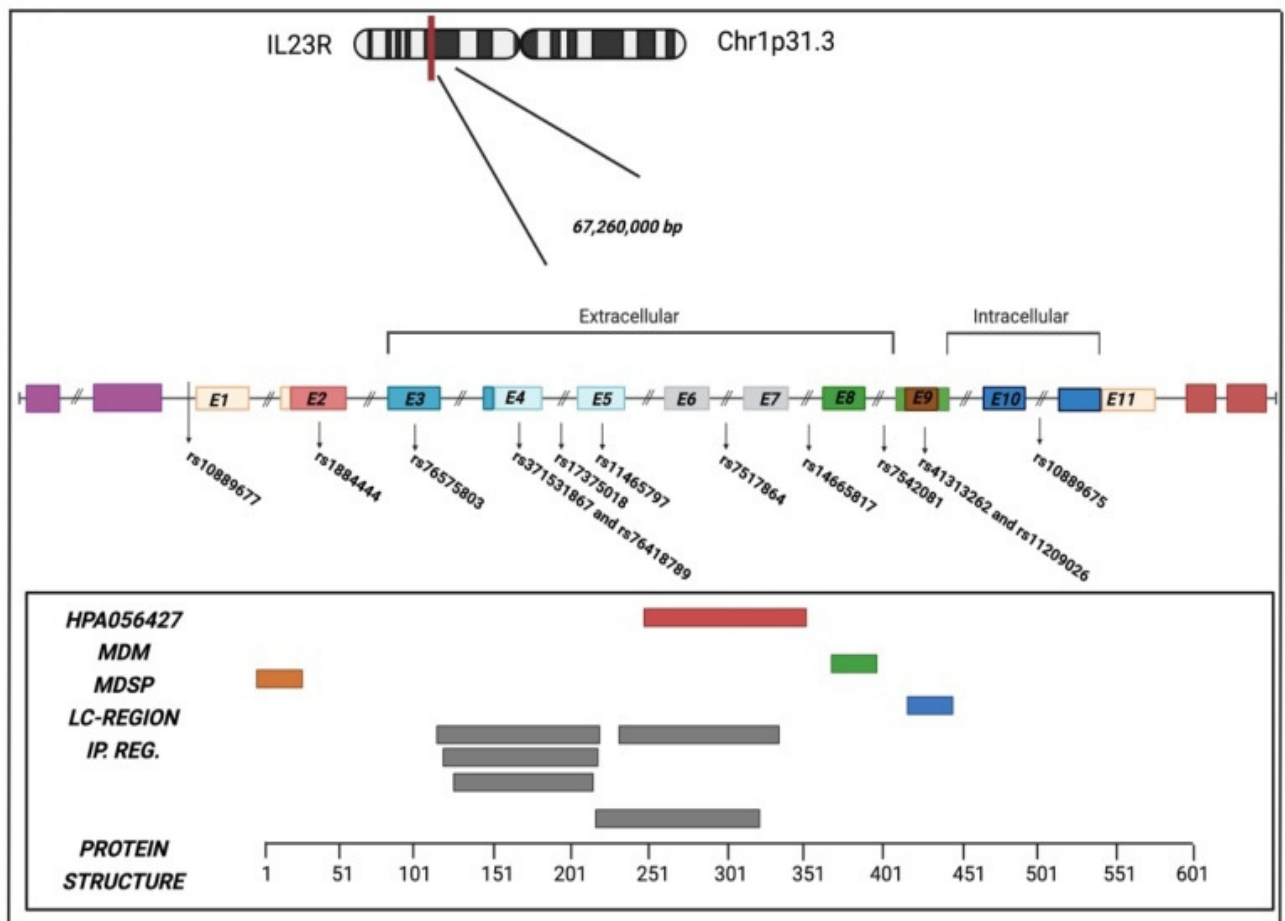


Figure 07 : signalisation intracellulaire d'IL-23R (Schmitt Het al. 2021).

### 3. Le gène de récepteur de l'interleukine-23:

Le récepteur de l'interleukine-23 est codé chez l'homme par le gène IL23R se trouve sur le bras court du chromosome 1 (1p31.3), à proximité du gène qui code pour la sous-unité 2 du récepteur bêta de l'interleukine-12 (IL-12R $\beta$ 2). Par analyse de la séquence génomique, le gène IL23R contient 11 exons. Le codage de l'ARNm de l'IL-23R a une longueur de 2,8 kilo bases. Le nombre d'acides aminés dans la protéine traduite est de 629 et son poids moléculaire est de 71 722 Da. (Parham et al 2002) (Yu et Gallagher 2010)

Le gène IL-23R contient de nombreux polymorphismes génétiques qui peuvent parfois aider à protéger l'organisme contre de nombreuses maladies telles que les maladies de Behçet, Rectocolite hémorragique...etc, ou parfois causent le développement de certaines maladies comme les maladies de Crohn, psoriasis...etc.



**Figure 08 :** Structure de l'IL-23R. Cartographie chromosomique des gènes, transcription corrélée, position des variantes entre les exons et les introns (Audia S et al 2025)

#### 4. Variantes génétiques du gène IL-23R :

Les Single Nucléotide Polymorphismes (SNPs ou Snips) sont des variations génétiques fréquentes qui se produisent lorsqu'un seul nucléotide (A, T, C ou G) dans la séquence de l'ADN est remplacé par un autre. Ces variations peuvent apparaître dans n'importe quelle région du génome, que ce soit dans les régions codantes ou non codantes. Dans les régions codantes, les SNPs peuvent être classés en deux types : les synonymes, qui ne modifient pas la séquence protéique, et les non-synonymes, qui entraînent un changement d'acide aminé pouvant affecter la fonction de la protéine. Cependant, la majorité des SNPs sont localisés dans les régions non codantes telles que les promoteurs, les enhancers et les introns, où ils peuvent influencer l'expression génique, la régulation transcriptionnelle, l'épissage de l'ARNm et sa stabilité. Les causes principales de l'apparition des SNPs incluent

les erreurs de réplication de l'ADN, la mutagenèse chimique ou environnementale, la sélection naturelle, ainsi que les mécanismes de l'évolution et de la diversité génétique (**Brookes, 1999**).

Concernant le gène IL-23R, plusieurs polymorphismes ont été trouvés tout au long de sa séquence nucléotidique : rs1884444, rs76575803, rs11209026, rs41313262, rs1004819, rs1495965, rs11209032, rs2201841...etc. (**Figure 08**) Parmi ces SNP, un SNP fonctionnel du gène IL-23R fait l'objet de notre présente étude, le rs11209026, qui crée un changement d'acides aminés à la position 381 (Arg381Gln, R381Q). 1142 G de type sauvage A à fonction réduite.

L'étude de **Abdollahi et al** a montré que le SNP R381Q semble conférer une certaine protection contre le développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI ; maladie de Crohn, rectocolite hémorragique), de la spondylarthrite ankylosante, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis, de la thyroïdite, des avortements spontanés récurrents et de l'asthme, suggérant qu'une perturbation de la voie de signalisation de l'IL-23 est susceptible d'être pertinente pour la physiopathologie de ces maladies (**Abdollahi E et al. 2016**).

En outre, des études récentes suggèrent que ce polymorphisme pourrait également être impliqué dans la susceptibilité aux cancers hématologiques, notamment la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Par exemple, en se basant sur les résultats de **Langowski et al. (2006)**, **Mujal et al. (2020)** ainsi que d'autres études sur des modèles murins déficients en IL-23R, il est permis de supposer que le SNP rs11209026 pourrait contribuer à moduler la réponse inflammatoire dans le microenvironnement tumoral, ce qui influencerait le développement et la progression de la LMA (**Langowski et al. 2006**), (**Mujal et al. 2020**). Enfin, **Hao et al. (2023)**, quant à eux, ont mis en évidence une fonction intracellulaire inédite d'IL-23R dans la régulation du cycle cellulaire des cellules leucémiques. Ces données confirment que même si rs11209026 n'est pas directement associé à la LMA, la voie IL-23/IL-23R reste une cible biologique pertinente, méritant des investigations plus approfondies dans le contexte des cancers hématologiques. (**Hao et al. 2023**)

# **MATÉRIEL**

# **&**

# **MÉTHODES**

**Matériel et méthodes :**

**1. Matériel**

**1.1 Population d'étude :**

Cette étude a été conduite sur une population répartie en deux groupes bien définis : un groupe de patients (cas) et un groupe de témoins.

- Le groupe des cas est constitué de 24 patients ayant reçu un diagnostic confirmé de leucémie myéloïde aiguë (LMA), pris en charge au niveau du service d'hématologie de [ETABLISSEMENT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE D'ORAN]. Les ADNs de ces patients ont été déjà extraits par le technique de « *Salting Out* » au laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire Université des Sciences et de la Technologie d'Oran (LGMC-USTOMB). Ces ADNs ont été stockées pour être exploités pour des analyses génétiques et moléculaires futures comme ce mémoire de Master.
- Tableau 03 :** Caractéristiques des patients atteints de Leucémie myéloïde aiguë (LMA)

N°	Sexe	Age	Type	Nature d'échantillon
1	H	40	LMA	Sang
2	F	47	LMA	Sang
3	H	41	LMA	Sang
4	H	38	LMA	Sang
5	F	41	LMA	Sang
6	F	64	LMA	Sang
7	F	43	LMA	Sang
8	F	21	LMA	Sang
9	H	25	LMA	Sang
10	H	50	LMA	Sang
11	F	45	LMA	Sang
12	F	36	LMA	Sang
13	H	35	LMA	Sang
14	H	21	LMA	Sang
15	F	18	LMA	Sang
16	H	30	LMA	Sang
17	H	51	LMA	Sang
18	F	60	LMA	Sang
19	H	58	LMA	Sang
20	F	21	EN COURS	Sang
21	H	23	LMA	Sang
22	F	22	LMA	Sang
23	F	20	LMA	Sang
24	H	58	LMA	M. osseuse

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

- Le tableau 2 caractérise 24 patients atteints de LMA âgés entre 18 ans et 64 ans et on observe 12 femmes et 12 hommes. Donc cette maladie touche des adultes jeunes comme des personnes âgées. Type d'échantillon : principalement du sang, sauf un cas (N°24) où c'est un prélèvement de moelle osseuse.
- Le groupe des témoins comprend des individus sains, exempts de toute affection hématologique maligne ou pathologie chronique connue. Ces témoins ont été appariés aux cas selon des critères d'âge et de sexe dans la mesure du possible, afin de limiter les biais de comparaison. Les échantillons sanguins de cette population contrôle avaient été préalablement collectés et conservés au sein du Laboratoire de [LMGC-USTOMB], et ont été mis à disposition pour les analyses de cette étude.
- Le tableau 04 décrit le profil des témoins de l'étude selon l'âge, le sexe et le et Génotypage du SNP Q381R de IL23R. L'échantillon se compose de 24. Le groupe témoin de notre étude se compose d'hommes âgés de 32 à 52 ans et de femmes âgées de 20 à 28 ans, reflétant une diversité d'âge et de sexe permettant une comparaison pertinente avec le groupe étudié.

**Tableau 04 :** profil des témoins.

• N°	Age	Sexe	Génotypage Q381R
1	44	H	AG
2	41	H	AG
3	52	H	AA
4	35	H	AA
5	39	H	AG
6	40	H	GG
7	32	H	AG
8	39	H	AG
9	42	H	GG
10	42	H	GG
11	45	H	GG
12	48	H	AA
13	21	F	AG
14	21	F	AA
15	20	F	AG
16	26	F	AA
17	21	F	AG
18	22	F	GG
19	21	F	AG
20	20	F	AG
21	25	F	AG
22	28	F	AG
23	23	F	GG
24	20	F	GG

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **1.2 Matériel utilisé :**

#### **1.2.1. Equipement et appareils :**

##### **Centrifugeuse :**

Un appareil de laboratoire utilisé pour la séparation de substances de densité différente au moyen de la force centrifuge, donc on a utilisé pour purifier l'ADN et le récupérer propre, sans protéines ni débris cellulaires

##### **NanoDrop :**

(Thermo scientific) est un appareil de spectrophotométrie utilisé en laboratoire pour mesurer la concentration et la pureté des acides nucléiques (ADN, ARN) et des protéines. Il nécessite seulement un petit volume d'échantillon (1 à 2  $\mu\text{L}$ ) et fournit rapidement des résultats précis. Il fonctionne en mesurant l'absorbance de la lumière UV-Visible par l'échantillon, et calcule ainsi la concentration et les rapports de pureté (comme le rapport 260/280).

##### **Vortex :**

(VELP Scientifica Vortex Mixer, VELP RX3) Le vortex permet de mélanger les solutions de façon homogène après la dilution de l'échantillon.

##### **Appareil de PCR en temps réel :**

(q TOWER Analytikajena) est un appareil de PCR en temps réel utilisé pour la détection et la quantification de l'ADN et de l'ARN. Il fonctionne avec la technique de fluorescence, où l'appareil suit l'évolution du signal fluorescent à chaque cycle de PCR pour fournir des résultats quantitatifs en temps réel.

#### **1.2.2. Réactifs et produits chimiques :**

- Assay (couple sonde / amorce)
- Master Mix :
- Eau sans nucléase.

### **2. Méthodes :**

#### **2.1 Dosage des ADNs :**

Avant de procéder à la PCR en temps réel, il est essentiel d'estimer la concentration en ADN des échantillons afin de s'assurer d'utiliser une quantité optimale et homogène dans chaque réaction. Le dosage permet également de vérifier la pureté de l'ADN extrait. Le dosage a été réalisé à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop. Une aliquote de 1 à 2  $\mu\text{L}$  de chaque échantillon a été déposée sur la cellule de lecture de l'appareil, et l'absorbance a été mesurée à

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

260 nm pour déterminer la concentration en ADN (exprimée en ng/μL), ainsi qu'à 280 nm pour évaluer la pureté de l'échantillon (le rapport A260/A280 doit être idéalement proche de 1,8 pour un ADN pur).

La concentration obtenue a ensuite permis de calculer le volume d'ADN à prélever pour avoir une concentration finale souhaitée de 25 ng/μL dans la réaction de PCR. Le calcul a été réalisé selon la formule :  $C1.V1 = C2.V2$

C1 : concentration de l'ADN extrait (ng/μL)

V1 : volume d'ADN à prélever (μL)

C2 : concentration finale souhaitée (25-50 ng/μL)

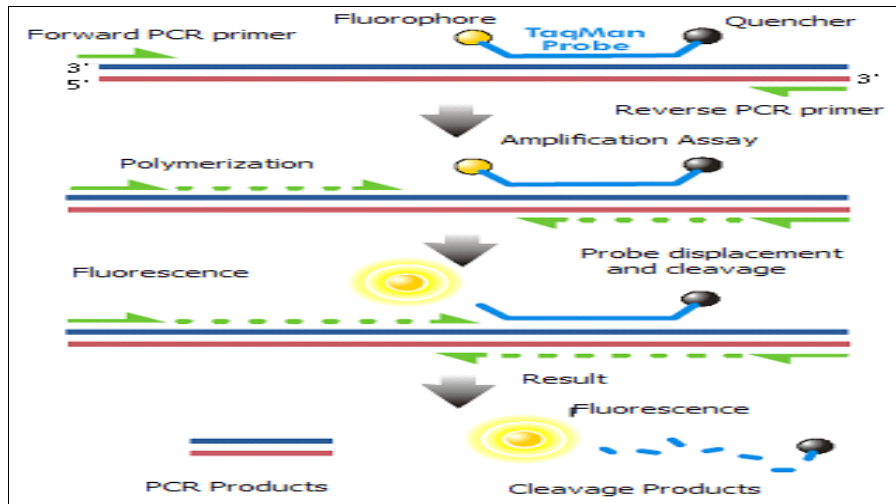
V2 : volume final (μL)

### **2.2. Génotypage par PCR en temps réel :**

#### **2.2.1 Principe de PCR en temps réel :**

La PCR en temps réel avec sonde TaqMan repose sur la surveillance en direct de l'amplification d'une séquence spécifique d'ADN grâce à un signal fluorescent. La sonde est un oligomère marqué : un fluorophore reporter à l'extrémité 5' et un quencher à l'extrémité 3'. Tant que la sonde est intacte, la proximité du quencher éteint la fluorescence du reporter, empêchant tout signal.

Lors de chaque cycle d'élongation, la Taq polymérase utilise son activité exonucléase 5'→3' pour cliver la sonde hybridée à l'ADN cible. La séparation physique du reporter et du quencher libère le signal fluorescent, qui est directement proportionnel à la quantité d'amplicon généré. Le cycle seuil, déterminé lorsque la fluorescence dépasse le bruit de fond, permet de quantifier la concentration initiale de l'ADN cible (Rajendran V, et al ; 2021).



**Figure 09** : Mécanismes chimique d’une sonde TaqMan (Botes ; 2012)

**2.2.2 Procédure expérimentale de la PCR en temps réel :**

La préparation du master mix est une étape clé dans la PCR en temps réel. Elle consiste à mélanger tous les réactifs nécessaires à la réaction, y compris la sonde TaqMan, les amorces, la polymérase, les tampons et l’eau sans nucléase, à l’exception de l’ADN matrice, qui est ajouté séparément à chaque puits.

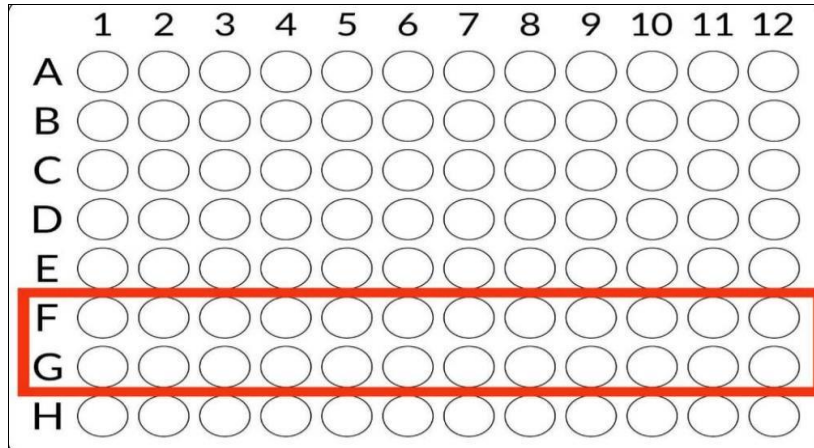
**Tableau 05** : préparation du mélange réactionnel pour la qPCR.

<b>PCR en temps réel pour un seul ADN</b>	
Master Mix	10X
Assay	0.25X
H2O	QSP
ADN (25ng)	1
Volume finale ( $V_f$ )	20 $\mu$ L

Nous avons commencé par préparer notre Master Mix. C’était crucial pour la réaction en chaîne par polymérase (PCR) TaqMan. Nous avons 24 échantillons d’ADN de patients différents, donc la précision était essentielle. Nous avons soigneusement mesuré 10X  $\mu$ L de Master Mix, puis ajouté 0,25  $\mu$ L de notre solution d’essai. Après cela, nous avons ajouté une quantité suffisante d’eau ( $\mu$ L) pour obtenir le volume final. On a bien mélangé le tout pour s’assurer que tout était homogène.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une fois le Master Mix prêt, nous avons pris une plaque PCR (**figure 10**) et distribué 19  $\mu\text{L}$  de ce mélange dans chaque puits. C'était important pour que chaque réaction ait la même quantité de réactifs, surtout avec autant d'échantillons. Ensuite, on a ajouté 1  $\mu\text{L}$  d'échantillon d'ADN de chaque patient dans chaque puits. On a fait attention à ne pas contaminer les échantillons.



**Figure 10** : la plaque programmée pour la qPCR

Finalement, nous avons placé la plaque dans le thermocycleur et lancé le programme PCR. Ce tableau illustre clairement les conditions thermiques de notre expérience de Qpcr (**tableau06**), incluant les températures et durées précises de chaque cycle, essentielles pour le succès de l'amplification

**Tableau 06** : programme thermique du PCR en temps réel (qPCR) TaqMan

Étapes	Température (°C)	Durée (min : s)
Dénaturation	60	00 :30
Dénaturation	95	00 :10
Dénaturation	95	00 :15
Hybridation	60	01 :30
Elongation	60	00 :03

49 cycles

### 2.3. Tests statistiques :

#### Equilibre Hardy-Weinberg :

Le principe de Hardy-Weinberg aussi connu sous le nom de loi de Hardy-Weinberg ou équilibre de Hardy-Weinberg, *Hardy-Weinberg (equilibrium* en anglais) est une théorie de génétique des populations qui postule qu'au sein d'une population (idéale), il y a un

## **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

équilibre des fréquences alléliques et génotypiques d'une génération à l'autre. Autrement dit, les fréquences alléliques et génotypiques restent constantes d'une génération à l'autre.

### **Test chi-2 :**

Le test du chi-2 est un test d'hypothèse utilisé pour les variables catégorielles avec une échelle de mesure nominale ou ordinale. Le test du chi-2 vérifie si les fréquences observées dans l'échantillon diffèrent significativement des fréquences attendues. Les fréquences observées sont donc comparées aux fréquences attendues et leurs écarts sont examinés.

### **La valeur P :**

La valeur p (ou p-value) est une mesure statistique qui permet d'évaluer la probabilité que les résultats observés soient dus au hasard. Elle est utilisée pour tester une hypothèse nulle. Une valeur p inférieure à un seuil (souvent 0,05) indique que les résultats sont statistiquement significatifs

### **Test exact de Fisher pour les effectifs réduits :**

Le test exact de Fisher est une méthode statistique appropriée à l'analyse des relations entre deux variables binaires dans de petits échantillons.

**RÉSULTATS**

**&**

**DISCUSSION**

## Résultats et discussion :

### 1. Résultats :

#### 1.1 Dosage :

Pour commencer le dosage de l'ADN en vue d'une PCR TaqMan, il est crucial de déterminer la concentration de l'ADN. Cette étape est essentielle pour assurer le succès de la réaction PCR. Il est recommandé que la concentration d'ADN se situe idéalement entre 25 et 50 nanogrammes par microlitre (ng/μl) pour obtenir des résultats optimaux. Une concentration appropriée garantit une amplification efficace de la séquence d'ADN cible, tout en minimisant les risques d'erreurs ou d'inefficacité.

Sur les 24 échantillons d'ADN analysés dans notre étude, 12 d'entre eux présentent une concentration adéquate (25-50 ng/μl), tandis que les 12 autres nécessiteront une dilution pour atteindre la plage de concentration idéale avant de procéder à la PCR (**Tableau07**).

**Tableau 07** : Concentration et pureté des ADN extraits mesurées par spectrophotométrie (A260/A280)

N°	Concentration(ng/μL)	Rapport (260/280)
1	123,3	1,87
2	224,3	1,88
3	91	1,88
4	873,8	1,86
5	471,8	1,89
6	146,5	1,89
7	327,9	1,92
8	56,2	1,87
9	57	1,86
10	160,9	1,8
11	357,3	1,86
12	386,9	1,89

## *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

Ce tableau présente les concentrations des ADN (exprimées en ng/μL) ainsi que les rapports d'absorbance A260/A280 pour plusieurs échantillons d'ADN extraits. Les concentrations varient de 56,2 ng/μL à 873,8 ng/μL, montrant une hétérogénéité dans la quantité d'ADN obtenue selon les échantillons. Ainsi, une étape de dilution a été nécessaire pour ajuster les concentrations dans une plage optimale de 25 à 50 ng/μL avant la réalisation de la PCR en temps réel.

Concernant la pureté : Les rapports A260/A280 se situent entre 1,80 et 1,92. Un rapport proche de 1,8 à 2,0 indique un ADN de bonne pureté, exempt de contaminations majeures en protéines ou autres composés absorbant à 280 nm. Ici, la majorité des échantillons présentent un rapport supérieur à 1,85, ce qui témoigne d'une bonne qualité d'ADN apte à être utilisé pour la qPCR.

### **1.2 Test Hardy-Weinberg :**

Pour notre recherche, nous avons conduit le test du Chi-deux de Hardy-Weinberg pour examiner l'équilibre des génotypes dans notre groupe témoin. En utilisant le logiciel IBM SPSS version 22, nous avons calculé une valeur de  $\chi^2 = 0,01$ , bien en dessous de la valeur critique de 3,84 pour un niveau de significativité de 5 %. Ce faible chiffre nous indique qu'il n'y a pas de différence notable entre les fréquences génotypiques observées et celles prévues selon l'hypothèse d'équilibre. Par conséquent, nous pouvons affirmer que notre groupe de témoin suit l'équilibre de Hardy-Weinberg.

### **1.3 Génotypage moléculaire du polymorphisme R381Q :**

Les résultats d'amplification des ADNs, axés sur le variant génétique rs11209026 dans le gène IL23R, provenant de 24 patients atteints de LMA (**Tableau 03**) et de 24 témoins précédemment amplifiés (**Tableau 04**), sont résumés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 08**). Ce tableau présente les génotypes obtenus pour chaque échantillon.

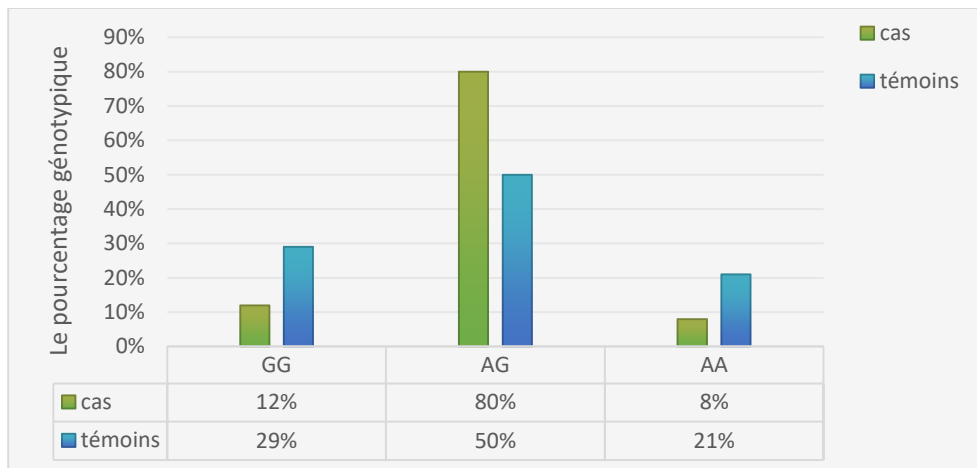
*RÉSULTATS ET DISCUSSION*

**Tableau 08 :** Résultat du génotypage moléculaire des deux groupes de cas et témoins concernant le polymorphisme R381Q du gène IL23R.

Le groupe des cas		Le groupe des témoins	
N°	Génotypes	N°	Génotypes
1	AG	1	AG
2	AG	2	AG
3	AG	3	AA
4	AG	4	AA
5	GG	5	AG
6	AG	6	GG
7	AG	7	AG
8	AG	8	AG
9	AG	9	GG
10	AG	10	GG
11	AG	11	GG
12	GG	12	AA
13	AG	13	AG
14	AG	14	AA
15	GG	15	AG
16	AG	16	AA
17	AG	17	AG
18	AG	18	GG
19	AG	19	AG
20	AA	20	AG
21	AG	21	AG
22	AG	22	AG
23	AA	23	GG
24	AG	24	GG

### 1.5. Etude d'association génétique :

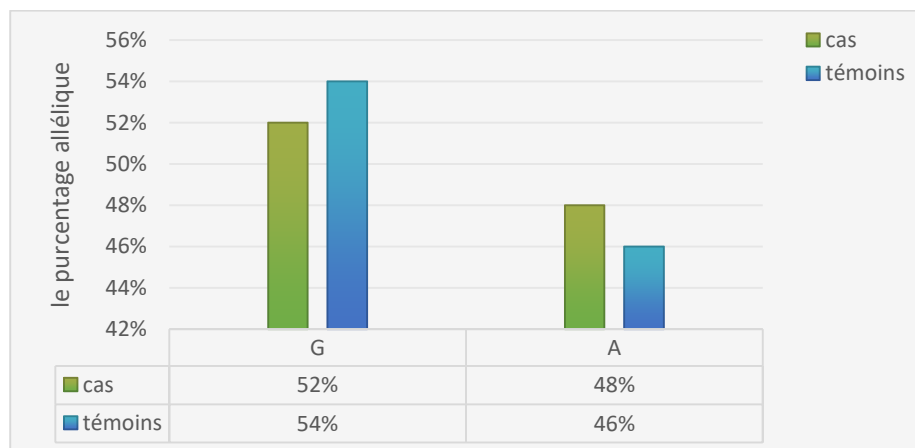
La distribution des fréquences génotypiques du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R a montré que le génotype AG est majoritaire chez les cas (80%) et les témoins (50%), tandis que les génotypes GG et AA sont moins fréquents (**Figure 11**).



**Figure 11** : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q de gène de l'I23R dans la survenue du LMA

**Graphique 01** montre une différence marquée dans la répartition des génotypes entre les cas et les témoins. Le génotype AG est largement prédominant chez les cas (80 %) contre 50 % chez les témoins, suggérant une possible association avec la maladie. À l'inverse, le génotype GG est plus fréquent chez les témoins (29 %) que chez les cas (12 %). Le génotype AA reste peu fréquent dans les deux groupes.

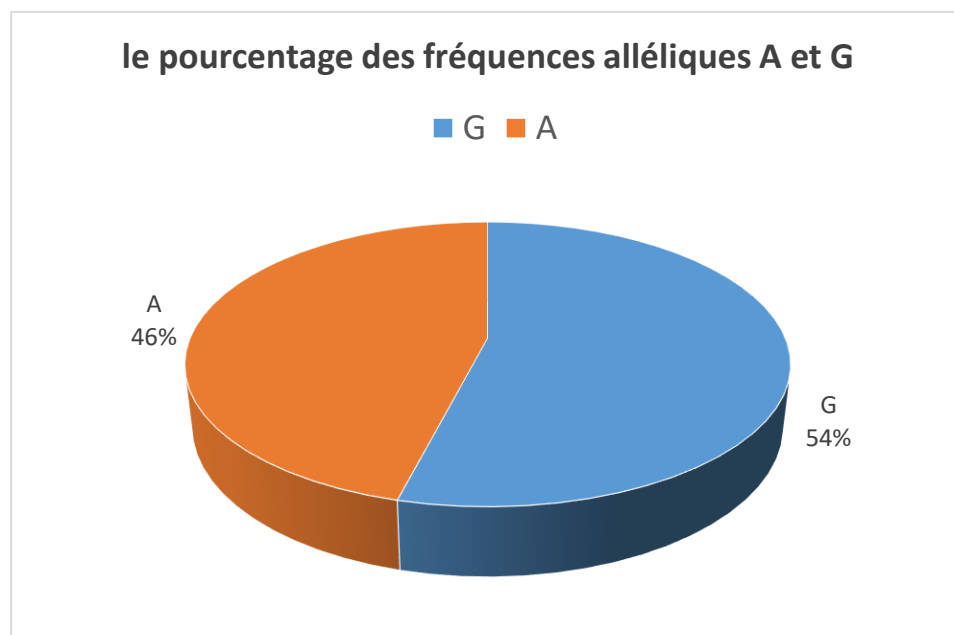
Les fréquences alléliques G et A sont proches entre les deux groupes cas et témoins, avec une légère prédominance de l'allèle G (**Figure 12**).



**Figure 12** : Représentation graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q de gène de l'I23R dans la survenue du LMA

**Graphique 02 :** compare les fréquences alléliques des allèles G et A entre les cas et les témoins. L'allèle G est légèrement moins fréquent chez les cas (52 %) que chez les témoins (54 %), tandis que l'allèle A est légèrement plus fréquent chez les cas (48 %) que chez les témoins (46 %). Ces pourcentages restent globalement similaires entre les deux groupes.

D'après la répartition des fréquences alléliques du polymorphisme R381Q du gène IL23R chez le groupe des témoins, l'allèle G est le plus fréquent avec un pourcentage de 54 %, tandis que l'allèle A ne représente que 46 %. Cette légère prédominance de l'allèle G indique qu'il est plus courant dans la population de l'Ouest Algérien, bien que la différence entre les deux fréquences reste relativement faible, ce qui traduit une certaine proximité dans leur répartition. Cette répartition montre que l'allèle A du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R est considéré comme l'allèle mineur dans la population témoins de l'Ouest Algérien (46%) (**Figure13**).



**Figure 13 :** Diagramme circulaire qui représente la répartition des fréquences des allèles A et G dans notre échantillon témoin étudié (n=24)

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

L'analyse statistique des fréquences génotypiques nous a montré qu'il ne y a aucune association significative entre le génotype récessif AA et la survenue de la LMA entre les cas et témoins (8% vs. 21%,  $p=0.10$ ). Le même résultat a été retrouvé concernant les autres génotypes (**Tableau 09**).

Par ailleurs, l'analyse statistique des fréquences alléliques nous a montré également qu'il ne y a aucune association significative, même en appliquant le test exact de Fisher, aucune association significative ( $p=0,2$ ) n'a été observer entre l'allèle mineur A et la survenue de la LMA entre les cas et témoins (48% vs. 46%,  $p=0.95$ ) (**Tableau 09**).

**Tableau 09** : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R entre les cas et les témoins.

Génotypes	Cas	Témoins	Valeur p
GG	3 (12%)	7 (29%)	0.10
AG	19 (80%)	12 (50%)	
AA	2 (8%)	5 (21%)	
G	25 (52%)	26 (54%)	0.95
A	23 (48%)	22 (46%)	

## **2. Discussion :**

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) représente un cancer touchant le sang et la moelle osseuse, caractérisé par une multiplication rapide de cellules myéloïdes non matures, connues sous le nom de blastes, qui entrave la production habituelle des cellules sanguines (**Döhner, H et al ;2015**).

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé la technique de PCR en temps réel (TaqMan) qui permet de suivre en continu « en temps réel » le processus d'amplification PCR en détectant la fluorescence émise par les produits de PCR néo formés à chaque cycle dans le but de mesurer la quantité initiale d'ADN. Cette technique est particulièrement utile pour l'analyse d'expression génique, la détection d'agents pathogènes et dépistage moléculaire. De nombreuses techniques sont applicables à cette méthode (SybrGreen, test d'hybridation, sonde beacon...) ; néanmoins, la plus utilisée pour la quantification des génomes est le TaqMan basé sur l'utilisation d'une sonde doublement marquée (par un bloqueur en 3' et un rapporteur en 5') et d'une ADN polymérase présentant une activité exonucléasique. (**Clot, S., Alian, S. et al ; 2001**). En effet, c'est cette méthode que nous avons appliquée pour analyser le polymorphisme rs11209026 du gène IL23R. Le gène IL23R est localisé sur le chromosome 1, en position 1p31.3, il fournit les instructions nécessaires à la synthèse d'une protéine appelée récepteur de l'interleukine 23 (IL-23).

Ce gène est composé de 11 exons et plusieurs polymorphismes, principalement le rs11209026 (R381Q) est situé au niveau de l'exon 9. Ce SNP entraîne une substitution d'un acide aminé, passant de l'arginine (R) à la glutamine (Q) au niveau de la position 381 de la protéine. Étant donné que cette variation se trouve dans une région codante, elle pourrait influencer la structure ou la fonction du récepteur, ce qui justifie l'intérêt d'étudier son implication potentielle dans certaines pathologies, telles que la leucémie myéloïde aiguë (**Parham et al., 2002**).

Dans notre étude, il est important de souligner que le polymorphisme rs11209026, localisé sur le gène IL23R, pourrait jouer un rôle clé dans la tumorigenèse. L'activation de la voie IL-23/IL23R entraîne la différenciation des lymphocytes Th17, responsables de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17 et l'IL-22. Ces médiateurs favorisent un état inflammatoire chronique, susceptible de créer un microenvironnement tumoral propice à l'instabilité génomique et, par conséquent, au développement de certaines formes de cancer (**Langowski et al., 2006**).

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

Ce lien entre inflammation persistante et développement tumoral souligne l'intérêt d'examiner l'impact du rs11209026 dans des contextes pathologiques spécifiques, comme le cancer gastrique, le polymorphisme rs11209026 pourrait influencer la réponse immunitaire à l'infection par *Helicobacter pylori*, un agent pathogène fortement impliqué dans la carcinogénèse gastrique. Des études ont montré que les individus porteurs de l'allèle A présentent une réponse inflammatoire atténuée face à cette bactérie, ce qui pourrait limiter l'évolution vers un état précancéreux ou une transformation maligne de la muqueuse gastrique (**Kawashima et al., 2018**).

Dans le cancer du sein, la voie de signalisation IL-23/IL-23R joue un rôle crucial dans la tumorigénèse, notamment par l'activation de la cascade JAK2/STAT3, favorisant ainsi la prolifération cellulaire, l'angiogénèse et l'évasion immunitaire. Plusieurs études ont démontré une surexpression d'IL-23 et de son récepteur IL-23R dans les tissus mammaires tumoraux. Toutefois, la présence du polymorphisme rs11209026A dans le gène IL23R semble exercer un effet protecteur contre ce mécanisme. En effet, ce variant induit une altération fonctionnelle du récepteur, entraînant une réduction de l'activation de la voie JAK2/STAT3, ce qui favorise l'apoptose des cellules tumorales et inhibe leur prolifération. Selon **Langowski et al. (2007)**, cette modulation du microenvironnement inflammatoire par la voie IL-23 pourrait représenter une cible thérapeutique prometteuse dans le traitement du cancer du sein, particulièrement chez les patientes porteuses de ce variant protecteur.

Au cours de notre étude, plusieurs étapes expérimentales ont été réalisées pour évaluer l'association potentielle entre le polymorphisme rs11209026 du gène IL23R et la Leucémie Myéloïde Aiguë.

Premièrement, la concentration d'ADN des échantillons a été mesurée pour garantir des résultats optimaux. La concentration idéale pour la réalisation du test PCR en temps réel se situe entre 25 et 50 ng/µl. Les études ont montré que des concentrations d'ADN qui sont idéales pour assurer des résultats fiables et reproductibles en PCR en temps réel. (**Bustin S.A, 2004 ; Nolan,T et al 2006**).

Les ADN des témoins ont déjà été génotypés et conservés au laboratoire, ont servi de référence pour vérifier la fiabilité et la reproductibilité des analyses génétiques effectuées. Sur les 24 échantillons analysés, 12 nécessitaient une dilution pour atteindre cette concentration optimale, la qualité et la concentration des ADNs extrait ont été vérifiées par dosage spectrophotométrique par NanoDrop, ce qui nous a permis d'obtenir des concentrations

## RÉSULTATS ET DISCUSSION

d'ADN comprises entre 57 et 873.8 ng/ $\mu$ L (**tableau 07**), tandis que les autres se situaient déjà dans la plage idéale. Ceci souligne l'importance de l'ajustement de la concentration pour la réussite du test.

Initialement en **1942**, **Warburg** et Christian avaient publié un rapport expliquant l'intérêt de l'utilisation du ratio A260 nm/280 nm pour détecter la contamination d'acides nucléiques présente dans une solution de protéines. Maintenant, ce ratio est plus souvent utilisé pour évaluer la contamination de protéines dans une solution d'acides nucléiques. Concernant la qualité des ADNs, le rapport de pureté 260/280 de nos échantillons se situait entre 1,80 et 1,892, ce qui indique une bonne qualité et l'absence de contamination protéique significative (**Warburg ,1942**).

Deuxièmement, lors de notre analyse du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R, nous avons observé une répartition différente des génotypes entre les cas et les témoins. Chez les patients, nous avons trouvé 3 individus de génotype GG, 19 de génotype GA et 2 de génotype AA. En revanche, dans le groupe des témoins, on a identifié 7 individus porteurs du génotype GG, 12 du génotype GA et 5 du génotype AA (**Tableau09**).

Dans notre étude, nous avons appliqué le test d'équilibre de Hardy-Weinberg au groupe témoin afin de vérifier la validité des fréquences génotypiques observées. Le résultat obtenu était non significatif ( $p = 0,89$ ), indiquant que les fréquences observées sont conformes aux fréquences attendues. Cela suggère que notre population témoin est en équilibre génétique au niveau du locus étudié, et qu'elle n'est pas soumise à des facteurs évolutifs majeurs. Ce résultat renforce la fiabilité de notre groupe témoin comme référence pour la comparaison avec le groupe des cas.

Après avoir analysé la distribution génotypique du polymorphisme rs11209026 (R381Q) au sein de notre échantillon composé de patients de l'Ouest algérien atteints de LMA et de témoins sains, nous avons constaté l'absence d'une association statistiquement significative, nous avons jugé pertinent de replacer nos résultats dans un cadre plus large. À cet effet, dans nous avons procédé à une comparaison avec des données issues d'études antérieures, tant nationales qu'internationales, ce qui permet de renforcer la validité de nos observations et de situer notre contribution dans le paysage scientifique lié à la génétique et aux leucémies aiguës.

Une comparaison avec des études similaires menées dans d'autres pays renforce la validité de nos résultats. En effet, **Zareinejad et al. (2017)** ont étudié trois polymorphismes

## *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

du gène IL23R, à savoir rs11209026, rs11465804 et rs1343151, dans une population Iranienne composée de 164 patients atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et 175 témoins sains, en utilisant la méthode PCR-RFLP. Leurs résultats ont montré une absence d'association statistiquement significative entre chacun de ces polymorphismes, y compris rs11209026, et le risque de LAL. Pour ce variant, l'allèle A a été identifié comme allèle minoritaire avec une fréquence inférieure à 2,2 %, aucun génotype homozygote (AA) n'a été observé, et les proportions étaient très similaires entre patients et témoins (4,3% AG vs 4,6 % AG). Cela suggère que ces variantes n'ont probablement pas un rôle direct dans la susceptibilité à ce type de leucémie, du moins dans la population Iranienne (**Zareinejad et al 2017**).

De même, **Wróbel et al. (2014)** ont analysé le rs11209026 chez des patients atteints de Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) en Pologne. Là encore, les fréquences alléliques et génotypiques entre patients et témoins étaient quasi identiques, sans différence statistiquement significative. Nos propres données, obtenues auprès de patients algériens atteints de LMA et de témoins appariés, vont dans le même sens. (**Wróbel et al. 2014**)

Nous avons utilisé la technologie PCR TaqMan et identifié également l'allèle A comme minoritaire, sans association significative avec la LMA. Ce parallélisme des résultats entre l'Iran, la Pologne et l'Algérie renforce l'hypothèse d'un effet neutre de ce polymorphisme dans le développement des Leucémies Aiguës.

En ce qui concerne l'Afrique du Nord, aucune étude antérieure n'a exploré, à notre connaissance, le lien entre rs11209026 et la LMA. Cependant, ce polymorphisme a été investigué dans d'autres maladies inflammatoires, telles que la maladie de Crohn en Algérie et en Tunisie, ainsi que le psoriasis au Maroc, où l'allèle A a été associé à un effet protecteur. Ces résultats montrent que le gène IL23R suscite déjà un intérêt dans la région, bien que son implication dans les leucémies y reste inexplorée. Notre travail représente ainsi la première contribution nord-africaine sur ce sujet, soulignant la nécessité de promouvoir des recherches génétiques contextualisées selon les spécificités locales.

En Algérie, une étude réalisée sur la population Algérienne publiée en 2014, menée par Meddour et collaborateurs, a analysé l'association entre le polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R et la maladie de Crohn. Il s'agissait d'une étude cas-témoins incluant 204 patients algériens atteints de la maladie de Crohn et 201 témoins sains. Les résultats ont montré que l'allèle Q (la variante mutée) était significativement plus fréquent chez les patients

## *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

comparativement aux témoins, avec un odds ratio (OR) de 3,48, suggérant une association statistiquement significative entre cette variation génétique et une susceptibilité accrue à la maladie de Crohn dans cette population. L'étude a également révélé une corrélation entre ce polymorphisme et un âge de début plus précoce, la présence de manifestations extra-intestinales, ainsi qu'une localisation iléo-colique de la maladie. Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle le gène IL23R jouerait un rôle clé dans la prédisposition génétique à la maladie de Crohn chez les sujets d'origine algérienne (**Meddour Y, et al 2014**).

De plus, cette étude menée sur 81 patients atteints de spondylarthrite ankylosante et 116 témoins sains de l'Ouest algérien, a montré que le polymorphisme rs11209026 (G>A) du gène IL23R est associé à une susceptibilité accrue à la maladie. Ce résultat suggère que la variation de IL23R, élément majeur de l'axe IL-23/IL-23R, pourrait jouer un rôle important dans la pathogenèse de la spondylarthrite ankylosante. Il rejoint ainsi les observations internationales, confirmant l'intérêt de ce polymorphisme comme potentiel marqueur des maladies inflammatoires (**Azzoune A ,2022**).

De son côté, en Tunisie, une étude menée par Chadi et collaborateurs (2017) a porté sur 54 patients atteints de MICI (dont 47 atteints de la maladie de Crohn) comparés à 50 témoins sains. Le polymorphisme rs11209026 a été génotypé, et les résultats ont montré que les génotypes porteurs de l'allèle A (GA et AA) étaient significativement moins fréquents chez les patients, indiquant un effet protecteur important (OR = 8,75 ; IC95% : 2,35–38,42 ;  $p \approx 6,2 \times 10^{-6}$ ). De plus, les taux plasmatiques d'IL-23 étaient nettement plus élevés chez les patients (325 pg/ml contre 0 pg/ml chez les témoins ;  $p = 0,035$ ). Cette étude illustre clairement l'implication du IL23R dans les pathologies inflammatoires intestinales, à travers une approche expérimentale combinant génotypage moléculaire et dosages immunologiques (**Chadi M et al 2017**).

Enfin, au Maroc, une étude clinique conduite par Benchikhi et Abarji (2013) auprès de 40 patients psoriasiques pris en charge au CHU Ibn Rochd de Casablanca a suivi une méthodologie rigoureuse intégrant le score PASI pour évaluer la sévérité, des prélèvements sanguins, et un génotypage basé sur la technique PCR-RFLP pour étudier le variant Arg381Gln (rs11209026). Bien que l'étude ne soit pas exclusivement génétique, elle s'inscrit dans une dynamique de recherche locale sur les polymorphismes de IL23R. Les résultats sont cohérents avec la littérature internationale, confirmant que l'allèle A exerce un rôle protecteur contre le psoriasis dans les populations nord-africaines. Cette approche multidisciplinaire

## *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

démontre l'intérêt croissant pour l'étude des variantes immunogénétiques dans la région (**Benchikhi H ,Abarji H 2013**).

Par ailleurs, plusieurs travaux expérimentaux sur modèles murins ont renforcé la compréhension du rôle fonctionnel de l'axe IL-23/IL-23R dans la tumorigénèse.

Tout d'abord, l'étude de **Langowski et al. (2006)** a utilisé des souris knock-out pour le gène IL-23R, démontrant que ces dernières développaient des tumeurs plus petites et moins vascularisées par rapport aux souris témoins. Cette observation suggère une implication directe de l'axe IL-23/IL-23R dans la promotion de l'angiogenèse tumorale, potentiellement via l'induction de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17(**Langowski et al. 2006**).

Ensuite, les résultats de **Mujal et al. (2023)** ont mis en évidence l'impact de l'inhibition d'IL-23R dans les cellules T régulatrices (Tregs). Grâce à des anticorps neutralisants, ils ont pu bloquer sélectivement ce récepteur, ce qui a permis de restaurer une réponse immunitaire antitumorale efficace, notamment en réduisant l'effet immunosuppresseur des Tregs dans le microenvironnement tumoral. Ces résultats ont été obtenus dans des modèles murins de mélanome et de cancer du poumon, et ouvrent ainsi la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques combinant anti-IL-23R et immunothérapie (**Mujal et al. 2023**).

Enfin, des données plus récentes rapportées par **Hao et al. (2023)** ont révélé un rôle intracellulaire inédit du récepteur IL-23 dans les cellules leucémiques. Contrairement à sa fonction membranaire bien connue, IL-23R interviendrait également dans la régulation du cycle cellulaire, en modulant la transition G1/S via des interactions avec Cyclin D et CDK4/6. Ce mécanisme pourrait expliquer certaines formes de résistance aux traitements conventionnels dans les leucémies myéloïdes aiguës (LMA) (**Hao et al. 2023**).

Ces données, bien qu'indirectes, confirment que même si le polymorphisme rs11209026 n'est pas associé significativement à la LMA dans notre étude, la voie IL-23/IL-23R demeure une cible biologique pertinente. Elle mérite donc d'être explorée plus en profondeur, notamment à travers des études fonctionnelles et translationnelles dans le contexte des cancers hématologiques.

Sur le plan biologique, le gène IL23R code pour une sous-unité du récepteur de l'interleukine-23, une cytokine pro-inflammatoire activant les cellules Th17. Ces dernières jouent un rôle central dans l'inflammation chronique et la réponse immunitaire antitumorale

## *RÉSULTATS ET DISCUSSION*

**(Parham et al., 2002)**. Le variant rs11209026 (R381Q) induit une réduction de la signalisation JAK-STAT, altérant potentiellement l'équilibre immunitaire au sein de la moelle osseuse.

Toutefois, bien que nos résultats ne révèlent pas d'association significative entre rs11209026 et la LMA, ils doivent être interprétés avec prudence, compte tenu de certaines limites méthodologiques. La taille réduite de notre échantillon limite la puissance statistique **(Button et al., 2013)**, et la structure génétique particulière de la population algérienne pourrait influencer la distribution des allèles **(Cardon et Palmer, 2003)**.

Par ailleurs, l'absence d'analyse des interactions géniques complexes constitue un autre facteur pouvant masquer des effets d'association génétique d'un seul polymorphisme fonctionnel **(Manolio et al., 2009)**.

**CONCLUSION**

**&**

**PERSPECTIVE**

## **Conclusion et perspectives**

Dans un contexte où la compréhension des bases moléculaires du cancer reste un défi majeur de la recherche biomédicale, notre étude s'est penchée sur le rôle potentiel du polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R dans la leucémie myéloïde aiguë (LMA). Malgré les espoirs suscités par des travaux antérieurs reliant ce polymorphisme à diverses pathologies inflammatoires et auto-immunes, nos résultats n'ont pas mis en évidence d'association significative entre ce variant et la survenue de la LMA dans la population étudiée. Cette absence d'association apparente, loin de représenter une impasse, constitue un résultat crucial en soi. Elle met en lumière la complexité biologique de la LMA, suggérant que d'autres facteurs génétiques, épigénétiques ou environnementaux entrent probablement en jeu dans son développement. En cela, notre étude apporte une brique importante à l'édifice scientifique, en excluant une piste et en appelant à des investigations plus larges et plus intégrées.

Bien que nos résultats n'aient montré aucune association significative, cette étude représente, à notre connaissance, la première tentative en Algérie d'explorer le SNP rs11209026 dans le contexte de la LMA, offrant ainsi une base précieuse pour de futures recherches intégrant la diversité génétique et les données cliniques spécifiques à notre population.

En conclusion, cette recherche met en évidence non seulement l'importance des études génétiques dans l'avancée scientifique, mais aussi la nécessité d'adopter une vision systémique pour mieux comprendre les maladies complexes telles que la LMA

En perspectives, il serait pertinent d'augmenter la taille de l'échantillon des cas et témoins, d'étudier d'autres polymorphismes du gène IL23R par exemples le rs7517847, le rs10889677, le rs1004819 et bien d'autres. Sinon, l'études d'autres gènes associés à la LMA, impliqués dans l'hématopoïèse ou liés à la voie de signalisation IL-23/IL-23R comme STAT3, JAK2, ou IL12B, Il serait intéressant d'intégrer des analyses fonctionnelles (expression génique, dosage protéique), ou de réaliser des études *in silico* afin de prédire l'impact du SNP sur la structure protéique du récepteur IL23R. Finalement, il serait idéal aussi de pouvoir recourir aux technologies de séquençage à haut débit (NGS) ou intégrer des approches multi-omiques (génomique, transcriptomique, épigénétique) afin de dresser un tableau plus global de la pathogenèse de la LMA.

**Références bibliographiques :**

1. Abdollahi E, Tavasolian F, Momtazi-Borojeni AA, Samadi M, Rafatpanah H. Protective role of R381Q (rs11209026) polymorphism in IL-23R gene in immune-mediated diseases: a comprehensive review. *J Immunotoxicol.* 2016;13(3):286–300. doi:10.3109/1547691X.2015.1115448.
2. Arber DA, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
3. Audia S, Brescia C, Dattilo V, et al. The IL-23R and Its Genetic Variants: A Hitherto Unforeseen Bridge Between the Immune System and Cancer Development. *Cancers.* 2025;17(1), <https://doi.org/10.3390/cancers17010055>](<https://doi.org/10.3390/cancers17010055>
4. Azzoune A. Polymorphisme rs11209026 du gène IL23R dans la spondylarthrite ankylosante chez une population de l'Ouest algérien [Thèse de Doctorat]. Université USTO-MB; 2023
5. Bakadja MA, Aissaoui A, Hameg A, et al. Acute myeloid leukemia in adults: experience of the Algerian Acute Leukemia Study Group. *Hematology.* 2011;16(6):311–6. doi:10.1179/102453311X13085644680065
6. Bain BJ. Bone marrow pathology. 4th ed. Wiley-Blackwell; 2010.
7. Barouki R. Environnement et santé : la combinatoire des expositions. Questions de santé publique. 2014.
8. Bataille V, Winnett A. Melanoma: epidemiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and classification. *BMJ.* 2021;375\;n2729. doi:10.1136/bmj.n2729
9. Benchikhi H, Abarji S. Étude clinique du psoriasis au CHU Ibn Rochd de Casablanca. *Ann Dermatol Vénér.* 2013;140(S1)\;S113–S114.
10. Blom B, Timans JC, Xu Y, et al. Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23. *Immunity.* 2000;13(5):715–25. doi:10.1016/s1074-7613(00)00070-4.
11. Brunner LS, Suddarth DS. Soins infirmiers : médecine et chirurgie. 4e éd. Saint-Laurent : ERPI; 2006.
12. Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14:365–76.

## **RÉFFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 13.** Cardon LR, Palmer LJ. Population stratification and spurious allelic association. *Lancet*. 2003;361(9357):598–604.
- 14.** Chadi F, Abid N, Azzouz N, et al. Association du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R avec la maladie de Crohn en Tunisie. Résumé du congrès national des MICI, Tunis, 2017.
- 15.** Collot S, Alain S, Denis F, et al. Quantification par PCR en temps réel, technologie TaqMan. *Virologie (Montrouge)*. 2001;5(6):439–48.
- 16.** Dale DC. Présentation des maladies des globules blancs. Manuel MSD – Version pour le grand public. avril 2023.
- 17.** Danti A. Composition du sang. In: Futura-Sciences; 2019 mai 17. <https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/corps-humain-composition-sang-1995/> (<https://www.futura-sciences.com/sante/questions-reponses/corps-humain-composition-sang-1995/>)
- 18.** David C.Dale. Présentation des maladies des globules blancs. Manuel MSD – grand public. avril 2023.
- 19.** Di Meglio P, Nestle FO. The role of IL-23 in psoriasis. *F1000 Biol Rep*. 2010;2:40. doi:10.3410/B2-40.
- 20.** Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML: 2022 ELN recommendations. *Blood*. 2022;139(9):1205-1227.
- 21.** Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML: 2022 ELN recommendations. *Blood*. 2022;140(12):1345-1377. doi:10.1182/blood.2022016867
- 22.** Emadi A, Law JY. Leucémie myéloïde aiguë (LMA). MSD Manual. Oct 2023 \ [révisé nov 2023].
- 23.** Gratwohl A, Favre G. La leucémie myéloïde chronique. *Rev Méd Suisse*. 2005;1:1433–1436.
- 24.** Hartmann H. Les cancers hématologiques. *\*Revue Française d’Hématologie*. 2024;30(1):12–18.
- 25.** Hao Y, Li J, Zhao Q, et al. An unexpected intracellular role of IL-23R. *\*Blood Cancer J.\** 2023;13(1):45.
- 26.** Jean F, et al. Le cancer colorectal : développement d’un polype à un carcinome. *Ann Biol Méd*. 2017.

## **RÉFFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 27.** Jennie York Law, MD. University of Maryland School of Medicine. 2023.
- 28.** Kawashima T et al. Helicobacter pylori and IL23R rs11209026 polymorphism. *Cancer Sci.* 2018;109(5):1635–1642.
- 29.** KAYOUECHE, F. Z. *Physiologie du sang.* Université Constantine 1, 2019.
- 30.** Kipps TJ, Rassenti LZ. Chronic and acute leukemias. *Lancet.* 2022;400(10363):1610-1624. doi:10.1016/S0140-6736(22)01637-7.
- 31.** Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Primers.* 2017;3:17008.
- 32.** Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumour incidence. *Nature.* 2006;442(7101):461–465.
- 33.** Laty D, Mohebi A. Thrombopénie : pourquoi cette baisse ? *Santé Magazine.* 2022.
- 34.** Laty D, Scher N. Globules rouges : taux bas, élevé ? *Santé Magazine.* 2024.
- 35.** Lunt SJ, Chaudary N, Hill RP. Tumor microenvironment and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2009;26(1):19–34.
- 36.** Luttwak E. Leukemia. National Cancer Institute\*. 2015
- 37.** Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability. *Nature.* 2009;461:747–53.
- 38.** Marieb EN, Hoehn K. *Human Anatomy & Physiology.* 11th ed. Boston: Pearson; 2019. p. 638-640.
- 39.** Markman M. Types of leukemia. Cancer Treatment Centers of America. 2022 Sep 12.
- 40.** Meddour I, et al. IL-23 receptor gene polymorphisms and Crohn's disease. *Int J Immunogenet.* 2014;41(3):244–250.
- 41.** Morel, N. Généralités sur le cancer. CHU de Besançon. 2008.
- 42.** Mujal AM, et al. Antibody-mediated blockade of IL-23R. *Nature.* 2023;620(7974):357-365.
- 43.** Oppmann B, Lesley R, et al. IL-23 cytokine description. *Immunity.* 2000;13(5):715–25.
- 44.** Parham C, Chirica M, et al. IL-23 receptor structure. *J Immunol.* 2002;168:5699–5708.
- 45.** ParPedro T. Ramirez, Gloria Salvo. Vérifié/Révisé oct. 2023.

## *RÉFFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES*

46. Peterman SH. Blood cancers: spectrum of malignancies. EBSCO Research Starters. 2024.
47. Sarode R. Présentation du sang. MSD grand public. Rév. janv 2024.
48. Schmitt H, Neurath MF, Atreya R. IL23/IL17 pathway in Crohn's. *Front Immunol.* 2021;12:622934.
49. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(1):5–29.
50. Skiniotis G, Boulanger MJ, et al. gp130 complex with IL-6. *Nat Struct Mol Biol.* 2005;12:545–551.
51. Sophie C, Fournier V. Le plasma sanguin. Établissement Français du Sang (EFS). 2017.
52. Teng MWL, Bowman EP, et al. Interleukin-23: role in disease. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:549-574.
53. Tortora GJ, Derrickson BH. *Principles of Anatomy and Physiology.* 15th ed. Wiley; 2017.
54. VectorMine. Blood cells diagram. Adobe Stock. 2017. ID: 187957710.
55. Wróbel T, Mazur G, et al. IL-17A, IL-17F and IL-23R gene polymorphisms. *\*Arch Immunol Ther Exp.\** 2014;62(6):495–501.
56. Yu RY, Gallagher G. Soluble antagonist of IL-23. *J Immunol.* 2010;185(12):7302–8.
57. Zareinejad M, Ghasemi N, . IL23R gene polymorphisms and ALL. *Meta Gene.* 2017;12:47–51.

# ANNEXE

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-  
كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية  
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): بوبقرة فاطمة. رقم التسجيل الجامعي: 202037037251  
الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 110020963007380001 والصادرة بتاريخ:  
2024/11/05 عن بلدية السو افلية

المسجل بكلية علوم الطبيعة والحياة/ قسم البيولوجيا .  
شعبة علوم بيولوجية / التخصص علم الوراثة التطبيقي والأساسي  
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

**Contribution à l'étude génétique du polymorphisme R381Q du gène IL23R  
dans la survenue de la Leucémie Myéloïde Aiguë dans un échantillon de  
l'Ouest Algérien**

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة  
الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن  
من في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025/06/26

إمضاء المعني



\* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم -

كلية علوم الطبيعة والحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية

لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،

الطالب(ة): بن ديدة امنة . رقم التسجيل الجامعي: 202037032529

الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 110030987000530005 والصادرة بتاريخ:

2023/01/30 عن بلدية بوقيراط

المسجل بكلية علوم الطبيعة والحياة / قسم البيولوجيا .

شعبة علوم بيولوجية / التخصص علم الوراثة التطبيقي والأساسي

والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

**Contribution à l'étude génétique du polymorphisme R381Q du gène IL23R  
dans la survenue de la Leucémie Myéloïde Aiguë dans un échantillon de  
l'Ouest Algérien**

أصرح بشرفي أنني ألتزم بمراعاة المعايير العلمية والمنهجية ومعايير الأخلاقيات العلمية والنزاهة الأكاديمية المطلوبة في إنجاز البحث ، وأتحمل المسؤولية الشخصية عن كل المحتوى المتضمن في البحث المذكور أعلاه .

التاريخ: 2025/06/26

إمضاء المعني



\* ملحق القرار الوزاري رقم 933 المؤرخ في 28 جويلية 2016 الذي يحدد القواعد المتعلقة بالوقاية من السرقة العلمية ومكافحتها.



