

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

MOSTEFA Fatiha

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Génétique Fondamentale et appliquée

THÈME

**Analyse préliminaire du polymorphisme R381Q du gène
IL23R dans la Leucémie Myéloïde Aiguë dans un échantillon
de la population de l'Ouest Algérien : étude cas-témoins et
investigation bio-informatique**

Soutenu le 22 /06/2026

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente	DAHMANI Chahinez Amira	M.C.A	U. Mostaganem
Encadrante	AZZOUNE Asmaa	M.C.B	ESSBO. Oran
Co-encadrante	BRAHAMI Nabila	M.C.A	U. Mostaganem
Examineur	MANSOURI Toufik	M.A.A	U. Mostaganem

Année universitaire 2025/2026

Remerciements

Avant tout, je remercie Allah le Tout-Puissant de m'avoir donné la force, la patience et le courage d'accomplir ce travail.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements aux membres du jury qui ont accepté d'évaluer ce travail

Je remercie tout particulièrement la présidente du jury, **Mme DAHMANI Chahinez Amira**, Maître de Conférences A à l'Université de Mostaganem, pour l'honneur qu'elle me fait en présidant cette soutenance et pour le temps qu'elle a consacré à l'examen de mon mémoire.

Mes sincères remerciements s'adressent également à l'examineur du jury, **Monsieur MANSOURI Toufik**, Maître Assistant A à l'Université de Mostaganem, pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour l'intérêt qu'il a porté à mon étude.

Mes remerciements s'adressent ensuite à ma co-encadrante, **Mme BRAHAMI Nabila**, Maître de Conférences A à l'Université de Mostaganem, pour son soutien constant, ses conseils avisés et son accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mon encadrante, **Mme AZZOUNE Asmaa**, Maître de Conférences B à l'École Supérieure des Sciences Biologiques d'Oran, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses précieux conseils, sa grande disponibilité et sa rigueur scientifique qui m'ont permis de mener à bien ce projet.

Je remercie chaleureusement tout le personnel du laboratoire LGMC-USTOMB pour leur accueil et leur aide précieuse durant la partie expérimentale.

Enfin, je remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail :

À mon cher Père,

Mon premier guide et mon plus grand soutien. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma gratitude pour tes sacrifices, ta sagesse et ta confiance en moi. Que ce travail soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon immense amour. Que Dieu te protège et t'accorde une longue vie.

À ma chère Mère,

La source de ma tendresse et la lumière de ma vie. Pour tes prières quotidiennes, ton soutien inconditionnel et ton affection infinie qui m'ont donné la force de persévérer. Que ce succès soit avant tout le tien. Que Dieu te garde et te bénisse.

À mon frère et mes sœurs,

En témoignage de mon affection et de notre complicité. Je vous souhaite tout le succès possible.

À moi-même,

Pour ma persévérance, ma patience et ma volonté d'aller jusqu'au bout de mes rêves malgré les obstacles. Ce travail est le fruit de mes efforts et le début d'un long chemin vers le succès.

À mes chères amies,

Pour les moments de partage, les encouragements et votre présence constante à mes côtés durant ce parcours universitaire.

À toute ma famille,

À tous ceux qui me sont chers.

MOSTEFA Fatiha

Résumé :

La Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) représente l'un des défis les plus complexes de l'oncologie moderne, caractérisée par une prolifération maligne des progéniteurs myéloïdes. Au-delà des facteurs environnementaux, la susceptibilité génétique, notamment les polymorphismes nucléotidiques (SNPs), jouent un rôle dans la pathogenèse de cette maladie.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer l'association entre le variant génétique R381Q (rs11209026) du gène IL23R et le risque de survenue de la LMA dans un échantillon de la population de l'Ouest Algérien.

La démarche expérimentale a porté sur un effectif total de 85 individus, répartis en 43 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et 42 témoins sains. Cette étude a combiné une approche moléculaire basée sur le génotypage du polymorphisme R381Q(rs11209026) du gène IL23R par PCR en temps réel (PCRTaqMan), une analyse statistique réalisée à l'aide du logiciel SPSS (version 21) afin d'évaluer l'association entre ce polymorphisme et la susceptibilité à la LMA, ainsi qu'une étude bio-informatique (in silico) afin de prédire l'impact structural de la substitution d'acide aminé induite par ce SNP sur le récepteur IL-23R.

Nos résultats mettent en évidence une association génotypique hautement significative entre le polymorphisme rs11209026 et la LMA dans notre population d'étude, avec le AG versus AA (OR = 8,64 [1,71–43,67] ; $p = 0,006$), ainsi que le modèle dominant (AG+GG versus AA) (OR = 7,27 [1,49–35,39] ; $p = 0,003$). Par ailleurs, l'analyse bio-informatique réalisée via les outils Ensembl VEP, PolyPhen-2 et la modélisation structurale par AlphaFold confirme que cette substitution d'acide aminé R381Q a un impact structural direct sur la molécule du récepteur IL-23R. Cette altération potentielle serait susceptible de moduler la signalisation de la voie IL-23/IL-23R et d'influencer certains mécanismes immunitaires impliqués dans la pathogenèse de la LMA.

Ce travail constitue une étape préliminaire essentielle qui ouvre de nouvelles perspectives pour l'exploration d'autres biomarqueurs génétiques.

Mots-clés : Leucémie Myéloïde Aiguë, IL23R, rs11209026, PCR en temps réel, analyse bio-informatique, Ouest Algérien.

ملخص :

يمثل سرطان الدم النخاعي الحاد (LMA) أحد أكثر التحديات تعقيداً في علم الأورام الحديث، ويتميز بتكاثر خبيث للمنتشات النخاعية. وإلى جانب العوامل البيئية، تلعب القابلية الجينية، لا سيما من خلال تعدد أشكال النيوكليوتيدات المفردة (SNPs)، دوراً في نشوء هذا المرض.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تقييم الارتباط بين المتغير الجيني R381Q (rs11209026) لجين IL23R وخطر حدوث سرطان الدم النخاعي الحاد (LMA) في عينة من سكان الغرب الجزائري.

شمل النهج التجريبي إجمالي 85 فرداً، تم تقسيمهم إلى 43 مريضاً مصاباً بسرطان الدم النخاعي الحاد و42 شاهداً سليماً. وقد جمعت هذه الدراسة بين نهج جزئي يعتمد على تحديد الأنماط الجينية لتعدد الأشكال R381Q (rs11209026) لجين IL23R بواسطة تقنية الـ PCR في الوقت الحقيقي (TaqMan) PCR، وتحليل إحصائي تم إجراؤه باستخدام برنامج SPSS (الإصدار 21) لتقييم الارتباط بين هذا التعدد الشكلي وقابلية الإصابة بـ LMA، بالإضافة إلى دراسة معلوماتية حيوية حاسوبية تهدف إلى التنبؤ بالتأثير البنيوي لاستبدال الحمض الأميني الناجم عن هذا الـ SNP على مستقبل IL-23R.

تسلط نتائجنا الضوء على ارتباط جيني دال إحصائياً للغاية بين تعدد الأشكال rs11209026 وسرطان الدم النخاعي الحاد (LMA) في مجتمع الدراسة الحالي، حيث بلغت قيمة (AG مقابل AA) نسبة أرجحية $OR = 8.64$ $[1.71-43.67]$ ؛ $p = 0.006$ بالإضافة إلى النموذج السائد (AG+GG مقابل AA) بنسبة أرجحية $OR = 7.27$ $[1.49-35.39]$ ؛ $p = 0.003$ علاوة على ذلك، يؤكد التحليل المعلوماتي الحيوي الذي تم إجراؤه عبر أدوات Ensembl و PolyPhen-2 والنمذجة البنيوية بواسطة AlphaFold أن استبدال الحمض الأميني R381Q له تأثير بنيوي مباشر على جزيء مستقبل IL-23R. ومن المحتمل أن يؤدي هذا التغير إلى تعديل نقل الإشارة لمسار IL-23/IL-23R والتأثير على بعض الآليات المناعية المتضمنة في نشوء مرض LMA.

يعتبر هذا العمل خطوة أولية أساسية تفتح آفاقاً جديدة لاستكشاف المؤشرات الحيوية الجينية الأخرى.

الكلمات المفتاحية: اللوكيميا النخاعية الحادة، جين IL23R، تعدد الأشكال الجيني، rs11209026، التحليل البيومعلوماتي، الغرب الجزائري.

Abstract :

Acute Myeloid Leukemia (AML) represents one of the most complex challenges in modern oncology, characterized by a malignant proliferation of myeloid progenitors. Beyond environmental factors, genetic susceptibility, notably through single nucleotide polymorphisms (SNPs), plays a role in the pathogenesis of this disease.

The main objective of this work is to evaluate the association between the R381Q (rs11209026) genetic variant of the IL23R gene and the risk of occurrence of AML in a sample of the Western Algerian population.

The experimental approach involved a total of 85 individuals, divided into 43 patients with acute myeloid leukemia (AML) and 42 healthy controls. This study combined a molecular approach based on the genotyping of the R381Q (rs11209026) polymorphism of the IL23R gene by real-time PCR (TaqMan PCR), a statistical analysis performed using SPSS software (version 21) to assess the association between this polymorphism and susceptibility to AML, as well as a bioinformatic (in silico) study designed to predict the structural impact of the amino acid substitution induced by this SNP on the IL-23R receptor.

Our results highlight a highly significant genotypic association between the rs11209026 polymorphism and AML in our study population, with AG versus AA (OR = 8.64 [1.71–43.67]; $p = 0.006$), as well as the dominant model (AG+GG versus AA) (OR = 7.27 [1.49–35.39]; $p = 0.003$). Furthermore, the bioinformatic analysis carried out via Ensembl VEP, PolyPhen-2 tools, and structural modeling by AlphaFold confirms that this R381Q amino acid substitution has a direct structural impact on the IL-23R receptor molecule. This potential alteration is likely to modulate the signaling of the IL-23/IL-23R pathway and influence certain immune mechanisms involved in the pathogenesis of AML.

This work constitutes an essential preliminary step that opens up new perspectives for the exploration of other genetic biomarkers.

Keywords : Acute Myeloid Leukemia, IL23R, rs11209026, Real-Time PCR, Bioinformatic analysis, Western Algeria.

Table des matières

Introduction.....	1
Revue Bibliographique	3
I- Le Sang	4
1-Définition	4
2-Composition du tissu sanguin	4
2-1- Le plasma	5
2-2- Les globules rouges	5
2-3- Les globules blancs	6
2-4- Les plaquettes	7
3-L'hématopoïèse	7
II –Le cancer	8
1-Définition	9
2-le processus de Cancérogénèse	9
2-1- L'initiation.....	9
2-2- La promotion.....	9
2-3- La progression.....	9
3-Classification histogénétique des tumeurs malignes.....	10
4-Les hémopathies malignes	10
4-1- Les types des hémopathies malignes	11
III. La Leucémie	11
1-Les différentes classes de leucémie	12
1-1-Les leucémies aiguës	12
1-2- Les leucémies chroniques	12

IV. La Leucémie Myéloïde Aiguë	12
1-Classification de la leucémie myéloïde aiguë	13
1-1-Classification franco-américano-britannique (FAB)	13
1-2- Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé.....	13
2-Épidémiologie de la LMA	14
3-physiopathologie	15
4-Étiologies et facteurs de risque	15
5-Manifestation clinique	16
6- Diagnostic Biologique	16
7- Traitement de LMA.....	17
V. Le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R).....	17
1- Le gène de récepteur de l'interleukine-23.....	19
2- Polymorphismes rs11209026(R381Q).....	20
Objectif	22
Matériel et Méthodes	24
I. Matériel	25
1-Population d'étude	25
2-Les appareils utilisées	25
3-Matériel biologiques	26
4-Réactifs et produits chimiques	26
II.Méthodes	26
1-Dosage des ADNs	26
2-Génotypage par PCR en temps réel	27
3-Analyse statistique	30
4-Analyse bioinformatique.....	31
Résultats et Discussion	33

1-Population d'étude	34
2-Génotypage de polymorphisme R381Q du gène IL23R.....	35
3-Test de Hardy-Weinberg	37
4-étude d'association	39
Conclusion et Perspectives.....	46

Liste des figures

Figure 01 : La composition du sang	4
Figure 02 : Les globules rouges	6
Figure 03 : Les globules blancs.....	6
Figure 04 : Les plaquettes	7
Figure 05 : L'hématopoïèse et la différenciation des lignées sanguines	8
Figure 06 : L'interleukine 23 et son récepteur IL-23R.....	18
Figure 07 : La voie de signalisation de l'IL-23.....	19
Figure 08 : Présente la carte du gène IL23R. Alignement de la séquence protéines IL23R ainsi la localisation du polymorphisme R381Q d'après.....	20
Figure 09 : Principe de l'amplification par PCR en temps réel utilisant une sonde TaqMan.....	28
Figure 10 : La plaque microtitration pour la PCR en temps reel	29
Figure11 : Graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q du gène IL23R	36
Figure 12 : Diagramme circulaire représentant la détermination de l'allèle majeur et de l'allèle mineur chez les témoins	38
Figure 13 : Résultat de prédiction de l'impact structural du variant R381Q obtenu via l'outil PolyPhen-2	43
Figure 14 : Représentation tridimensionnelle (3D) du résidu ARG381 au sein du récepteur IL23R (Modèle AlphaFold AF-Q5VWK5-F1)	45

Liste des tableaux

Tableau 01 : Préparation du mélange réactionnel de PCR en temps réel pour un puits	29
Tableau 02 : Programme de génotypage par PCR en temps réel (qTower)	30
Tableau 03 : Caractéristiques hématologiques et âge des sujets de l'étude	34
Tableau 04 : Génotypes des groupes patients et témoins.....	35
Tableau 05 : Les fréquences alléliques du polymorphisme R381Q du gène IL-23R	37
Tableau 06 : Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme IL23R rs11209026 (R381Q) entre les patients atteints de LMA et les témoins	39
Tableau 07 : Évaluation insilico de l'impact fonctionnel de la substitution R381Q par Ensembl VEP	42

Liste des abréviations

μL : Microlitre

μm : Micromètre

°C : Degré Celsius

1p31 : Position cytogénétique sur la bande 31 du bras court (p) du chromosome 1.

3D : Tridimensionnel

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

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ANKRD26 : AnkyrinRepeat Domain 26

ARN : Acide Ribonucléique

ARNm : Acide Ribonucléiquemessenger

ATRA : All-Trans Retinoic Acid

AVCI :Anneés de Vie Corriggées l’Incapacité

C1 : Concentration initiale

C2 : Concentration finale

CD117 : Cluster de Différenciation 117

CD13 : Cluster de Différenciation 13

CD33 : Cluster de Différenciation 33

CEBPA : CCAAT/enhancer-binding protein alpha).

Cellules NK :Cellules Natural Killer

CHIP :Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential

CHU : Centre Hospitalo- Universitaire

CIC : Classification internationale consensuelle

CSH : cellule souchehématopoïétique

Ct :Cycle Threshold

DDX41 :DEAD/H-box helicase 41

dNTPs : Désoxyribonucléosides triphosphates

ECD :Domaine extracellulaire

éco-dévo : écologie du développement

EHU : Établissement Hospitalier Universitaire

ELN :EuropeanLeukemia Net

EPPI : Eau pour préparation injectable

ETV6 : ETS Variant Transcription Factor 6

FAB : franco-américano-britannique

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

GAT LAM /SMD : Groupe d'Algérie pour le Traitement des Leucémies Myéloïdes Aiguës et Syndromes Myélodysplasiques

GATA2 :GATA-binding protein 2

GCSHa :Granulocyte Colony Stimulating Hormone associé

H/F : Homme/Femme

HiDAC : High-Dose Cytarabine

IC : Intervalle de confiance

ICD : Domaine intracellulaire

IDH1/IDH2 : Isocitrate Déshydrogénase 1 / Isocitrate Déshydrogénase 2.

IFN- γ : Interféron gamma

IL-12 : Interleukine-12

IL-12R β 1 : Chaîne bêta 1 du récepteur de l'interleukine-12

IL12R β 2 : Chaîne bêta 2 du récepteur de l'interleukine-12

IL-17 : Interleukine-17

IL-17A : Interleukine-17A

IL-17F : Interleukine-17F

IL-22 : Interleukine-22

IL-23 : Interleukine-23

IL-23R : Récepteur de l'interleukine-23

IL-6 : Interleukine-6

inv(16) : Inversion du chromosome 16

JAK/STAT : Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription (voie de signalisation intracellulaire).

JAK2 : Janus Kinase 2

Kb : Kilobase

KDa : Kilodaltons

LAP : Leucémie Aiguë Promyélocitaire

LGMC : Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire

LLA : Leucémie Lymphoïde Aiguë

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LMNH : Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens

Lymphocytes T CD4+ : Lymphocytes T auxiliaires (Helper)

Lymphocytes T CD8+ : Lymphocytes T cytotoxiques

M : Le lignage Myéloïdes

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MK : Mégacaryocytes

mm³ : Millimètre cube

mmHg : Millimètre de mercure

Modèle AF-Q5VWK5-F1 : Modèle structural 3D de la protéine IL-23R (prédit par AlphaFold).

MPO : Myéloperoxydase

ng : Nanogramme

nm : Nanomètre

NPM1 : Nucleophosmin 1

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds Ratio (Rapport des cotes)

P19 : Sous-unité protéique de 19 kilodaltons

P40 : Sous-unité protéique de 40 Kilodaltons

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

pH : PotentielHydrogène

pLDDT : Predicted Local Difference Distance Test

PML : Leucémie Promyélocitaire

PolyPhen-2 : Polymorphism Phenotyping-2

Q : Glutamine

R : Arginine

R381Q : Substitution de l'Arginine (R) par la Glutamine (Q) au codon 381

RUNX1 : Runt-related transcription factor 1

S : Secondes

SEER : Surveillance, Epidemiology, and End Results

SMD : syndrome myélodysplasique

SMP : Syndromes Myéloprolifératifs

SNP : polymorphisme nucléotidique simple (Single Nucleotide Polymorphisme)

SP : Peptide signal

STAT3 : Transducteur de signal et activateur de transcription 3

t(15 ;17) : Translocation réciproque entre les chromosomes 15 et 17

t(8 ;21) : Translocation réciproque entre les chromosomes 8 et 21

Tc17 : Lymphocytes T cytotoxiques produisant de l'IL-17.

TGFβ : Transforming Growth Factor beta

Th17 : Lymphocytes T auxiliaires de type 17

TLR : Toll-Like Receptors (récepteurs de l'immunité innée).

TMD : Domaine transmembranaire

TP53 : Tumor Protein p53

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

Tyk2 : Tyrosine Kinase 2

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

UV : Ultra violet

V1 : Volume initiale

V2 : Volume final

VEP : Variant Effect Predictor

X² : Test de chi-2

Introduction

Le cancer constitue une cause majeure de morbidité dans le monde. Cette pathologie multifactorielle se développe par l'accumulation de mutations, acquérant des propriétés spécifiques appelées « marqueurs du cancer » (**Cairns J, 1978 ; Sonnenschein C et Soto AM, 2011 ; Colobatiu L et al, 2021**). Parmi ces maladies, la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) est une hémopathie maligne préoccupante, caractérisée principalement par une prolifération incontrôlée de progéniteurs myéloïdes immatures (blastés) qui perturbent l'hématopoïèse normale (**Marrero RJ et Lamba JK, 2023**). Bien que son étiologie soit complexe, les recherches récentes mettent en évidence le rôle crucial de la susceptibilité génétique individuelle (**GaleRP, 2024**).

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNPs) représentent des biomarqueurs clés capables d'influencer cette susceptibilité en modifiant l'expression génique (**Shastry BS, 2009 ; Sukhumsirichart W, 2018**). Parmi eux, le gène IL23R joue un rôle important dans la régulation immunitaire via la voie JAK/STAT (**Di MeglioP et al, 2011**). Le polymorphisme fonctionnel rs11209026 (R381Q) de ce gène consiste en une substitution G>A, remplaçant l'arginine par la glutamine (**FilizB et al, 2019**). Si ce variant est connu pour protéger contre diverses pathologies inflammatoires (**Abdollahi E et al, 2016 ; PidashevaS et al, 2011**) en modifiant la fonction des lymphocytes T (**Sarin R et al, 2011**).

En Algérie, les données relatives aux facteurs génétiques associés à la LMA, notamment dans la population de l'Ouest algérien, restent limitées. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude, dont l'objectif principal est d'évaluer l'association potentielle entre le polymorphisme R381Q du gène IL23R et la susceptibilité à la LMA chez des patients de l'Ouest algérien.

Afin de répondre à cette problématique, notre approche repose sur une étude cas-témoins combinant le génotypage par PCR en temps réel et une analyse statistique des données obtenues. Une approche bioinformatique a également été intégrée afin de prédire l'impact structural et fonctionnel de la substitution d'acides aminés induite par ce polymorphisme.

Ce travail vise à contribuer à une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse de la LMA et participer à l'enrichissement des données biomédicales et génétiques en Algérie.

Revue
bibliographique

I. Le sang

1-Définition

Le sang est un tissu conjonctif fluide, circule à travers les vaisseaux sanguins. Il se compose de deux éléments : le plasma (un liquide) et les éléments figurés comprenant les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes (**figure 01**). Le sang représente environ 8 % de la masse corporelle totale. Chez un adulte, un volume sanguin total varie entre 5 à 6 litres avec un pH variant entre 7.35 et 7.45 et sa température physiologique est de 38 °C. Ce tissu assure les fonctions de transport de l'oxygène et les nutriments nécessaires aux processus vitaux de tous les tissus de l'organisme ainsi que les déchets et permet également la défense de l'organisme à travers les cellules et les molécules du système immunitaire. Il diffuse les hormones dans tout l'organisme et empêche l'hémorragie (facteurs de coagulation) (**BettsJG, 2022 ; Yuyen T, 2022**).

2-Composition du tissu sanguin

Le sang est composé de deux parties (**figure 01**) : le plasma constitue environ 55 % et les cellules environ 45 % du volume total du sang humain (**Paul R, 2020**).

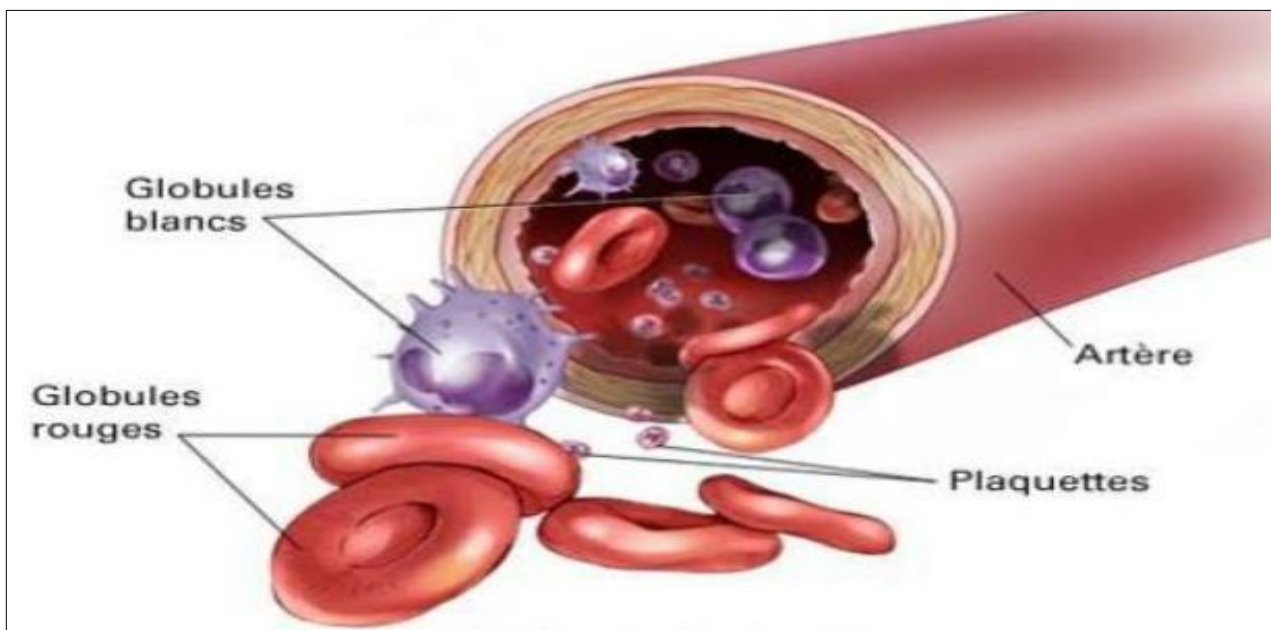


Figure 01 : la composition du sang (Nouairia GJ et al, 2013).

2-1-Le plasma

Le plasma est un liquide de couleur jaune clair ou paille qui constitue la base liquide du sang total. Il est obtenu après l'élimination des éléments figurés : les érythrocytes (globules rouges), les leucocytes (globules blancs) et les plaquettes (thrombocytes) (**figure 01**). Il convient de distinguer le plasma du sérum, ce dernier étant du plasma dépourvu de fibrinogène. Le plasma est composé de 91 à 92 % d'eau et de 8 à 9 % de matières solides, comprenant principalement :

- Les agents coagulants : essentiellement le fibrinogène, qui contribue à la coagulation sanguine
- Les protéines plasmatiques : telles que l'albumine et la globuline, qui maintiennent la pression oncotique colloïdale à environ 25 mmHg.
- Les électrolytes : notamment le sodium, le potassium, le bicarbonate, le chlorure et le calcium, qui participent au maintien du pH sanguin.
- Les immunoglobulines : qui aident à combattre les infections, ainsi que de petites quantités d'enzymes, d'hormones et de vitamines (**Mathew J et al,2023**).

2-2-Les globules rouges

Les globules rouges, également appelés érythrocytes, sont les cellules les plus abondantes du sang avec une concentration de 4 à 6 millions par millimètre cube. À maturité, ces cellules sont anucléées, ce qui leur permet de stocker davantage d'hémoglobine pour transporter plus d'oxygène, tandis que leur forme biconcave augmente leur surface et favorise la diffusion de ce gaz (**figure 02**). Grâce à un diamètre de 6 μm , ils peuvent se faufiler dans les plus petits vaisseaux sanguins durant leur cycle de vie de 120 jours maximum. Ce stock est renouvelé en permanence par la moelle osseuse qui produit et libère 2 à 3 millions de cellules chaque seconde, alors que les globules rouges âgés ou endommagés sont éliminés de la circulation par des macrophages au niveau de la rate et du foie (**Dean L, 2005**).

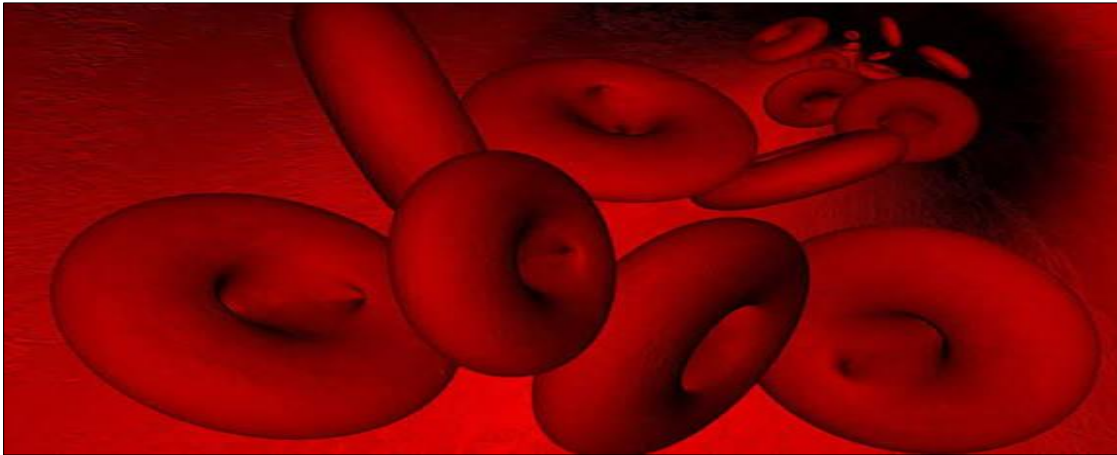


Figure 02: Les globules rouges (FFDSB, 2021).

2-3-Les globules blancs

Les leucocytes, ou globules blancs, sont des composants du système immunitaire participant aux réponses immunitaires innées et humorales. Ils circulent dans le sang et déclenchent des réponses inflammatoires et cellulaires face aux lésions ou aux agents pathogènes. Elles sont classées en granulocytes (neutrophiles, éosinophiles, basophiles) et en agranulocytes (monocytes et lymphocytes)(**figure 03**), selon la présence ou l'absence de granules microscopiques dans leur cytoplasme lors de l'utilisation des colorants Giemsa ou Leishman(**Tigner A et al , 2022**).

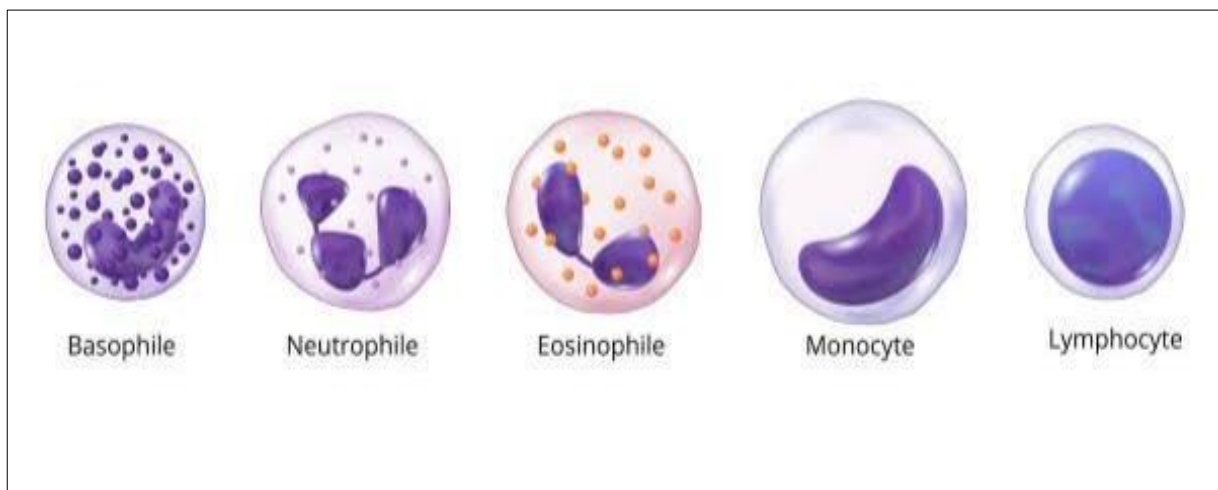


Figure 03: Les globules blancs (Glover-Bondeau A-S, 2024).

2-4-Les plaquettes

Les plaquettes sanguines sont de petits éléments (2-5 μm) circulants anucléés(**figure 04**), résultant de la fragmentation de leur précurseur hématopoïétique, résident de la moelle osseuse : le mégacaryocyte (MK). La formation des plaquettes est divisée en plusieurs stades de maturation (mégacaryocyte, pro-plaquettes, pré-plaquettes, plaquettes), réparties entre la niche ostéoblastique de la moelle osseuse et la circulation sanguine (**Damien P, 2013**).

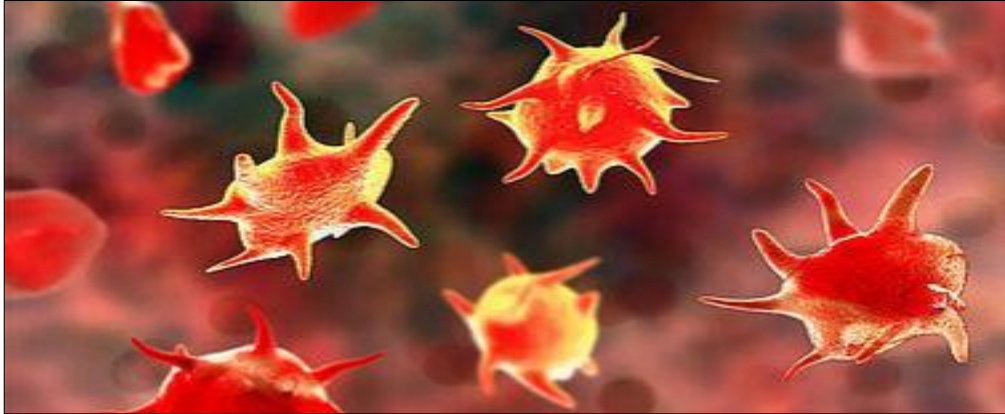


Figure 04: Les plaquettes (**Plante M, 2022**).

3-L'hématopoïèse

L'hématopoïèse est l'ensemble des mécanismes qui assurent la production des cellules sanguines à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH)(**figure 05**). La durée de vie des cellules sanguines étant limitée (120 jours pour les hématies, 7 jours pour les plaquettes et 24h pour les polynucléaires neutrophiles), il s'agit d'un processus continu assurant le renouvellement constant et régulé des éléments figurés du sang. Après la naissance, l'hématopoïèse se localise dans la moelle osseuse, principalement dans les os plats et courts chez l'adulte. Ce processus peut être subdivisé en deux lignées principales :

- La myélopoïèse : elle aboutit à la genèse des érythrocytes, des plaquettes, des monocytes ainsi que des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles et basophiles.
- La lymphopoïèse : elle conduit à la production des lymphocytes (B, T et NK) (**Marti S, 2021**).

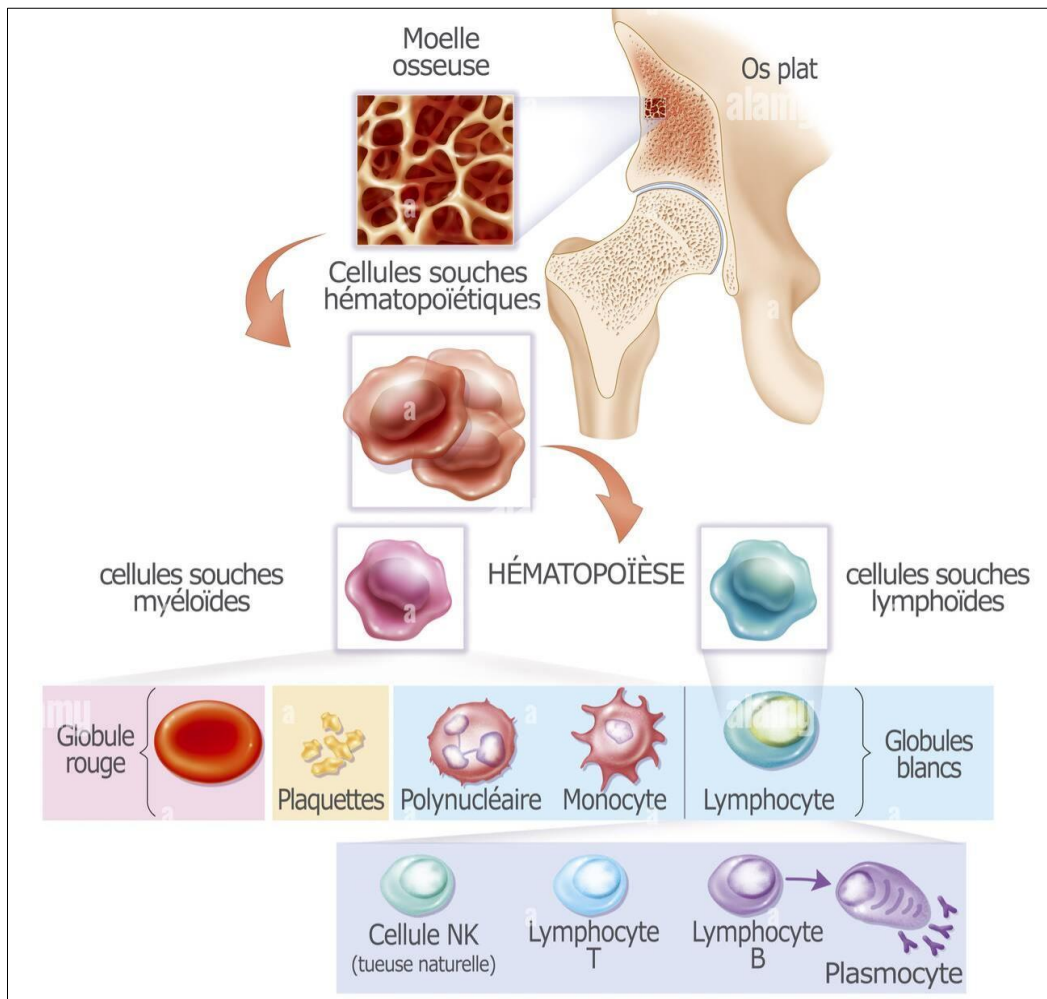


Figure 05 : L'hématopoïèse et la différenciation des lignées sanguines(JACOPIN / BSIP, 2020).

II. Le cancer

L'avancement de la recherche sur le cancer est étroitement lié au développement de la biologie. À chaque période historique, les anomalies de la cellule tumorale ont toujours été expliquées par les concepts de la discipline biologique la plus en prédominance à ce moment-là (Cairns J, 1978). Au XIX^e siècle, le cancer a été envisagé dans le contexte de la relation des cellules à l'intérieur de l'organisme comme un problème lié au développement. Au XX^e siècle, la découverte de l'ADN dans les années 1950 a conduit à la théorie de la mutation somatique, selon laquelle le cancer est une maladie cellulaire provoquée par les mutations de l'ADN. Enfin, le début du XXI^e siècle a apporté un changement de paradigme avec la renaissance de la biologie de l'écologie et du développement (éco-dévo), considérant que le problème s'apparente à un développement désordonné lié à des facteurs environnementaux (Sonnenschein C et Soto AM, 2011).

1-Définition

Le cancer est une pathologie multifactorielle qui se développe au fil du temps par l'accumulation de mutations et de modifications génétiques au sein d'une cellule. Ce processus entraîne une multiplication anormale de cellules, issues généralement d'une seule cellule défaillante, ayant perdu leurs mécanismes normaux de contrôle. Ces cellules malignes sont en mesure de se multiplier en continu, formant ainsi un tissu cancéreux appelé tumeur, qui envahit et détruit le tissu sain adjacent. Il convient de distinguer deux types de tumeurs :

Les tumeurs bénignes : masses anormales restant localisées et les tumeurs malignes : capables d'envahir les tissus adjacents et de se propager (métastaser) depuis leur localisation primitive vers des parties distantes de l'organisme (**Gale R P, 2024**).

Pour assurer leur croissance et leur dissémination, les cellules cancéreuses stimulent l'angiogenèse afin d'obtenir un apport suffisant en oxygène et en nutriments. L'ensemble des caractéristiques acquises par les cellules tumorales, notamment le maintien de signaux prolifératifs, l'échappement aux suppresseurs de croissance, la résistance à la mort cellulaire, l'immortalité répllicative, l'induction de l'angiogenèse, l'invasion tissulaire et la formation de métastases, ainsi que l'échappement à la surveillance immunitaire, l'instabilité génomique, l'inflammation favorisant la tumeur et la reprogrammation du métabolisme énergétique, constitue ce qui est communément appelé les « marqueurs du cancer » (hallmarks of cancer)(**Colobatiu L et al, 2021 ; Gale R P, 2024**).

2-Le processus de Cancérogénèse

Le cancer est une pathologie génétique complexe et hétérogène caractérisée par la transformation progressive de cellules normales en cellules malignes. Cette transformation résulte d'un processus séquentiel impliquant l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques au cours de plusieurs étapes distinctes :

2-1-L'initiation : Elle se caractérise par une lésion irréversible et transmissible de l'ADN, induite par l'exposition à un facteur carcinogène qu'il soit d'origine physique, chimique ou viral, cette mutation est transmise aux cellules filles lors des divisions cellulaires

2-2-La promotion : Elle résulte d'une exposition prolongée ou répétée à des facteurs favorisant la prolifération des cellules initiées. Cette phase conduit à l'expansion clonale des cellules pré-néoplasiques et favorise l'accumulation d'anomalies supplémentaires.

2-3-La progression : Il s'agit de la phase finale de la cancérogénèse, caractérisée par l'acquisition progressive de propriétés malignes telles qu'une prolifération incontrôlée, une

résistance aux mécanismes de mort cellulaire, une perte de différenciation, ainsi qu'une capacité d'invasion des tissus environnants et de dissémination à distance (métastases)(Cuezva JM et al, 2009 ; Niogret J, 2023).

3- Classification histogénétique des tumeurs malignes

Selon la nature du tissu d'origine, les tumeurs malignes sont classées en sept catégories principales :

- Tumeurs des structures épithéliales (Carcinomes) : Elles regroupent les carcinomes cutanés, ainsi que ceux des muqueuses malpighiennes, paramalpighiennes et glandulaires.
- Tumeurs de structure mésenchymateuse : Caractérisées par l'utilisation de la racine du tissu d'origine suivie du suffixe sarcome.
- Tumeurs des tissus hématopoïétiques : Elles comprennent : Les lymphomes (Hodgkinien et lymphome malin non hodgkinien – LMNH) et les syndromes lympho et myélo-prolifératifs.
- Tumeurs des tissus nerveux : Concernent les localisations au niveau du système nerveux central ou périphérique.
- Tumeurs mélaniques : Représentées par le mélanome.
- Tumeurs des tissus germinaux et embryonnaires : Tel que le rétinoblastome.
- Tumeurs à double composante : Présentant une association épithéliale et mésenchymateuse, dénommées carcinosarcomes(Mahdjoub A, 2020).

4-Les hémopathies malignes

Les hémopathies malignes regroupent un ensemble hétérogène de cancers issus des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse ou des cellules du système lymphoïde. Cette terminologie englobe diverses affections caractérisées par une prolifération anormale et incontrôlée des cellules sanguines ou de leurs précurseurs(Arnoux A, 2020). Ces pathologies peuvent résulter de la prolifération de cellules immunitaires matures ou immatures et présenter une évolution clinique lente ou rapide selon leur nature biologique. Leur classification repose sur plusieurs critères, notamment les caractéristiques cytologiques des cellules tumorales, leur degré de maturation, leur mode évolutif ainsi que le site initial de développement de la maladie(Fere M, 2018).

4-1-Les types des hémopathies malignes

On distingue plusieurs entités pathologiques au sein de ce groupe :

- Les leucémies : caractérisées par une prolifération dans le sang de cellules anormales en quantité excessive.
- Les syndromes myélodysplasiques : définis comme des affections de la moelle osseuse, responsables souvent d'une baisse des globules rouges, des plaquettes et d'anomalies des globules blancs.
- Les syndromes myéloprolifératifs : se manifestent par une prolifération excessive dans le sang de cellules sanguines.
- Les myélomes : correspondent à une prolifération maligne dans la moelle osseuse de plasmocytes qui produisent des immunoglobulines (ou gammaglobulines ou anticorps).
- Les lymphomes : représentent un cancer des cellules immunitaires pouvant toucher les ganglions, le système nerveux central, la moelle osseuse ou n'importe quel autre organe(AsaadS et Guillermin Y, 2018).

III. Leucémie

La leucémie est une affection maligne impliquant une prolifération clonale et une production excessive de leucocytes immatures ou anormaux au niveau de la cellule-souche hématopoïétique pluripotente ou d'un progéniteur. Cette transformation maligne repose sur une expansion clonale, une différenciation aberrante et une diminution de l'apoptose, conduisant ainsi au remplacement des éléments sanguins normaux par des cellules malignes (Emadi A et Law JY, 2023).

Sur le plan clinique, cette pathologie se manifeste par une défaillance médullaire responsable d'une cytopénie centrale. Par ailleurs, l'infiltration des cellules leucémiques en extramédullaire peut engendrer des adénopathies généralement indolores, une hépatosplénomégalie ou toucher d'autres organes tels que l'os, la peau, l'œil, le système nerveux central et le rein (Saadaoui S et al, 2023).

À titre épidémiologique, il est estimé qu'en 2026 aux États-Unis, 67 790 nouveaux cas de leucémie seront diagnostiqués et 23 910 décès seront enregistrés. La leucémie est définie comme un cancer de la moelle osseuse et du sang, dont la classification globale repose sur le type cellulaire et la vitesse de croissance de la maladie (American Cancer Society, 2026).

1-Les différentes classes de leucémie

Les leucémies sont classées en fonction de la rapidité de leur évolution et de la lignée cellulaire affectée. On distingue ainsi deux catégories principales, chacune se subdivise selon la nature des cellules concernées (myéloïdes ou lymphoïdes)

1-1-Les leucémies aiguës

La Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) : Cancer à croissance rapide des cellules myéloïdes (précurseurs des hématies, plaquettes et granulocytes) **(Cancer Research Institute, 2026)**.

La Leucémie Lymphoblastique Aiguë (LLA) : Proliférations clonales malignes entraînant l'accumulation de cellules lymphoïdes immatures dans la moelle, le sang et d'autres organes. Ces cellules sont bloquées au stade lymphoblastique **(Raidelet L, 2011)**.

1-2-Les leucémies chroniques

La Leucémie Myéloïde Chronique (LMC) : Affecte les cellules de la lignée myéloïde et se caractérise par une évolution initialement lente. Elle se manifeste par une hyperleucocytose à l'analyse sanguine, tandis que le taux de blastes médullaires (inférieur à 10 %) permet de définir le stade de la pathologie **(American Association for Cancer Research, 2026)**.

La Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) : Touche les cellules lymphoïdes et présente généralement une progression lente. Elle se traduit biologiquement par une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang **(American Association for Cancer Research, 2026)**.

IV. La Leucémie Myéloïde Aiguë

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une hémopathie maligne hétérogène caractérisée par la prolifération clonale anarchique de cellules progénitrices myéloïdes anormales dans la moelle osseuse. Les cellules leucémiques immatures s'accumulent dans la moelle osseuse et le sang, finissant par infiltrer d'autres organes et perturbant ainsi la production de cellules sanguines normales. En l'absence de traitement, la maladie progresse et s'accompagne de faiblesse, d'infections, d'hémorragies et de nombreuses autres complications. On distingue la LMA de novo et la LMA secondaire, cette dernière étant soit la conséquence de la progression d'autres maladies, soit une complication d'un traitement par radiothérapie ou agents cytotoxiques (LMA induite par la thérapie) **(Marrero RJ et Lamba JK, 2023)**.

1-Classification de la leucémie myéloïde aiguë

1-1-Classification franco-américano-britannique (FAB)

Développée dans les années 1970 par le groupe Franco-Américano-Britannique (FAB), cette classification repose principalement sur les caractéristiques morphologiques et cytochimiques des cellules leucémiques. Elle subdivise les LMA en huit sous-types, allant de M0 à M7, selon le degré de différenciation cellulaire et la lignée myéloïde concernée (où le « M » désigne le lignage Myéloïde) (**Mandal A, 2023**) :

- M0 à M2 : Leucémie myéloblastique aiguë (indifférenciée, maturation minimale, avec maturation).
- M3 : Leucémie promyélocytaire aiguë.
- M4 et M4eos : Leucémie myélomonocytaire aiguë (avec éosinophilie).
- M5 : Leucémie monocytaire aiguë.
- M6 : Leucémie érythroïde aiguë.
- M7 : Leucémie aiguë mégacaryocytaire (**Seiter K, 2025**).

Les sous-types M0 à M5 dérivent des précurseurs leucocytaires, tandis que les sous-types M6 et M7 proviennent respectivement des lignées érythroïde et mégacaryocytaire (**Mandal A, 2023**).

1-2-Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

La classification de l'OMS repose sur des critères morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques, moléculaires et cliniques. Elle englobe les néoplasies issues des lignées granulocytaires, monocytaires, érythroïdes, mégacaryocytaires et mastocytaires. L'évaluation du pourcentage de blastes distingue les pathologies : un taux supérieur à 20 % dans le sang ou la moelle osseuse définit le diagnostic de LMA (**Fey MF et al, 2013**).

La révision de la classification de l'OMS publiée en 2016 intègre les avancées récentes dans les domaines clinique, pronostique, morphologique, immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire (**Arber DA et al, 2016**). Elle distingue plusieurs grandes catégories de leucémies myéloïdes aiguës, notamment les LMA avec anomalies génétiques récurrentes, caractérisées par des translocations, des inversions ou des mutations spécifiques telles que celles des gènes NPM1, CEBPA et RUNX1. Cette classification comprend également les LMA associées à des anomalies liées à la myélodysplasie, les néoplasies myéloïdes secondaires à un traitement, ainsi que les LMA non spécifiées autrement. Cette dernière catégorie regroupe les différents sous-types morphologiques allant de la LMA à différenciation minimale à la leucémie aiguë

mégacaryoblastique. Enfin, la classification inclut le sarcome myéloïde et les proliférations myéloïdes associées au syndrome de Down(**Kansal R, 2020**).

La 5^e édition de la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), publiée en 2022, ainsi que la Classification Internationale Consensuelle (CIC), ont introduit de nouvelles approches pour la classification des leucémies myéloïdes aiguës. Ces systèmes accordent une place prépondérante aux anomalies cytogénétiques et moléculaires récurrentes dans la définition des différentes entités de LMA. En l'absence de telles anomalies, la classification repose principalement sur le degré de différenciation des cellules blastiques. Par ailleurs, le Réseau Européen de Leucémie (EuropeanLeukemiaNet, ELN) a actualisé en 2022 ses recommandations relatives au diagnostic, à la stratification pronostique et à la prise en charge thérapeutique de la LMA, afin d'intégrer les avancées récentes en cytogénétique et en biologie moléculaire(**Appelbaum FR, 2023 ; Boussaroque A et Bouvier A, 2023**).

2-Épidémiologie de la LMA

À l'échelle mondiale, la prévalence de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) a connu une croissance soutenue au cours des dernières décennies, passant de 79 372 cas en 1990 à 144 645 cas en 2021. Cette augmentation touche les deux sexes mais reste plus élevée chez les hommes, ce qui se traduit par un sexe-ratio en faveur des hommes, notamment chez les personnes âgées(**Zhou Y et al, 2024**). À titre d'exemple, selon les données du programme américain du Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) de 2026, l'âge médian au diagnostic est de 70 ans, tandis que l'âge médian au décès est estimé à 74 ans.

Selon les données épidémiologiques mondiales de 2019, LMA présente une morbi-mortalité élevée, particulièrement chez la population gériatrique âgée de 60 à 89 ans. Durant cette période, l'incidence de la maladie a atteint 61 559 nouveaux cas à l'échelle globale. Cette hémopathie se distingue par sa sévérité, ayant entraîné 53 620 décès, ce qui représente une lourde charge de morbidité globale estimée à 990 656 années de vie corrigées de l'incapacité (AVCI) (**Chen P et al, 2024**).

Par ailleurs, la leucémie myéloïde aiguë (LMA) est le type de leucémie le plus fréquent chez l'adulte, bien qu'elle soit observée à tout âge (**Emadi A et Law JY, 2023**).

En Algérie, selon une étude nationale rétrospective menée sur 1 426 cas adultes au sein de 15 centres hospitaliers universitaires algériens, la leucémie myéloïde aiguë (LMA) présente une incidence annuelle de 0,91 pour 100 000 habitants. Cette pathologie se caractérise en Algérie par un âge médian au diagnostic relativement jeune de 45 ans (allant de

16 à 82 ans) et une légère prédominance masculine avec un ratio H/F de 1,16. Sur le plan géographique, le diagnostic est principalement concentré dans la région Centre (47 %), suivie de l'Est (33 %) et de l'Ouest (20 %). Enfin, l'analyse morphologique selon la classification FAB révèle que le sous-type M2 est le plus fréquent, suivi des sous-types M4 et M5, témoignant d'une augmentation continue du taux de diagnostic au cours des dernières années **(Bekadja MA et al, 2011)**.

3- Physiopathologie

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est due à des altérations génétiques acquises qui métamorphosent une cellule souche ou progénitrice hématopoïétique en une cellule maligne. Cela provoque une multiplication clonale non régulée, un obstacle à la différenciation et une insensibilité à l'apoptose, menant à l'envahissement de la moelle osseuse. Ces mécanismes essentiels impliquent des aberrations génétiques, telles que les mutations (par exemple : FLT3, NPM1) ou les anomalies cytogénétiques (t(8 ;21), t(15 ;17)), qui stimulent des voies de signalisation oncogènes qui encouragent la survie et la prolifération des blastes myéloïdes immatures. Ces blastes substituent progressivement la moelle osseuse normale, entravant la production de globules rouges, de leucocytes matures et de plaquettes **(Manuel MSD,2023)**.

4-Étiologies et facteurs de risque

Bien que l'étiologie de la leucémie myéloïde aiguë demeure indéterminée dans plus de 90 % des cas, plusieurs facteurs favorisants ont été identifiés.

Les radiations ionisantes, le benzène et certaines chimiothérapies, notamment les agents alkylants, les inhibiteurs de la topoisomérase de type II, les poisons du fuseau ou les anthracyclines, sont reconnus comme des agents favorisant la survenue de LMA dans les 5 à 10 ans suivant l'exposition .Il existe également des prédispositions familiales associées à la survenue de LMA, telles que les mutations germinales isolées (DEAD/H-box helicase gene (DDX41) ou TP53 dans le syndrome de Li-Fraumeni) ou celles associées à des anomalies plaquettaires ou d'organes impliquant les gènes RUNX1, ANKRD26, ETV6 ou GATA2. Enfin, une partie des LMA peut être secondaire à l'évolution d'une hématopoïèse clonale (CHIP) ou d'une hémopathie préexistante, à l'instar d'un syndrome myélodysplasique (SMD), d'un syndrome myéloprolifératif (SMP) ou d'une aplasie médullaire idiopathique **(Mahrez WM, 2024)**.

5-Manifestation clinique et signes

L'altération de l'état général chez un patient atteint de LMA est consécutive à la production insuffisante de cellules médullaires normales. Cette pathologie se manifeste par une fatigabilité accrue et une dyspnée lors des activités physiques habituelles.

Une personne atteinte de LMA peut également présenter les symptômes suivants :

Le syndrome d'insuffisance médullaire

- Syndrome anémique et hémorragique : caractérisés par un teint pâle, une asthénie, une dyspnée d'effort, et des signes hémorragiques mineurs liés à la thrombocytopénie pouvant devenir graves.
- Syndrome infectieux : lié à la neutropénie, il favorise des infections fréquentes et une fièvre persistante qui s'accroît particulièrement pendant le traitement.

Signes d'infiltration et localisations extramédullaires

- Infiltration d'organes et signes généraux : se traduisent par une hypertrophie gingivale, une hépatosplénomégalie, des douleurs osseuses et articulaires, ainsi qu'une perte d'appétit et un amaigrissement.
- Sarcome myéloïde (Chlorome) : forme rare caractérisée par une masse de cellules leucémiques extramédullaire, qui équivaut au diagnostic de LMA et nécessite une approche thérapeutique systémique (SLLC,2015).

6-Diagnostic Biologique

L'établissement du diagnostic de la LMA est une démarche multidisciplinaire qui repose sur la confrontation de plusieurs examens cliniques et analyses biologiques complémentaires.

Hémogramme : Il est systématiquement anormal, traduisant une insuffisance médullaire qui se manifeste par une anémie arégénérative normocytaire normochrome, une thrombopénie et une neutropénie sévère. La leucocytose reste très variable, oscillant entre la leucopénie et l'hyperleucocytose avec une blastose circulante (Martirosyan K, 2025).

Myélogramme et Cytochimique :L'examen microscopique des blastes oriente le diagnostic par la présence de granulations, associées ou non à des corps d'Auer (bâtonnets ou en fagots) ou un cytoplasme abondant. La cytochimie met en évidence la myéloperoxydase (MPO) par une coloration marron-vert(MedG, 2022).

Immunophénotypage : Basée sur la cytométrie en flux, cet examen caractérise les marqueurs cellulaires (CD13, CD33, CD117, MPO) exprimés par les blastes. Il permet ainsi de confirmer formellement le caractère myéloïde de la prolifération leucémique (**Lo Presti C, 2019**).

Cytogénétique : cette analyse identifie des anomalies numériques ou structurales (translocations, inversions, délétions) de chromosomes. La détection d'aberrations spécifiques comme t(8 ;21), inv(16) ou t(15 ;17) est caractéristique, permettant d'affirmer le diagnostic de LMA (**Mérinos A et al, 2018**).

Analyse Moléculaire : essentielle face aux limites de la cytogénétique, elle détecte les anomalies mineures (mutations des gènes FLT3, NPM1, RUNX1, CEBPA) chez les patients sans anomalies chromosomiques. Ces altérations moléculaires sont capitales pour le pronostic de la LMA (**Mérinos A et al, 2018**).

7-Traitement de LMA

La stratégie thérapeutique de la LMA repose sur plusieurs étapes clés :

Traitement d'induction : C'est le traitement de référence visant à obtenir une rémission complète (blastes < 5 %). Le protocole standard est le 7+3 (Cytarabine et Anthracycline).

Thérapie de consolidation : Elle est nécessaire pour éliminer la maladie résiduelle et réduire le risque de rechute, utilisant notamment la chimiothérapie à haute dose de Cytarabine (HiDAC).

Thérapies ciblées : Le choix du protocole intègre désormais des agents ciblant des mutations spécifiques, tels que les inhibiteurs de FLT3 (Quizartinib, Gilteritinib) ou de IDH1/IDH2.

Grefe de moelle : La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogéniques (GCSHa) demeure le seul traitement curatif pour les patients à risque intermédiaire ou élevé selon les critères ELN 2022.

Cas particulier (LAP) : En cas de suspicion de leucémie aiguë promyélocytaire, le traitement par l'acide rétinoïque tout-trans (ATRA) doit être instauré précocement (**Vakiti A et al, 2024**).

V. Le récepteur IL-23R

L'interleukine-23 (IL-23) est un hétérodimère appartenant à la famille de l'IL, elle est composée d'une sous-unité α (p19 de 19 kDa) liée par un pont disulfure à une sous-unité β (p40 de 40 kDa) (**figure06**). La formation d'une IL-23 biologiquement active nécessite la co-expression de ces deux sous-unités au sein de la même cellule, principalement les cellules présentatrices d'antigènes situées dans les tissus périphériques (**TangC et al, 2011**).

Sur le plan fonctionnel, l'IL-23 joue un rôle clé dans l'immunité adaptative car sa production est stimulée par les lipopolysaccharides et par l'activation des récepteurs Toll (TLR) de l'immunité innée, elle induit ainsi la polarisation (de concert avec l'IL-6 et le TGF β) des lymphocytes T CD4 naïfs en Th17, favorisant ainsi la production d'IL-17 (Wendling D, 2013).

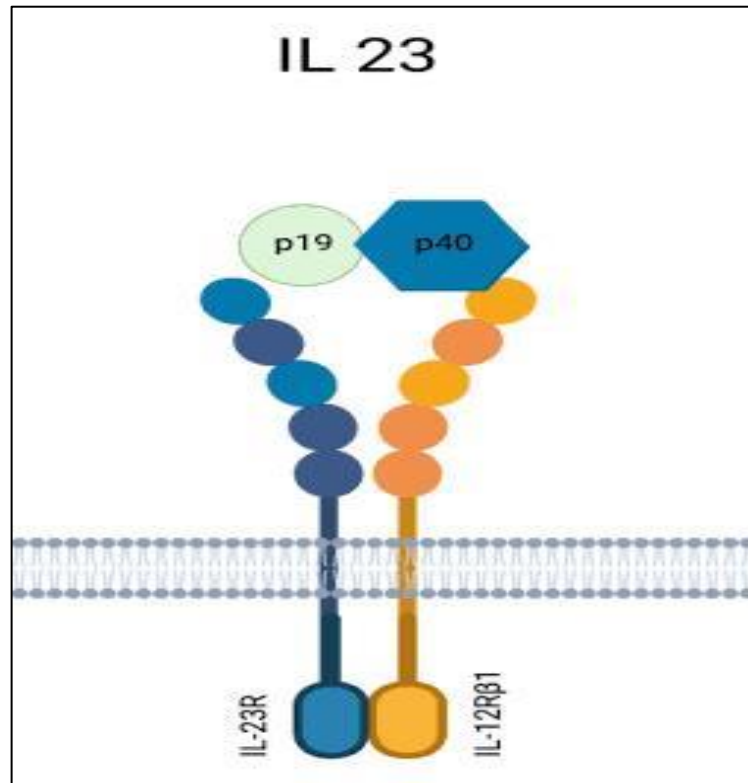


Figure06 : l'interleukine-23 et son récepteur IL-23R (Korta A et al, 2023).

IL-23 : Interleukine 23 (Cytokine). **IL-23R** : Récepteur de l'interleukine 23.

IL-12R β 1 : Récepteur de l'interleukine 12 bêta 1.

P19 : Sous-unité protéique spécifique à l'IL-23. **P40** : Sous-unité protéique commune (partagée avec l'IL-12).

Le récepteur de l'interleukine-23 (IL-23R) est un récepteur de cytokine de type I, il s'agit d'une protéine hétérodimérique transmembranaire composée de deux sous-unités : IL-12R β 1 et IL-23R. La sous-unité IL-12R β 1 est présente à la fois dans le récepteur de l'IL-12 et dans celui de l'IL-23, tandis que la sous-unité IL-23R se lie spécifiquement à la fraction p19 de l'IL-23 (**figure 06**) (Audia S et al, 2025 ; Ploutarchos P et al, 2025).

L'interaction de l'IL-23 à l'IL-23R active la Janus-kinase-2 (JAK2), entraînant ainsi l'autophosphorylation de JAK2 et la phosphorylation de la tyrosine du récepteur, une fois activés, les homodimères de STAT3 se transloquent dans le noyau, où ils se lient à l'ADN

dans la région promotrice du gène cible, tel que le gène IL-17, induisant ainsi la transcription de cytokines et de protéines anti-apoptotiques (notamment l'IL-17 et l'IL-22)(figure 07) (Parham C et al, 2002).

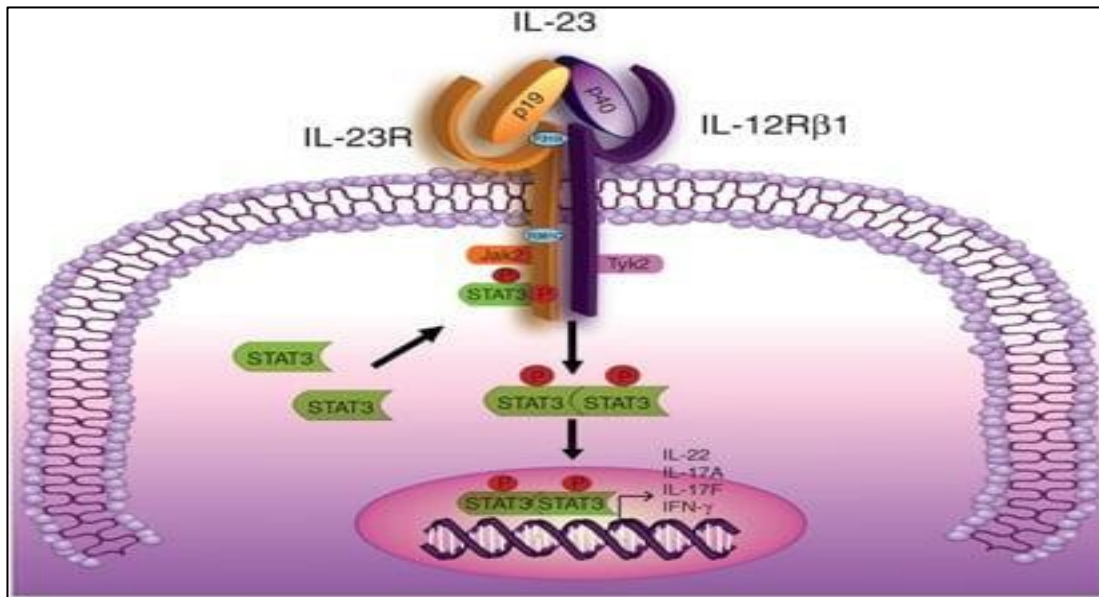


Figure 07 : La Voie de signalisation de l'IL-23 (Di Cesare A et al, 2009).

IL-23 : Interleukine 23 (Cytokine). **IL-23R :** Récepteur de l'interleukine 23.

IL-12Rβ1 : Récepteur de l'interleukine 12 bêta 1.

P19 : Sous-unité protéique spécifique à l'IL-23. **P40 :** Sous-unité protéique commune (partagée avec l'IL-12).

Jak2 : Janus kinase 2. **Tyk2 :** Tyrosine kinase 2. **STAT3 :** Facteur de transcription.

IL-17A : Interleukine 17A. **IL-17F :** Interleukine 17F. **IL-22 :** Interleukine 22. **IFN-γ :** Interféron gamma.

Dans le microenvironnement tumoral, la voie de signalisation de l'IL-23R au sein des lymphocytes T régulateurs (Tregs) pourrait promouvoir leur fonction immunosuppressive. Ce mécanisme facilite ainsi l'échappement des cellules cancéreuses au système immunitaire.

Par ailleurs, il est intéressant de noter qu'un lien possible a été suggéré entre les lymphocytes Th17 et les Tregs, car ces deux types cellulaires peuvent stimuler la prolifération des cellules tumorales. En conséquence, ces résultats indiquent que l'IL-23R pourrait jouer un rôle important dans le développement et la progression du cancer (Yao J et al, 2014).

1-Le gène de récepteur de l'interleukine-23 :

Le gène IL23R est localisé sur le chromosome 1 (1p31) (figure08) et il est directement adjacent au gène IL12RB2. Ce gène code pour l'une des sous-unités du récepteur de l'interleukine-23 (IL-23), s'étend sur environ 92 kb et se compose de 11 exons.

L'expression de ce gène peut donner lieu à plusieurs isoformes via un mécanisme d'épissage alternatif. Ce processus peut entraîner des terminaisons prématurées ou des décalages de cadre de lecture, générant ainsi des récepteurs dépourvus de composants de signalisation ou des ectodomains isolés capables d'agir comme des récepteurs leurres. Certaines de ces isoformes sont exprimées préférentiellement dans les cellules de carcinome pulmonaire (**MezghicheI et al,2023 ;Sayed MI et al,2018**).

La région promotrice du gène IL-23R présente, quant à elle une distribution de nombreux polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP). Une multitude d'études ont démontré une forte association entre ces variations génétiques et la progression et l'issue de plusieurs troubles auto-immuns, tels que la spondylarthrite ankylosante, la maladie de Crohn et la polyarthrite rhumatoïde (**RezaeiA et al,2020**).

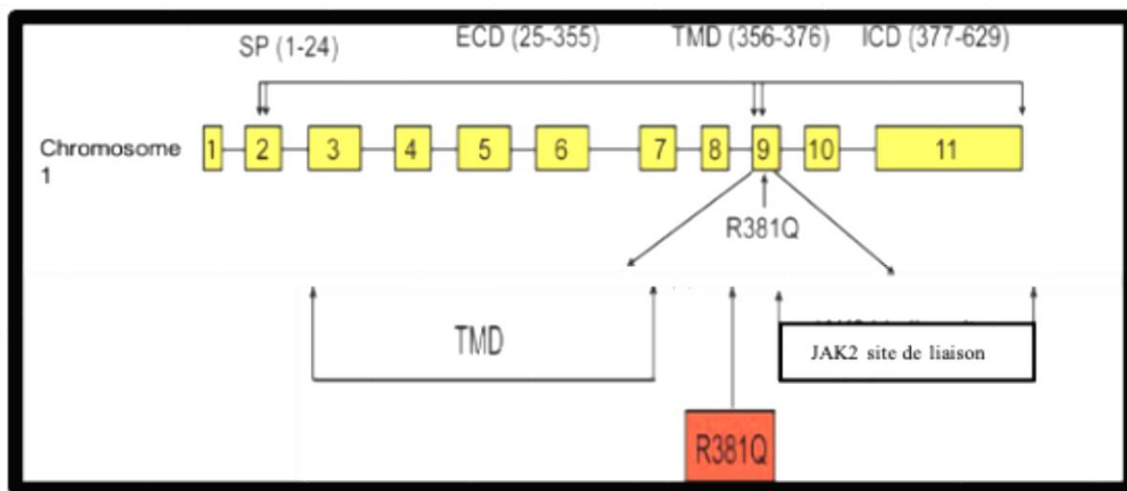


Figure 08 : Présente la carte du gène IL23R. Alignement de la séquence protéines IL23R ainsi la localisation du polymorphisme R381Q d'après (**PidashevaS et al, 2011**).

SP : domaine extracellulaire. **ECD :** domaine extracellulaire. **TMD :** domaine transmembranaire. **ICD :** domaine intracellulaire.

2-Le polymorphisme rs11209026 (R381Q)

Les polymorphismes nucléotidiques simples (SNP) sont des altérations d'un seul nucléotide (A, T, C ou G). Cette variation se produit à une position spécifique du génome et présente une fréquence allélique supérieure ou égale à 1 %. Si le SNP est fréquent dans la population générale, on parle d'allèle majeur. À l'inverse, si sa fréquence est faible, on parle d'allèle mineur.

Les SNP sont identifiés par le séquençage de la même région génomique dans plusieurs populations. Ils peuvent se situer dans les séquences codantes, non codantes ou dans les régions intergéniques.

Les SNPs dans les régions non codantes ou intergéniques peuvent influencer l'activité du promoteur (expression génique), la conformation et la stabilité de l'ARN messager (ARNm), ainsi que la localisation subcellulaire des protéines, ils peuvent également affecter : L'épissage, la liaison des facteurs de transcription ou l'expression du gène (**Shastry BS, 2009 ; Sukhumsirichart W, 2018**).

Le gène IL23R présente plusieurs polymorphismes, notamment rs2201841, rs11209026, rs7530511, rs11465804 et rs1343152 (**figure 08**). Parmi ces variants, le rs11209026 constitue le SNP fonctionnel faisant l'objet de notre étude. Ce polymorphisme consiste en une substitution d'une guanine (G) par une adénine (A) au niveau de l'ADN, ce qui entraîne le remplacement de l'acide aminé arginine (R) par glutamine (Q) à la position 381 (R381Q) au sein du domaine cytoplasmique du récepteur IL-23R (**Filiz B et al, 2019 ; Di Meglio P et al, 2011**).

Le variant R381Q semble conférer une protection contre le développement de diverses pathologies, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique), la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis, la thyroïdite, les fausses couches spontanées à répétition ainsi que l'asthme, suggérant qu'une altération de la voie de signalisation de l'IL-23 intervient dans la physiopathologie de ces pathologies (**Abdollahi E et al, 2016 ; Pidasheva S et al, 2011**).

Selon l'étude de Sarin R et al, le variant R381Q du récepteur IL23R induit des altérations fonctionnelles sélectives au niveau des lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺, conférant ainsi une protection contre l'auto-immunité (**Sarin R et al, 2011**). Par ailleurs, Duong N et ses collaborateurs ont identifié une nouvelle fonction de l'IL-23R intracellulaire, montrant qu'il est indispensable à la viabilité des cellules de LMA via la régulation du centrosome et du fuseau mitotique. En effet, l'IL-23R intracellulaire interagit directement avec les protéines structurales du centrosome, favorisant ainsi la polymérisation correcte des microtubules et la stabilité des pôles du fuseau durant la métaphase. Ce mécanisme permet une ségrégation fidèle des chromosomes lors de la mitose, évitant les catastrophes mitotiques et l'activation de l'apoptose, ce qui assure la survie et la prolifération continue des blastes (**Duong N et al, 2023**).

Objectif

La Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) est une hémopathie maligne caractérisée par une prolifération incontrôlée et un blocage de différenciation des progéniteurs myéloïdes immatures (blastes) dans la moelle osseuse, dont l'apparition est fortement influencée par des facteurs de susceptibilité génétique.

Dans ce contexte, notre travail se fixe pour objectif principal d'évaluer l'association potentielle entre le polymorphisme génétique rs11209026 (R381Q) du gène IL23R et le risque de développement de la LMA au sein d'un échantillon de la population de l'Ouest Algérien.

Pour répondre à cette problématique, notre démarche vise à analyser différents modèles génétiques afin d'apprécier l'influence de ce variant sur la susceptibilité à la LMA. Enfin, une approche bio-informatique est mise en œuvre pour étudier les conséquences structurales et fonctionnelles de la substitution Arg381Gln (R381Q) sur le récepteur IL-23R et mieux comprendre son implication potentielle dans les mécanismes moléculaires associés à la pathogenèse de la LMA.

Matériel

et

Méthodes

Matériel

1-Population d'étude

La présente étude repose sur une approche descriptive et analytique de type cas-témoins. Elle a été réalisée sur distinctes :

Groupes des patients (cas)

Ce groupe comprend 43 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), recrutés au niveau de l'Établissement Hospitalier Universitaire (EHU) d'Oran.

Groupe des témoins

Ce groupe est constitué de 42 individus sains, recrutés au sein du centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Oran. Les témoins ne présentaient aucun antécédent connu de pathologie hématologique ou de maladie maligne au moment de leur inclusion dans l'étude.

L'ensemble des échantillons biologiques analysés dans cette étude a été obtenu à partir de prélèvements sanguins, représentant 100 % des échantillons collectés.

2-Les appareils utilisés :

NanoDrop

Le NanoDrop est un spectrophotomètre à microvolume conçu pour mesurer l'ADN, l'ARN et les protéines à partir de très faibles volumes d'échantillons (1 à 2 µL). Grâce à sa technologie sans cuvette, il simplifie les analyses tout en garantissant précision et rapidité. Sa plage spectrale UV-Visible (190–850 nm) couvre la majorité des besoins en biologie moléculaire. Compact et intuitif, il fournit des résultats en quelques secondes. C'est un outil incontournable en génomique, transcriptomique et protéomique.

Vortex

L'agitateur Vortex est utilisé pour mélanger rapidement et efficacement les solutions dans les tubes, assurant ainsi une homogénéisation de l'échantillon après l'étape de dilution.

Centrifugeuse

C'est un outils de laboratoire omniprésent qui utilisent la force centrifuge pour séparer les particules et les molécules d'un échantillon liquide selon leur densité. Dans notre protocole, elle est utilisée principalement pour l'homogénéisation des mélanges et la précipitation des composants.

PCR en temps réel

Le thermocycleur de PCR en temps réel constitue un système permettant l'amplification efficace d'acides nucléiques (ADN ou ARN) in vitro, tout en offrant la possibilité de suivre et de quantifier la réaction instantanément.

3-Matériel biologiques

- ADN génomique : Les échantillons d'ADN extraits à partir du sang

4-Réactifs et produits chimiques

- Master Mix
- Assay spécifique du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R(couple d'amorces et sondes TaqMan)
- Eau pour préparation injectable (EPPI)

Méthodes

1-Dosage des ADNs

Les extractions de l'ADN génomique des sujets d'étude (patients et témoins) à partir du sang total ont été réalisées préalablement au sein par l'équipe 2 du laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire de l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran (LGMC-USTOMB). Ces extraits ont été conservés à une température de -20°C pour une utilisation ultérieure dans le cadre de ce présent travail.

Avant d'entamer la PCR en temps réel, le dosage de l'ADN est une étape cruciale pour garantir l'utilisation d'une concentration optimale et identique dans chaque tube. Cette analyse permet également de s'assurer de la pureté du matériel génétique obtenu. Cette opération a été effectuée à l'aide d'un spectrophotomètre NanoDrop.

La mesure est réalisée en déposant 2 µL de chaque échantillon sur le socle de lecture. L'appareil détermine la concentration (en ng/µL) par absorbance à 260 nm, tandis que le rapport A260/A280 est utilisé pour valider la qualité de l'extraction (une valeur proche de 1,8 étant l'indice d'un ADN pur).

Pour les échantillons dont la concentration est supérieure à 25-30 ng/µL, une étape de normalisation par dilution a été menée. Le calcul du volume nécessaire repose sur l'équation : $C1.V1 = C2.V2$

C1 : Concentration initiale de l'ADN (ng/µL).

V1 : Volume d'ADN à prélever (μL).

C2 : Concentration finale visée (25-30 ng/ μL).

V2 : Volume final de la préparation (100 μL).

L'ajustement du volume a été complété par de l'eau pour préparation injectable (EPPI) pour atteindre un volume total de 100 μL . Afin de faciliter une solubilisation complète de l'ADN, les micro-tubes ont été incubés au bain-marie. Par la suite, les solutions ont été homogénéisées au Vortex puis soumises à une brève centrifugation pour concentrer le mélange au fond du tube avant de débiter la manipulation de PCR en temps réel.

2-Génotypage par PCR en temps réel

2-1-Principe de PCR en temps réel

La PCR en temps réel se distingue par l'ajout d'une sonde TaqMan spécifique aux deux amorces conventionnelles. Cette sonde est un oligonucléotide marqué par un fluorochrome émetteur (Reporter) en 5' et un inhibiteur (Quencher) en 3'.

En l'absence d'amplification, la proximité du quencher inhibe la fluorescence du reporter. Cependant, lors de la phase d'élongation, l'activité 5'-3' exonucléase de l'ADN polymérase hydrolyse la sonde fixée à sa cible. Ce mécanisme libère le reporter, dont le signal fluorescent est alors mesuré à la fin de chaque cycle après excitation laser(**figure 09**).

L'intensité lumineuse enregistrée permet de définir le Ct (Cycle Threshold), correspondant au cycle où le signal émerge du bruit de fond. Cette valeur est inversement proportionnelle au logarithme de la quantité initiale de copies d'ADN dans l'échantillon : plus la cible est abondante, plus le Ct est faible (**Alary R et al, 2002**).

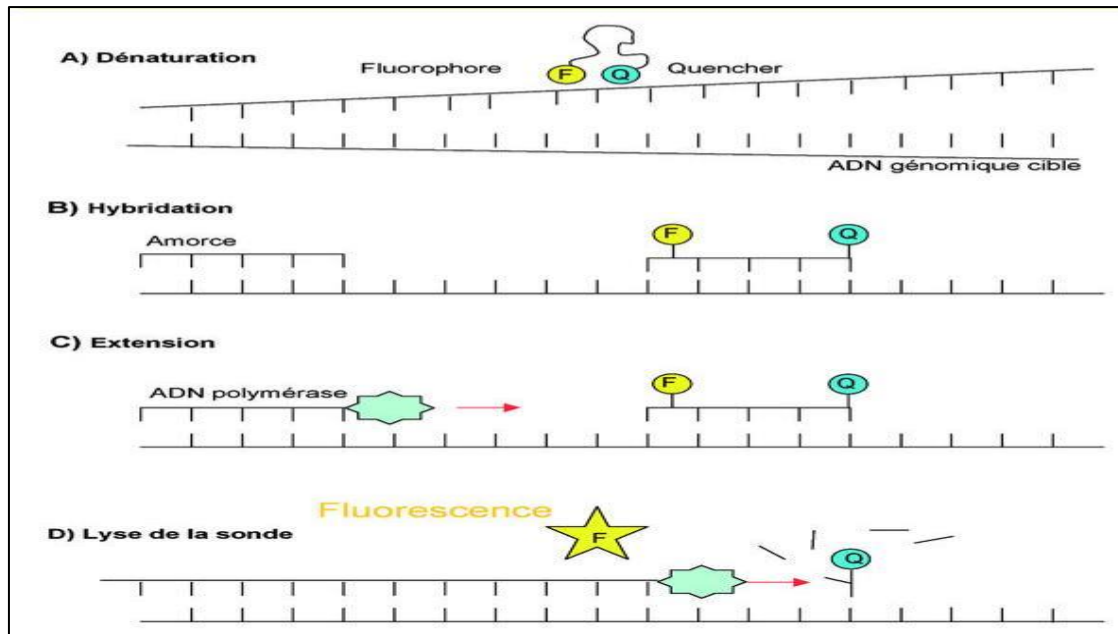


Figure 09: Principe de l'amplification par PCR en temps réel utilisant une sonde TaqMan (Jaton K et Greub G, 2007).

2-2-Procédure expérimental de PCR en temps réel

Après l'étape de normalisation des extraits d'ADN, la phase de génotypage a été réalisée par la technique de PCR en temps réel. Cette méthode permet de détecter le polymorphisme ciblé grâce à l'utilisation de sondes spécifiques (TaqMan).

Préparation du mélange réactionnel :

Le mélange de réaction a été préparé en respectant les proportions nécessaires pour chaque échantillon. Un Master Mix commun a été initialement préparé, comprenant les constituants suivants :

Le Master Mix : contenant la Taq polymérase, les dNTPs et le tampon réactionnel

L'Assay spécifique : un mélange d'amorces et de sondes fluorescentes.

L'eau (EPPI) : pour ajuster le volume final de la réaction.

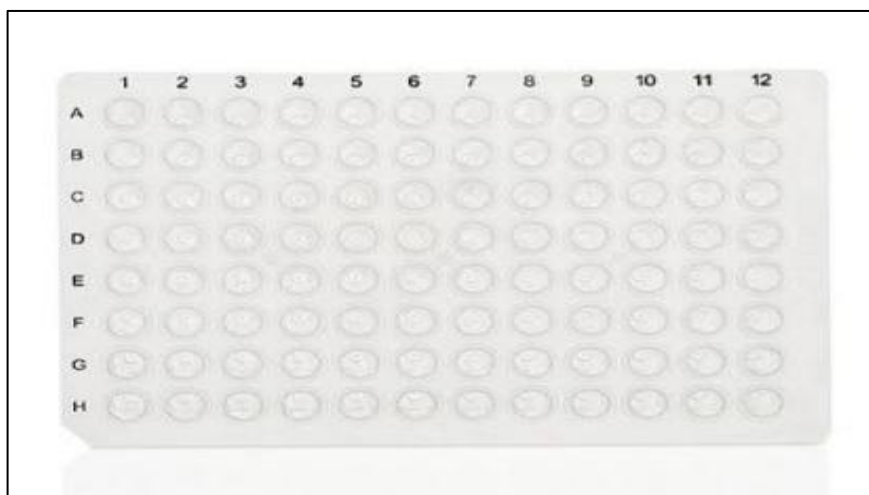
Ce mélange a été réparti dans chaque puits de la plaque de microtitration, à l'exception de l'ADN génomique (matrice) qui a été ajouté séparément à chaque puits afin de finaliser le volume réactionnel.

Tableau 01 : Préparation du mélange réactionnel de PCR en temps réel pour un puits.

Produits	Concentration finale
Master mix(2X)	1X
Assay(2X)	0.25X
H2O	/
ADN	(25-30 ng/ μ L)

Pour la préparation du mélange réactionnel des 43 échantillons, un mix commun a été élaboré. Les volumes unitaires de chaque composant (**Tableau 02**) ont été multipliés par le nombre total de réactions (à l'exception de l'ADN matrice).

Un volume de 19 μ L de ce mélange a été distribué de manière homogène dans chaque puits de la plaque (**figure 10**). Ensuite, 1 μ L d'ADN matrice de chaque patient a été ajouté individuellement dans le puits correspondant, portant le volume final de la réaction à 20 μ L par puits.

**Figure 10:** La plaque microtitration pour la PCR en temps réel.

Une fois la distribution des échantillons terminée, la plaque a été scellée hermétiquement à l'aide d'un film optique. Cette étape est cruciale pour prévenir l'évaporation du mélange réactionnel et garantir la perméabilité du signal de fluorescence sans interférences extérieures. Enfin, la plaque a été placée dans l'automate de PCR en temps réel (qTOWER) pour débiter

le cycle d'amplification selon un programme thermique spécifique, comprenant les étapes de dénaturation, d'hybridation et d'élongation (**Tableau 03**).

Tableau 02 : Programme de génotypage par PCR en temps réel (qTOWER)

	Température (°C)	Temps (s)	Goto	Loop
Dénaturation	60	30		
Dénaturation	95	10		
Hybridation	95	15		
Élongation	60	90	2	49 cycles
Élongation finale	60	03		

3-Analyse statistique

3-1-Equilibre Hardy-Weinberg

Le principe de loi Hardy-Weinberg (équilibre de Hardy-Weinberg) est une théorie fondamentale de la génétique des populations. Il postule l'existence d'un équilibre des fréquences alléliques et génotypiques au sein d'une population idéale d'une génération à l'autre. En d'autres termes, ces fréquences demeurent constantes et stables à travers les successions générationnelles.

Le test Chi-2 (χ^2) permet de mesurer l'écart entre les fréquences génotypiques observées et les fréquences attendues sous l'hypothèse de l'équilibre.

La valeur p (p-value) représente la probabilité d'obtenir un résultat au moins aussi extrême que celui observé, sous l'hypothèse nulle d'un équilibre de Hardy-Weinberg. En sciences biologiques, elle constitue l'outil de décision statistique majeur : lorsque cette valeur est supérieure au seuil de signification de 0.05, l'écart est considéré comme non significatif (dû au hasard) et ce qui confirme que la population est à l'équilibre. La valeur p est inférieure au seuil de signification de 0.05, l'écart est considéré comme significatif et la population est considérée en déséquilibre.

3-2-Étude d'association

L'étude de l'association entre un facteur d'exposition (génétique ou environnemental) et une pathologie est une étape fondamentale dans la recherche étiologique. Pour identifier un facteur de risque ou de protection, mettre en évidence une association statistique entre ce facteur et la maladie en utilisant des tests de signification appropriés (tels que le test du Chi-2) Dans le cadre de notre étude, le facteur d'exposition correspond au polymorphisme rs11209026 du gène IL23R, et la maladie étudiée est la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA), L'existence de cette association est confirmée par la valeur p issue du test du Chi-deux :

Si $p < 0,05$; L'association est dite statistiquement significative. Cela signifie que la distribution des allèles (ou des génotypes) diffère réellement entre les patients et les témoins, et que le variant est lié à la maladie

Si $p > 0,05$: L'association est dite non significative. On conclut qu'il n'y a pas de lien statistique entre le variant génétique et la pathologie dans l'échantillon étudié

Enfin, il est nécessaire de quantifier la force de cette liaison par le calcul de rapports de risques, notamment l'Odds Ratio (OR)

L'Odds Ratio (OR), également appelé rapport des chances ou rapport des cotes, est une mesure statistique fondamentale en épidémiologie génétique. Il permet d'exprimer le degré de dépendance entre des variables qualitatives (génotypes et état de santé) et de quantifier l'effet d'un facteur d'exposition.

$OR > 1$: Le variant est considéré comme un facteur de risque (augmente la probabilité de maladie)

$OR < 1$: Le variant est considéré comme un facteur protecteur (diminue la probabilité de maladie).

$OR = 1$: Il n'existe aucune association entre le variant et la maladie.

4-Analyse bioinformatique (Étude in silico)

L'analyse in silico de la variante R381Q a été réalisée en combinant plusieurs outils bioinformatique afin de prédire son impact structural et fonctionnel :

4-1-Ensembl VEP (Variant EffectPredictor)

C'est un outil bioinformatique puissant et polyvalent utilisé pour l'annotation et l'analyse des variants génétiques. Il permet de déterminer l'effet des polymorphismes (comme les SNPs)

sur les gènes, les transcrits et les structures protéiques. En interrogeant de vastes bases de données, VEP fournit des informations essentielles sur la conséquence fonctionnelle du variant (ex : mutation faux-sens) ainsi que des scores de prédiction de pathogénicité issus de divers algorithmes.

4-2-PolyPhen-2 (Polymorphism Phenotyping-2)

PolyPhen-2 a été utilisé pour prédire l'impact fonctionnel de la substitution acide aminé R381Q. Il évalue si le variant est probablement dommageable (ProbablyDamaging) ou bénin (Benign) en se basant sur la conservation phylogénétique et les propriétés physico-chimiques des acides aminés.

4-3-AlphaFold (Database/Model)

La structure tridimensionnelle haute résolution du récepteur IL-23R a été obtenue via AlphaFold, offrant une modélisation précise des domaines structuraux. Cette structure a servi de base pour localiser le site du polymorphisme et analyser son environnement spatial.

Résultats
et
Discussion

1-Population d'étude

Le profil de la population étudiée, incluant l'âge et les données hématologiques, est résumé dans le tableau suivant :

Tableau 03 : Caractéristiques hématologiques et cliniques des sujets de l'étude.

Groupe	Cas (n=43)	Témoin (n=42)
Sexe Femme/Homme	20/23	19/23
Âge moyen (ans)	33,44	29,45
Taux moyen de leucocytes ($10^3/\text{mm}^3$)	102,47	
Taux moyen de blaste(%)	64	

n : nombre

Le Tableau 4 montre quela distribution du genre au sein de notre population d'étude est homogène et équilibrée entre les deux groupes, avec 23 hommes et 20 femmes chez les patients atteints de LMA, contre 23 hommes et 19 femmes chez les sujets témoins. Cette similitude statistique indique une absence totale de différence significative entre les cas et les témoins. Par conséquent, nous pouvons en déduire que le facteur sexe n'exerce aucune influence sur la survenue ou la susceptibilité au développement de la Leucémie Myéloïde Aiguë dans notre échantillon, garantissant ainsi la comparabilité des deux groupes sans biais de recrutement.

De plus,l'âge moyen des patients du groupe des cas est de 33,44 ans, avec des extrêmes compris entre 17 et 64 ans. Chez les témoins, l'âge moyen est de 29,45 ans, avec des valeurs variant de 21 à 53 ans.

Sur le plan biologique, les patients atteints de LMA présentent une hyperleucocytose marquée, avec un taux moyen de leucocytes de $102,47 \times 10^3/\text{mm}^3$, associée à un pourcentage moyen de blastes de 64 %.

L'âge moyen observé chez les patients atteints de LMA dans notre étude (33,44 ans) suggère que cette pathologie touche une population relativement jeune dans notre échantillon. Ces résultats sont en accord avec plusieurs données nationales récentes. En effet, le service d'hématologie de Sidi Bel Abbès a rapporté un âge médian de 35 ans, avec des extrêmes de 15 à 60 ans, dans une cohorte de 50 patients (Siali N et al, 2019). De même, le rapport du

groupe algérien de travail Groupe d'Algérie pour le Traitement des Leucémies Myéloïdes Aiguës et Syndromes Myélodysplasiques (GAT LAM/SMD), coordonné par Bekadja A et ses collaborateurs (2011–2017), indique que les adolescents et jeunes adultes (15–30 ans) représentent 23 % des cas étudiés(**Bekadja A et Bekadja MA, 2019**). Cette distribution contraste avec les données européennes, où l'âge médian au diagnostic est généralement plus élevé, étant de 67,8 ans, comme l'a rapporté Butt Sen 2017(**Butt S, 2017**). Cette différence pourrait suggérer l'implication de facteurs génétiques ou environnementaux propres à notre population.

Par ailleurs, le pourcentage moyen de blastes observé dans notre étude (64 %) constitue un critère diagnostique majeur de la LMA. Selon la classification de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la présence d'au moins 20 % de myéloblastes dans la moelle osseuse ou le sang périphérique est requise pour définir une Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA) (**Shang H et al, 2023**). Ainsi, les résultats obtenus au sein de notre population, affichant un taux moyen de blastes bien supérieur à ce seuil, confirment l'inclusion appropriée et rigoureuse des patients recrutés dans notre étude.

Enfin, l'hyperleucocytose importante observée chez nos patients, avec une moyenne leucocytaire de $102,47 \times 10^3/\text{mm}^3$, traduit une prolifération cellulaire importante au moment du diagnostic. Ces observations concordent avec les résultats rapportés par Aboura C et al, qui ont montré que sur 102 patients adultes atteints de LMA nouvellement diagnostiquée en Algérie, 24(23,5%) des patients présentaient une forme hyperleucocytaire, certains dépassant les $100 \times 10^3/\text{mm}^3$ (**Aboura C et al, 2019**). La présence de taux aussi élevés dans notre population d'étude témoigne de l'importance de la charge tumorale et soutient l'intérêt d'explorer les facteurs génétiques susceptibles d'intervenir dans cette prolifération maligne.

2- Génotypage du polymorphisme R381Q du gène IL23R

Après l'analyse de la discrimination allélique par PCR en temps réel, les résultats du génotypage pour l'ensemble de la population d'étude ont été obtenus. Le Tableau 05 présente les génotypes déterminés pour chaque échantillon (Patients et Témoins).

Tableau 04 : Génotypes des groupes patients et témoins.

Génotypes	Groupe des patients (%)	Groupe des témoins (%)
AA	2(4,65)	11(26,19)

AG	33(76,75)	21(50)
GG	8(18,60)	10(23,81)

Ce tableau expose la répartition des génotypes du variant rs11209026 (R381Q) IL23R au sein de notre population d'étude : homozygote sauvage [GG], hétérozygote [AG] et homozygote variant [AA], observés dans les deux groupes d'étude. Il constitue la base de données brute à partir de laquelle nous avons réalisé l'étude statistique.

La représentation graphique de ces résultats est illustrée par la figure ci-dessous (**Figure 11**) :

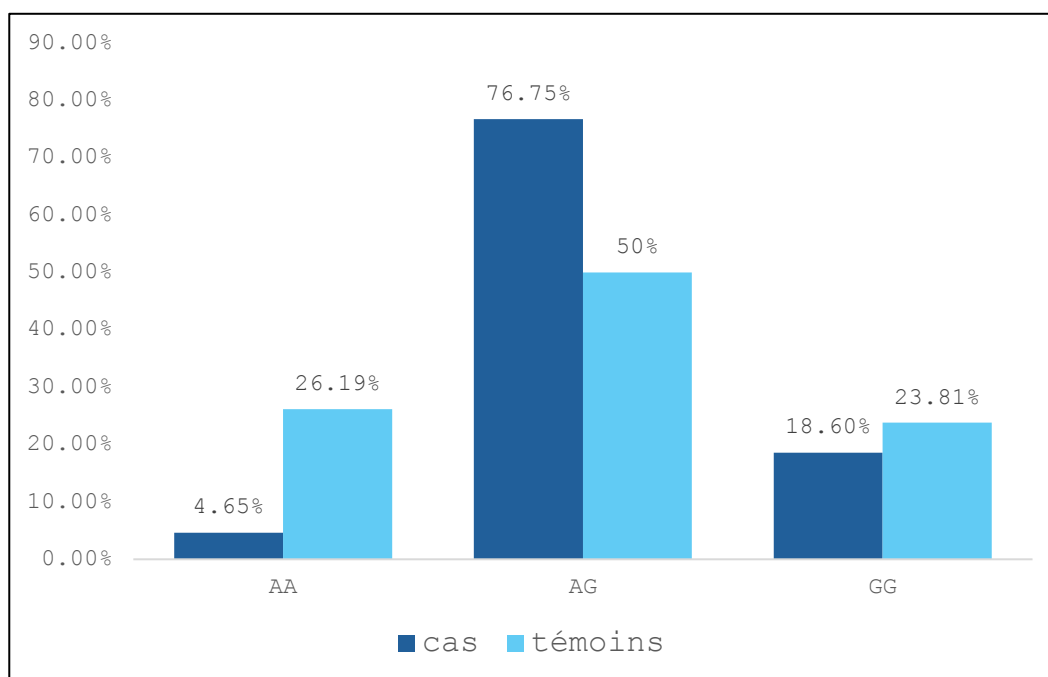


Figure 11 : Graphique des fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q du gène IL23R.

La distribution génotypique (**Figure 11, tableau 5**) montre une prédominance majeure du profil hétérozygote AG dans les deux groupes. Cependant, sa fréquence est plus élevée chez les patients (76,7 %) que chez les témoins (50,0 %).

À l'inverse, le génotype AA est observé beaucoup plus fréquemment chez les témoins (26,2 %) que chez les patients (4,7 %).

Le génotype GG présente des fréquences relativement proches entre les patients (18,6 %) et les témoins (23,8 %).

Ces résultats suggèrent une distribution différente des génotypes du polymorphisme rs11209026 IL23R entre les patients atteints de LMA et les témoins.

La fréquence plus élevée du génotype AG chez les patients pourrait indiquer une association entre l'état hétérozygote et la susceptibilité à la maladie. En revanche, la fréquence plus importante du génotype AA chez les témoins pourrait suggérer un effet protecteur potentiel de ce génotype vis-à-vis de la LMA.

Après avoir analysé les fréquences génotypiques, l'analyse des fréquences alléliques du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R a révélé une prédominance de l'allèle G chez les patients atteints de LMA (56,98 %) comparativement aux témoins (48,81 %). À l'inverse, l'allèle A est observé à une fréquence plus faible chez les patients (43,02 %) que chez les témoins (51,19 %)(**Tableau 06**).

Tableau 05 : Les fréquences alléliques du polymorphisme R381Q du gène IL-23R

Allèles	Fréquences alléliques	
	Cas(%)	Témoins (%)
A	37(43,02)	43(51,19)
G	49(56,98)	41(48,81)

Cette distribution suggère une possible implication de l'allèle G dans la susceptibilité à la LMA, tandis que l'allèle A pourrait exercer un effet protecteur. Néanmoins, cette hypothèse doit être confirmée par les analyses statistiques d'association.

3-Test de Hardy-Weinberg

L'équilibre de Hardy-Weinberg a été vérifié chez le groupe témoin à l'aide de l'outil de calcul de la plateforme Pearson Channels (Allele Frequency Calculator). Les résultats obtenus montrent une valeur de $X^2 = 0,000014$ avec une probabilité $p = 0,997$.

Cette valeur de chi-2 très faible indique qu'il n'y a aucune différence significative entre les fréquences observées et les fréquences attendues, puisque la valeur de p est supérieure au seuil de signification de 0,05 ($p > 0,05$).

Par conséquent, nous confirmons que le groupe témoin est en équilibre de Hardy-Weinberg. Cela valide la représentativité de cet échantillon vis-à-vis de la population générale, exclut tout biais de recrutement ou erreur de génotypage, et atteste de la fiabilité de l'ensemble des analyses statistiques ultérieures.

À partir de ce groupe témoin en équilibre, nous avons analysé la distribution des allèles au sein de notre population. Cette analyse permet d'identifier l'allèle majeur et l'allèle mineur dans la population d'étude. La distribution obtenue est mise en évidence dans la figure suivante (**Figure 12**) :

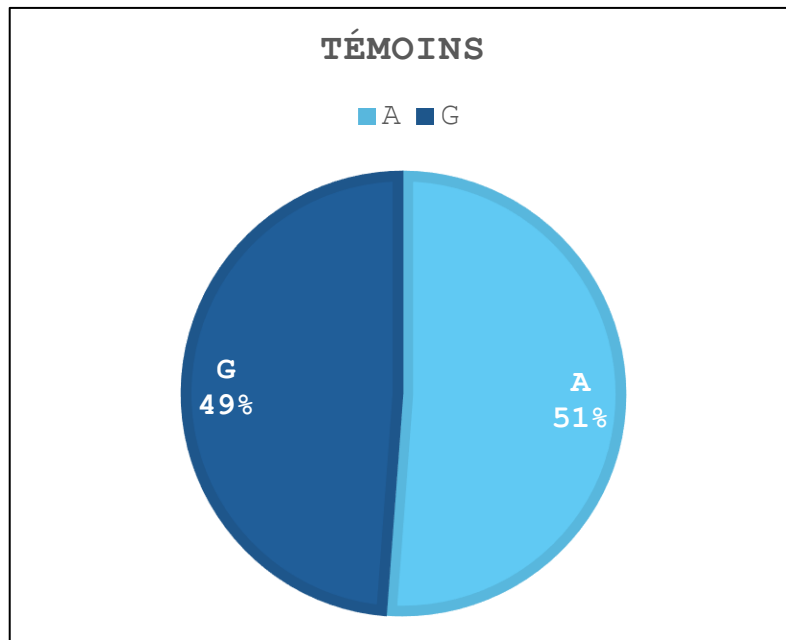


Figure 12 : Diagramme circulaire représentant la détermination de l'allèle majeur et de l'allèle mineur chez les témoins.

D'après les résultats de la figure 12, l'allèle A est défini comme l'allèle majeur avec une fréquence de 0.51, tandis que l'allèle G est considéré comme l'allèle mineur dans notre population d'étude avec une fréquence de 0.49.

Concernant la distribution allélique, l'analyse de notre échantillon révèle que l'allèle A est défini comme l'allèle majeur avec une fréquence de 51%. Ces résultats sont en discordance avec l'étude de Zareinejad et al dans la population iranienne, où l'allèle G est d'une fréquence de 0.8 tandis que l'allèle A est de 0.2 (**Zareinejad M et al, 2017**). Par ailleurs, une discordance a également été observée dans la distribution des allèles dans la population polonaise, où l'allèle A est l'allèle mineur avec une fréquence de 0,056 (**Wróbel T et al, 2014**). Cette divergence met en évidence une hétérogénéité génétique ethnique significative entre la population nord-africaine et européenne.

4-Étude d'association

Pour évaluer l'existence d'une association entre le polymorphisme R381Q du gène IL23R et la survenue de la Leucémie Myéloïde Aiguë (LMA).

Une analyse de l'association entre le polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) a été réalisée à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics version 21. Les résultats obtenus ont révélé une différence statistiquement significative dans la distribution génotypique entre les patients atteints de LMA et les témoins ($p = 0,006$). Le génotype AG représentait le génotype majoritaire dans les deux groupes, mais avec une fréquence plus élevée chez les patients (76,75 %) que chez les témoins (50 %). À l'inverse, le génotype AA était davantage observé dans le groupe témoin (26,19 %) que chez les patients (4,65 %) (**Tableau 07**).

Tableau 06: Distribution des fréquences génotypiques et alléliques du polymorphisme IL23R rs11209026 (R381Q) entre les patients atteints de LMA et les témoins

SNP[IL23R] (G>A)	Patients LMA n=43(%)	Témoins n=42(%)	Valeur p	OR[IC : 95%]
Génotypes				
AA	2(4,65)	11(26,19)		
AG	33(76,75)	21(50)		
GG	8(18,60)	10(23,81)	0,006	8,64[1,71-43,67]
Génotypes groupé				
AA+AG	35(81,40)	32(76,19)	0,56	-
GG+AG	41(95,35)	31[73,81]	0,003	7,27[1,49-35,39]
Allèles				
A	37(43,02)	43(51,19)		
G	49(56,98)	41(48,81)	0,3	-

n : nombre, **OR** :odds ratio, **IC** : intervalle de confiance 95%

Afin de d'estimer la force de cette association, le calcul du rapport de cotes (Odds Ratio) a été effectué. La comparaison des génotypes AG et AA a montré une association significative avec la maladie ($OR = 8,64 [1,71-43,67]$; $p = 0,006$). De même, l'analyse du modèle dominant (AG+GG versus AA) a révélé une association statistiquement significative ($OR = 7,27 [1,49-35,39]$; $p = 0,003$). En revanche, aucune association significative n'a été observée pour le modèle AA+AG versus GG ($p = 0,56$) (**Tableau 7**). Concernant les fréquences alléliques, bien que l'allèle G ait été légèrement plus fréquent chez les patients

(56,98 %) que chez les témoins (48,81 %), cette différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,30$). Ces résultats suggèrent que l'effet observé est davantage lié à certaines combinaisons génotypiques qu'à la présence d'un allèle spécifique considéré isolément.

Nos résultats mettent ainsi en évidence une association potentielle entre le polymorphisme rs11209026 du gène IL23R et la susceptibilité à la LMA dans la population de l'Ouest algérien. Cette observation rejoint les données de la littérature suggérant l'implication de la voie IL-23/IL-23R dans la pathogenèse des hémopathies malignes. En effet, Qian X et al dans une étude réalisée sur 545 patients atteints de LMA et 1146 témoins chinois, ont montré que deux autres polymorphismes du gène IL23R (rs1884444 et rs6682925) étaient significativement associés à une augmentation du risque de développer la maladie, avec des Odds Ratios respectifs de 1,28 [1,01–1,62] et 1,30 [1,01–1,67]). Ces résultats soutiennent l'hypothèse selon laquelle les variations génétiques affectant la voie IL-23/IL-23R pourraient contribuer à la susceptibilité à la LMA (**Qian X et al, 2013**).

À l'inverse, certaines études menées dans d'autres populations n'ont pas retrouvé d'association significative entre rs11209026 et la LMA. Notamment, Zhu et al, dans une population chinoise composée de 62 patients atteints de LMA et de 125 témoins, n'ont observé aucune différence significative dans la distribution des génotypes ou des allèles du polymorphisme rs11209026 (**Zhu B et al, 2015**). De plus, Wróbel T et al, dans une population polonaise, n'ont pas mis en évidence d'association significative entre ce polymorphisme et la LMA (**Wróbel T et al, 2014**). De même, une autre étude menée sur un échantillon comprenant 24 patients et 24 témoins dans la population de l'Ouest Algérien n'a révélé aucune association statistiquement significative entre le polymorphisme rs11209026 et la LMA (**Boubegra F et Bendida A, 2025**). Ces divergences pourraient être attribuées à des différences ethniques, à la variabilité génétique des populations étudiées, à la taille des échantillons ou encore à l'influence de facteurs environnementaux et épigénétiques.

Sur le plan fonctionnel, le polymorphisme rs11209026 correspond à une substitution non synonyme Arg381Gln (R381Q), résultant du remplacement d'une arginine par une glutamine au niveau du domaine intracellulaire du récepteur IL-23R. Plusieurs études fonctionnelles ont démontré que cette variante modifie la signalisation induite par l'interleukine-23 en diminuant l'activation de la voie JAK/STAT, notamment STAT3, ainsi que la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-17A et l'IL-22 (**Di Meglio P et al, 2011 ; Pidasheva S et al, 2011**). Cette réduction de la signalisation est associée à une diminution de la réponse des lymphocytes Th17 et Tc17.

Dans les maladies auto-immunes, notamment la maladie de Crohn, le psoriasis et la spondylarthrite ankylosante, cette altération fonctionnelle est généralement considérée comme protectrice en raison de la diminution de l'inflammation chronique. Cependant, dans le contexte des cancers hématologiques, les conséquences biologiques demeurent plus complexes. Une modulation de la voie IL-23/IL-23R pourrait influencer la surveillance immunitaire antitumorale et les interactions entre les cellules immunitaires et les cellules leucémiques. Ainsi, une altération de cette signalisation pourrait contribuer au développement ou à la progression de la maladie chez certains individus génétiquement prédisposés.

L'association observée entre le polymorphisme rs11209026 du gène IL23R et la LMA pourrait s'expliquer par les conséquences fonctionnelles de la substitution Arg381Gln sur la signalisation immunitaire. Le récepteur IL-23R joue un rôle essentiel dans l'activation et le maintien des lymphocytes Th17 ainsi que dans la production de cytokines pro-inflammatoires impliquées dans la régulation de la réponse immunitaire. La substitution de l'arginine par la glutamine au niveau de la position 381 modifie la transmission du signal intracellulaire induit par l'IL-23, notamment par une diminution de l'activation de la voie STAT3. Cette altération peut entraîner une modification de l'équilibre immunitaire et de la communication entre les cellules immunitaires et les cellules tumorales. Dans le contexte de la leucémie myéloïde aiguë, une perturbation de la voie IL-23/IL-23R pourrait affecter les mécanismes de surveillance immunitaire responsables de l'élimination des cellules leucémiques émergentes. Il est également possible qu'une dérégulation de cette voie influence le microenvironnement médullaire, favorisant ainsi la survie, la prolifération ou l'échappement immunitaire des cellules leucémiques. Ces hypothèses restent toutefois à confirmer par des études fonctionnelles spécifiques à la LMA.

Pour l'évaluation de l'impact structural du polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R, une analyse bioinformatique a été réalisée à l'aide de la plateforme Ensembl Variant EffectPredictor (VEP) et de l'outil PolyPhen-2. Cette approche *in silico* permet d'estimer les conséquences potentielles de la substitution d'acides aminés sur la structure et la stabilité de la protéine. Les résultats obtenus, synthétisés dans le Tableau 08, ainsi que les scores de pathogénicité fournis par PolyPhen-2, suggèrent que cette variation pourrait avoir un effet modulateur sur les propriétés du récepteur IL-23R. Ces données prédictives complètent l'analyse d'association statistique en apportant des éléments supplémentaires concernant le potentiel impact structural du variant rs11209026 (**Figure 13**).

Tableau 07 : Évaluation insilico de l'impact fonctionnel de la substitution R381Q par Ensembl VEP.

Outil de prédiction	Score
TAMISER(SIFT)	0,02
Polyphen	0,995
CADD	25
SE DÉLECTER	0,177
MetaLR	0,274
Évaluateur de mutation	0,737

À travers l'analyse des résultats du tableau 08, nous observons une convergence des prédictions bioinformatiques quant à l'effet délétère de ce variant sur la structure protéique.

L'analyse bioinformatique du polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R a été réalisée à l'aide de plusieurs outils prédictifs afin d'évaluer son impact potentiel sur la structure et la fonction de la protéine. Les résultats obtenus montrent une tendance globale en faveur d'un effet délétère. Le score SIFT (0,02), inférieur au seuil de 0,05, classe ce variant comme non toléré, suggérant une altération probable de la fonction protéique. De même, l'outil Mutation Assessor attribue un score de 0,737 indiquant un impact fonctionnel modéré à élevé, tandis que le score CADD de 25 positionne ce variant parmi les 1 % de substitutions les plus délétères du génome humain, traduisant un potentiel effet pathogène significatif.

Par ailleurs, les résultats issus de MetaLR (0,274) suggèrent également une influence fonctionnelle, bien que de magnitude plus modérée selon cet algorithme composite. Enfin, l'analyse par PolyPhen-2 confirme cette tendance avec un score de 0,995 (et jusqu'à 1,000 selon la représentation graphique), classant la substitution comme « probablement dommageable », ce qui renforce l'hypothèse d'un impact structural important sur le récepteur IL-23R.

Dans l'ensemble, la convergence des différents outils bioinformatiques suggère que la substitution Arg381Gln pourrait avoir un effet délétère sur la structure et la fonction du récepteur IL-23R, bien que les niveaux de prédiction varient légèrement selon les algorithmes utilisés.

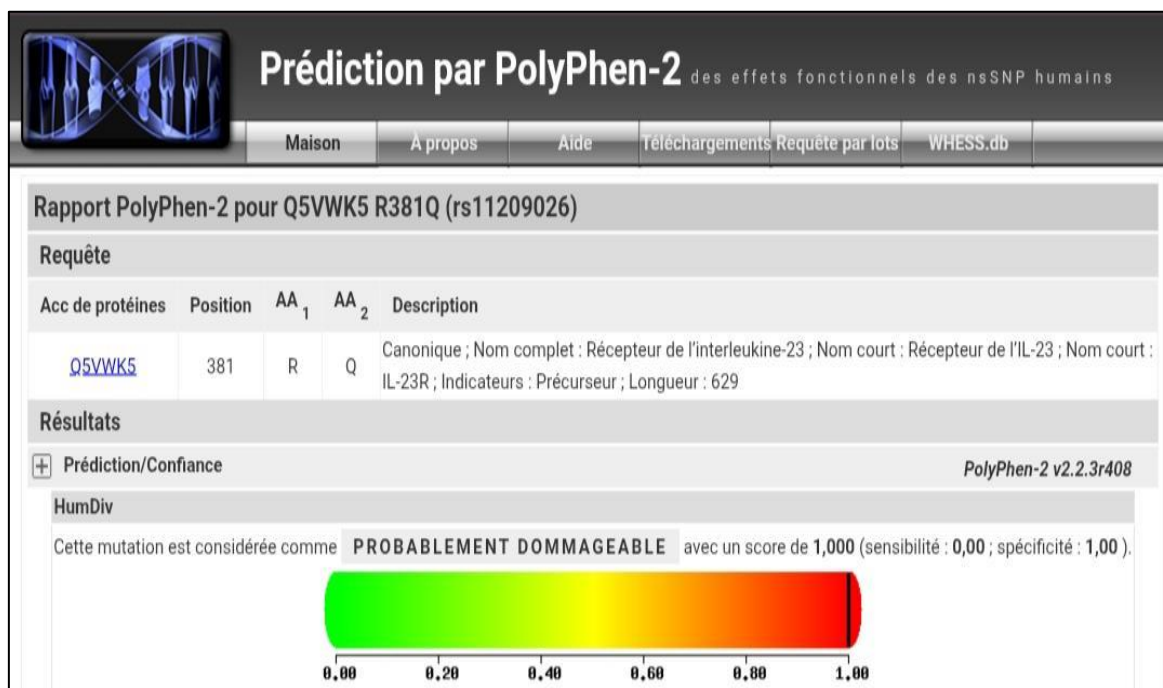


Figure 13 : Résultat de la prédiction de l'impact structural du variant R381Q obtenu via l'outil PolyPhen-2.

Ces prédictions bioinformatiques s'accordent avec les données de la littérature, notamment celles rapportées par Abdollahi E et al, qui décrivent le polymorphisme R381Q comme une variante susceptible d'entraîner des modifications structurales du récepteur IL-23R. En effet, la substitution de l'arginine (Arg) par la glutamine (Gln) en position 381 affecte la queue intracytoplasmique du récepteur, une région hautement conservée au cours de l'évolution. En raison de sa localisation stratégique entre le domaine transmembranaire et le site de liaison putatif de la kinase JAK2, cette substitution pourrait influencer la localisation membranaire du récepteur ou altérer l'efficacité de la transduction du signal intracellulaire (AbdollahiE et al, 2016).

Bien qu'il soit peu probable que ce polymorphisme interfère directement avec la liaison de l'IL-23 à son récepteur, plusieurs études fonctionnelles ont montré que les cellules porteuses de la variante 381Q présentent une réponse diminuée à la stimulation par l'IL-23. Cette diminution se traduit notamment par une réduction de l'activation de certaines voies de signalisation intracellulaire ainsi que de la production de cytokines impliquées dans la réponse immunitaire. Dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), cet effet est généralement considéré comme protecteur. En revanche, dans le cadre des cancers hématologiques, les conséquences biologiques demeurent plus complexes et encore incomplètement comprises.

L'analyse structurale réalisée à l'aide du modèle AlphaFold (AF-Q5VWK5-F1) a permis de visualiser le résidu arginine en position 381 au sein d'une région organisée en hélice α (**Figure14**). Malgré un score de confiance local (pLDDT = 65,69) indiquant une confiance modérée dans cette région du modèle, l'organisation spatiale observée suggère que ce résidu participe à des interactions locales avec les acides aminés voisins. Ainsi, la substitution Arg381Gln pourrait modifier ces interactions et entraîner des changements conformationnels susceptibles d'affecter la stabilité ou la fonctionnalité du récepteur. Ces observations sont également cohérentes avec les travaux récents de **Calderón DO. et al**, qui décrivent la variante R381Q comme un variant hypomorphe capable de réduire partiellement l'activité biologique du récepteur IL-23R. Selon ces auteurs, cette diminution fonctionnelle pourrait résulter soit d'une expression réduite du récepteur à la surface cellulaire, soit de modifications conformationnelles affectant la transmission du signal induit par l'IL-23. Cette altération s'accompagne notamment d'une diminution de la production d'IFN- γ dans certaines populations cellulaires immunitaires (**Calderón D O et al, 2026**).

Dans le cadre de notre étude, les résultats bioinformatiques et les données de la littérature permettent d'émettre l'hypothèse que le polymorphisme rs11209026 pourrait influencer la susceptibilité à la leucémie myéloïde aiguë en modulant l'intensité de la signalisation de la voie IL-23/IL-23R. Une telle modulation pourrait affecter les interactions entre les cellules immunitaires et les cellules leucémiques, ainsi que certains mécanismes de surveillance immunitaire ou de régulation du microenvironnement médullaire. Toutefois, ces mécanismes demeurent hypothétiques et nécessitent des études fonctionnelles spécifiques à la LMA afin d'être confirmés.

Ainsi, l'intégration des données statistiques, bioinformatiques et des connaissances issues de la littérature soutient l'hypothèse d'une implication potentielle du polymorphisme R381Q du gène IL23R dans la susceptibilité à la LMA au sein de la population étudiée. Néanmoins, le caractère prédictif des analyses bioinformatiques ainsi que l'absence d'association allélique significative invitent à interpréter ces résultats avec prudence et à les confirmer par des études complémentaires portant sur des effectifs plus importants.

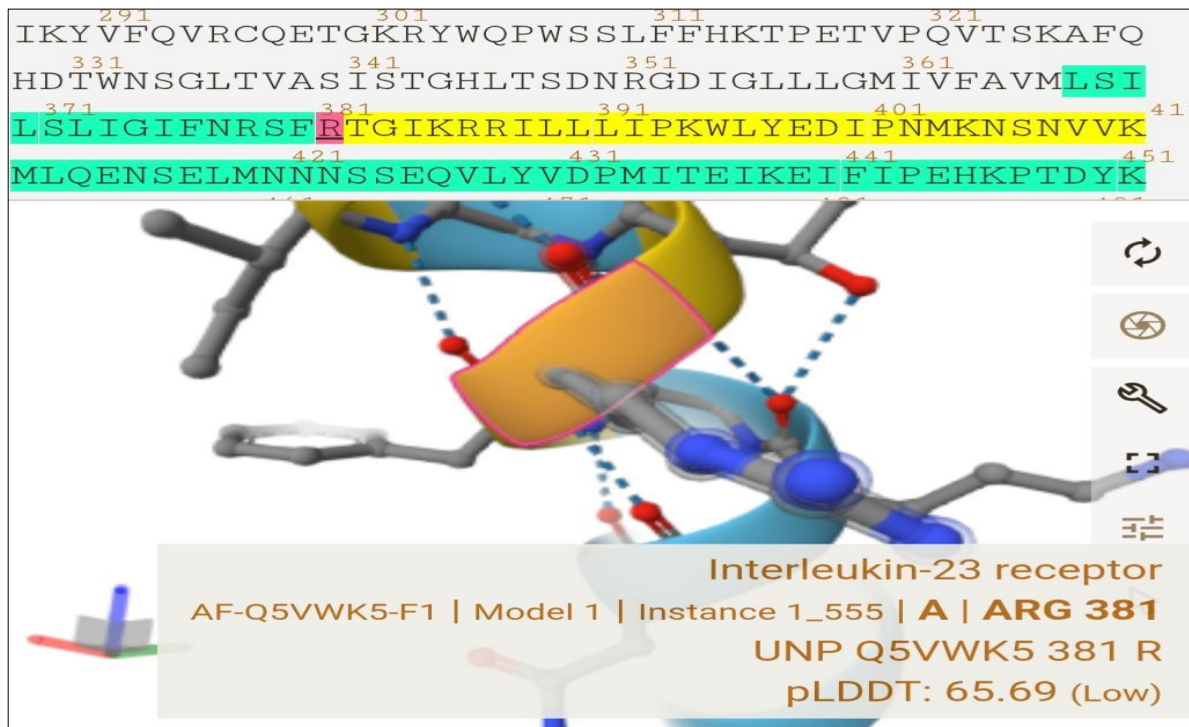


Figure 14 : Représentation tridimensionnelle (3D) du résidu ARG381 au sein du récepteur IL23R (Modèle AlphaFold AF-Q5VWK5-F1).

Conclusion

et

Perspectives

Ce projet de fin d'études a permis d'évaluer l'association entre le polymorphisme R381Q (rs11209026) du gène IL23R et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) dans un échantillon de la population de l'Ouest Algérien, comprenant 43 patients et 42 témoins.

L'analyse statistique de nos données met en évidence une association génotypique significative entre ce variant et la susceptibilité à la maladie. Les résultats démontrent que le risque de développer une LMA est étroitement lié à des combinaisons génotypiques spécifiques (notamment sous le modèle dominant), plutôt qu'à la présence d'un allèle spécifique.

L'investigation bio-informatique révèle une convergence remarquable des différents outils prédictifs en faveur d'un effet délétère de cette substitution non synonyme. Les prédictions structurales suggèrent que cette variation génétique pourrait modifier la signalisation de la voie IL-23/IL-23R, reconnue pour son rôle dans la régulation des réponses immunitaires et inflammatoires. Bien que les conséquences biologiques exactes de cette altération restent à préciser et demeurent hypothétiques, elles pourraient contribuer à moduler la susceptibilité à la maladie.

Cette étude apporte de nouvelles données sur le rôle potentiel du polymorphisme rs11209026 dans la LMA au sein de la population de l'Ouest Algérien. Toutefois, compte tenu de la taille relativement limitée de l'échantillon, ces résultats méritent d'être confirmés sur des cohortes plus importantes et dans différentes régions du pays. Des études complémentaires intégrant l'analyse d'autres variants de ce gène, ainsi que des approches fonctionnelles et d'expression génique permettraient également de mieux comprendre les mécanismes moléculaires reliant ce polymorphisme à la leucémogénèse.

Références bibliographiques

1. Abdollahi, E., Tavasolian, F., Momtazi-Borojeni, A. A., Samadi, M., & Rafatpanah, H. (2016). Protective role of the R381Q (rs11209026) polymorphism of the IL-23R gene in immune-mediated diseases : a comprehensive review. *Journal of Immunotoxicology*, 13(3), 286-300.
2. Aboura, C., Boudjerra, N., Guellouma, N. E. H., Kaci, Z., Berkouk, Y., Metidji, L., & Belhani, M. (2019). 06-08. Impact de l'hyperleucocytose sur la mortalité et la survie globale des patients adultes présentant une leucémie aiguë myéloblastique nouvellement diagnostiquée. *Hématologie*, 25(Supp 1), 74.
3. ALARY, R., GAUTIER, M.-F., & JOUDRIER, P. (2002). La PCR quantitative en temps réel : application à la quantification des OGM. *Oléagineux, Corps Gras, Lipides*, 9(6), 468-473.
4. American Association for Cancer Research (AACR). (2026). Leukemia Types and Facts. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.aacr.org> (Consulté le 10 Mars 2026).
5. American Cancer Society. (2026). Cancer Facts & Figures 2026 [Rapport]. Atlanta, Ga : American Cancer Society.
6. Appelbaum, F. R. (2023). WHO, what, when, where and why : New classification systems for acute myeloid leukemia and their impact on clinical practice. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 36(4), 101518.
7. Arber, D. A., Orazi, A., Hasserjian, R., Thiele, J., Borowitz, M. J., Le Beau, M. M., Bloomfield, C. D., Cazzola, M., & Vardiman, J. W. (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
8. ARNOUX, A. (2020). Épidémiologie des principales hémopathies malignes dans le département de l'Isère : incidence et survie (Thèse de doctorat en médecine). Université Grenoble Alpes, Faculté de Médecine de Grenoble, France
9. Assaad, S., & Guillermin, Y. (2018). Les cancers hématologiques, cancers développés à partir de cellules du sang. Centre Léon Bérard. <https://www.centroleonberard.fr/institution/les-cancers-hematologiques>
10. Audia, S., Brescia, C., Dattilo, V., Torchia, N., Trapasso, F., & Amato, R. (2025). Advances in Molecular Oncology and Therapeutics : The role of IL-23R signaling in cancer evasion. *Cancers*, 17(1), 55.
11. Bekadja, A., & Bekadja, M. A. (2019). 06-20. Les leucémies aiguës myéloïdes : aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques : rapport du groupe

- algérien de travail des leucémies aiguës myéloïdes/syndromes myélodysplasiques (période 2011-2017). *Hématologie*, 25(Supp 1), 81.
12. Bekadja, M. A., et al. (2011). Population-based study on the epidemiology and clinical characteristics of adult acute myeloid leukemia in Algeria : report of the Algerian Association for the Study of Acute Leukemia. *Hematology/Oncology and Stem CellTherapy*, 4(3), 101-106.
13. Betts, J. G., Desaix, P., Johnson, E., Johnson, J. E., Korol, O., Kruse, D., Poe, B., Wise, J. A., Womble, M., & Young, K. A. (2022). *Anatomy and Physiology 2e*. OpenStax. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/18-1-an-introduction-to-blood>
14. Boubegra, F. et Bendida, A. (2025). 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. Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme de Master en Sciences Biologiques (Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée), Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de Biologie, Université Abdelhamid Ibn Badis - Mostaganem, Algérie, 72p.
15. Boussaroque, A., & Bouvier, A. (2023). Actualités des classifications des leucémies aiguës myéloïdes : Mise à jour des classifications des leucémies aiguës myéloïdes. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2023(551), 22-33.
16. Butt, S. (2017). Épidémiologie et traitements de la leucémie aiguë myéloïde (LAM) : Résultats d'une étude de cohorte rétrospective (Mémoire de Master). Université de Lille 2, Faculté Ingénierie et Management de la Santé (ILIS).
17. Cairns J. *Cancer : science and society*. San Francisco : Freeman and Co, 1978 : 64 p.
18. Calderón, D. O., Kilpatrick, L. E., Conil, C., et al. (2026). Homozygosity for rare or common hypomorphic IL23R variants confers a prédispositions to tuberculosis in humans. *bioRxiv* (ou le nom de la plateforme).
19. Cancer Research Institute (CRI). (2026). *Leukemia : Types, Symptoms, and Treatment Options*. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.cancerresearch.org> (Consulté le 10 Mars 2026)
20. Centre Léon Bérard. (2018). Les cancers hématologiques, cancers développés à partir de cellules du sang. Rédigé par Dr ASSAAD Souad et Dr GUILLERMIN Yann. Récupéré sur <https://www.centreleonberard.fr>

21. Chen, P., Liu, X., Zhao, Y., Hu, Y., Guo, J., & Wang, H. (2024). Global, national, and regional burden of acute myeloid leukemia in older adults aged 60–89 years : insights from a 1990–2019 study. *Frontiers in Public Health*, 11, 1329529.
22. Colobatiu, L., Gavrilas, L., & Mocan, A. (2021). Natural compounds as chemosensitizing agents : A lesson from plants. In *pH-Interfering Agents as Chemosensitizers in Cancer Therapy* (pp. 147-165). Academic Press.
23. Cuezva, J. M., Ortega, Á. D., Willers, I., Sánchez-Cenizo, L., Aldea, M., & Sánchez-Aragó, M. (2009). La fonction de suppression tumorale des mitochondries : application clinique. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease*, 1792(12), 1145-1158.
24. Damien, P. (2013). Plaquettes sanguines et entretien de l'inflammation post-infectieuse. [Thèse de doctorat, Université Jean Monnet – Saint-Étienne]. HAL Science. Disponible sur : <https://theses.hal.science/tel-01081116>
25. Dean, L. (2005). Blood Groups and Red Cell Antigens. Chapter 1 : Blood and the cells it contains. Bethesda (MD) : National Center for Biotechnology Information (US). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2263/>
26. Di Cesare, A., Di Meglio, P., & Nestle, F. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 129(6), 1339-1350.
27. Di Meglio, P., Di Cesare, A., Laggner, U., Chu, C. C., Napolitano, L., Villanova, F., Tosi, I., Capon, F., Trembath, R. C., Peris, K., & Nestle, F. O. (2011). The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(3), 674-681.
28. Di Meglio, P., Di Cesare, A., Laggner, U., Chu, C. C., Napolitano, L., Villanova, F., ... & Nestle, F. O. (2011). The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *Journal of Investigative Dermatology*, 131(11), 2234-2242.
29. Duong, N., Khan, D. H., Thomas, G. E., Hurren, R., Lee, J. B., St-Germain, J., ... & Schimmer, A. D. (2023). Le récepteur intracellulaire de l'IL-23 (IL-23R) est un régulateur de la formation du fuseau mitotique et du centrosome et est essentiel à la viabilité de la LMA. *Blood*, 142(Supplement 1), 5694.
30. Emadi, A., Law, J. Y. (2023). Revue générale des leucémies. Le Manuel MSD (Version pour professionnels de la santé). Publié en Octobre 2023

31. Fédération Française pour le Don de Sang Bénévole (FFDSB). (2021). À quoi servent les globules rouges ? Disponible sur :<https://ffdsb.org>
32. FERE, M. (2018). M3S – Développement de la spectroscopie Raman en cytopathologie : Application au diagnostic de la leucémie lymphoïde chronique (Thèse de doctorat). Université de Reims Champagne-Ardenne, France
33. Fey, M. F., Buske, C., et al. Leucémies myéloblastiques aiguës chez les patients adultes : Recommandations de pratique clinique de l'ESMO pour le diagnostic, le traitement et le suivi. *Hémopathies malignes*. 2013 ; 24 (6) : vi138-vi143.
34. Filiz, B., Yıldırım, m., Öztürk, K. H., Şirin, F. B., Çelik, S., Erturan, İ., Korkmaz, S., & Orhan, H. (2019). Evaluation of interleukin-23 receptor (IL-23R) gene polymorphisms and serum IL-23 levels in patients with psoriasis. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 49(5), 1386-1394.
35. Gale, R. P. (2024). Présentation des cancers. Manuel MSD version pour professionnels de la santé. Révisé par J. L. Spivak.
36. Glover-Bondeau, A.-S. (2024). Monocytes : quel est leur rôle ?. *PasseportSanté*. Disponible sur : <https://www.passeportsante.net>
37. JACOPIN / BSIP. (2020, 13 janvier). Schéma de l'hématopoïèse : cellules souches et lignées sanguines. Alamy Stock Photo. ID de l'image : 2BHW5MJ.
38. Jatton, K., & Greub, G. (2007). PCR en microbiologie : de l'amplification de l'ADN à l'interprétation du résultat. *Revue Médicale Suisse*, 3(106), 931-937.
39. Kansal, R. (2020). Towards Integrated Genomic Diagnosis in Routine Diagnostic Pathology per the World Health Organization Classification of Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Haematology*, 1(2), 33-53.
40. Korta, A., Kula, J., & Gomułka, K. (2023). The role of IL-23 in the pathogenesis and therapy of inflammatory bowel disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(12), 10172.
41. Lo Presti, C. (2019). Reprogrammation métabolique dans les leucémies aiguës myéloïdes de novo de l'adulte : impact clinique (Thèse de doctorat en pharmacie). Université Grenoble Alpes, UFR de Pharmacie de Grenoble. HAL Id : dumas-03039975.
42. Mahdjoub, A. (2020). Classification des tumeurs. Service d'anatomie-pathologique, EHS Daksi, Constantine
43. Mahrez, W. M. (2024). Facteurs prédictifs de survie prolongée des leucémies aiguës myéloïdes traitées de façon intensive sans allogreffe de cellules souches

- hématopoïétiques. [Thèse d'exercice en médecine, Université de Picardie Jules Verne]. HAL Science Ouverte. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04943285> (Consulté le 29 mars 2026).
44. Mandal, A. (2023, 10 juin). Classification de la leucémie myéloïde aiguë. News-Medical. Consulté le 27 mars 2026, sur [https://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-Classification-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Acute-Myeloid-Leukemia-Classification-(French).aspx)
45. Manuel MSD. (2023). Leucémie myéloïde aiguë (LMA). Version pour professionnels. [En ligne]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/hématologie-et-oncologie/leucémies/leucémie-myéloïde-aiguë-lma> (Consulté le 21 février 2026).
46. Marrero, R. J., & Lamba, J. K. (2023). Current State of Genome-Wide Association Studies in Acute Myeloid Leukemia : A Review. *Cancers*, 15(14), 3583.
47. Marti, S. (2021). Rôle de l'hématopoïèse clonale de potentiel indéterminé dans les événements cardiovasculaires : impact sur l'inflammation et l'athérosclérose. [Thèse de doctorat en pharmacie, Université de Bordeaux]. HAL Science. Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03436574>
48. Martirosyan, K. (2025). Évolution de la prise en charge des leucémies aiguës myéloïdes (Thèse de doctorat en pharmacie). Université de Bordeaux, U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques. HAL Id : dumas-05241238.
49. Mathew, J., Sankar, P., & Varacallo, M. A. (2023). Physiology, Blood Plasma. StatPearls Publishing. NCBI.
50. MedG. (2022). Leucémie Aiguë Myéloïde (LAM). Mis à jour en Octobre 2022 par J. [et al.]. Récupéré sur <https://www.medg.fr/leucemie-aigue-myeloide-lam>
51. Mérimos, A., Boldú, L., & Ermens, A. (2018). Acute myeloid leukemia : How to combine multiple tools. *International Journal of Laboratory Hematology*, 40(S1), 109-119.
52. Mezghiche, I., Yahia-Cherbal, H., Rogge, L., & Bianchi, E. (2023). Interleukin 23 receptor : Expression and regulation in immune cells. *European Journal of Immunology*, 54(1), e2250348.
53. National Cancer Institute. (2026). Cancer Stat Facts : Acute Myeloid Leukemia (AML). SEER Program. Surveillance Research Program. Consulté le 26 mai 2026, disponible sur : <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>
54. Niogret, J. (2023). Cancérogénèse, oncogénétique [Support de cours]. Centre Georges-François Leclerc (CGFL), UFR Sciences de Santé, Université de Bourgogne, Dijon, France.

55. Nouairia, G. J., Ben Larbi, M., Yahyaoui, M. H., Ben Naceur, M., & Hadded, B. (2013, Mars). Comparaison de méthodes d'extraction de l'ADN de lapin à partir du sang : Fiabilité et coût. Congrès International de Biotechnologie et Valorisation des bio-ressources, Tunisie, p 7-8.
56. Parham C, Chirica M, Timans J, Vaisberg E, Travis M, Cheung J, et al. Un récepteur de la cytokine hétérodimérique IL-23 est composé d'IL-12Rbeta1 et d'une nouvelle sous-unité de récepteur de cytokine, IL-23R. *Journal of Immunology*. 2002;168:5699-5708
57. Paul, R. (2020). Composition of Blood and Coagulation. *Journal of Blood Disorders & Treatment*. Department of Haematology, George Washington University, USA.
58. Pidasheva, S., Trifari, S., Phillips, A., Hackney, J. A., Ma, Y., Smith, A., Sohn, S. J., crache, H., Small, R. D., Behrens, T. W., Honigberg, L., Ghilardi, N., & Clark, H. F. (2011). Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R imply reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS ONE*, 6(10), e25038.
59. Pidasheva, S., Trifari, S., Phillips, A., Hackney, J. A., Ma, Y., Smith, A., ... & Clark, H. F. (2011). Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R suggest a reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS ONE*
60. Plante, M. (2022). La face cachée des plaquettes sanguines. ULaval Nouvelles. Département de microbiologie-infectiologie et immunologie, Université Laval. Disponible sur : <https://news.ulaval.ca>
61. Ploutarchos P, Aggeletopoulou I, Papantoniou K, Triantos C. Cibler le gène du récepteur IL-23 : une approche prometteuse dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. *Int J Mol Sci*. 2025 ; 26(10) : 4775.
62. Qian, X., Cao, S., Yang, G., Pan, Y., Yin, C., Chen, X., Zhu, Y., Zhuang, Y., Shen, Y., & Hu, Z. (2013). Potentially functional IL-23 receptor polymorphism and acute myeloid leukemia risk in a Chinese population. *PLoS ONE*, 8(2), e55473.
63. RAIDELET, L. (2011). Épidémiologie des leucémies aiguës de patients drômois et ardéchois diagnostiquées au centre hospitalier de Valence de 2005 à 2010. Thèse pour l'obtention du diplôme d'État de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier, Faculté de Pharmacie de Grenoble.
64. Rezaei, A., Harsini, S., Sadr, M., Ziaee, V., & Rezaei, N. (2020). Interleukin-23 receptor gene polymorphisms in Iranian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Allergologia et Immunopathologia*, 48(1), 62-66.

65. Saadaoui, S., Somaï, M., Daoud, F., et al. (2023). Les manifestations extramédullaires au cours de la leucémie. *La Revue de Médecine Interne*, 44(S2), A468.
66. Sarin, R., Wu, X., & Abraham, C. (2011). The IL23R R381Q polymorphism, protective against inflammatory diseases, results in decreased primary cytokine responses by human T cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*, 108(23), 9560-9565.
67. Sayed, M. I., Hashad, D. I., Soliman, E. A., & Talaaba, M. M. (2018). Association of IL-23R gene single nucleotide polymorphism ;rs 11209026 with incidence and severity of ankylosing spondylitis in a cohort of Egyptian patients. *Alexandria Journal of Medicine*, 54(4), 299-302.
68. Seiter, K. (2025, 20 mai). *Acute Myeloid Leukemia (AML) Staging*. (E. C. Besa, Éd.). Medscape. Consulté le 27 mars 2026, sur <https://emedicine.medscape.com/article/2006750-overview>
69. Shang H, Daniel C, Maranzano MJ, Stettner S, Gaut DL, Carlson S, Motwani Y, Klomhaus AM, Oliai CH, Schiller GJ, Chai-Ho W. Réexamen de l'importance des seuils de blastes dans la différenciation entre la biologie du SMD et celle de la LAM. *Blood*. 2023;142(Suppl 1):1884.
70. Shastry, B. S. (2009). SNP: Impact on Gene Function and Phenotype. In: *Single Nucleotide Polymorphisms. Methods in Molecular Biology™*, vol 578, pp. 3-22. Humana Press.
71. Siali, N., Benlazar, M., Benichou, S., Hadjeb, A., Elmestari, A., Tayebi, K., Zemri, N., & Zouaoui, Z. Z. (2019). 06-01. Évaluation du protocole FLAG dans les leucémies aiguës myéloblastiques réfractaires et en rechute au service d'hématologie de Sidi Bel Abbès, Algérie. *Hématologie*, 25(Suppl 1), 69
72. Société de Leucémie et Lymphome du Canada (SLLC). (2015). *La leucémie myéloïde aiguë*. Révisé par Dr Frederick Appelbaum. [Livret d'information]. Disponible sur : <https://www.cancersdusang.ca> (Consulté le 29 mars 2026).
73. Sonnenschein C, Soto AM. Les origines du développement du cancer. *Médecine et Longévité*. Volume 3, numéro 3, septembre 2011, pages 111-115.
74. Sukhumsirichart, W. (2018). Polymorphisms. In *Genetic Polymorphism*. IntechOpen.
75. Tang C, Chen S, Qian H, Huang W. Interleukin-23: as a drug target for autoimmune inflammatory diseases. *Immunology*. 2011; 135(2): 112-124.
76. Tigner, A., Ibrahim, C. A., & Murray, I. V. (2022). *Histologie, globules blancs*. StatPearls Publishing. Consulté sur le site du National Center for

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564346/>

77. Vakiti, A., Reynolds, S. B., & Mewawalla, P. (2024). Leucémie myéloïde aiguë. StatPearls Publishing. Mis à jour le 27 avril 2024. [En ligne].
78. Wendling D. L'interleukine 23 : le chef d'orchestre de la physiopathologie des spondyloarthrites ? La Lettre du Rhumatologue. 2013 Juin ; (393).
79. Wróbel, T., Gębura, K., Wysoczańska, B., Jaźwiec, B., Dobrzyńska, O., Mazur, G., Kuliczowski, K., & Bogunia-Kubik, K. (2014). Le polymorphisme du gène IL-17F est associé à la susceptibilité à la leucémie myéloïde aiguë. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 140(9), 1551–1555.
80. Yao, J., Liu, L., & Yang, M. (2014). Genetic variants of IL-23 receptor contribute to the susceptibility to many cancers. Gene, 533(1), 21-25.
81. Yuyen, T. (2022). Composition du sang. In : La pratique transfusionnelle en neurosciences cliniques (pp. 249-255). Springer, Singapore.
82. Zareinejad, M., Samiei, A., Valibeigi, B., & Gholami, T. (2017). Variants du gène du récepteur de l'interleukine-23 dans la leucémie lymphoblastique aiguë et leur relation avec les facteurs pronostiques. Iranian Journal of Immunology (IJI), 14(1), 59-72.
83. Zhou, Y., Huang, G., Cai, X., Liu, Y., Qian, B., & Li, D. (2024). Global, regional, and national burden of acute myeloid leukemia, 1990–2021 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. Journal of Hematology & Oncology, 12(101).
84. Zhu B, Zhang J, Wang X, Chen J, Li C. Correlation between acute myeloid leukemia and IL-17A, IL-17F, and IL-23R gene polymorphism. International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015;8(5): 5739-5743. PMID: 26191290.