

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

MÉMOIRE DE FIN D'ÉTUDES

Présenté par

ABBASSA Zina

HAMIDAT Chaimaa

Pour l'obtention du diplôme de

MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Spécialité : Génétique fondamentale et appliquée

THÈME

**Contribution à l'étude génétique du polymorphisme
R381Q du gène IL23R dans le développement de la
Leucémie Myéloïde Aigue chez les adolescents et les
jeunes adultes de l'Ouest Algérien**

Soutenu le 30/06/2025

Devant le Jury COMPOSÉ DE :

Président	Mr. CHIBANI Abdelwaheb	Pr	U.Mostaganem
Encadrant	Mme. DAHMANI Chahinez Amira	M.C.A	U.Mostaganem
Examineur	Mr.GUEDOUR Youcef	M.C.A	U.Mostaganem

Année universitaire 2024/2025

Remerciement

Nous tenons à remercier d'abord le bon Dieu pour nous avoir accordé la force et la patience nécessaire à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et reconnaissance à notre encadrante, Mme DAHMANI Chahinez Amira pour son aide précieuse, ses conseils avisés et sa disponibilité qui ont été prépondérants dans la réussite de ce travail.

Nous remercions les membres du jury dont le président Mr. CHIBANI et Mr. GUEDOUAR d'avoir accepté d'évaluer notre travail de mémoire.

Nous remercions tous les enseignants du département de biologie.

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

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

Dédicaces

A tous ceux qui sont chers, ceux à qui je dois mon succès :

A notre "seigneur, Dieu tout puissant ", merci Dieu de m'avoir donné la vie, la foi, les prières exaucées pour m'y arriver.

*À celui qui m'a dit un jour que je suis la prune de ses yeux, et qui voyait dans mon plus simple succès la plus grande réalisation, à l'homme qui a fait de moi ce que je suis aujourd'hui car il est **mon Père**, celui dans les yeux duquel je vois la fierté de moi, mon modèle de respect et d'amour d'un père, de la compréhension et de la générosité. Grace à toi j'ai appris à être la fille qui ne cesse pas de faire tout pour te rendre heureux et fier.*

*À celle dont ses paroles m'accompagnent depuis que j'étais petite, la première Femme Forte, courageuse qui a souffert sans nous laisser souffrir, celle qui m'a appris à être une fille forte et qui cherche toujours à achever ses objectifs à tout prix ; celle qui m'a encouragé à poursuivre mes rêves même les obstacles semblaient insurmontables. Mon ange gardien ton amour et ta présence dans ma vie et le fait d'être **ma Mère** continueront d'éclairer mon chemin.*

*A **mes sœurs** bien aimées, mes sœurs de sang, de cœur et d'âme.
Un véritable don de dieu dans ma vie.*

Merci pour votre présence, votre patience et vos encouragements.

Chaque étape de ce chemin a été plus douce grâce à vous.

Ce travail, je le dédie à vous car chaque page porte une trace de votre amour, chaque ligne résonne du courage que vous m'avez transmis.

Que dieu vous protège, vous élève et vous récompense.

***MERCI** d'être tous simplement **vous**.*

Un immense merci à mes amis, pour leur présence constante, à mes enseignants pour leur bienveillance, et à mon binôme pour sa précieuse collaboration.

Zina

Dédicace

Avant toute chose, je tiens à remercier le dieu de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien de ce modeste travail.

Je dédie ce mémoire de fin d'étude à :

À mes chers parents, Asma et Benchaa, qui m'ont toujours soutenue et encouragée tout au long de mon parcours. Merci pour votre amour inconditionnelle et votre confiance. Vous avez toujours cru en moi, c'est grâce à vous que j'ai pu avancer avec confiance vous êtes ma force, mon refuge et ma plus grande source d'inspiration je vous suis éternellement reconnaissante.

À mes sœurs, zahia et safa, pour leur soutien indéfectible, leur encouragement, vous êtes mes étoiles et mes piliers.

À mes frères, ahmed et zaki, qui ont toujours été à mes côtés, partagent mes joies et me soutenant dans le moment plus difficile. Votre présence dans ma vie est une source inépuisable d'inspiration.

À mes tantes, Torkiya, Amina, Zineb, Fatima, et leurs enfants, pour leur soutien constant et tous ces moments de joie partagés. Votre présence à mes côtés, ainsi que celle de vos enfants, m'a apporté chaleur, force et réconfort tout au long de ce parcours.

À mes grands-parents, pour leurs prières et leur présence bienveillante ont été toujours un repère dans ma vie. Votre force et votre valeur m'inspirent chaque jour et resteront gravées dans mon cœur avec respect et gratitude.

À mon amie intime, souna, pour ta présence douce, ton cœur vrai et ton soutien silencieux qui a tant compté.

À la mère de souna, Hasina, pour votre douceur maman, votre gentillesse sincère et votre accueil qui m'a toujours réchauffé le cœur.

À mon binôme, ton aide et ta présence tout au long de ce travail.

Table des matières

Dédicace

Remerciements

Résumé

Table des matières

Liste des abréviations

Introduction

Partie bibliographie

Chapitre I : La Leucémie Myéloïde Aigue

1. Le cancer	3
2. Oncologie	3
3. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse	3
4. La leucémie	4
5. Types de cancer	5
5.1.Cancers solides	5
5.1.1.Sarcomes	5
5.1.2. Carcinomes	6
5.2. Cancers hématopoïétique (liquides)	6
5.2.1. Lymphome	6
5.2.2. La leucémie	6
6. Les types de la leucémie	6
6.1 Les leucémies aiguës	6
6.1.1.Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)	7
6.1.2. Leucémie myéloïde aiguë (LMA)	7
6.2 Les leucémies chroniques	7
6.2.1.Leucémie myéloïde chronique (LMC)	7
6.2.2.Leucémie lymphoïde chronique(LLC)	7
7. La leucémie myéloïde aiguë (LMA)	7
8. La leucémie myéloïde aiguë chez les adolescents et jeunes adultes (AJA)	8
9. Classification de la leucémie myéloïde aiguë	9
10. Épidémiologie de la leucémie myéloïde aiguë en Algérie	9
11. Facteurs de risque	10
11.1. Âge	10
11.2. Facteurs génétiques	10

11.3 Facteurs environnementaux	10
11.3.1. Exposition aux radiations	
11.3.2.Exposition à des produits chimiques	10
11.3.3. Le tabagisme	11
11.4 Facteurs infectieux	11
12. signes et symptômes	11
13. Le diagnostic	11
13.1. Numération sanguine complète (NSC) avec numération leucocytaire différentielle	11
13.2.Frottis de sang périphérique	11
13.3. Morphologie	12
13.3.Immunophénotypage	12
13.4.Biopsie ou aspiration de la moelle osseuse	12
13.5.Radiographie pulmonaire	12
14. traitements	12
 Chapitre II :Le Récepteur d'IL23	
1. les interleukines	14
1.2. L'interleukine 23	14
2. Le récepteur d'interleukine 23	15
3. les voies de signalisation d'IL23R	15
3.1. IL-23R dans les cellules lymphoïdes innées	16
3.2. IL-23R dans les cellules	16
3.3. IL-23R dans les cellules myéloïdes	16
4. La protéine IL-23R	17
5. Le gène IL23	19
6. Le double rôle de la voie IL-23/IL-23R dans l'auto-immunité du cancer	20
7. Polymorphismes génétiques de l'IL-23R	21
8. Effet du polymorphisme du gène IL23R sur les cancers	22
9. Effet du polymorphisme du gène IL23R sur les leucémies	23

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

III. Matériel	24
1. Présentation du laboratoire de recherche	24
2. Matériels nécessaires	24
3. Population d'étude	24
IV. Méthodes	
1. Dosage d'ADN extrait	27
2. Génotypage d'ADN	28
3. Principe de la technologie TaqMan	29
4. Application au polymorphisme rs11209026	29
5. Préparation des échantillons d'ADN	30
6. Préparation du mélange réactionnel (Master Mix)	31
7. Distribution sur la plaque de PCR	31
8. Étapes finales	32
9. Programme d'amplification	32

Résultats et discussion

V. Résultats	
1. Résultat de populations d'étude	34
2. Résultat du dosage d'ADN	34
3. Résultat du génotypage du gène du polymorphisme rs11209026	35
4. Impact du SNP du gène IL23R sur la survenue de LMA AJA	36
5. Corrélation entre le taux des blastes chez les LMA AJA et le profil génétique de l'IL23R	37
VI. Discussion	39
Conclusion	47
Référence bibliographique	48

Liste des Abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ARN : Acide Ribonucléique

CD4+ : Cluster de différenciation 4 (marqueur des lymphocytes T)

IL : Interleukine

MC : Maladie de Crohn

LMA : Leucémie Myéloïde Aiguë

LLA : Leucémie Lymphoblastique Aiguë

LMC : Leucémie Myéloïde Chronique

LLC : Leucémie Lymphoïde Chronique

AJA : Adolescents et Jeunes Adultes

IL-23R : Récepteur de l'interleukine 23

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (polymorphisme mononucléotidique)

PCR : Polymerase Chain Reaction

QPCR : PCR quantitative en temps réel

NGS : Next Generation Sequencing

USTO-MB : Université des Sciences et de la Technologie d'Oran – Mohamed Boudiaf

LGMC : Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire

Liste des Figures

Figure 01 : Les caractéristiques fondamentales des cellules cancéreuses	4
Figure 02 : la différence entre un frottis sanguin sain et un frottis leucémique	5
Figure 03 : Structure de l'IL-23	14
Figure 04 : Structure du récepteur IL-23	15
Figure 05 : Signalisation par l'IL-23R	18
Figure 06 : Structure et variantes d'épissage du gène IL-23R	20
Figure 07 : Spectrophotomètre UV-visible NanoDrop	28
Figure 08 : Thermocycleur PCR en temps réel	29
Figure 9 : Principe du système TaqMan en PCR en temps réel	30
Figure 10 : Plaque programmée pour la PCR en temps réel	32

Liste des tableaux

Tableau 01 : la classification FAB des leucémies myéloïdes aiguës	09
Tableau 02: Tableau : représentation des caractéristiques cliniques et génétiques des patients étudiés	25
Tableau 03 : Représentation des caractéristiques démographiques et biologiques des témoins de l'étude	26
Tableau 04: composition du mélange réactionnel pour la Qpcr	31
Tableau 05 : Représentation du programme d'amplification du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R	33
Tableau 06 Représentation des résultats de quantification avec le rapport de l'ADN avant dilution	34
Tableau 07 : Représentation Dosage des échantillons après dilution	35
Tableau 08: Représentation Résultats du génotypage IL23R dans la population analysé	36
Tableau 09: Représentation Profil génotypique et allélique des groupes cas et témoins	37
Tableau 10: Distribution des taux de blastes selon les génotypes IL23R	39

Résumé

La leucémie myéloïde aiguë chez les adolescents et les jeunes adultes (LMA-AJA) est un cancer du sang hautement agressif, qui touche la moelle osseuse et perturbe la fabrication habituelle des cellules sanguines. Dans ce mémoire, nous avons examiné le lien potentiel entre le polymorphisme rs11209026(Arg381Gln) du gène IL23R et le développement de la LMA-AJA dans un échantillon de la population de l'Ouest Algérien.

L'étude a porté sur 12 patients atteints de LMA-AJA et 15 témoins sains. Les ADN ont été fournis par le Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire (LGMC), extraites puis analysés à l'aide de la PCR en temps réel (technique TaqMan), une méthode sensible basée sur l'utilisation de sondes fluorescentes spécifiques.

Les résultats de l'analyse statistique cependant, nous avons pu observer une fréquence élevée de la forme juvénile de la leucémie en Algérie avec des taux de blastes très élevée (>50%).

L'analyse statistique n'a mis en évidence aucune association entre le polymorphisme étudié et la maladie.

Bien que le gène IL23R soit reconnu pour son rôle dans plusieurs pathologies inflammatoires et cancers, nos résultats suggèrent qu'il n'est pas directement associé au développement de la LMA dans la population des adolescents et jeunes adultes de l'Ouest Algérien.

Mots-clés : LMA, AJA, IL23R, , PCR en temps réel, TaqMan, rs11209026

الملخص

تُعدّ اللوكيميا النخاعية الحادة (LMA) لدى المراهقين والبالغين الشباب نوعًا عدوانيًا للغاية من سرطانات الدم، حيث تصيب نخاع العظم وتُعيق عملية إنتاج خلايا الدم الطبيعية. في هذه الدراسة، قمنا بالتحقيق في العلاقة المحتملة بين تعدد الأشكال الجيني rs11209026 (Arg381Gln) في جين **IL23R** وتطوّر LMA لدى فئة المراهقين والبالغين الشباب في منطقة الغرب الجزائري .

شملت الدراسة 12 مريضًا مصابًا بـ LMA-AJA و15 شخصًا سليمًا كشواهد. تم توفير عينات الـ ADN من طرف مخبر الوراثة الجزيئية والخلووية (LGMC) ، ثم تم استخراجها وتحليلها باستخدام تقنية **PCR** في الزمن الحقيقي (**TaqMan**)، وهي طريقة حساسة تعتمد على استخدام مجسات فلورية نوعية

أظهرت نتائج التحليل الإحصائي انتشارًا مرتفعًا لشكل اللوكيميا الطفلي في الجزائر، مع معدلات عالية جدًا للخلايا الأرومية (% أكثر من 50)

لم تُظهر التحاليل الإحصائية أي علاقة ذات دلالة بين هذا التعدد الشكلي المدروس والمرض. وعليه، رغم أن جين **IL23R** معروف بدوره في العديد من الأمراض الالتهابية والسرطانات، إلا أن نتائجنا توحي بأنه لا يرتبط بشكل مباشر بتطور اللوكيميا النخاعية الحادة لدى المراهقين والبالغين الشباب في غرب الجزائر.

الكلمات المفتاحية: اللوكيميا النخاعية الحادة، المراهقون والبالغون الشباب، **IL23R**، **PCR** في الزمن الحقيقي،

rs11209026 ، TaqMan

Abstract

Acute myeloid leukemia in adolescents and young adults (AYA) is a highly aggressive blood cancer that affects the bone marrow and disrupts normal blood cell production. In this study, we investigated the potential association between the IL23R gene polymorphism rs11209026 (Arg381Gln) and the development of AML in the AYA population of Western Algeria.

The study included 12 AML-AYA patients and 15 healthy controls. DNA samples were provided by the Laboratory of Molecular and Cellular Genetics (LGMC), extracted, and analyzed using real-time PCR (TaqMan technique), a sensitive method based on the use of specific fluorescent probes

The results of the statistical analysis showed a high prevalence of the juvenile form of leukemia in Algeria, with very high blast cell rates (>50%).

Statistical analysis did not reveal any significant association between the studied polymorphism and the disease.

Therefore, although the IL23R gene is known for its role in several inflammatory diseases and cancers, our findings suggest that it is not directly associated with the development of AML in adolescents and young adults from Western Algeria.

Keywords: Acute myeloid leukemia, AYA, IL23R, real-time PCR, TaqMan, rs11209026.

Introduction Générale

Introduction Générale

Le cancer se caractérise par une prolifération incontrôlée de cellules anormales, capables d'envahir les tissus environnants et de former des métastases. Chez les Adolescents et Jeunes Adultes (AJA), il constitue une problématique particulière, marquée par des spécificités cliniques, biologiques et sociales. La leucémie myéloïde aiguë (LMA), bien que relativement rare chez cette tranche d'âge, est une forme agressive de cancer du sang, caractérisée par une prolifération anarchique de précurseurs myéloïdes appelés blastes. Cette hémopathie maligne est cliniquement hétérogène, avec une grande variabilité interindividuelle dans les symptômes et les réponses thérapeutiques (**Ferrara et al, 2013**).

L'étude des déterminants génétiques impliqués dans la susceptibilité à la LMA chez les AJA revêt donc un intérêt particulier. Cette population, située à la frontière entre pédiatrie et oncologie adulte, présente des caractéristiques moléculaires et une réponse thérapeutique parfois intermédiaires. Dans ce cadre, le gène IL23R constitue un candidat pertinent, notamment à travers son polymorphisme rs11209026 (R381Q), qui pourrait moduler la réponse immunitaire anti tumorale. Son exploration dans une population jeune de l'ouest algérien pourrait aider à mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la LMA et à développer des stratégies thérapeutiques ciblées et adaptées au contexte local (**Labib et al, 2015**).

Le récepteur de l'interleukine-23 (IL-23R) est un régulateur crucial du système immunitaire, jouant un rôle essentiel dans la polarisation des lymphocytes CD4+ (Th17 et Treg), et influençant les réponses pro- ou anti-inflammatoire. La signalisation en aval de l'IL-23R a des implications importantes dans plusieurs maladies à médiation immunitaire. Par ailleurs des variantes du gène IL23R, comme le rs11209026, ont été associées à un risque accru ou réduit de maladies auto-immunes (Salvatore et al., 2025), mais aussi à divers cancers, notamment le carcinome hépatocellulaire lié au virus d'hépatite C, dans lequel ce SNP pourrait jouer un rôle protecteur (**Duerr et al, 2006 ; Wróbel et al, 2014**).

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP), résultant de la substitution d'une base unique, peuvent influencer la susceptibilité aux maladies, leur pathogenèse ou encore la réponse aux traitements. Leur détection nécessite des méthodes spécifiques et sensibles, comme la PCR en temps réel. Celle-ci repose notamment sur l'utilisation de sondes d'hydrolyse TaqMan, capables de distinguer les allèles ciblés avec grande précision. Ces avancées techniques facilitent l'étude de variants génétiques en contexte clinique ou épidémiologique (**Matsuda, 2017**).

Introduction Générale

Dans ce mémoire de Master, nous avons examiné l'association entre le polymorphisme rs11209026 (R381Q) du gène IL23R et la LMA dans une population AJA de l'Ouest Algérien. Le génotypage a été réalisé à l'aide de la PCR en temps réel avec sondes TaqMan, une méthode de référence en raison de sa haute sensibilité et spécificité pour la détection des SNP. Par la suite, des tests statistiques ont été appliqués afin d'analyser le rôle de ce polymorphisme génétique sur la survenue de cette forme particulière de la Leucémie.

Enfin, nous avons collecté les différentes fréquences génotypique du polymorphisme R381Q avec le taux de blaste chez les patients LMA-AJA.

Chapitre I : Leucémie

Myéloïde Aigue

1. Le cancer

Un cancer est une maladie due à des changements des cellules qui deviennent anormales et se développent de manière excessive. À long terme, ces cellules dérégulées donnent naissance à une masse désignée tumeur maligne. Les cellules cancéreuses peuvent envahir les tissus environnants et se détacher de la masse tumorale. Elles peuvent aussi migrer vers d'autres organes par l'intermédiaire des vaisseaux sanguins et lymphatiques où elles peuvent entraîner la formation d'autres tumeurs appelées métastases (**Gotlibowicz et al, 2023**).

2. Oncologie

L'oncologie est la spécialité médicale qui traite des tumeurs malignes. En effet, les cancers revêtent le plus souvent une forme grave puisqu'ils peuvent conduire, à court, moyen ou long terme, au décès du malade. Le succès thérapeutique et, par conséquent, la guérison d'un patient atteint de cancer dépendent en très grande partie de la précocité du diagnostic et de l'utilisation du traitement adapté (**Reinaud, 2019**).

3. Caractéristiques d'une cellule cancéreuse

Les cellules cancéreuses se distinguent des cellules normales par plusieurs caractéristiques spécifiques qui leur permettent de proliférer de manière incontrôlée et d'envahir d'autres tissus. Ces caractéristiques, souvent appelées "les caractéristiques distinctives du cancer", voici quelques caractéristiques :

Les cellules cancéreuses peuvent se diviser de manière incontrôlée en produisant elles-mêmes les signaux de croissance nécessaires, sans dépendre des facteurs de croissance externes et elles ne répondent plus aux signaux qui, normalement, empêchent la prolifération cellulaire, comme ceux envoyés par les protéines suppresseurs de tumeurs, aussi les cellules cancéreuses contournent les mécanismes de mort cellulaire qui devraient normalement les éliminer lorsqu'elles sont endommagées, Contrairement aux cellules normales qui ont une limite de divisions , les cellules cancéreuses peuvent se diviser indéfiniment grâce à l'activation de la télomérase, une enzyme qui empêche le raccourcissement des télomères, de plus Les tumeurs stimulent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour assurer leur apport en oxygène et en nutriments. Elles acquièrent la capacité de se détacher de la tumeur d'origine, d'envahir d'autres tissus et de se propager à travers le corps via le sang ou le système lymphatique

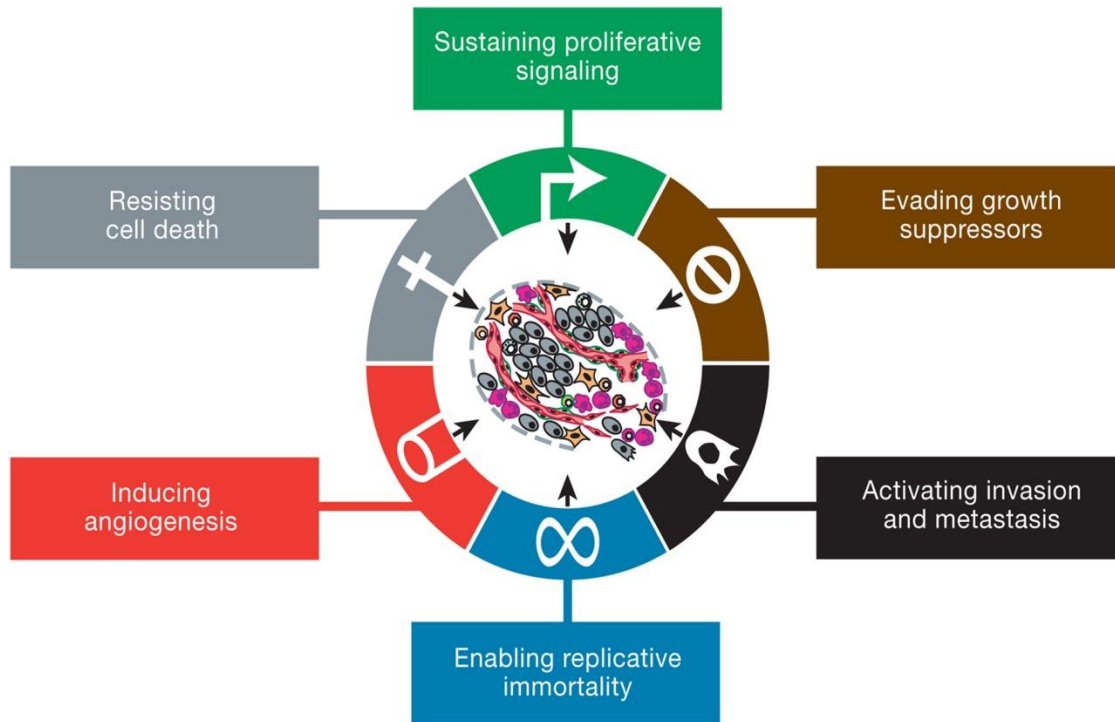


Figure 01 : les caractéristiques fondamentales des cellules cancéreuses. Représentation schématique illustrant six propriétés essentielles acquises par les cellules tumorales: stimulation continue de la prolifération, résistance à la mort cellulaire, induction de l'angiogenèse, immortalité répliquative, échappement aux inhibiteurs de croissance, et activation de l'invasion et des métastases. Ces mécanismes permettent à la cellule cancéreuse de se développer de manière incontrôlée des caractéristiques d'une cellule cancéreuse (Hanahan et Weinberg, 2011).

4. La leucémie

La leucémie est un cancer du sang, marqué par la mutation des progéniteurs hématopoïétiques et l'envahissement étendu de la moelle osseuse. Ces tumeurs cancéreuses, regroupées sous le terme de leucémie, se caractérisent par une augmentation du nombre de globules blancs dans le sang ou la moelle osseuse (Dong *et al*, 2020)

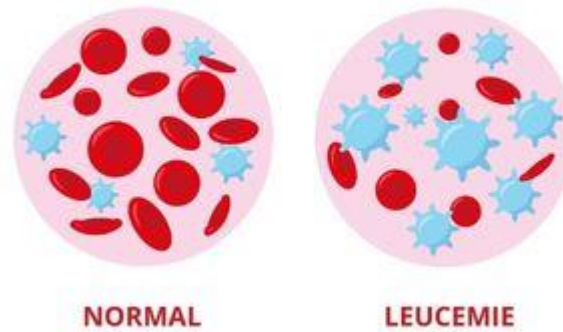


Figure 02 : Représentation des cellules normale et des cellules leucémique .Schéma illustre la différence entre un frottis sanguin sain (à gauche) et un frottis leucémique (à droite) dans le sang normal on observe une proportion équilibrée entre globules rouges et globules blanc .Dans le cas de la leucémie, on remarque une prolifération massive et anormale de globules blancs, entraînant une diminution relative des globules rouges (**Charline, 2024**).

5. Types de cancer

Il existe différents types de cancers, classés en fonction des tissus affectés. On distingue principalement deux grandes catégories : les tumeurs liquides et les tumeurs solides.

5.1. Cancers solides

5.1.1. Sarcomes

Les sarcomes sont des tumeurs malignes rares d'origine mésenchymateuse, se développant à partir des tissus conjonctifs et de soutien, contrairement aux carcinomes, plus fréquents et d'origine épithéliale (**Enzinger et Weiss, 1995**).

On distingue trois catégories principales :

Sarcomes osseux,

Sarcomes viscéraux (ex. GIST)

Sarcomes des tissus mous (STM) (**Pisters et al ,1996**).

5.1.2. Carcinomes

Il existe deux grands types de carcinome :

Carcinome basocellulaire (CBC) : le carcinome basocellulaire est le cancer de la peau le plus fréquent, on la retrouve souvent dans les régions qui sont chroniquement exposées au soleil (**Lebalis et al ,2018**)

Carcinomes épidermoïdes : le carcinome épidermoïde est une prolifération anormale de cellules dérivées des kératinocytes. Ces cellules de taille considérable, disposées en lobules ou travées désorganisés. Les atypies nucléaires sont fréquentes avec présence de mitoses souvent nombreuses (**Dalle et al, 2008**).

5.2. Cancers hématopoïétique (liquides)

5.2.1. Lymphome : le lymphome est une forme de cancer du sang qui affecte les cellules du système immunitaire, les lymphocytes. Ce sont des cellules spécialisées qui circulent dans le sang et les ganglions via le liquide lymphatique (**Brice, 2025**).

5.2..2.La leucémie : les leucémies sont des maladies clonales et acquises de la cellule souche hématopoïétique ou d'un précurseurs déjà engagé vers les lignées lymphoïde et myéloïde (**Gisselbrecht, 2003**).

6. Les types de la leucémie

Il existe plusieurs types de leucémies, qui se différencient selon les cellules touchées, leur stade de développement et la rapidité d'évolution de la maladie.

6.1 Les leucémies aiguës: les leucémies aiguës sont des cancers du sang correspondant à un défaut de différenciation avec une expansion clonale de précurseurs hématopoïétique immatures (blastes) au dépend de l'hématopoïèse normale, d'une insuffisance médullaire et une cytopénie (**Döhner et al, 2022**).

Il existe deux types de leucémie aiguë :

6.1.1. Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) : leucémie lymphoblastique aiguë est un cancer du sang et de la moelle osseuse (tissu spongieux au centre des os), un nombre trop important de cellules souches sanguines se développent en un type de cellules blanches appelées lymphocytes. La LLA est plus fréquente chez les enfants et représente environ un quart de tous les cancers chez les moins de 15 ans (**Zeller et al, 2007**).

6.1.2. Leucémie myéloïde aiguë (LMA) : la leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une maladie caractérisée par une prolifération clonale de cellules souches hématopoïétiques primitives ou de cellules pro génitrices. La différenciation anormale des cellules myéloïdes entraîne une augmentation du nombre de cellules malignes immatures et une diminution du nombre de globules rouges, de plaquettes et de globules blancs différenciés. La maladie survient à tout âge, mais touche principalement les personnes âgées (**Khwaja et al, 2016**)

6.2 Les leucémies chroniques : Les leucémies chroniques se développent à partir de cellules sanguines partiellement matures. Ces cellules ont tendance à ressembler à des cellules saines, mais elles ne le sont pas. Les globules blancs partiellement développés ne fonctionnent pas normalement et ne permettent pas de lutter efficacement contre les infections. Il est possible d'être atteint d'une leucémie chronique pendant des années avant d'en ressentir les symptômes (**Bispo et al, 2019**).

On distingue deux types de leucémie chronique :

6.2.1. leucémie myéloïde chronique (LMC) : La leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne rare représentant 2 à 5 % des leucémies de l'enfant et 15 % des leucémies de l'adulte. Elle constitue un des exemples classiques de la leucémogénèse puisqu'elle est caractérisée par une anomalie cytogénétique des cellules leucémiques : la translocation t(9;22), qui produit un chromosome 22 anormal, nommé chromosome Philadelphie (Ph) (**Leguay et Mahon, 2005**).

6.2.2. Leucémie lymphoïde chronique (LLC) : la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération clonale de lymphocytes matures et leur accumulation dans le sang, les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse. La LLC est la leucémie la plus fréquente en Occident et représente environ un tiers de toutes les leucémies diagnostiquées aux États-Unis et

Chapitre I : Leucémie Myéloïde Aigue

dans d'autres pays. L'âge médian au diagnostic de la LLC est de 65 ans, et la maladie est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes (**Ghia et al, 2007**).

7. La leucémie myéloïde aiguë (LMA)

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est un néoplasme myéloïde à évolution rapide caractérisé par l'expansion clonale de cellules immatures dérivées du myéloïde, appelées blastes, dans le sang périphérique et la moelle osseuse. Cette expansion entraîne une érythropoïèse et une mégacaryopoïèse inefficaces, qui se manifestent cliniquement par une insuffisance médullaire relativement rapide par rapport aux leucémies chroniques et indolentes. Il en résulte une production insuffisante de globules rouges et de plaquettes (**Bain et Béné, 2019 ; Naymagon, 2019 ; Medeiros et al, 2019**).

Dans les pays occidentaux, l'âge médian du diagnostic de la LMA se situe généralement entre 68 et 70 ans, avec une incidence qui augmente au fur et à mesure que l'on vieillit (**Döhner et al, 2022**) Toutefois, dans des pays comme l'Algérie, des recherches locales signalent un âge médian plus jeune, autour de 45 et 52 ans (**Bekadja et al, 2011**)

8. La leucémie myéloïde aiguë chez les adolescents et jeunes adultes (AJA)

La leucémie myéloïde aiguë (LMA) est une hémopathie maligne caractérisée par la prolifération anormale de cellules myéloïdes immatures dans la moelle osseuse, entraînant une production inefficace de cellules sanguines normales. Bien que cette forme de leucémie soit plus courante chez les adultes âgés, elle peut également toucher les adolescents et les jeunes adultes (AJA), une population définie généralement comme ayant entre 15 et 39 ans. Chez les AJA, la LMA présente des particularités cliniques, biologiques, psychologiques et thérapeutiques qui justifient une approche spécifique (**Rubnitz, et al., 2010**).

La LMA chez les AJA est rare par rapport aux leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), qui sont plus fréquentes dans cette tranche d'âge. Toutefois, lorsqu'elle survient, elle se manifeste souvent de façon brutale, avec des symptômes non spécifiques : fatigue intense, infections fréquentes, fièvre, ecchymoses ou saignements. Une numération formule sanguine (NFS) montre généralement une anémie, une thrombopénie, et parfois une leucocytose importante. Les données épidémiologiques révèlent que les jeunes adultes présentent souvent des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires intermédiaires entre celles des enfants et des adultes plus âgés. Par exemple, des mutations des gènes **FLT3**, **NPM1**, ou **CEBPA** sont

Chapitre I : Leucémie Myéloïde Aigue

courantes dans cette population. Ces anomalies génétiques influencent le pronostic et la stratégie thérapeutique. Selon une étude publiée dans *Blood* (2008), les AJA ont un profil biologique souvent plus agressif, mais une tolérance thérapeutique meilleure que celle des personnes âgées (Rubnitz, *et al*, 2010).

8. Classification de la leucémie myéloïde aiguë

Tableau 01 : la classification FAB (French-American-British) des leucémies myéloïdes aiguës (Lafon *et al*, 2010).

LMA0	Leucémie peu différenciée (2%)
LMA1	Leucémie myéloblastique sans maturation (20%)
LMA2	Leucémie myéloblastique avec maturation (30%)
LMA3	Leucémie promyélocytaire (10%)
LMA4Eo	Leucémie myélomonocytaire avec excès d'éosinophile
LMA4	Leucémie myélomonocytaire 15%
LMA5	Leucémie monoblastique 15%
LMA6	Érythroleucémie (maladie de Di Guglielmo) (5%)
LMA7	Leucémie mégacaryoblastique

9. Épidémiologie de la leucémie myéloïde aiguë en Algérie

Entre 2006 et 2010, une étude multicentrique à l'échelle nationale, menée par le *Algerian Acute Leukemia Study Group*, a permis d'identifier 1 426 cas de leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez des adultes âgés de 16 ans et plus. Sur cette période, l'incidence annuelle moyenne s'élevait à 0,91 cas pour 100 000 habitants. L'âge médian au moment du diagnostic était de 45 ans, avec des cas répartis entre 16 et 82 ans. La maladie touchait légèrement plus les hommes que les femmes, avec une sex-ratio de 1,16 (769 hommes pour 657 femmes).

La répartition géographique des cas montrait une concentration plus importante dans le centre du pays (47 %), suivie des régions de l'est (33 %) et de l'ouest (20 %). On observe également une tendance à la hausse du nombre de nouveaux cas chaque année, passant de 246 en 2006 à 320 en 2010, soit une augmentation annuelle moyenne de 6,8 %.

Chapitre I : Leucémie Myéloïde Aigue

Du point de vue des sous-types de LMA, selon la classification FAB, les formes les plus fréquemment rencontrées étaient le type M2 (forme avec maturation), suivi des types M4 et M5.

Un fait marquant de cette étude est que l'âge médian au diagnostic en Algérie (45 ans) est nettement inférieur à celui observé dans les pays occidentaux, où il se situe généralement entre 63 et 71 ans (**Bakadja M, et al, 2011**).

10. Facteurs de risque

10.1. Âge :

La Leucémie Myéloïde Aiguë, dont l'incidence globale est de 3 à 5 cas pour 100 000 habitants dans la population générale, est beaucoup plus répandue chez les adultes, avec une incidence de seulement 7,7 cas pour un million d'habitants âgés de 0 à 14 ans. En effet, l'âge médian au moment du diagnostic de la LMA est de 66 ans, 54 % des patients étant diagnostiqués après 65 ans et 33 % après 75 ans. Il convient de noter que l'incidence de LMA augmenté avec le temps, du moins dans le groupe d'âge pédiatrique (**Ries, 2005**).

10.2 Facteurs génétiques :

Ces pathologies génétiques préexistantes (par exemple, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom, l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Down, le xeroderma pigmentosum, le syndrome de Li-Fraumeni), qui peuvent prédisposer à la leucémie myéloïde aiguë, sont également à l'origine de ces cancers (**Emadi et Law, 2023**).

10.3 Facteurs environnementaux

10.3.1. Exposition aux radiations : Un risque accru de LAM, de LAL et de leucémie myéloïde chronique (LMC) est associé à de fortes doses de rayonnement. Cette exposition pourrait résulter d'une explosion de bombe atomique ou d'un incident de réacteur nucléaire. Cela pourrait aussi être le résultat de la radiothérapie employée pour soigner un autre genre de cancer (**Oancea , et al, 2017**)

10.3.2. Exposition à des produits chimiques : On a établi un lien entre l'exposition à certaines substances chimiques et différents types de leucémie. Par exemple, l'exposition au benzène constitue un élément de risque pour le LAM. Cela peut aussi constituer un élément

Chapitre I : Leucémie Myéloïde Aigue

de risque pour la leucémie lymphoïde aiguë (LAL). Selon, l'agent orange, un herbicide employé durant la guerre du Vietnam, est lié à une augmentation du risque de leucémie lymphoïde chronique (LLC) (**Robin, 2011**)

10.3.3. Le tabagisme : Le tabagisme est considéré comme un facteur de risque environnemental de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les adultes (**Fircanis *et al*, 2014**)

10.4 Facteurs infectieux

Une infection par un virus : Certaines formes de leucémie myéloïde aiguë peuvent, bien que rarement, être déclenchées par une infection virale (par exemple, les virus humains 1 ou 2 lymphotropes, le virus d'Epstein-Barr). Ce phénomène est surtout constaté dans des zones où ces infections sont courantes, comme en Asie et en Afrique (**Emadi et Law ,2023**).

11. signes et symptômes

Des symptômes généraux liés à :

- L'anémie (asthénie, pâleur)
- L'agranulocytose (fièvre, infection)
- La thrombopénie (pétéchies, ecchymoses) (**Van der Haring et Witjes, 2006**).

12. Le diagnostic

Dépister un cancer à un stade précoce offre parfois un plus grand nombre de choix de traitement. Parfois, les premiers stades de certains cancers peuvent être associés à des signes et symptômes que l'on peut observer, mais il est important de confirmer leur présence à l'aide d'examens médicaux (**Kouchkovsky et Abdul-Hay, 2016**).

12.1 Numération sanguine complète (NSC) avec numération leucocytaire différentielle : Malgré l'augmentation du nombre de globules blancs, de nombreux patients présentent une neutropénie sévère (<500 granulocytes/microlitre), ce qui les expose à un risque élevé d'infections graves. La thrombocytopénie est très fréquente et touche la plupart des patients. Résultat suspecté : anémie, macrocytose, leucocytose, neutropénie et thrombocytopénie (**Nickels et al, 2013**)

12.2. Frottis de sang périphérique : La présence de blastes (cellules immatures), absentes normalement du sang périphérique, oriente vers la LMA. La présence de bâtonnets d'Auer est fortement suggestive. Cependant, la confirmation nécessite une biopsie de la moelle osseuse (**Kazemi et al, 2016**)

12.3. Morphologie : L'aspiration de la moelle osseuse fait partie du bilan diagnostique de routine d'un patient suspecté d'être atteint de LAM. Le groupe d'experts considère qu'une biopsie à la tréphine de la moelle est facultative, mais qu'elle doit être effectuée chez les patients présentant une ponction sèche (**Nickels et al, 2013**)

12.4. Immunophénotypage (cryométrie en flux) : Utilisé pour déterminer la lignée des cellules leucémiques à l'aide de marqueurs spécifiques (ex. CD34, CD117, MPO). Un seuil de 20 % de cellules exprimant un marqueur est souvent utilisé pour établir la positivité. Cette méthode est également utile pour identifier les formes à phénotype mixte (MPAL) et pour le suivi de la maladie résiduelle minimale (MRD) (**Kouchkovsky et Abdul-Hay, 2016**).

12.5. Biopsie ou aspiration de la moelle osseuse : Un pourcentage de blastes supérieur à 20 % dans la moelle osseuse confirme le diagnostic de LMA. Des analyses complémentaires comme l'immunophénotypage et l'immunohistochimie sont souvent nécessaires (**Souto Filho et al, 2015**).

12.6. Radiographie pulmonaire : Elle peut révéler des infiltrats pulmonaires dus à une leucostase chez les patients très leucocytaires. Les signes radiologiques possibles incluent : condensations pulmonaires, cardiomégalie, ou infiltrats) (**Kouchkovsky et Abdul-Hay, 2016**).

13. traitements

Prise en charge thérapeutique : Le traitement de la LMA chez les AJA repose principalement sur la chimiothérapie intensive, avec parfois recours à une greffe de moelle osseuse (allogreffe) en cas de haut risque de rechute. Le schéma standard inclut une phase d'induction (souvent basée sur l'association cytarabine + anthracycline) suivie de plusieurs cycles de consolidation (**Othus et al, 2012**).

Toutefois, une problématique majeure est que les jeunes adultes sont parfois traités soit selon des protocoles pédiatriques, soit selon des protocoles adultes, sans toujours bénéficier d'une stratégie adaptée à leurs besoins spécifiques. Des études récentes ont montré que les AJA

Chapitre I : Leucémie Myéloïde Aigue

traités selon des protocoles pédiatriques pourraient avoir de meilleurs taux de survie que ceux traités par des protocoles standards pour adultes (**Pulte *et al*, 2009**).

La transplantation allogénique est souvent envisagée en cas de mauvais pronostic cytogénétique ou en cas de rechute. Grâce à leur meilleure tolérance aux traitements intensifs, les AJA ont généralement une chance accrue de bénéficier de cette stratégie curative (**Zwaan *et al*, 2015**).

Chapitre II: Le récepteur d'IL23R

1. les interleukines

Initialement, on pensait que les interleukines (IL), qui sont un type de cytokine, étaient uniquement produites par les leucocytes. Cependant, des découvertes ultérieures ont démontré qu'elles étaient également synthétisées par diverses autres cellules du corps. Elles ont un rôle crucial dans l'activation et la différenciation des cellules immunitaires, de même que dans la prolifération, la maturation, la migration et l'adhésion. Elles possèdent aussi des caractéristiques pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Ainsi, le rôle principal des interleukines est de réguler la croissance, la différenciation et l'activation lors des réactions inflammatoires et immunitaires (Akdis *et al* ,2011)

Les interleukines forment un vaste ensemble de protéines capables d'induire diverses réactions au sein des cellules et des tissus en se fixant sur des récepteurs à haute affinité située à la surface cellulaire. Elles exercent simultanément une fonction paracrine et autocrine. On utilise aussi les interleukines dans la recherche animale pour examiner les aspects relatifs à la médecine clinique (Akdis *et al* , 2011)

1.2. L'interleukine 23

L'IL-23 est une cytokine hétérodimérique constituée de deux sous-unités reliées par un pont disulfure : p19 (qui est codée par IL23A) et p40 (qui est codée par IL12B). Cette sous-unité finale est partagée avec une autre cytokine inflammatoire, l'IL-12(Lupardus et Garcia ,2008)

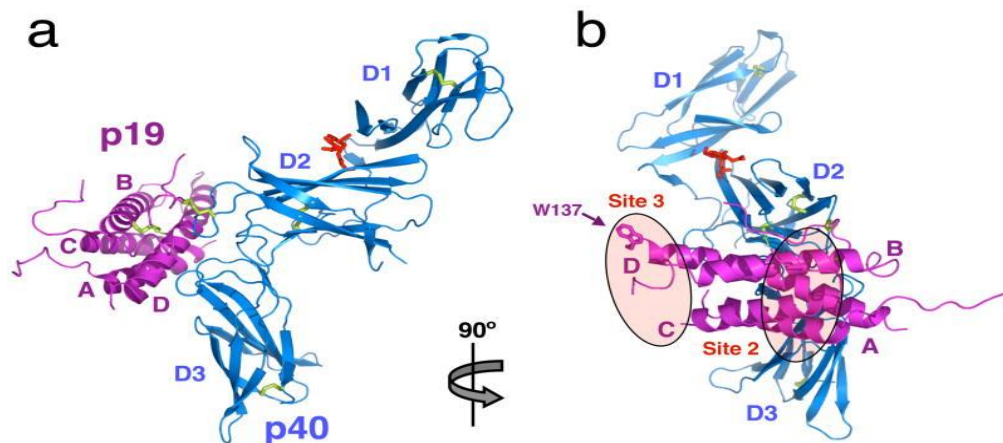


Figure 03 : Structure de IL-23 (Lupardus *et al* , 2021)

- a- Vue latérale du complexe p19-p40
- b- Vue de face (rotée de 90°) mettant en évidence les sites de liaison (site 2 et site 3)

2. Le récepteur d'interleukine 23 :

Le récepteur de l'interleukine 23 est un récepteur de cytokine de type I. Les récepteurs de cytokines de classe I et de classe II sont des protéines dotées d'un unique domaine transmembranaire (TMD), qui se regroupent pour constituer des complexes récepteurs homo- ou hétéromériques, capables de se lier aux ligands des cytokines (**Parhametal, 2002**).

Les récepteurs de l'IL-23 et de l'IL-12 possèdent aussi une chaîne partagée :IL-12R β 1 s'associe à la chaîne IL23R pour former le complexe récepteur de l'IL-23 (IL-23R) qui confère la réactivité à l'IL-23, ou à IL-12R β 2 pour former le complexe récepteur de l'IL-12(**Preskyetal, 1996**).

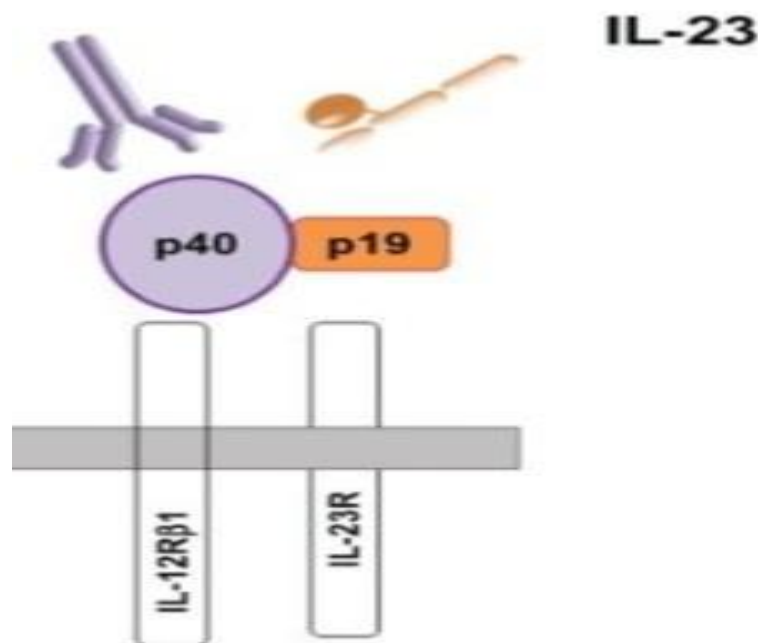


Figure 04: Structure du récepteur de l'interleukine -23 : Hétérodimère p19/p40 et interaction avec IL-12R β 1 et IL-23R. (**Vivier et al ,2013**)

3. les voies de signalisation d'IL23R :

L'IL-23, en se connectant à son récepteur, déclenche une série de signaux moléculaires au sein de la cellule. Ces signaux stimulent la réaction inflammatoire et aident à orchestrer la réponse du système immunitaire face aux agents infectieux externes, y compris les bactéries et les virus (**Pastor et al, 2020**).

Pour saisir totalement la fonction de l'IL-23 dans la défense immunitaire et la pathologie, il est essentiel de déterminer les cellules qui répondent à cette cytokine. Ces recherches ont principalement été menées sur des modèles de souris. L'IL-23R, identifié en 2002, a surtout

fait l'objet d'études dans le cadre des cellules Th17. Néanmoins, l'importance de l'IL-23 dans le CID complexe pourrait indiquer un rôle plus étendu pour cette cytokine. Plus récemment, la focalisation s'est déplacée vers d'autres cellules immunitaires, en particulier les lymphocytes T de type inné (**Parhamet *al*, 2002 ; Aggarwal *et al*, 2003**)

3.1. IL-23R dans les cellules lymphoïdes innées

La majorité des cellules lymphoïdes innées (ILC) sont des cellules lymphoïdes présentes dans les tissus et qui n'ont pas de récepteur spécifique à l'antigène. On a aussi mis en évidence que les ILC expriment Rorc et Il23r, et qu'elles jouent un rôle dans l'évolution de la colite innée. On peut subdiviser les ILC en divers sous-groupes (ILC1, ILC2 et ILC3) qui correspondent respectivement aux sous-groupes Th1, Th2 et Th17 des cellules T standards. L'IL-23R est majoritairement exprimé dans le groupe ILC3, tant chez la souris que chez l'homme, même si l'IL-23 a stimulé la différenciation et l'expansion des ILC1 et ILC3 chez les humains.

Les cellules ILC3 trouvées dans le tissu synovial de patients souffrant de spondylarthrite expriment RORC et IL23R, et réagissent à l'IL-23 en produisant l'IL22 et le CSF2, toutefois, elles ne produisent pas l'IL17A (**Blijdorp *et al*, 2019**)

3.2. IL-23R dans les cellules B

Les cellules B primaires de sujets humains en bonne santé n'expriment pas l'IL-23R, qui est amplifié dans les cellules B atteintes de leucémie lymphoblastique aiguë. La signalisation de l'IL-23 au sein des cellules B de la leucémie lymphoblastique aiguë déclenche l'apoptose et freine la multiplication, démontrant ainsi une action anti leucémique (**Cocco *et al*, 2010**)

Il a également été signalé que les cellules B de la leucémie lymphoblastique chronique expriment la chaîne IL23R en l'absence d'IL-12Rb1, et cette expression est corrélée à la progression tumorale. L'implication de la signalisation de l'IL-23 dans le fonctionnement normal des cellules B a été peu analysée. Une coloration a été détectée de la membrane cellulaire pour l'IL-23R sur des plasmocytes de donneurs en bonne santé, qui ont réagi à l'IL-23 en intensifiant la sécrétion d'IgM (**Cutrona *et al*, 2018 ; Cocco *et al*, 2011**).

3.3. IL-23R dans les cellules myéloïdes

Nous avons peu d'informations sur l'expression et le rôle de l'IL-23R dans les cellules myéloïdes. Selon **Parhamet *al* (2002)**, bien que les monocytes humains et les cellules dendritiques (CD) présentent des niveaux insignifiants d'IL23R, il a été observé que les macrophages murins dérivés de la moelle osseuse (et non péritonéaux), lorsqu'ils sont stimulés avec du LPS et de l'IL-10, expriment l'Il23r en l'absence d'une détection notable d'Il12rb1, ce qui pourrait être déclenché par une stimulation de l'IFN γ . Des macrophages inflammatoires prélevés du cerveau de souris souffrant de la sclérose en plaques, mais pas de

Chapitre II : Le récepteur d'IL23R

souris en bonne santé, ont révélé l'expression d'IL23r. De plus, dans un modèle d'inflammation respiratoire causée par des acariens, les cellules réceptives à l'IL-23R dans le poumon étaient majoritairement des macrophages et des cellules dendritiques CD11+ (**parham et al, 2002 ; Cua et al ,2003 ; Leitner et al ,2022**)

Ces informations indiquent que l'IL-23R dans les cellules myéloïdes pourrait ne s'exprimer que dans des circonstances spécifiques, ce qui correspond à l'absence d'expression par les cellules myéloïdes humaines non stimulées mentionnée dans les bases de données [101, 102]. L'IL-23R a été identifié sur la surface pour les macrophages humains issus de monocytes, qui ont réagi à l'administration d'IL-23 par une augmentation de la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires [103, 104]. L'expression de l'IL-23R et de l'IL-23 a également été amplifiée dans les macrophages humains et murins suite à une infection mycobactérienne (**Uhlén et al ,2015 ; Schmiedel et al ,2018 ; Sun et al ,2020 ; Wang et al ,2023**)

4. La protéine IL-23R

Le récepteur de l'IL-23, qui se trouve à la surface des cellules, interagit avec une protéine nommée IL-23. Ces deux protéines s'assemblent comme une clé et une serrure. L'IL-23 est une cytokine, ce qui signifie qu'elle est une catégorie de protéines qui contrôle l'action des cellules du système immunitaire. Quand l'IL-23 s'attache à son récepteur, elle déclenche une succession de signaux chimiques à l'intérieur de la cellule. Ces signaux stimulent l'inflammation et contribuent à orchestrer la réaction du système immunitaire face aux agents étrangers comme les bactéries et les virus (**oppmann et al, 2000**)

La sous-unité IL-23R possède un domaine N-terminal de type immunoglobuline, deux domaines qui agissent comme récepteurs de cytokines, un domaine unique transmembranaire et un domaine cytosolique. Il a été prouvé que la chaîne IL-23R établit d'abord une interaction avec la sous-unité IL-23p19 uniquement à travers son domaine N-terminal. Ceci provoque une reconfiguration de l'hétérodimère interleukine-23, facilitant alors l'attachement de la sous-unité p40 à l'IL-12R β 1 avec une forte affinité, ce qui conduit au recrutement du complexe. L'interaction entre p40 et IL-12R β 1, ainsi que p19 et IL-23R est essentielle pour la formation d'un complexe apte à transmettre des signaux (**Parham et al, 2002 ; Schroder et al ,2015 ; Bloch et al, 2018**).

Il a été prouvé que la stimulation de l'IL-12 entraîne l'expression de l'IL23R, ce qui suscite des interrogations captivantes sur la gestion conjointe ou individuelle de ces deux gènes dans les cellules T auxiliaires en voie de différenciation. L'épissage alternatif peut donner lieu à plusieurs isoformes de l'IL23R, entraînant une terminaison prématurée et des décalages de cadre qui pourraient produire des récepteurs sans éléments de signalisation ou des

Chapitre II : Le récepteur d'IL23R

ectodomains isolés capables de fonctionner comme des récepteurs leurres. La fonction précise de ces isoformes reste floue, même si on a observé la présence de plusieurs d'entre elles dans les cellules NK et T humaines, avec certaines qui sont exprimées de manière préférentielle dans les cellules du carcinome pulmonaire (Zhang *et al* ,2006 ; 2012; Lee *et al*, 2020)

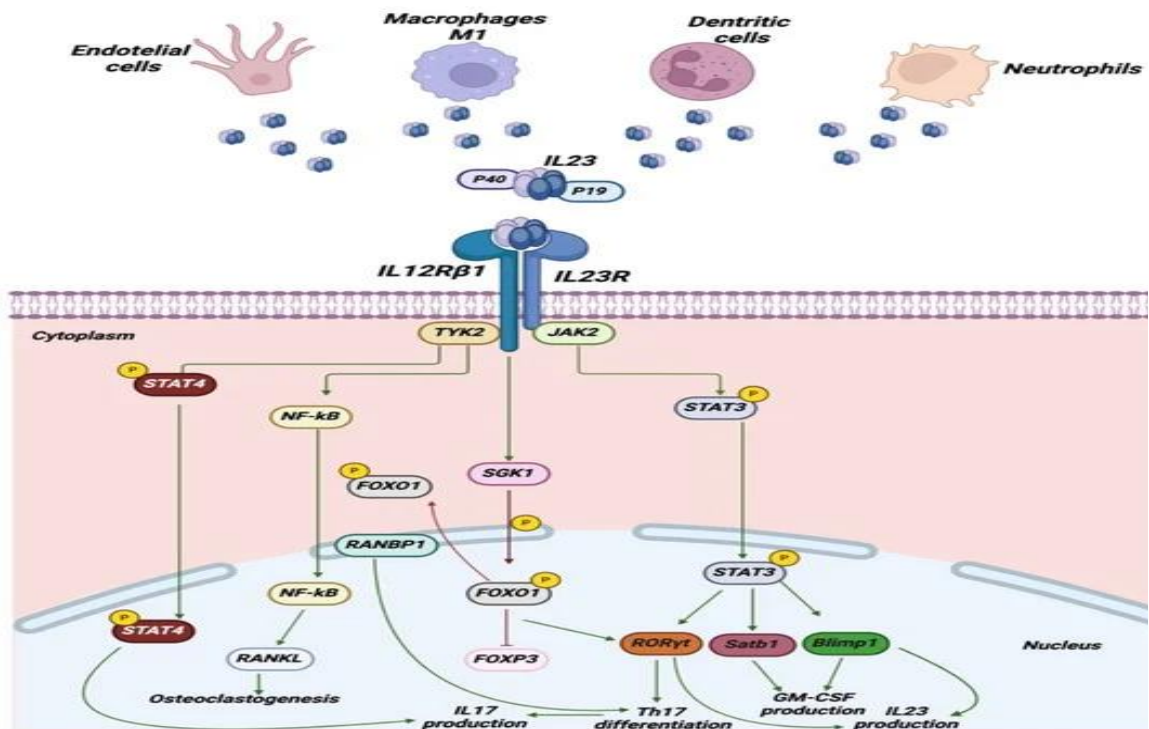


Figure 05 : Signalisation par l'IL-23R. Parmi les principaux producteurs d'IL-23 figurent les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules dendritiques et les neutrophiles. Les voies sont initiées lorsque les deux sous-unités de l'IL-23, p19 et p40, se lient à l'IL-23R et à l'IL-12Rβ1. Ceci active Tyk2 et Jak2. Tyk2 et Jak2 favorisent principalement STAT, NF-κB, SGK1, RORγt, Satb1 et Blimp1, ainsi que les effecteurs en aval associés (Audia *et al*, 2025)

Plusieurs des protéines et voies de signalisation représentées dans la figure 05 ont une relation établie avec le cancer.

TYK2 et JAK2 (Janus Kinases) : Ce sont des kinases qui jouent un rôle crucial dans la signalisation des cytokines, y compris celles impliquées dans le cancer. Des mutations ou une hyperactivité de JAK2 sont bien connues pour être associées à des syndromes

myéloprolifératifs, qui sont des cancers du sang. L'inhibition de TYK2 a également été associée à un risque accru de certains cancers, comme le cancer du poumon et le lymphome non hodgkinien (Baxter *et al*, 2005).

STAT4 et STAT3 (Signal Transducers and Activators of Transcription):

STAT3 est l'un des facteurs de transcription les plus fréquemment activés de manière constitutive dans une grande variété de cancers humains. Son activation favorise la prolifération, la survie, l'angiogenèse et la métastase des cellules tumorales, tout en supprimant la réponse immunitaire anti-tumorale. Il est une cible majeure pour le développement de thérapies anticancéreuses. STAT4 a également été rapporté comme ayant des activités oncogènes dans divers cancers, par exemple le cancer de la vessie et le cancer colorectal, où il peut promouvoir la croissance et l'invasion des cellules tumorales (Yu *et al*, 2009).

NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B): NF- κ B est un facteur de transcription central qui régule l'expression de gènes impliqués dans la croissance cellulaire, la survie, l'inflammation et la réponse immunitaire. Une activation aberrante et constitutive de NF- κ B est très fréquente dans de nombreux types de cancers et contribue à la tumorigenèse, à la résistance aux traitements et à la métastase (Hayden et Ghosh, 2014).

5. Le double rôle de la voie IL-23/IL-23R dans l'auto-immunité et l'immunothérapie du cancer

On a identifié que le dérèglement de la voie IL-23/IL-23R pourrait contribuer à diverses maladies inflammatoires chroniques et auto-immunes. Dans ce contexte, une activation excessive de la voie IL-23R entraîne des réactions inflammatoires nuisibles aux tissus touchés et favorise l'évolution de la maladie. Les variantes génétiques de l'IL-23R ont montré une forte association avec l'apparition de maladies auto-immunes, une prévalence marquée étant observée dans des affections comme la spondylarthrite ankylosante, la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et les pathologies inflammatoires intestinales (MICI), y compris la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Dernièrement, beaucoup d'efforts ont été investis pour approfondir la compréhension du rôle crucial des variantes de l'IL-23R et des voies qui leur sont associées dans la progression tumorale et le microenvironnement tumoral qui l'entoure. L'implication de l'IL-23R dans le cancer est complexe, car il peut avoir à la fois des impacts pro-tumorigènes et anti-tumorigènes en fonction des conditions. En raison de sa double action, l'axe IL-23/IL-23R est examiné comme une cible potentielle pour l'immunothérapie du cancer, mais aussi comme un modulateur susceptible d'être combiné à

Chapitre II : Le récepteur d'IL23R

d'autres traitements pour intensifier la réponse immunitaire contre le cancer (Audia *et al*, 2025).

6. Le gène IL23R

Le gène IL23R fournit des instructions pour produire une protéine nommée récepteur de l'interleukine 23 (IL-23). Cette protéine se trouve dans la membrane externe de divers types de cellules immunitaires, y compris les lymphocytes T, les cellules tueuses naturelles (NK), les monocytes et les cellules dendritiques. Ces cellules détectent les éléments étrangers et protègent l'organisme contre les infections et les maladies (Duerret *al*, 2006).

Le gène IL-23R chez l'humain se trouve sur le bras court du chromosome 1 (1p31.3), à proximité du gène qui code la sous-unité 2 du récepteur bêta de l'interleukine 12 (IL-12R β 2).

Il est constitué de 11 exons séparés par des 10 introns. La longueur de l'ARNm qui code pour l'IL-23R est de 2,8 kilobases. La protéine produite par la traduction est composée de 629 acides aminés et possède une masse moléculaire de 71 722 Da (Parhamet *al*, 2002)

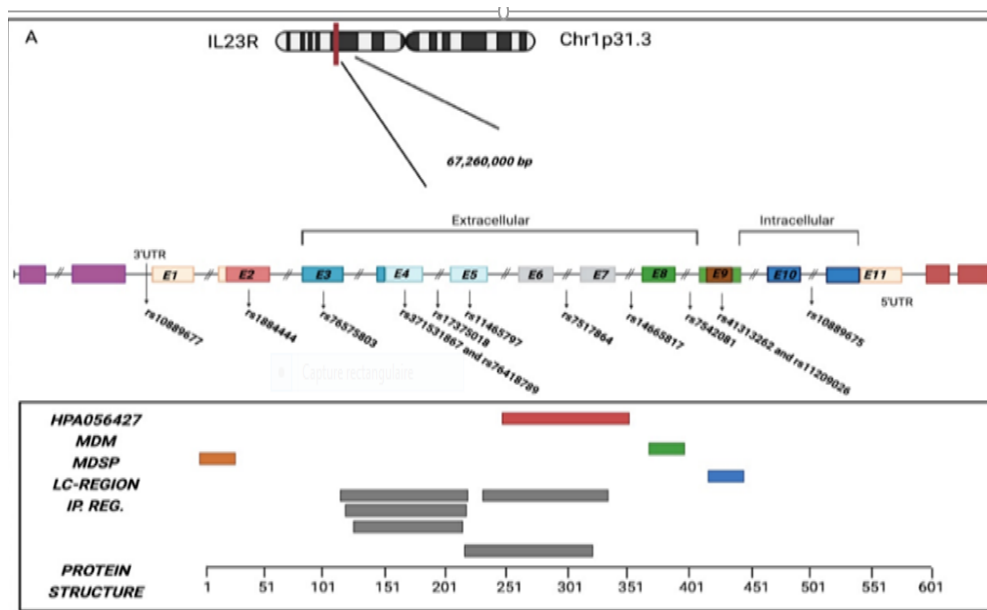


Figure 06: Structure et variantes d'épissage du gène IL-23R (Audia *et al*, 2025)

Cartographie chromosomique des gènes, transcription corrélée, position des variants entre les exons et les introns selon ClinVar, GnomAD et Ensembl. La structure de la protéine est présentée ci-dessus, adaptée de l'atlas des protéines humaines.

7. Polymorphismes génétiques de l'IL-23R

Les polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP) ou les variations d'un seul nucléotide (SNV) sont des occurrences responsables des caractéristiques phénotypiques individuelles. Elles proviennent de changements affectant l'expression, la stabilité, le lieu d'action et le rôle fonctionnel des protéines codées par les gènes. Les polymorphismes à un seul nucléotide (SNP) peuvent se manifester dans des régions codantes ou non codantes. On peut différencier les SNP codants en deux catégories distinctes : synonymes et non synonymes. Un SNP non codant (synonyme) n'influe pas sur la séquence protéique ; par contre, un SNP non synonyme correspond à une substitution de base qui intervient au sein d'un exon (**Floss *et al* ,2015**)

La plupart des SNP se trouvent dans des séquences non codantes, y compris les promoteurs, les amplificateurs et les introns. Ils ont la capacité d'affecter l'expression, l'épissage et la stabilité de l'ARNm. L'identification d'un nombre important de SNP pour l'IL-23R laisse supposer que certains SNP faux-sens mentionnés dans des travaux de recherche examinés par des pairs pourraient être hypomorphes, diminuant la signalisation de l'IL-23R ou rendant la liaison de l'IL-23 instable (**Floss *et al*,2020**).

Le rs11209026 (R381Q) est celui qui a fait l'objet des recherches les plus approfondies en termes de caractérisation fonctionnelle. R381Q est situé entre le site de liaison putatif de Jak2 et le domaine transmembranaire dans la région cytoplasmique de la protéine IL-23R. Le mutant R381Q présente une diminution de la stabilité de la protéine, ce qui entraîne une réduction de l'activation cellulaire par l'IL-23. Ce phénomène a été attribué à une diminution de la demi-vie de la protéine de surface cellulaire (**Sivanesan *et al* ,2016 ; Mezghiche *et al*,2024**).

La variante G à A de l'allèle mineur introduit un changement d'acide aminé au niveau du résidu 381, de l'arginine à la glutamine, qui est situé à proximité du site de liaison de la kinase JAK2 dans la région intracellulaire de la protéine IL-23R. Les cellules T qui expriment l'allèle mineur présentent une diminution de la phosphorylation STAT3 dépendante de l'IL-23 et de la production d'IL-17. En outre, les sujets porteurs de cette variante présentent une fréquence réduite de cellules T Th17 ou IL-23R⁺ en circulation (Di Meglio *et al* , 2011 ; Sarin *et al* , 2011).

On a observé que la variante R381Q présentait une réduction de l'expression du récepteur et une diminution de la phosphorylation de STAT3 à la suite d'une stimulation par l'IL-23. Ce

phénomène étaye l'hypothèse selon laquelle l'allèle R381Q représente une variante inactivée dans sa fonction (allèle de perte de fonction) (Pidashvaet al, 2011).

8. Effet du polymorphisme du gène IL23R sur les cancers

L'importance de l'IL-23R dans le développement des tumeurs et son influence sur l'immunité des tumeurs ont été bien documentées dans la littérature scientifique . La littérature ne permet pas de déterminer si les effets de l'IL-23 sont pro-tumoraux ou anti-tumoraux. Les effets pro- ou anticancérigènes de l'axe IL-23/IL-23R semblent dépendre de plusieurs facteurs, notamment du bagage génétique de l'individu, du type spécifique de tumeur concerné, de la cause sous-jacente (comme les rayons UV, les produits chimiques, les virus, etc. Comme l'affirment Langowski et ses collaborateurs, l'axe IL-23/IL-23R représente une voie moléculaire importante entre les processus pro-inflammatoires favorisant les tumeurs et l'échec de la surveillance immunitaire adaptative à infiltrer les tumeurs (**Langowski et al, 2006 ; Zheng et al ,2012 ; Subhadarshani et al ,2021**).

Dans certains types de cancer, comme le cancer colorectal et le cancer gastrique, l'inflammation chronique induit par la voie IL-23R peut créer un environnement propice à la croissance tumorale. Cet environnement facilite la survie, la prolifération et la métastase des cellules cancéreuses. En outre, la signalisation de l'IL-23R a la capacité d'entraver les réponses immunitaires antitumorales, en inhibant l'activité des cellules T cytotoxiques et en facilitant ainsi l'évasion des tumeurs de la surveillance immunitaire. Des modèles précliniques de cancer solide combinés à l'ablation génétique de l'IL-23R dans les cellules Treg ont démontré que ce type particulier de cellules joue un rôle essentiel dans la médiation des effets promoteurs de l'IL-23 sur les tumeurs. L'IL-23 représente un signal critique qui favorise le maintien et la stabilisation des cellules Treg effectrices en s'engageant avec le facteur de transcription Foxp3 (**Wertheimer et al ; 2024**).

Inversement, dans certains cas, l'activation de l'IL-23R peut renforcer les réponses immunitaires contre les tumeurs en favorisant le recrutement et l'activation des cellules immunitaires (**Subhadarshani et al ,2021**).

9. Effet du polymorphisme du gène IL23R sur les leucémies

Une recherche effectuée en Chine a analysé deux variantes génétiques potentiellement actives du récepteur IL-23 (rs1884444 T>G et rs6682925 T>C) sur un échantillon de 545 patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et 1 146 individus témoins, sans cancer. Les données indiquent que les génotypes variant TG/GG pour rs1884444 et TC/CC pour rs6682925 ont été liés à une augmentation du risque de LMA, avec des rapports de cotes

Chapitre II : Le récepteur d'IL23R

ajustés respectivement de 1,28 et 1,30 par rapport aux homozygotes de type sauvage. Ces conclusions indiquent que ces variations dans IL-23R pourraient être liées au danger de la LMA au sein de cette population chinoise (**Qian *et al*, 2013**).

Partie expérimentale

Matériels et méthodes

III. Matériel :

1. Présentation du laboratoire de recherche :

Le Laboratoire de Génétique Moléculaire et Cellulaire (LGMC), lié à l'Université des Sciences et de la Technologie d'Oran- Mohamed Boudiaf (USTOMB) joue un rôle essentiel dans la recherche sur des mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans divers processus biologiques spécialisé en biologie animale et en biologie humaine.

Le laboratoire offre l'opportunité aux étudiants en master et en doctorat de participer à des travaux pratiques ainsi qu'à des stages et projets de fin d'études.

2. Matériels nécessaires

- **Le NanoDrop:** est un équipement de laboratoire largement utilisé pour évaluer La concentration d'ADN, d'ARN et de protéines dans une minuscule goutte de 2 μ L déposée sur une base.
- **Thermocycleur PCR en temps réel:** communément appelé qPCR (PCR quantitative), cet appareil de biologie moléculaire est utilisé pour amplifier et quantifier l'ADN ou ARN en temps réel pendant la réaction PCR en surveillant la fluorescence générée à chaque cycle.
- **Les tubes Eppendorf:** sont des microtubes en plastique stérilisé d'une contenance de 1,5 ml qui sont utilisés pour préparer, diluer et stocker des réactifs et des échantillons.
- **Portoir :** c'est un support pour les tubes Eppendorf.
- **Micropipettes :** est un outil de laboratoire permettant de mesurer, prélever et transférer avec précision de très faibles volumes de liquide, exprimés en microlitres Le volume est généralement indiqué par la lettre "P" par exemple P10, P100.
- **Les cônes :** sont des embouts en plastique à usage unique que l'on fixe à la fin d'une micropipette pour prélever et distribuer des liquides sans contaminer directement l'équipement.
- **Plaque à PCR :** est un support en plastique utilisé dans les laboratoires pour effectuer des réactions de PCR. Elle regroupe plusieurs puits où sont placés les mélanges réactionnels, tels que l'ADN, les enzymes et les amorces.
- **Film adhésif optique :** est utilisé pour protéger les réactions tout en permettant la détection de fluorescence.
- **Bac de glace :** pour conservation temporaire des réactives.

3. Population d'étude

Notre d'étude a concerné les ADN d'un groupe de 12 patients atteint la leucémie myéloïde aigue (LMA), nous avons ciblés la population AJA (les adolescents et les jeunes adultes) à cause du taux élevé des patient jeunes, Les ADN ont été recrutés au service Hémato établissement hospitalier Universitaire Oran, ils sont disponibles dans une banque des ADN appartenant à l'équipe 2 du laboratoire LGMC.L'ADN ont été extraits par la technique du "salting out".

Ce groupe est composé de 6 femmes et 6 hommes. Les caractéristiques de ce groupe de patient sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 02 : représentation des caractéristiques cliniques et génétiques des patients étudiés.

Code d'ADN	Sexe	Age (ans)	Nature de l'échantillon
1	Homme	38	Sang
2	Femme	21	Sang
3	Homme	25	Sang
4	Femme	36	Sang
5	Homme	35	Sang
6	Homme	21	Sang
7	Femme	18	Sang
8	Homme	30	Sang
9	Femme	21	Sang
10	Homme	23	Sang
11	Femme	22	Sang
12	Femme	20	Sang

Pour cette étude, un groupe de contrôle composé de 15 sujets sains a été choisi. Ces témoins ont été sélectionnés dans divers wilayas situés au nord-ouest de l'Algérie, y compris Oran, Mascara, et Ain Témouchent. Cela démontre une diversité géographique qui est représentative de cette région. Tous les participants sont des jeunes adultes, ce qui assure une homogénéité d'âge entre les groupes. Pour chaque sujet, les informations collectées incluait : un code

Matériels et méthodes

ADN anonyme, L'âge et le lieu de naissance, ainsi que le type de groupe sanguin ABO/Rh, sont indiqués dans le tableau 02 . Le groupe d'étude se compose de 6 hommes et 9 femmes, Toutes les données ont été recueillies conformément à des normes éthiques strictes qui assurent l'anonymat et la confidentialité des sujets. Les résultats de géotypage des témoins ont été déjà faits et fournis par le laboratoire, ils sont présents dans le tableau suivant.

Tableau 03 : Représentation des caractéristiques démographiques et biologiques des témoins de l'étude.

Code d'ADN	Le sexe	L'âge (ans)	Lieux de naissance	Géotypage rs11209026 IL23R
1	Homme	22	Chlef	AG
2	Homme	21	Oran	AG
3	Homme	22	Oran	AG
4	Homme	20	Oran	AG
5	Homme	22	Oran	AA
6	Homme	20	Mazouna	GG
7	Femme	22	Oran	AG
8	Femme	20	Oran	AG
9	Femme	20	Oran	GG
10	Femme	20	Oran	AA
11	Femme	21	Oran	AG
12	Femme	22	Mascara	AA
13	Femme	20	Beni Saf	AG
14	Femme	20	Mascara	GG
15	Femme	20	Oran	GG

IV. Méthodes

1. Dosage d'ADN extrait

Avant toute expérience en biologie moléculaire, la quantification de l'ADN est une étape essentielle. Elle permet d'évaluer à la fois le degré de concentration et le niveau de pureté de l'ADN, ce qui est garant de la réussite des travaux en biologie moléculaire. Au cours de cette

Matériels et méthodes

étude, nous avons utilisé l'équipement NanoDrop (ThermoScientific), un spectrophotomètre à microvolume, UV-visible et qui est spécifiquement conçu pour mesurer de très faibles volumes d'acides nucléiques (ADN , ARN) et de protéines.

- **Tout d'abord**, nous avons nettoyé soigneusement la surface sur laquelle se fait la mesure du spectrophotomètre. Pour éviter la contamination, et assurer ainsi la précision des mesures.
- **Par la suite**, nous avons préparé un blanc, constitué uniquement d'eau distillée (ou du tampon utilisé), qui a servi de référence pour ajuster l'absorbance de fond.
- **Puis**, une petite goutte de notre échantillon d'ADN a été appliquée tout en douceur sur la surface de mesure sans création de bulles d'air, qui pourraient fausser la lecture
- **Ensuite**, nous avons sélectionné sur l'appareil le mode de lecture adapté à l'ADN double brins, puis lancé la mesure afin d'obtenir les valeurs d'absorbance.

On a évalué la concentration et la pureté des échantillons d'ADN en utilisant les rapports d'absorbance fournis par le NanoDrop : le rapport 260/280 a servi à détecter une éventuelle contamination par des protéines. Les valeurs spécifiques fournies par ce rapport a servi à évaluer la qualité de l'ADN extrait.



Figure 07 : Spectrophotomètre UV-visible à microvolume : Thermo Scientific NanoDrop (Thermofishierscientific,2024).

Pour atteindre une concentration idéale d'ADN pour la réaction PCR, nous avons procédé à la dilution des échantillons extraits en utilisant l'équation classique de dilution $C_1 \times V_1 = C_2 \times$

V_2 . Ici, C_1 correspond à la concentration initiale de l'ADN, V_1 au volume que nous devons prélever de cette solution, C_2 à la concentration finale désirée et V_2 au volume final de la solution diluée. Pour la PCR, il est plus approprié que la concentration finale (C_2) varie entre 25 et 50 ng/ μ L, selon les besoins du protocole. Cette phase de dilution est essentielle pour prévenir une inhibition de la PCR due à une concentration d'ADN trop élevée, ou, au contraire, une amplification peu efficace à cause d'un manque de matrice.

2. Génotypage d'ADN

Pour cette étude, nous avons utilisé la PCR en temps réel (qPCR), spécifiquement la technologie TaqMan. Cette technique permet de détecter et de quantifier l'ADN de manière spécifique grâce à la fluorescence. Contrairement aux méthodes classiques qui se basent sur une analyse des produits amplifiés uniquement à la fin de la réaction, la qPCR offre la possibilité de surveiller l'amplification de l'ADN en temps réel pendant les cycles d'amplification.



Figure 08: Thermocycleur PCR en temps réel qTOWER(Analytik ; 2023)

3. Principe de la technologie TaqMan

La méthode TaqMan utilise une sonde fluorescente spécifique dédiée à l'hybridation avec la séquence cible positionnée entre les deux amorces. Cette sonde est marquée : Par un fluorophore à l'extrémité 5' (par exemple : FAM), Par un quencher à l'extrémité 3'.

Au cours de l'étape d'allongement, l'activité exonucléase 5'→3' de l'ADN polymérase Taq dégrade la sonde qui s'est hybridée. Cette dégradation conduit à la dissociation du fluorophore et du quencher, entraînant ainsi une émission de fluorescence. L'intensité de cette fluorescence est en relation directe avec la quantité d'ADN amplifié, ce qui permet une quantification précise.

4. Application au polymorphisme rs11209026

Dans notre étude, nous avons réalisé une PCR en temps réel utilisant la technologie TaqMan afin d'amplifier et de détecter **le polymorphisme rs11209026** situé dans le gène de IL23R. Ce polymorphisme est caractérisé par une substitution de nucléotide G > A. L'analyse a été effectuée à partir d'échantillons d'ADN qui ont été extraits et quantifiés au préalable.

Pour cette amplification, nous avons utilisé :

- le TaqMan Genotyping Master Mix,
- Un assay spécifique au polymorphisme rs11209026.

Un témoin négatif (réaction sans ADN) a également été inclus afin de contrôler l'absence de contamination.

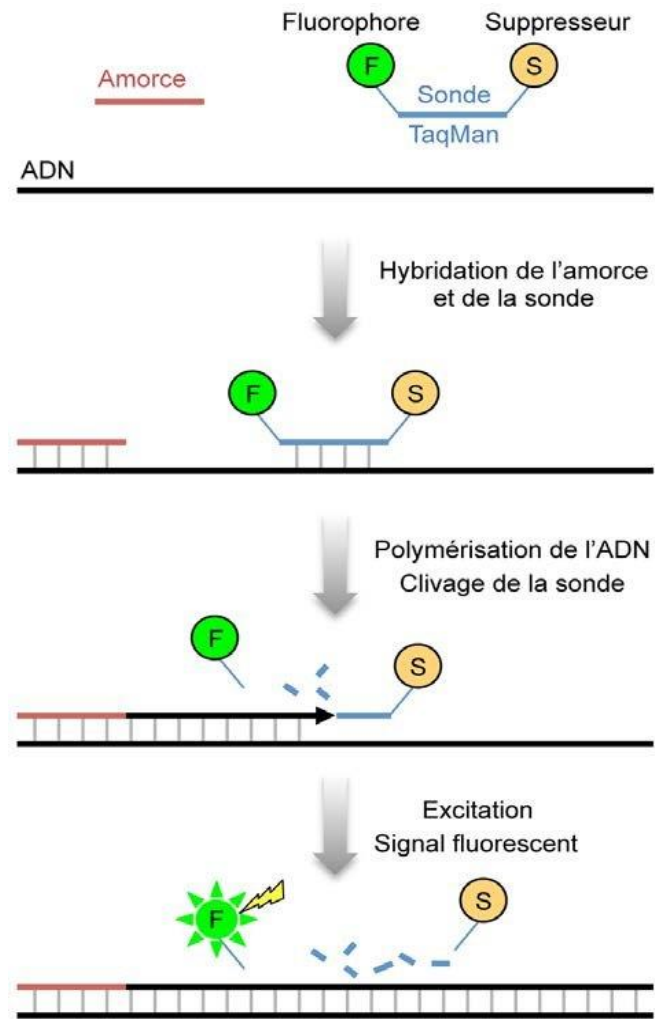


Figure 09 : principe du système TaqMAN dans la détection de l'ADN par PCR en temps réel (Mélania Flaender, 2019)

6. Préparation des échantillons d'ADN :

Prendre 12 tubes Eppendorf.

Dans chaque tube, ajouter :

Matériels et méthodes

Une quantité d'ADN égale à $V_1 \mu\text{L}$.

Une quantité d'eau distillée stérile égale à $(50 - V_1) \mu\text{L}$.

7. Préparation du mélange réactionnel (Master Mix) :

Tableau 04 : composition du mélange réactionnel pour la qpcr

Master Mix	10 μL
H2O	8.75 μL
Assay	0,25 μl
ADN	1 μl
Le volume final	20 μl

8. Distribution sur la plaque de PCR :

Distribuer le mélange réactionnel préparé (Master Mix + eau + sonde) dans les 12 puits de la plaque PCR.

À l'aide d'une micropipette, prélever 1 μL d'ADN de chacun des 12 tubes Eppendorf et l'ajouter respectivement dans les 12 puits contenant le Master Mix

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
B	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
D	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
E	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
F	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
G	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Figure 10 : la plaque programmée pour PCR en temps réel

ADN : E3 E4 E5 E6 F3 F4 F5 F6 G3 G4 G5 G6

9. Étapes finales :

- ✓ Couvrir la plaque avec un film optique adhésif spécial qPCR.
- ✓ Centrifuger légèrement si nécessaire pour éliminer les bulles.
- ✓ Introduire la plaque dans l'appareil thermocycleur en temps réel et lancer le programme de PCR.

10. Programme d'amplification

Par la suite, nous avons suivi les instructions fournies par le laboratoire LGMC relatives aux phases de programmation de la plaque. Avant de lancer la réaction, nous avons opté pour les deux fluorophores FAM et VIC dans le but de distinguer les deux versions alléliques (A/G) du polymorphisme rs11209026. L'allèle (A) a été identifié à l'aide du fluorophore VIC, alors que le fluorophore FAM a servi à marquer l'allèle (G). Ce marquage a été effectué en suivant les instructions d'une fiche technique disponible sur le site d'*AppliedBiosystems*. L'emploi conjoint de ces deux fluorophores facilite, lors de l'analyse des résultats d'amplification, la distinction claire entre les allèles sauvages et polymorphes du polymorphisme rs11209026 au niveau du gène IL23R.

Enfin, nous avons lancé la PCR en temps réel en respectant le protocole établi au sein du Laboratoire LGMC/USTO, L'appareil a exécuté les 50 cycles de réaction et a enregistré les informations de fluorescence à la fin de chaque cycle. Le temps total de la PCR en temps réel s'est élevé à 2 heures et 7 minutes.

Tableau 05 : Représentation du programme d'amplification du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R.

Étapes	°C	m:s
Dénaturation	60	00:30
Dénaturation	95	00:10
Dénaturation	95	00:15
Hybridation	60	01:30
Elongation	60	00:03

Résultats et discussion

Résultats et discussion

V. Résultats

1. Résultats populations d'étude :

Chez les patients, l'âge moyen est de 26 ans avec une sex-ratio de 1 (autant d'hommes que de femmes). En comparaison, le groupe témoin présente un âge moyen de 20,8 ans et une sex-ratio de 0,67, indiquant une proportion plus élevée de femmes.

2. Résultat du dosage d'ADN

Les résultats de la quantification de nos 12 échantillons d'ADN obtenus à l'aide du spectrophotomètre Nanodrop sont présentés dans le tableau avec le rapport 260/280.

Tableau 06 : Représentation des résultats de la quantification avec le rapport avant la dilution

Code d'ADN	Quantification (ng/ μ L)	Le rapport 260/280	Taux de blaste
1	327.9	1.92	60%
2	78.3	1.89	49%
3	56.5	1.88	80%
4	74.1	1.9	80%
5	277	1.89	32%
6	197.6	1.86	50%
7	316.5	1.94	90%
8	330.8	1.85	30%
9	212.6	1.87	50%
10	99.1	1.90	90%
11	365.6	1.89	60%
12	311.9	1.88	55%

Après le dosage nous avons fait une étape de dilution pour tous les échantillons d'ADN car toutes les concentrations initiales étaient supérieures à 50 ng/ μ L la dilution a été réalisée par la formule $C_1 \times V_1 = C_2 \times V_2$. Les résultats sont présentés sur le tableau 07

Tableau 07 : Représentation des dosages après la dilution

Code d'ADN	Quantification (ng/ μL)
1	46.18
2	34.03
3	27.87
4	33.13
5	45.48
6	43.67
7	46.05
8	46.22
9	44.12
10	37.38
11	46.58
12	45.99

3. Résultat du génotypage du gène du polymorphisme rs11209026

Le tableau ci-dessous montre les résultats du génotypage des cas. L'analyse du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R a mis en évidence l'existence de trois génotypes possibles dans la population étudiée. Nous avons identifié dans le groupe des patients un seul individu homozygote pour l'allèle A (AA), deux individus homozygotes pour l'allèle G (GG), et 9 individus hétérozygotes (AG). La répartition de ces génotypes offre des renseignements cruciaux concernant la diversité génétique de ce locus au sein de notre échantillon, et est utilisée pour explorer d'éventuelles associations avec des facteurs cliniques ou pathologiques.

Résultats et discussion

Tableau 08: Représentation des résultats du génotypage IL232R dans la population analysée.

Code d'ADN	Groupe patients
1	GG
2	AG
3	AG
4	AG
5	AG
6	GG
7	AG
8	AG
9	AG
10	AG
11	AA
12	AG

4. Impact du SNP du gène IL23R sur la survenue de LMA AJA :

Notre étude s'intéresse au polymorphisme rs11209026 du gène IL23R, qui est une substitution de l'adénine (A) par la guanine (G) (A>G). Dans le Tableau, nous avons présenté les fréquences génotypiques et alléliques. L'analyse de la fréquence allélique au sein de notre population témoin analysée a montré que l'allèle A est moins courant que l'allèle G. De ce fait, l'allèle A est l'allèle mineure du polymorphisme rs11209026. L'identification de l'allèle mineur revêt une importance capitale en génétique, car elle peut être associée à un risque accru de certaines maladies, à une réponse particulière à un traitement ou encore à des caractéristiques phénotypiques différentes.

Résultats et discussion

Suite à l'obtention des résultats de génotypage, nous avons continué notre étude en testant l'homogénéité des fréquences génotypiques chez les témoins à l'aide du test du Chi². Cette analyse statistique a pour but de déterminer si la distribution des génotypes observée diffère de manière significative par rapport de celle attendue selon un modèle spécifique, en général celui de l'équilibre de Hardy-Weinberg. Dans notre situation, le Chi² a affiché une valeur très basse (Chi² = 0,01), bien inférieure au seuil critique de 3,84 (avec un degré de liberté et un seuil de 5%), et une valeur p de 0,91, soit largement supérieure à 0,05. Ces résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les fréquences génotypique observés et celles attendues, indiquant que la population analysée est homogène et respecte l'équilibre de Hardy-Weinberg.

Par la suite, nous avons réalisé une étude d'association génétique afin d'évaluer un éventuel lien entre les génotypes identifiés et le phénotype étudié. L'analyse statistique a donné une valeur p supérieure au seuil de significativité (0,05). Ainsi, l'association observée n'est pas statistiquement significative, ce qui indique qu'il n'existe pas de lien démontré entre la variation génétique étudiée et le phénotype dans notre échantillon d'étude actuel. Ces résultats suggèrent que, dans les conditions de notre étude, le polymorphisme testé n'a pas d'effet détectable sur la forme.

L'analyse des données a montré que l'allèle mineur A, ainsi que le génotype homozygote AA, n'ont pas d'impact significatif sur le développement de la leucémie myéloïde aiguë dans la sous population AJA. Ces résultats suggèrent l'absence d'association génétique entre ce polymorphisme et la maladie dans cet échantillon.

Tableau 09 : présentation du profil génotypique et allélique des groupes cas et témoins.

Génotypes	Patients 12 (100%)	Témoins 15 (100%)
GG	1 (8%)	4 (27%)
AG	9(75 %)	8 (53%)
AA	2 (17%)	3 (20 %)
Allèles	Patients 24 (100%)	Témoins 30(100%)
G	13 (54 %)	16(53%)
A	11(46%)	14 (47%)

Résultats et discussion

5. Corrélation entre le taux des blastes chez les LMA AJA et le profil génétique de l'IL23R

Les critères de l'OMS de 2016 ont identifié que un taux de blastes <20% peut provoquer un syndrome myélodysplasique, caractérisé par une hématopoïèse inefficace et une cytopénie persistant. Ces critères ont montré aussi qu'un taux de blastes entre 20% et 50% définit une leucémie avec un taux modéré de blastes où la maladie nécessite une évaluation approfondie (biologique, cytogénétique et moléculaire) pour préciser le sous-type, le pronostic et guider la stratégie thérapeutique. Finalement un taux retrouvé entre 50 et 90% de blastes chez les patients LMA présentait un taux plutôt élevé et il est souvent associé à une maladie plus agressive, une progression rapide et un pronostic moins favorable. Dans ces cas, une prise en charge rapide et intensive est généralement requise, incluant souvent une chimiothérapie d'induction suivie, selon la réponse, d'un traitement de consolidation ou d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Dans notre population de malades LMA, nous avons tenté de corréler le taux de blastes avec les trois génotypes du polymorphisme R381Q du gène IL23R. Le tableau suivant démontre la distribution de ces paramètres chez les 12 patients LMA AJA.

Résultats et discussion

Tableau 10 : Distribution des taux de blastes chez les cas LMA AJA selon les trois génotypes du polymorphisme R381Q du gène IL23R

Code d'ADN	Sexe	L'âge	Taux de blaste	Génotypes IL23R
1	Homme	38	60%	GG
2	Femme	21	49%	AG
3	Homme	25	80%	AG
4	Femme	36	80%	AG
5	Homme	35	32%	AG
6	Homme	21	50%	GG
7	Femme	18	90%	AG
8	Homme	30	30%	AG
9	Femme	21	50%	AG
10	Homme	23	90%	AG
11	Femme	22	60%	AA
12	Femme	20	55%	AG

L'analyse des patients AJA atteints de LMA révèle une prédominance du génotype hétérozygote **AG** du gène IL23R, observé aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Le génotype **GG** n'est retrouvé que chez les hommes et semble associé à des taux de blastes modérés. Une seule femme porte le génotype homozygote **AA**, avec un taux élevé de blastes (60%). Chez les femmes, le génotype AG est associé à un taux moyen de blastes plus élevé que chez les hommes (64,8% vs 58%). Par ailleurs, les taux de blastes très élevés ($\geq 80\%$) sont exclusivement observés chez les patients porteurs du génotype AG, ce qui pourrait suggérer une tendance vers un phénotype plus agressif. Toutefois, l'échantillon limité ne permet pas de conclure de manière définitive, et des analyses sur une population plus large sont nécessaires

Par contre, nous pouvons noter que notre échantillon de patients LMA-AJA confirme la forme agressive de la leucémie avec des taux de blastes très élevés chez les jeunes.

VI. Discussion

Dans une base de données initiale comprenant 40 patients atteints de LMA, nous avons sélectionné spécifiquement les patients adolescents et jeunes adultes (AJA) âgés de 18 à 38 ans, qui représentaient 30 % de l'ensemble de la population étudiée. Cette sous-population a été choisie afin d'évaluer les particularités cliniques et génétiques, notamment en lien avec le polymorphisme IL23R, dans un contexte d'immunité plus active et de profils biologiques distincts de ceux des patients plus âgés.

Par ailleurs, Dans notre étude cas/témoins nous avons analysé l'impact du polymorphisme rs11209026 (A/G) du gène IL23R chez douze patients atteints la leucémie myéloïde aigue et quinze sujets témoins sains, par PCR en temps réel en utilisant la technologie TaqMan.

La première étape pratique était le dosage des ADN Il a été montré que la quantification des ADNs nécessite des concentrations ne dépassant pas les 50 ng/μl, c'est ce qui nous apoussé à faire des dilutions. Nous avons trouvé des valeurs de concentrations après dilution se situant bien dans l'intervalle optimale de 25-50 ng/μL(**Bustin, 2004 ; Nolan *et al*, 2006**)

Cette étape de quantification a également permis d'évaluer les rapports A260/A280des 12 échantillons d'ADN, Le rapport A260/A280 est couramment utilisé pour vérifier la pureté de l'ADN, en particulier pour détecter une éventuelle contamination par des protéines, voire certains sels. Une valeur proche de 1,8 est généralement le signe d'un ADN de bonne qualité (**Wilfinger, Mackey ; 2005**).

La deuxième étape était l'amplification des ADN La PCR quantitative permet de surveiller l'amplification de l'ADN au cours des cycles, à l'aide de marqueurs fluorescents.Deux méthodes principales sont utilisées : les sondes spécifiques (les sondes TaqMan) et les agents non spécifiques intercalants (tels que le SYBR Green). Les sondes TaqMan produisent une fluorescence seulement lorsqu'elles s'hybrident à la séquence cible, ce qui permet une détection spécifique et diminue les faux positifs (**kubistaet al, 2006**).La PCR en temps réel offre des avantages significatifs tels que sa sensibilité, sa spécificité et sa rapidité. Elle offre une détection exacte à partir de petites quantités d'ADN. Cependant, elle requiert des équipements spécifiques, des réactifs couteux et peut parfois produire des faux positifs si les vérifications ne sont pas rigoureuses (**Poitras et Houde ; 2002**).

Résultats et discussion

L'amplification du polymorphisme rs11209026 (A/G) du gène IL23R chez douze échantillons d'ADN nous a permis de générer le génotypage moléculaire en utilisant la méthode de réaction en chaîne par polymérase en temps réel, par la technologie TaqMan, nous avons utilisés deux fluorophores, VIC et FAM, qui ont marqué respectivement les allèles A et G de ce polymorphisme. Les analyses de PCR en temps réel ont permis la détection de signaux de fluorescence différents selon les échantillons analysés.

Les résultats de notre génotypage ont montré qu'un échantillon sur douze a révélé une fluorescence distincte de type VIC, signifiant un génotype homozygote AA. Deux échantillons ont montré une fluorescence spécifique de type FAM, suggérant un génotype homozygote GG. Et enfin neuf échantillons restants ont montré une fluorescence combinée (VIC + FAM), ce qui correspond à un génotype hétérozygote AG. Dans cette étude cas et témoins, les résultats indiquent que les douze ADN analysés présentent une diversité génétique au niveau du polymorphisme rs11209026 du gène IL23R, mettant en évidence la présence des trois génotypes possibles : AA, AG et GG.

Dans notre étude, menée sur 12 patients atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), les résultats de génotypage montrent que 9 patients (75 %) étaient porteurs du génotype hétérozygote AG, tandis qu'un seul patient (8,33%) présentait le génotype AA et deux (16,67%) le génotype GG.

Une étude a montré que le SNP rs11209026, qui remplace une adénine par une guanine à la position 1142 (A1142G) sur le gène qui code le récepteur de l'interleukine 23, induit un changement non synonyme au niveau de la protéine IL23R, remplaçant l'arginine par la glutamine en position 381 (p. Arg381Gln). Ce polymorphisme est localisé dans l'exon 9 du gène IL23R, une région importante pour la fonction du récepteur. Cette mutation a été décrite comme responsable d'une perte de fonction du récepteur IL23R, se traduisant par une diminution de sa stabilité à la membrane cellulaire, une réduction de la phosphorylation de STAT3, et une moindre production d'IL-17 par les lymphocytes Th17 (**Di Meglio et al, 2011**). **Aussi**, le polymorphisme fonctionnel rs11209026 (R381Q) du gène IL23R semble entraîner une altération de la signalisation de la voie IL-23/STAT3, se traduisant par une diminution de la différenciation des lymphocytes Th17 et une réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-17.

Les adolescents et jeunes adultes ont un profil biologique souvent plus agressif, mais une tolérance thérapeutique meilleure que celle des personnes âgées (**Rubnitz, et al, 2010**).

Résultats et discussion

Chez le AJA atteints de leucémie myéloïde aiguë (LMA), une étude a montré que cette réduction de l'inflammation pourrait contribuer à moduler le microenvironnement tumoral de la moelle osseuse, en limitant la prolifération des blastes leucémiques. Ainsi, la présence de l'allèle A (variant R381) pourrait exercer un rôle protecteur potentiel dans cette population (**Di Meglio et al, 2011**). Une autre étude publiée après par une équipe Iranienne, a démontré qu'une réponse inflammatoire atténuée, peut potentiellement modifier l'environnement tumoral dans la moelle osseuse (**Zareinejad et al, 2017**).

Dans notre étude, la corrélation entre les fréquences génotypiques du polymorphisme R381Q et le taux de blastes n'a montré aucune observation significative. Ceci est dû en major partie à la taille réduite de notre échantillon d'étude. Cependant, nous avons noté que la population des patients LMA jeunes en Algérie présente un taux de blastes très élevé qui atteint souvent les 80 et 90%. Parmi les 12 patients inclus, 9 présentaient un taux de blastes supérieur à 50 %, ce qui reflète une forme potentiellement plus agressive de la maladie. Ce profil blastique élevé pourrait être influencé par des facteurs immunogénétiques, notamment les variations du gène IL23R. Ceci témoigne de l'agressivité de la LMA chez les jeunes Algériens.

Chez les adolescents et jeunes adultes (AJA), la leucémie myéloïde aiguë (LMA) présente souvent des caractéristiques biologiques et immunitaires différentes de celles observées chez les adultes de plus de 40 ans. Des études récentes suggèrent que le gène **IL23R**, impliqué dans la régulation des réponses inflammatoires et immunitaires, pourrait jouer un rôle plus marqué chez les AJA. En effet, l'environnement immunitaire plus actif et la réponse inflammatoire plus dynamique chez les jeunes pourraient amplifier l'impact de certaines variations d'**IL23R** sur la progression de la maladie. En revanche, chez les adultes plus âgés, la LMA est généralement dominée par des altérations génétiques acquises au fil du temps, et l'implication d'IL23R semble moins significative.

Par ailleurs, nos résultats statistiques n'ont montré aucune association significative entre le polymorphisme rs11209026 (A/G) du gène IL23R et la susceptibilité à la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les sujets jeunes Algériens. Ce constat est cohérent avec plusieurs études internationales utilisant également la PCR en temps réel, notamment celle de Wrobel et al. (2011) menée en Pologne sur des adultes atteints de LMA, et celle de Zareinejad et al. (2017) sur des enfants atteints de LAL en Iran, qui n'ont rapporté aucun lien significatif entre ce polymorphisme et le risque leucémique.

Résultats et discussion

Des résultats concordants ont aussi constaté concernant le polymorphisme fonctionnel rs11209026 (Arg381Gln) du gène IL23R dans une étude portant sur 62 patients adultes atteints de LMA et 125 témoins sains en Pologne. Cette étude, réalisée par PCR en temps réel avec sondes TaqMan, n'a pas mis en évidence d'association significative entre la présence de l'allèle A (variant R381Q) et la susceptibilité à la LMA. Le constat d'une signalisation IL23/STAT3 atténuée et d'un impact sur la différenciation des lymphocytes Th17, clairement décrit dans la littérature (réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires), s'est avéré non corrélé à la LMA dans cette cohorte. Ainsi, bien que le variant A soit souvent envisagé comme protecteur dans certaines maladies auto-immunes, il ne semble pas exercer cet effet dans un contexte de LMA adulte en Pologne (**wrobelet al, 2014**)

De même, une autre étude réalisée sur la population Iranienne par **Zareinejad et al. (2017)** portant sur 164 enfants atteints de Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) et des témoins sains, n'a trouvé aucune association significative entre le polymorphisme rs11209026 et la maladie, bien qu'un autre polymorphisme du gène IL23R (rs1884444) ait été identifié comme potentiellement lié à la réponse au traitement (**Zareinejad et al, 2017**)

Une étude menée sur une population adulte tunisienne par **Ben Abdelkrim et al. 2017** s'est intéressée à l'association entre le polymorphisme rs11209026 (A/G) du gène IL23R et le risque de cancer colorectal. L'étude, réalisée par PCR en temps réel avec sondes TaqMan, n'a révélé aucune association significative entre ce polymorphisme et la susceptibilité au cancer colorectal chez les 162 patients étudiés. Ces résultats concordent avec nos observations dans le cadre de la LMA, et renforcent l'idée que le polymorphisme rs11209026 pourrait ne pas être un facteur déterminant dans le développement de certains cancers (**Ben Abdelkrim et al. 2017**)

Dans le contexte des maladies inflammatoires, des études ont été menées avec des résultats similaires. L'étude de Duerr et al. (2006) a montré que le polymorphisme rs11209026 (Arg381Gln) du gène IL23R n'était pas significativement associé à plusieurs maladies inflammatoires comme le maladie de Crohn, Spondylarthrite ankylosante et Polyarthrite rhumatoïde (**Durer et al , 2006**). Cette étude peut suggérer que ce SNP pourrait moduler l'immunité sans influencer directement les mécanismes de cancérogenèse. Bien que l'étude ait concerné des pathologies inflammatoires chroniques, mais elle a utilisé la même méthodologie de génotypage (PCR en temps réel). Cela renforce l'hypothèse selon laquelle ce

Résultats et discussion

variant génétique jouerait un rôle dans la régulation du système immunitaire, plutôt que dans le déclenchement tumoral lui-même (**Durer et al, 2006**)

Dans le cadre de la polyarthrite rhumatoïde (PR) chez la population algérienne, Louahchi Soumia (Université USTHB, 2016) ont mené une étude sur 343 patients PR et 345 témoins sains, génotypant plusieurs variants, notamment rs11209026, rs1343151 et rs10489629 du gène IL23R via PCR en temps réel. Ils n'ont trouvé aucune association statistique entre rs11209026 et la susceptibilité à la PR, bien que d'autres SNPs d'IL23R aient été reliés à des paramètres cliniques (facteur rhumatoïde positif, progression) (**Louahchi, 2016**)

Nos résultats concordent à ceux obtenus dans une étude cas-témoins menée par **Momen et al. (2019)** visant à évaluer l'association de plusieurs polymorphismes du gène IL23R avec la susceptibilité au lupus érythémateux systémique juvénile (JSLE) (**Momen et al. 2019**). Le génotypage a été réalisé par PCR en temps réel avec la technologie TaqMan, méthode également utilisée dans notre travail. L'étude sur la population Iranienne portait également sur un petit échantillon dont 62 patients atteints de JSLE et 78 témoins sains. Les résultats n'ont rapporté aucune association significative entre le polymorphisme rs11209026 (R381Q) et la susceptibilité au JSLE. Cela suggère que dans le contexte des maladies auto-immunes infantiles comme le JSLE, ce polymorphisme n'aurait pas un rôle déterminant.

Par ailleurs, plusieurs méta-analyses ont concernées l'effet de ce polymorphisme du gène IL23R sur le développement des maladies inflammatoires et auto-immunes. En effet, une méta-analyse de 2018 sur la spondylarthrite ankylosante (AS), regroupant 25 études (8 431 cas et 8 972 témoins), a montré que l'allèle A de rs11209026 est significativement protecteur ($p < 0,001$) (**Zhong et al, 2018**). En revanche, une autre méta-analyse publiée en 2022 sur le lupus érythémateux disséminé (SLE), incluant 10 études (1 989 cas, 2 394 témoins), n'a pas retrouvé d'association significative entre ce SNP et la maladie. Ces résultats, obtenus principalement avec des méthodes génotypage PCR temps réel, et suggèrent que rs11209026 pourrait exercer un effet protecteur dans certaines pathologies auto-immunes (e.g. AS), tout en étant neutre dans d'autres (e.g. SLE), ce qui cadre avec nos observations préliminaires (**Jung et al, 2022**)

Une méta-analyse basée sur 41 études (13 803 cas de maladie de Crohn et 17 446 témoins) indique que l'allèle A du rs11209026 est significativement protecteur contre la maladie de Crohn, principalement dans les populations caucasiennes. Nos données, qui montrent une

Résultats et discussion

représentation marquée de l'allèle A chez les patients, pourraient suggérer un effet régulateur similaire (**Wang *et al*, 2019**).

Une recherche effectuée en Chine a analysé deux variantes génétiques potentiellement actives du récepteur IL-23 (rs1884444 T>G et rs6682925 T>C) sur un échantillon de 545 patients souffrant de leucémie myéloïde aiguë (LMA) et 1 146 individus témoins, sans cancer. Les données indiquent que les génotypes variant TG/GG pour rs1884444 et TC/CC pour rs6682925 ont été liés à une augmentation du risque de LMA, avec des rapports de cotes ajustés respectivement de 1,28 et 1,30 par rapport aux homozygotes de type sauvage. Ces conclusions indiquent que ces variations dans IL-23R pourraient être liées au danger de la LMA au sein de cette population chinoise (**Qianet *al*, 2013**).

Notre étude, la première menée en Algérie sur l'effet du polymorphisme rs11209026 (A/G) du gène IL23R sur la survenue de la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les adolescents et les jeunes adultes, n'a montré aucune association significative dans un échantillon de l'Ouest Algérien. Nos résultats, limités par une cette taille d'échantillon très réduite, le manque de données cliniques détaillées et l'analyse d'un seul polymorphisme, concordent avec plusieurs études internationales (Zareinejad et al, 2017 ; Wrobel et al., 2014 ; Ben Abdelkrim et al., 2017). Des travaux antérieurs ont suggéré que d'autres variants comme rs1884444 pourraient avoir un impact, ce qui souligne la nécessité d'élargir les analyses génétiques aussi.

Conclusions et perspectives

Conclusions et perspectives

L'étude que nous avons réalisée sur l'association génétique du polymorphisme rs11209026 du gène *IL23R* et la leucémie myéloïde aiguë (LMA) chez les **jeunes adultes** de l'Ouest algérien nous a permis d'explorer certains mécanismes génétiques susceptibles d'intervenir dans la susceptibilité à cette forme agressive de cancer du sang. En nous concentrant spécifiquement sur la forme juvénile de la LMA, qui touche une population âgée de 15 à 40 ans, nous avons pu contribuer à une meilleure compréhension des particularités cliniques et biologiques propres à cette tranche d'âge encore peu étudiée en Algérie.

Bien que nos résultats n'indiquent pas d'association statistiquement significative entre la variante rs11209026 du gène *IL23R* et la survenue de la maladie, ce travail constitue une première contribution locale dans un champ de recherche encore peu développé. Il est possible que d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou épigénétiques soient impliqués dans le développement de la LMA chez les jeunes adultes.

De ce fait, l'absence de lien significatif ne doit pas être interprétée comme une absence catégorique d'implication du gène *IL23R*, mais plutôt comme une invitation à approfondir les recherches, en mobilisant des effectifs plus larges, des techniques d'analyse plus performantes telles que le séquençage de nouvelle génération (NGS) et en étudiant d'autres polymorphismes potentiellement intéressants tels que rs1884444, rs10889677 et rs1004819. Ce type d'investigation nécessite une approche pluridisciplinaire intégrant la génétique, l'hématologie et l'immunologie.

À l'avenir, une meilleure caractérisation génétique des patients algériens jeunes atteints de LMA pourrait favoriser le développement d'une médecine de précision, permettant d'améliorer à la fois le diagnostic, le suivi et la prise en charge thérapeutique de cette forme juvénile de

Références Bibliographique

Aggarwal, S., Ghilardi, N., Xie, M.-H., De Sauvage, F. J., & Gurney, A. L. (2003). Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17. *Journal of Biological Chemistry*, 278(3), 1910–1914. <https://doi.org/10.1074/jbc.M207577200>

Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins. In R. A. Rhoads & D. R. M. Harlan (Eds.), *StatPearls*. StatPearls Publishing. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/book>

Allegra, A., Musolino, C., Tonacci, A., Pioggia, G., Casciaro, M., & Gangemi, S. (2020). Clinico-Biological implications of modified levels of cytokines in chronic lymphocytic leukemia: a possible therapeutic role. *Cancers*, 12(2), 524. <https://doi.org/10.3390/cancers12020524>

Audia, S., Brescia, C., Dattilo, V., Torchia, N., Trapasso, F., & Amato, R. (2025). The IL-23R and its genetic variants: A further unknown bridge between the immune system and cancer development. *Cancers*, 17(1), 55. <https://doi.org/10.3390/cancers17010055>

Bain, B. J., & Béné, M. C. (2019). Morphological and immunophenotypic clues in AML diagnosis. *Leukemia Research*, 83, 106173.

Bauquet, A. T., Jin, H., Paterson, A. M., Mitsdoerffer, M., Ho, I.-C., Sharpe, A. H., & Kuchroo, V. K. (2009). Costimulatory molecule ICOS plays a critical role in the development of TH-17 and follicular T-helper cells by regulating c-Maf expression and IL-21 production. *Nature Immunology*, 10(2), 167–175. <https://doi.org/10.1038/ni.1690>

Bauquet, A. T., Jin, H., Paterson, A. M., Mitsdoerffer, M., Ho, I.-C., Sharpe, A. H., & Kuchroo, V. K. (2009). Costimulatory molecule ICOS plays a critical role in the development of TH-17 and follicular T-helper cells by regulating c-Maf expression and IL-21 production. *Nature Immunology*, 10(2), 167–175. <https://doi.org/10.1038/ni.1690>

Baxter, E. J., Scott, L. M., Campbell, P. J., East, C., Fourouclas, N., Swanton, S., ... & Green, A. R. (2005). Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in

human myeloproliferative disorders. *Lancet*, 365(9464), 1054–1061.

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71142-9)

Bekadja, M. A. *Leucémie myéloïde chronique en Algérie : 250 nouveaux cas par an, 1 800 à 2 500 patients.* Santé Maghreb – Revue de presse.

Bekadja, M. A., et al. (2011). Incidence et aspects cliniques de la leucémie aiguë en Algérie. *Revue d'Hématologie Maghrébine*, 3(2), 101–107.

Ben Youssef, G., Tourret, M., Salou, M., Ghazarian, L., Houdouin, V., Mondot, S., Mburu, Y., ... & Lantz, O. (2018). Ontogeny of human mucosal-associated invariant T cells and related T cell subsets. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(2), 459–479. <https://doi.org/10.1084/jem.20171666>

Bispo, J. A., Pinheiro, P. S., & Kobetz, E. K. (2019). Epidemiology and disparities in AML. *Current Hematologic Malignancy Reports*, 14(6), 512–520.

Blijdorp, C. J., Haller, M. C., Fritsch-Stork, R., & de Jager, W. (2019). Emerging roles of innate lymphoid cells in inflammatory arthritis. *Rheumatology*, 58(11), 1974–1984. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez238>

Bloch, Y., Bouchareychas, L., Merceron, R., Składanowska, K., Van Den Bossche, L., Detry, S., Govindarajan, S., et al. (2018). Structural activation of pro-inflammatory human cytokine IL-23 by cognate IL-23 receptor enables recruitment of the shared receptor IL-12Rβ1. *Immunity*, 48(1), 45–58.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.018>

Brice. (2025). *La thérapie ciblée dans les leucémies aiguës.* *Revue Française d'Hématologie*, 41(1), 34–45.

Bustin, S. A., & Nolan, T. (2004). Pitfalls of quantitative real-time reverse-transcription polymerase chain reaction. *Journal of Biomolecular Techniques*, 15(5), 155–166

Charline D. (2021, 20 septembre). *Leucémie.* Santé sur le Net.

Chen, J., Lu, Y., Zhang, H., Ding, Y., Ren, C., Hua, Z., Zhou, Y., Deng, B., Jin, G., Hu, Z., & et al. (2010). A nonsynonymous polymorphism in IL23R gene is associated with risk of gastric cancer in a Chinese population. *Molecular Carcinogenesis*, 49(9), 862–868. <https://doi.org/10.1002/mc.20660>

- Chen, Z., Tato, C. M., Muul, L., Laurence, A., & O'Shea, J. J. (2007).** Distinct regulation of interleukin-17 in human T helper lymphocytes. *Arthritis & Rheumatism*, 56(9), 2936–2946. <https://doi.org/10.1002/art.22852>
- Chu, H., Cao, W., Chen, W., Pan, S., Xiao, Y., Liu, Y., Gu, H., Guo, W., Xu, L., Hu, Z., & et al. (2012).** Potentially functional polymorphisms in IL-23 receptor and risk of esophageal cancer in a Chinese population. *International Journal of Cancer*, 130(5), 1093–1097. <https://doi.org/10.1002/ijc.26089>
- Cocco, C., Canale, S., Frasson, C., Di Carlo, E., Ognio, E., Ribatti, D., Prigione, I., ... & Airolidi, I. (2010).** Interleukin-23 acts as antitumor agent on childhood B-acute lymphoblastic leukemia cells. *Blood*, 116(18), 3887–3898. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-03-274084>
- Cocco, C., Morandi, F., Meloni, F., Prato, M., Pistoia, V., & Airolidi, I. (2011).** Interleukin-23 in human B cell leukemia. *Biochemical Pharmacology*, 82(4), 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.05.007>
- Cua, D. J., Sherlock, J., Chen, Y., Murphy, C. A., Joyce, B., Seymour, B., Lucian, L., ... & Kastelein, R. A. (2003).** Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature*, 421(6924), 744–748. <https://doi.org/10.1038/nature01355>
- Cutrona, G., Tripodo, C., Matis, S., Recchia, A. G., Massucco, C., Fabbi, M., Colombo, M., ... & Ferrarini, M. (2018).** Microenvironmental regulation of the IL-23R/IL-23 axis overrides chronic lymphocytic leukemia indolence. *Science Translational Medicine*, 10(429), eaal1571. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal1571>
- Dalle, S., Balme, B., & Thomas, L. (2008).** Carcinome épidermoïde cutané. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, 135(11), 751–762.
- 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., et al. (2011).** The IL-23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PLoS One*, 6(2), e17160. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017160>

Döhner, H., Estey, E., Grimwade, D., et al. (2022). Diagnosis and management of AML in adults: 2022 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 140(12), 1345–1377. <https://doi.org/10.1182/blood.2022016867>

Dong, Y., Shi, O., Zeng, Q., & Lu, F. (2020). Advances in the pathogenesis of leukemia: Recent developments and future perspectives. *Blood Reviews*, 42, 100708. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.1007>

Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., Steinhart, A. H., Abraham, C., Regueiro, M., Griffiths, A., & et al. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 314(5804), 1461–1463. <https://doi.org/10.1126/science.1135245>

Emadi, A., & Law, J. Y. (2023). *Revue générale des leucémies*. MSD Manuals – Édition professionnelle

Enzinger, F. M., & Weiss, S. W. (1995). *Soft tissue tumors* (3rd ed.). Mosby-Year Book

Ferrara, F., & Schiffer, C. A. (2013). Acute myeloid leukaemia in adults. *The Lancet*, 381(9865), 484–495. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61727-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61727-9)

Fircannis, C., et al. (2014). AML in adolescents and young adults: a distinct biological and clinical entity. *Pediatric Blood & Cancer*, 61(6), 1112–1118.

Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, C. W., & Mertens, F. (Eds.). (2013). *WHO classification of tumours of soft tissue and bone* (4th ed.). International Agency for Research on Cancer (IARC)

Floss, D.M., Moll, J.M., & Scheller, J. (2020). IL-12 and IL-23—Close relationships with structural homologies but distinct immunological functions. *Cells*, 9(10), 2184. <https://doi.org/10.3390/cells9102184>

Floss, T., Schröder, J., & Steinlein, O. K. (2015). Single nucleotide polymorphisms: From functional analysis to disease association. *Journal of Molecular Medicine*, 93(4), 419–429. <https://doi.org/10.1007/s00109-014-1240-9>

Garner, L. C., Amini, A., Fitzpatrick, M. E. B., Lett, M. J., Hess, G. F., FilipowiczSinnreich, M., Provine, N. M., ... & Klenerman, P. (2023). Single-cell

analysis of human MAIT cell transcriptional, functional and clonal diversity. *Nature Immunology*, 24(10), 1565–1578. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01643->

Garnier, B., Simon, E., Dumont, T., Sellal, S., Stricker, M., & Chassagne, J.-F. (2005). [Goal cell carcinoma: Really a low malignancy tumor?]. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale*, 106(1), 16–21.

Ghia, P., et al. (2007). Mechanisms of disease: the role of microenvironment in CLL and AML. *Nature Reviews Cancer*, 7(5), 374–386.

Gisselbrecht, C. (2003). *Traitement des leucémies : actualités et perspectives*. *Hématologie*, 9(4), 223–229.

Gotlibowicz, T., Smith, R., & Nguyen, L. (2023). Metastatic pathways in malignant tumors: A review of recent advances. *Journal of Cancer Research*, 45(2), 145–158. <https://doi.org/10.1016/j.jcr.2023.02.004>

Nickels, E. M. Soodalter, J., Churpek, JE. & Godley, L. A. (2013). Recognizing familial myeloid leukemia in adults. *Therapeutic Advances in Hematology*, 4(4), 254-269

Dong, Y., Shi, O., Zeng Q. Lu X. Wang, W., Li, Y., & Wang, Q. (2020), Leukemia incidence trends at the global, regional, and national level between 1990 and 2017. *Experimental Hematology & Oncology*, 9, 14

Fircanis, S., Merriam, P., Khan, N., & Castillo, J. J. (2014). The relation between cigarette smoking and risk of acute myeloid leukemia: An updated meta-analysis of epidemiological studies. *American Journal Of Hematology*, 89(8)

Oanea SC, Rundquist BC, Simon 1,et al Les taux d &# 39; incidence de la leucémie lymphoïde chronique au niveau du comté sont associés aux niveaux de radon résidentiels *Futur Oncol* 2017,13(21):1873-1881

Khawaja, A., Björkholm, M., Gale, R. E., Levine, R. L., Jordan, C. T., Ehninger, G., Bloomfield, C. D., Estey, E., Burnett, A., Cornelissen, J. J., Scheinberg, D., Bouscary,

D., & Linch. D. C. (2016). Acute myeloid leukaemia, *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16010

Pisters, P. W. Leung. D. H., Woodruff, J., Shi, W., & Brennan, M. F. (1996). Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas of the extremities. *Journal of Clinical Oncology*, 14(5), 1679-1689.

Leblais, C., Rached, H. A., Templier, C., Desmedt, E., & Mortier, L. (2018). Carcinome basocellulaire actualités et stratégies thérapeutiques. In C. Gaudy-Marquest (Ed.).

Enzinger, F. M., & Weiss, S. W. (1995). *Soft tissue tumors* (3rd ed.). Mosby-Year Book

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011), Hallmarks of cancer The next generation *Cell*, 144(5), 646-674

Grossenbacher, F., Desalmand, D., & Zumbühl, D. (2025). *Leucémie myéloïde chronique (LMC) – Examens.* santeweb.ch.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.01>

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). *Hallmarks of cancer: The next generation.* *Cell*, 144(5), 646–674

Hayden, M. S., & Ghosh, S. (2014). Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines. *Seminars in Immunology*, 26(3), 253–266. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2014.05.004>

Kazami, A., et al. (2016). Cytogenetic and molecular profiling in AML prognosis. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 46(8), 755–763.

Khawja, M. R., et al. (2016). Advances in the treatment of acute myeloid leukemia: current and emerging therapies. *Cancer Management and Research*, 8, 255–268.

Komuczki, J., Tuzlak, S., Friebel, E., Hartwig, T., Spath, S., Rosenstiel, P., Waisman, A., ... & Becher, B. (2019). Fate-mapping of GM-CSF expression identifies a discrete subset of inflammation-driving T helper cells regulated by cytokines IL-23 and IL-1 β . *Immunity*, 50(5), 1289–1304.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>

Komuczki, J., Tuzlak, S., Friebel, E., Hartwig, T., Spath, S., Rosenstiel, P., Waisman, A., ... & Becher, B. (2019). Fate-mapping of GM-CSF expression identifies a discrete subset of inflammation-driving T helper cells regulated by cytokines IL-23 and IL-1 β . *Immunity*, 50(5), 1289–1304.e6. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>

Kouchkovsky, I., & Abdul-Hay, M. (2016). Acute myeloid leukemia: A comprehensive review and 2016 update. *Blood Cancer Journal*, 6, e441. <https://doi.org/10.1038/bcj.2016.50>

Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K., Sindelka, R., Sjöback, R., Sjögreen, B., Strömbom, L., Ståhlberg, A., & Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular Aspects of Medicine*, 27(2–3), 95–125. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.12.007>

Labib, H. A., Abd El Fatah, G., Zaghla, H., et al. (2015). Genetic polymorphism of IL-23R influences susceptibility to HCV-related hepatocellular carcinoma. *Immunology Letters*, 168(2), 240-245. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2015.09.004>

Lafon, I., et al. (2010). Étude comparative de la LAM chez les sujets jeunes et âgés. *Hématologie*, 16(3), 145–151.

Langowski, J. L., Zhang, X., Wu, L., Mattson, J. D., Chen, T., Smith, K., Basham, B., McClanahan, T., Kastelein, R. A., & Oft, M. (2006). IL-23 promotes tumour incidence and growth. *Nature*, 442(7101), 461–465. <https://doi.org/10.1038/nature04808>

Langowski, J.L., Zhang, X., Wu, L., Mattson, J. D., Chen, T., Smith, K., Basham, B., McClanahan, T., Kastelein, R. A., & Oft, M. (2006). IL-23 promotes tumor incidence and growth. *Nature*, 442(7101), 461–465. <https://doi.org/10.1038/nature04808>

Leblais, C., Rached, H. A., Templier, C., Desmedt, E., & Mortier, L. (2018). Carcinome basocellulaire : actualités et stratégies thérapeutiques. In C. Gaudy-Marquest (Ed.), *Oncologie*, 20(1), 27–32.

Lee, P. W., Smith, A. J., Yang, Y., Selhorst, A. J., Liu, Y., Racke, M. K., & Lovett-Racke, A. E. (2017). IL-23R-activated STAT3/STAT4 is essential for Th1/Th17-mediated CNS autoimmunity. *JCI Insight*, 2(19), e91663.
<https://doi.org/10.1172/jci.insight.91663>

Leguay, T., & Mahon, F. X. (2005). Thérapeutiques ciblées dans la leucémie myéloïde aiguë. *Oncologie*, 7(4), 320–328.

Leitner, M., Heck, S., Nguyen, K., Nguyen, P. Q., Harfoush, S., Rosenkranz, E., Bals, R., ... & Förster, I. (2022). Allergic airway inflammation induces upregulation of the expression of IL-23R by macrophages and not in CD3+ T cells and CD11c+F4/80- dendritic cells of the lung. *Cell and Tissue Research*, 389(1), 85–98. <https://doi.org/10.1007/s00441-022-03643-2>

Leng, T., Akther, H. D., Hackstein, C.-P., Powell, K., King, T., Friedrich, M., Christoforidou, Z., ... & Ussher, J. E. (2019). TCR and inflammatory signals tune human MAIT cells to exert specific tissue repair and effector functions. *Cell Reports*, 28(13), 3077–3091.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.08.037>

Li, H., Hsu, H.-C., Wu, Q., Yang, P., Li, J., Luo, B., Oukka, M., ... & Mountz, J. D. (2014). IL-23 promotes TCR-mediated negative selection of thymocytes through the upregulation of IL-23 receptor and ROR γ t. *Nature Communications*, 5, 4259. <https://doi.org/10.1038/ncomms5259>

Ijldorp, I. C. J., Menegatti, S., van Mens, L. J. J., van de Sande, M. G. H., Chen, S., Hreggvidsdottir, H. S., Noordenbos, T., ... & Baeten, D. L. P. (2019). Expansion of interleukin-22- and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-expressing, but not interleukin-17A-expressing, group 3 innate lymphoid cells in the inflamed joints of patients with spondyloarthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 71(3), 392–402. <https://doi.org/10.1002/art.40796>

Louahchi, S., Allam, I., Berkani, L., Boucharef, A., Abdesamed, A., Khaldoun, N., ... Djidjik, R. (2016). Association study of single nucleotide

polymorphisms of IL23R and IL17 in rheumatoid arthritis in the Algerian population. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 41(2), 151–157.

Lupardus, P. J., & Garcia, K. C. (2008). The structure of shared cytokine receptors and their functional implications in immunology. *Immunity*, 28(3), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2008.02.002>

Lupardus, P. J., Birnbaum, M. E., Garcia, K. C., & others. (2021). Structural basis for IL-12 and IL-23 shared receptor usage reveals a gateway for shaping actions on T versus NK cells. *Cell*, 184(7), 1800–1813.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.018>

Lupardus, P. J., Skiniotis, G., Salahi, F., Fischer, B., & Garcia, K. C. (2021). Structural biology of interleukin-23 and its receptor complex. *Immunological Reviews*, 299(1), 36–50. <https://doi.org/10.1111/imr.12956>

Marie –Monique Robin Notre poison quotidien .La responsabilité de l'industrie chimique dans l'épidémie des maladies chroniques Lectures ,Les livres ,2011

Matsuda, K. (2017). PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: Real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Advances in Clinical Chemistry*, 80, 45–72. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.09.001>

Matsuda, K. (2017). PCR-based detection methods for single-nucleotide polymorphism or mutation: Real-time PCR and its substantial contribution toward technological refinement. *Advances in Clinical Chemistry*, 80, 45–72. <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2016.11.002>

Medeiros, B. C., et al. (2019). The evolving treatment landscape of AML. *Blood Reviews*, 34, 34–45.

Mezghiche, I., Yahia-Cherbal, H., Rogge, L., & Bianchi, E. (2024). Interleukin 23 receptor: Expression and regulation in immune cells. *European Journal of Immunology*, 54, e2250348. <https://doi.org/10.1002/eji.202250348>

- Momen, A., Rezaei, N., Harsini, S., Sadr, M., & Ziaee, V. (2019).** Interleukin-23 receptor gene polymorphisms in Iranian patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Allergologia et Immunopathologia*. Advance online publication.
- National Center for Biotechnology Information. (2025, May 3). IL23R interleukin 23 receptor [Homo sapiens (human)]. NCBI Gene. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/149233>
- National Library of Medicine. (2022, March 23).** IL23R gene: Interleukin 23 receptor. MedlinePlus Genetics. <https://medlineplus.gov/genetics/gene/il23r/>
- Naymagon, L. (2019).** Coagulopathy in AML: Pathophysiology and management. *American Journal of Hematology*, 94(8), 935–944.
- Nickles, M., et al. (2013).** Targeted therapies in AML: what's new? *Leukemia Research Reports*, 2(1), 20–27.
- Nicolini, F.** *La leucémie myéloïde chronique*. Centre Léon Bérard.
- OaneaSC ,Rundquist BC ,Simon I ,et al .** Les taux d'incidence de la leucémie lymphoïde chronique au niveau du comté sont associés aux niveaux de radon résidentiels .*Futur Oncol* .**2017** ;13(21) :1873-1881
- Oppmann, B., Lesley, R., Blom, B., Timans, J. C., Xu, Y., Hunte, B., ... & de Waal-Malefyt, R. (2000). Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 13(5), 715–725. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00070-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00070-4)
- Oppmann, B., Lesley, R., Blom, B., Timans, J. C., Xu, Y., Hunte, B., ... & Kastelein, R. A. (2000).** Novel p19 protein engages IL-12p40 to form a cytokine, IL-23, with biological activities similar as well as distinct from IL-12. *Immunity*, 13(5), 715-725. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(00\)00070-4](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(00)00070-4)
- Othus, M., Appelbaum, F. R., Petersdorf, S. H., et al. (2012).** What constitutes induction therapy for older adults with acute myeloid leukemia? *Blood*, 119(20),4329–4336.
- Parham, C., Chirica, M., Timans, J., Vaisberg, E., Travis, M., Cheung, J., Pflanz, S., Zhang, R., Singh, K. P., Vega, F., To, W., Wagner, J., O'Farrell, A.-**

M., McClanahan, T., Zurawski, S., Hannum, C., Gorman, D., Rennick, D. M., Kastelein, R. A., de Waal Malefyt, R., & Moore, K. W. (2002). A receptor for the heterodimeric cytokine IL-23 is composed of IL-12R β 1 and a novel cytokine receptor subunit, IL-23R. *Journal of Immunology*, 168(11), 5699–5708.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.11.5699>

Pastor, S., Chiriaco, M., Fajgenbaum, D. C., & Uldrick, T. S. (2024). IL-23 Signaling in the Tumor Microenvironment: From Immunity to Therapeutic Target. *Cancers*, 17(1), 55. <https://www.mdpi.com/2072-6694/17/1/55>

Pastor-Fernández, G., Mariblanca, I. R., & Navarro, M. N. (2020). Decoding IL-23 signaling cascade for new therapeutic opportunities. *Cells*, 9(9), 2044.

<https://doi.org/10.3390/cells9092044>

Peyrin-Biroulet, L., Parmentier-Decrucq, E., Branche, J., & Desreumaux, P. (2007). L'IL-23R, un nouveau gène de susceptibilité dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Médecine/Sciences*, 23(3), 250–252.

<https://doi.org/10.1051/medsci/2007233250>

Pflanz, S., & Kastelein, R. A. (2023). IL-23R structure and expression on immune cell subsets. *European Journal of Immunology*, 53(6), eji202250348.

<https://doi.org/10.1002/eji.202250348>

Pidasheva, S., Trifari, S., Phillips, A., Hackney, J. A., Ma, Y., Smith, A., Sohn, S. J., Spits, H., Little, R. D., Behrens, T. W., et al. (2011). Functional studies on the IBD susceptibility gene IL23R implicate reduced receptor function in the protective genetic variant R381Q. *PLoS ONE*, 6(10), e25038.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025038>

Poitras, E., & Houde, A. (2002). La PCR en temps réel : principes et applications. *Reviews in Biology and Biotechnology*, 2(2), 2–11.

Presky, D. H., Yang, H., Minetti, L. J., Chua, A. O., Nabavi, N., Wu, C. Y., Gately, M. K., & Gubler, U. (1996). A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 14002–14007.

<https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.14002>

Presky, D. H., Yang, H., Minetti, L. J., Chua, A. O., Nabavi, N., Wu, C. Y., Gately, M. K., & Gubler, U. (1996). A functional interleukin 12 receptor complex is composed of two beta-type cytokine receptor subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(24), 14002–14007.

<https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.14002>

Pulte, D., Gondos, A., Brenner, H. (2009). Improvement in survival of young adults with acute myeloid leukemia: Results from the SEER database. *Cancer*, 115(24),

Qian, X., Cao, S., Yang, G., Pan, Y., Yin, C., Chen, X., Zhu, Y., Zhuang, Y., Shen, Y., & Hu, Z. (2013). Potentially Functional Polymorphism in IL-23 Receptor and Risk of Acute Myeloid Leukemia in a Chinese Population. *PLoS ONE*, 8(2), e55473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055473>

Radwan, A., & Piquet, L. (2024). Signaling by IL-23R. *Cancers*, 17(1), 55. <https://doi.org/10.3390/cancers17010055>

Raychaudhuri, S. K., Abria, C., Mitra, A., & Raychaudhuri, S. P. (2020). Functional significance of MAIT cells in psoriatic arthritis. *Cytokine*, 125, 154855. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154855>

Reinaud, J. (2019). *Oncologie médicale : concepts et pratiques cliniques* (2e éd.). Paris : Elsevier Masson.

Ries, L. A. G. (2005). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2002*. National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2002/

Robert ,P .G. (2024, septembre). *Facteurs de risque de cancer*. MSD Manuals.

Rubnitz, J. E., Inaba, H., Dahl, G., et al. (2010). *Pediatric acute myeloid leukemia: where are we now and where are we going?* *Journal of Clinical Oncology*, 28(16), 2583–2593

Safrany, É., Szabó, M., Széll, M., Kemény, L., Sümegi, K., Melegh, B. I., Magyari, L., Mátyás, P., Figler, M., Weber, A., & et al. (2013). Difference of interleukin-23 receptor gene haplotype variants in ulcerative colitis compared to Crohn's disease and psoriasis. *Inflammation Research*, 62(2), 195–200.

<https://doi.org/10.1007/s00011-012-0567-3>

Salou, M., Legoux, F., Gilet, J., Darbois, A., Du Halgouet, A., Alonso, R., Richer, W., ... & Lantz, O. (2019). A common transcriptomic program acquired in the thymus defines tissue residency of MAIT and NKT subsets. *The Journal of Experimental Medicine*, 216(1), 133–151. <https://doi.org/10.1084/jem.20181483>

Sarin, R., Wu, X., & Abraham, C. (2011). Inflammatory disease protective R381Q IL23 receptor polymorphism results in decreased primary CD4+ and CD8+ human T-cell functional responses. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(23), 9560–9565. <https://doi.org/10.1073/pnas.1016531108>

Schmiedel, B. J., Singh, D., Madrigal, A., Valdovino-Gonzalez, A. G., White, B. M., Zapardiel-Gonzalo, J., Ha, B., ... & Ay, F. (2018). Impact of genetic polymorphisms on human immune cell gene expression. *Cell*, 175(6), 1701–1715.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.10.022>

Schröder, J., Moll, J. M., Baran, P., Grötzinger, J., Scheller, J., & Floss, D. M. (2015). Non-canonical interleukin 23 receptor complex assembly. *Journal of Biological Chemistry*, 290(1), 359–370. <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.598714>.

Sivanesan, D., Beauchamp, C., Quinou, C., Lee, J., Lesage, S., Chemtob, S., Rioux, J. D., & Michnick, S. W. (2016). IL23R (interleukin 23 receptor) variants protective against inflammatory bowel diseases (IBD) display loss of function due to impaired protein stability and intracellular trafficking. *Journal of Biological Chemistry*, 291(16), 8673–8685. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.705582>

Souto-Filho, J. T., et al. (2015). Acute leukemia in adolescents and young adults in Brazil: epidemiology and treatment. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, 37(5), 327–332.

Subhadarshani, S., Yusuf, N., & Elmets, C. A. (2021). IL-23 and the tumor microenvironment. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1290, 89–98. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56693-2_7

Sun, R., & Abraham, C. (2020). IL23 promotes antimicrobial pathways in human macrophages, which are reduced with the IBD-protective IL23R R381Q variant. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 10(3), 673–697. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2020.04.002>

- Tan, Z. Y., Bealgey, K. W., Fang, Y., Gong, Y. M., & Bao, S. (2009).** Interleukin-23: Immunological roles and clinical implications. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(4), 733–735.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.07.020>
- Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B. M., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, Å., ... & Pontén, F. (2015).** Proteomics. Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 347(6220), 1260419.
<https://doi.org/10.1126/science.1260419>
- Van der Harin, M. E., & Witjes, M. (2006).** Prognostic markers in AML: updates and challenges. *Journal of Hematologic Oncology*, 12(2), 89–97.
- Vivier, E., Tomasello, E., Baratin, M., Walzer, T., & Ugolini, S. (2013).** Functions of natural killer cells. *Nature Immunology*, 9(5), 503–510.
<https://doi.org/10.1038/ni1582>
- Wang, C., Liu, T., Wang, Z., Li, W., Zhao, Q., & Mi, Z. (2023).** IL-23/IL23R promotes macrophage pyroptosis and Th1/Th17 cell differentiation in mycobacterial infection. *Journal of Investigative Dermatology*. Advance online publication.
[https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(23\)02062-6/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(23)02062-6/fulltext)
- Wang, H., Kjer-Nielsen, L., Shi, M., D'souza, C., Pediongco, T. J., Cao, H., Kostenko, L., ... & Corbett, A. J. (2019).** IL-23 costimulates antigen-specific MAIT cell activation and enables vaccination against bacterial infection. *Science Immunology*, 4(41), eaaw0402. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aaw0402>
- Wertheimer, T., Zwicky, P., Rindlisbacher, L., Sparano, C., Vermeer, M., de Melo, B. M. S., Haftmann, C., Rückert, T., Sethi, A., Schärli, S., et al. (2024).** IL-23 stabilizes an effector Treg cell program in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*, 25(4), 512–524. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01739-9>
- Wilfinger, W. W., Mackey, K., & Chomczynski, P. (1997).** Effect of pH and ionic strength on the spectrophotometric assessment of nucleic acid purity. *BioTechniques*, 22(3), 474–481. <https://doi.org/10.2144/97223st01>
- Wines, B. D., Yap, M. L., Powell, M. S., Tan, P. S., Ko, K. K., Orlowski, E., & Hogarth, P. M. (2017).** Distinctive expression of interleukin-23 receptor subunits

on human Th17 and $\gamma\delta$ T cells. *Immunology & Cell Biology*, 95(3), 272–279.

<https://doi.org/10.1038/icb.2016.94>

Wróbel, T., Gębura, K., Wysoczańska, B., Jaźwiec, B., Dobrzyńska, O., Mazur, G., ... Bogunia-Kubik, K. (2014). IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(9), 1551–1555. <https://doi.org/10.1007/s00432-014-1674-7>

Yerle, M. (2024, avril). *Les 10 principaux facteurs de risque des cancers*. Union Mutame.

Yu, H., Pardoll, D., & Jove, R. (2009). STATs in cancer inflammation and immunity: A leading role for STAT3. *Nature Reviews Cancer*, 9(11), 798–809.

<https://doi.org/10.1038/nrc2734>

Zeller, W. J., et al. (2007). *Chemotherapy in AML: mechanisms of resistance and novel approaches*. *Leukemia Research*, 31(8), 1113–1120.

Zhang, W., Ferguson, J., Ng, S. M., Hui, K., Goh, G., Lin, A., Esplugues, E., et al. (2012). Effector CD4⁺ T cell expression signatures and immune-mediated disease associated genes. *PLoS ONE*, 7(5), e38510.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038510>

Zhang, Z., Zheng, M., Bindas, J., Schwarzenberger, P., & Kolls, J. K. (2006). Critical role of IL-23 receptor signaling in lung host defense against *Klebsiella pneumoniae* infection. *Journal of Immunology*, 176(10), 6018–6024.

<https://doi.org/10.4049/jimmunol.176.10.6018>

Zhong, L., Wang, W., & Song, H. (2018). Complex role of IL-23R polymorphisms on ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(7), 635–643. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1491308>

Zwaan, C. M., Kolb, E. A., Reinhardt, D., et al. (2015). Collaborative efforts driving progress in pediatric acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, 33(27),

ANNEX

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس - مستغانم -
كلية علوم الطبيعة و الحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،
الطالب(ة): عباسة زينة
رقم التسجيل الجامعي: 2020037031259
الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 110020970006400003 والصادرة بتاريخ:
2024.08.22

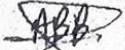
عن سور - مستغانم
المسجل بكلية علوم الطبيعة و الحياة / قسم البيولوجيا
شعب العلوم البيولوجية / التخصص علم الوراثة النظري و التطبيقي
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

Contribution à l'étude génétique du polymorphisme R381Q du gène IL23R sur a survenue de la Leucémie Myéloïde Aigue chez les adolescents et les jeunes adultes de l'Ouest Algérien

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

التاريخ: 27.06.2025

إمضاء المعني



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

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة عبد الحميد بن باديس-مستغانم-
كلية علوم الطبيعة و الحياة

تصريح شرفي خاص بالالتزام بقواعد النزاهة العلمية
لإنجاز البحث

أنا الممضي أدناه،
الطالب(ة): حميدات شيماء رقم التسجيل الجامعي: 202039002388
الحامل لبطاقة التعريف الوطنية رقم: 110030064010130000 والصادرة بتاريخ:
2020.08.06

عن بلدية الاغواط – الاغواط
المسجل بكلية علوم الطبيعة و الحياة / قسم البيولوجيا
شعب العلوم البيولوجية ./ التخصص علم الوراثة النظري و التطبيقي
والمكلف بإنجاز مذكرة ماستر بعنوان:

**Contribution à l'étude génétique du polymorphisme
R381Q du gène IL23R sur a survenue de la
Leucémie Myéloïde Aigue chez les adolescents et les
jeunes adultes de l'Ouest Algérien**

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

التاريخ: 27.06.2025

امضاء المعني



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