

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Génétique Fondamentale et Appliquée



Réf:

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Thème

**Aspects génétiques et moléculaires des leucémies aiguës
lymphoblastiques : de la mutation à la pathogénie**

Présenté par :

Mlle MERABET Chanez & Mlle AMROUCHE Zineb.

Soutenu le : 03 /07/2025

Devant le jury suivant :

Mme. Bahloul-Cheraft N.	MCB	Présidente
Mme. Ouahmed Boudaoud H.	MCB	Promotrice
Mme. Benmessaoud Kartout Y.	MCA	Examinatrice

Année Universitaire : 2024 /2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

قال الله تعالى: {لِنِ شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ}

Nous remercions « Allah » de nous avoir accordé des connaissances de la science et de nous avoir aidés à réaliser ce travail et qui, sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.

*Au terme de ce modeste travail nous tenons à remercier notre encadrante **Mme Hania Boudaoud Ouahmed** pour nous avoir proposé ce sujet et avoir dirigé nos travaux, pour sa disponibilité et enfin pour son encouragement.*

*On remercie le membre de jury, **Mme. Bahloul et Mme. Benmessaoud** qui ont consacré leur temps pour examiner et évaluer notre travail.*

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à mettre en lumière ce travail.

Dédicace

À deux êtres exceptionnels, les plus importants de ma vie

Maman et Papa,

Vous êtes ceux qui ont façonné la personne que je suis devenue, ceux qui ont su m'entourer, me soutenir, m'encourager, et croire en moi même quand je doutais. Dans les moments les plus difficiles, votre présence, votre amour et votre foi en moi ont été ma force.

Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude pour ce que vous avez fait.

Merci, du fond du cœur.

*A ma sœur **Amel** et mes deux frères **Tarek** et **Taher** qui ont été une source constante d'inspiration, de soutien et de conseils.*

*A toi ma meilleur amie **Chahinez** merci pour ton amour, ton encouragement et ton aide.*

*À celle que la vie a placée sur mon chemin et qui est devenue ma meilleure amie **Sonia**.*

*A ma binôme **Zineb**, je dédie ce mémoire en témoignage de notre amitié, et tous les moments partagés ensemble, que dieu me les garde.*

*A toute ma promotion « **Génétique Fondamentale et Appliquée 2024-2025** »*

الحمد لله قولاً وفعلاً وشكراً ورضاً

MERABET Chanez

Dédicace

Louange à Allah, le Très-Haut, de m'avoir éclairée sur le chemin du savoir et de m'avoir donné la volonté et la patience nécessaires à la réalisation de ce travail.

À la mémoire de mon cher oncle ISMAIL,

Parti trop tôt, avant ma soutenance. Je garde en moi la certitude que tu aurais été le plus fier de moi. Que Dieu t'accueille dans Son vaste paradis.

À mon père MOUKHTAR, et à ma chère mère NOURA,

Pour votre amour inconditionnel, vos sacrifices silencieux, votre soutien indéfectible et vos prières discrètes, je vous remercie du fond du cœur. Merci d'avoir été ma source de force, de lumière et d'inspiration. Merci pour tout, infiniment.

À ma sœur HAFIDA et son mari FARID,

Pour votre présence, votre soutien constant.

Merci de toujours croire en moi et de m'apporter votre amour.

À mes deux frères SID ALI et GHANI

À ceux qui m'agacent au point de me rendre folle, mais qui sont aussi les premiers à me soutenir quand ça va mal. Vous êtes mes plus grandes sources d'amour et de motivation.

À mon cher chat Chouchou,

Tu m'as accompagnée pendant cinq ans, puis tu es parti sans avoir eu la chance de me voir réussir. Bien que tu sois parti, tu resteras à jamais dans mon cœur.

À vous, mes meilleures amies IMANE, TINHINAN, KATIA, SONIA, LYNDA et AMEL

Pour votre bienveillance, votre écoute, et votre soutien constant durant ces années d'études.

À ma binôme CHANEZ, *notre amitié est sans doute l'une des plus belles choses qui me soient arrivées dans ma carrière. Ce mémoire en est le point culminant. Merci pour tous les précieux moments que nous avons partagés.*

À mon cher ami *merci de me soutenir, de m'encourager et de croire en moi.*

À toute ma promotion « Génétique Fondamentale et Appliquée »

Merci infiniment pour tout.

AMROUCHE Zineb

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

Chapitre I : Généralité sur la leucémie

I-1 Cancer 2

I-2 Leucémie 2

I-2-1 Définition 2

I-2-2 Hématopoïèse 3

I-2-3 Épidémiologie de la leucémie 4

I-2-4 Différents types de la leucémie 7

Chapitre II : Leucémie aiguë lymphoblastique

II- Leucémie aiguë lymphoblastique 8

II-1 Définition de leucémie aiguë lymphoblastique 8

II-2 Classification de leucémie aiguë lymphoblastique 8

II-3 Epidémiologie de leucémie aiguë lymphoblastique incidence selon l'âge et le sexe ... 10

Chapitre III : Physiopathologie et bases génétiques de leucémie aiguë lymphoblastique

III- Physiopathologie et bases génétiques de leucémie aiguë lymphoblastique 12

III-1 Anomalies génétiques associées à leucémie aiguë lymphoblastique 12

III-1-1 Chromosome de Philadelphie (Ph) t(9 ;22) 13

III-1-2 Fusion du gène ETV6/RUNX1 t(12 ;21) 15

III-1-3 Hyperdiploïdie et hypodiploïdie 16

III-2-4 Gène NOTCH1 17

III-3 Conséquences de LAL sur l'hématopoïèses.....	19
III-3-1 Perturbation du processus de l'hématopoïèses	19
III-3-2 Syndrome d'insuffisance médullaire.....	19
III-3-3 Infiltration extramédullaire... ..	20

Chapitre IV : Diagnostic de la leucémie aiguë lymphoblastique

IV- Diagnostic de la leucémie aiguë lymphoblastique.....	21
IV-1 Examen clinique	21
IV-2 Hémogramme	21
IV-3 Frottis sanguine.....	21
IV-4 Myélogramme.....	22
IV-5 Immunophénotypage des blastes par cytométrie de flux.....	22
IV-6 Cytogénétique dans la leucémie aiguë lymphoblastique	24

Chapitre V : Approches thérapeutiques

V-1 Chimiothérapie	27
V-1-1 Phase d'induction	27
V-1-2 Phase de consolidation	31
V-1-3 Phase d'entretien.....	31
V-2 Thérapies ciblées	31
V-2-1 Inhibiteurs de tyrosine kinase	32
V-2-2 Anticorps monoclonaux.....	32
V-2-3 Cellules T a récepteur d'antigène chimérique CAR-T	35
V.3. Greffe de Moelle Osseuse	37
Conclusion et perspectives.....	39

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations

- **6_MP** : 6-Mercaptopurine.
- **AICAR** : 5-Aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide.
- **AcM** : Anticorps monoclonaux.
- **ADN** : Acide Désoxyribonucléique.
- **ARA-G** : Nélarabine.
- **ARN** : Acide Ribonucléique.
- **AVC** : Accident Vasculaire Cérébral.
- **BCR-ABL**: Breakpoint Cluster Region-Abelson.
- **CAR-T** : Cellules T à récepteur d'antigène chimérique.
- **CBF1**: C promoter Binding Factor 1.
- **CCD** : Charge-Coupled Device.
- **CRS** : Syndrome de relargage de cytokine.
- **CSH** : Cellules souches hématopoïétiques.
- **DEX** : Dexaméthasone.
- **E2A-PBX1** : Transcription factor E2A associé à PBX1.
- **ETV6-RUNX1** : Fusion de ETV6 (ETS variant 6) et RUNX1 (anciennement TEL-AML1).
- **FAB**: La classification French-American-British.
- **FCM** : Cyrtométrie en flux.
- **FISH** : Hybridation Fluorescente In Situ.
- **GCH** : Greffe de cellules hématopoïétiques.
- **GR** : Glucocorticoïde.
- **Hb** : Hémoglobine.

- **HPSCT** : Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.
- **ICN1** : Notch1 intracellulaire.
- **IGH-IL3** : Immunoglobulines de chaîne lourde et interleukine 3.
- **Ig** : Immunoglobuline (anticorps).
- **IKZF1** : Facteur à doigts de zinc 1 de la famille Ikaros.
- **InO** : Itonuzumab ozogamicin.
- **JAK/STAT**: Janus Kinase / Signal Transducers and Activators of Transcription.
- **LA** : Leucémies aiguës.
- **LAL** : Leucémie aigüe lymphoblastique.
- **LAL-B/T** : Lignée myéloïde ou lymphoïde (lignée B ou T).
- **LAM** : Leucémies aiguës myéloblastiques.
- **LMA** : Leucémie myéloïde aiguë.
- **LLC** : Leucémie lymphome chronique.
- **LMC** : Leucémie myéloïde chronique.
- **MDR** : Maladie résiduelle minimale.
- **MTX** : Méthotrexate.
- **MYC** : Myelocytomatosis.
- **NFκB**: Facteur nucléaire kappa, amplificateur de chaîne légère des cellules B activées.
- **NK** : Lymphocyte tueur naturel.
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.
- **PCR** : Réaction en Chaîne par Polymérase.
- **Ph** : Chromosome de Philadelphie.
- **Pro-T** : Progéniteur T.
- **Pré-T** : Précurseur T.
- **PU-1** : Purine-rich box factor 1.

- **RC** : Rémission complète.
- **RBF-Jk** : Recombination Signal Binding Protein for Immunoglobulin Kappa J Region.
- **RHC** : Rémission hématologique complète.
- **RT-PCR** : Réaction en Chaîne par Polymérase-Transcription Inverse.
- **SNC** : Système Nerveux Central.
- **SD** : Syndrome de Down.
- **TAA** : Antigène associé à la tumeur.
- **TEL-AML1** : Fusion des gènes TEL et AML1.
- **TK** : Tyrosine Kinase.
- **TKI** : Inhibiteur de la tyrosine kinase.
- **TP53** : Tumor protein 53.
- **VCR** : Vincristine.

Liste des figures

Figure 1 : Développement du cancer	2
Figure 2 : Représentation de la différence entre le sang normal (A) et le sang leucémique (B).	3
Figure 3 : Représentation des facteurs de croissance intervenant dans l'hématopoïèse le développement des principales lignées de cellules sanguines	4
Figure 4 : Incidence mondiale de la leucémie en 2022	5
Figure 5 : Taux standardisé selon l'âge (monde) pour 100 000 habitants, Incidence, les deux sexes, en 2022 Monde	5
Figure 6 : Incidence des différents cancers en Algérie selon le sexe en 2022	6
Figure 7 : Différence entre la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et la leucémie aiguë myéloblastique	7
Figure 8 : Sous-types de LAL	8
Figure 9 : Prévalence des types de leucémie (A) et des sous types (B) dans les différentes tranches d'âge.	10
Figure 10 : Différentes voies de signalisation cellulaire et les altérations génétiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), en particulier celles associées aux mutations et réarrangements de gènes.	13
Figure 11 : Chromosome Philadelphie:	14
Figure 12 : Voies de signalisation cellulaire de La protéine Bcr-Abl.....	14
Figure13 : Représentation schématique de la translocation t(12;21).....	15
Figure 14 : Voie de signalisation cellulaire de la protiene du fusion E/R	16
Figure 15 : Représentation d'une hyperdiploïdie.....	16
Figure 16 : Voie de signalisation de NOTCH1 Activation de Notch.....	17
Figure 17 : Représentation de la translocation chromosomique qui entraîne une surexpression de Notch I.....	19
Figure 18 : Regulation de gene MYC par NOTCH	19
Figure 19 : Exemple d'un resultats de frottis sanguin d'un patient attien de LAL-B2	23

Figure 20 : Etapes de l'immunophénotypage	23
Figure 21 : Représentation d'un caryotype conventionnel en bandes G montrant l'ensemble des chromosomes humains en métaphase.....	25
Figure 22 : Représentation d'une analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH).....	26
Figure 23 : Mode d'action de La vincristine dans LAL	28
Figure 24 : Mode d'action de dexaméthasone dans LAL	29
Figure 25 : Les principales cibles de MTX	30
Figure 26 : Mode d'action de MTX dans LAL	30
Figure 27 : Mode d'action de imatinib.....	32
Figure 28 : Structure générale d'un anticorps monoclonal.	33
Figure 29 : Modes d'action des anticorps monoclonaux utilisés en thérapie.	33
Figure 30 : Modes d'action de blinatumomab les patients chez les patients atteints LAL.....	34
Figure 31 : Modes d'action itnotuzumab ozogamicin chez les patients atteints LAL.....	35
Figure 32 : Etapes de la construction génique des cellules CAR-T.	36
Figure 33 : Mode d'action des cellules CAR-T dans LAL	37

Liste des tableaux

Tableau I : Classification de LAL selon FAB	9
Tableau II : Classification de LAL selon OMS	9
Tableau III : Résultats d'immunophénotypage des LAL-B et LAL-T	24

Introduction

Les cancers du sang aussi appelés des hémopathies malignes, représentent 10% des cancers diagnostiqués dans le monde. Parmi eux, les leucémies occupent une place importante avec plus de 470000 nouveaux cas recensés chaque année dans le monde en 2020 d'après Globocan.

Les leucémies résultent de l'accumulation anormale des cellules précurseurs des globules blancs, principalement dans la moelle osseuse, et secondairement dans le sang perturbant la production normale des cellules sanguines. Elles sont causées par des mutations maligne affectant les cellules normales ce qui perturbe leurs mécanismes de régulation et leurs processus moléculaires. Les leucémies peuvent dériver de deux lignées : myéloïdes ou lymphoïdes. Selon la vitesse de leur évolution, on distingue les formes aiguës, qui se développent rapidement, et chroniques, dont la progression est lente (**Nakamura-García et Espinal-Enríquez., 2023**).

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) occupe une place particulière notamment chez l'enfant, elle est caractérisée par la prolifération clonale des précurseurs issus de la lignée lymphoïde (lymphoblaste), par l'arrêt de la différenciation et la suppression de l'hématopoïèse normale, ce qui induit à l'accumulation des blastes (cellule immature) dans la moelle osseuse. Ces blastes ensuite, infiltrent les organes extra médullaires et le sang périphérique (**Sun et al., 2017**).

La LAL est principalement causée par des anomalies chromosomiques et génétiques qui affectent les cellules précurseurs lymphoïdes, majoritairement la lignée B (75%). (**Terwilliger et al., 2017**).

À travers une approche théorique, ce mémoire vise à analyser les mécanismes génétiques et moléculaires impliqués dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Cette pathologie se justifie par sa prédominance chez les enfants et les jeunes adultes, ainsi que par son impact significatif en Algérie, où elle figure parmi les cancers hématologiques les plus fréquents. Le professeur Yafour, chef de service à l'EHU d'Oran, a indiqué que la leucémie aiguë lymphoblastique occupe la 5ème place des cancers en Algérie, avec une incidence de 0,74 pour 100 000 habitants, représentant environ 200 à 300 nouveaux cas par an. Sa forte incidence chez les jeunes, combinée à l'évolution rapide des approches diagnostiques et thérapeutiques, en fait une pathologie prioritaire à étudier sur les plans clinique, biologique et épidémiologique. Ce mémoire met également en lumière les anomalies chromosomiques associées à cette maladie, en soulignant leur impact sur le diagnostic précoce et le choix des traitements actuels, notamment les thérapies ciblées, en s'appuyant sur les données récentes de la littérature scientifique.

Chapitre I

Généralités sur la leucémie

I.1. Cancer

Une pathologie est considérée comme un cancer lorsqu'elle est caractérisée par l'existence d'une ou de plusieurs tumeurs malignes résultant de la mutation ou de l'instabilité génétique d'une cellule initialement saine (**figure 1**). Le comportement de la cellule cancéreuse est devenu anarchique. Elle a la capacité de se multiplier sans se conformer aux normes habituelles qui gouvernent le corps humain. Chaque tissu du corps peut potentiellement devenir cancéreux. Certaines cellules cancéreuses peuvent également se propager par la circulation sanguine ou le système lymphatique vers les différentes zones du corps. C'est ce que l'on appelle les métastases (McDonald et al., 2017).

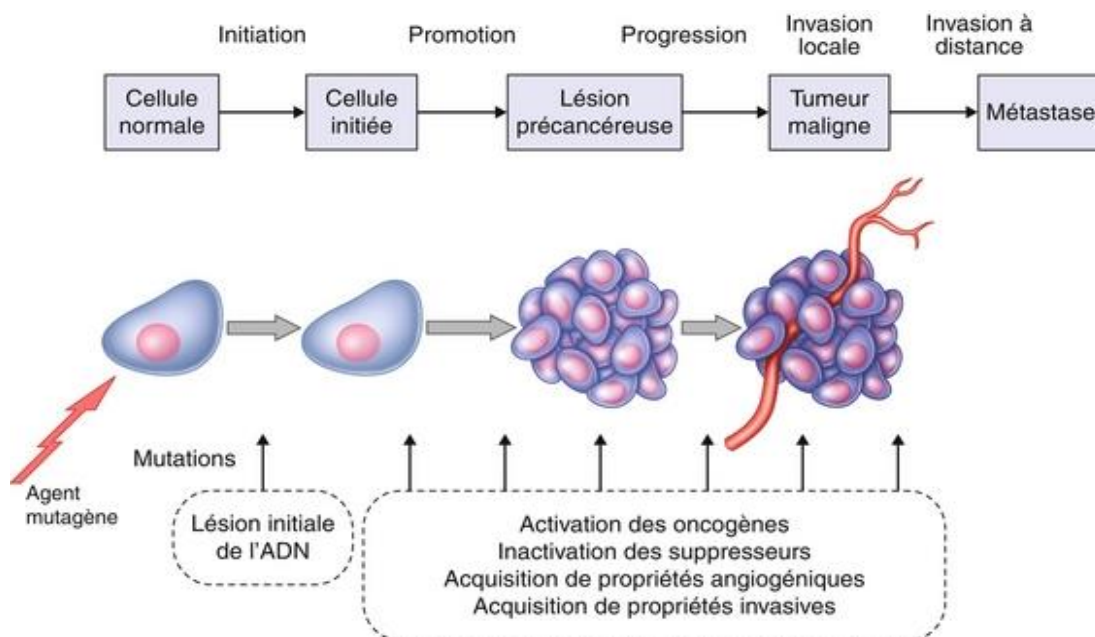


Figure 1 : Développement du cancer (Thèmes, 2017).

I.2. Leucémie

I.2.1. Définition

Le terme **Leucémie** provient des mots grecs « **leukos** », qui signifie blanc, et « **haima** », qui signifie sang. Il désigne une série de tumeurs malignes hématopoïétiques caractérisées par une surproduction de globules blancs dans le sang des patients atteints (**Figure 2**) (Arber et al., 2016).

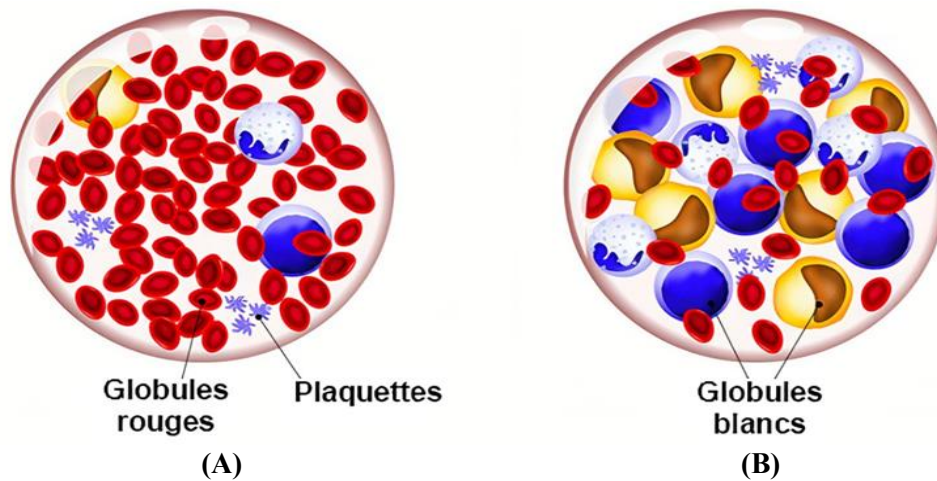


Figure 2 : Représentation de la différence entre le sang normal (A) Vs le sang leucémique (B) (Alapati et Bai., 2020).

La leucémie est le résultat d'une dérégulation de l'hématopoïèse, conduisant à une surproduction de globules blancs anormaux qui interfèrent avec la fonction des cellules sanguines saines. Il est impossible de parler de leucémie sans évoquer les cellules sanguines normales et le processus d'hématopoïèse, comprendre ce processus est essentiel pour saisir comment la leucémie perturbe cette production cellulaire (Trumpp et Haas., 2022).

I.2.2. Hématopoïèse

L'hématopoïèse est un ensemble des mécanismes physiologiques qui assure la production et le renouvellement continu et régulé des cellules sanguines. Elle se déroule principalement dans la moelle osseuse et se compose de deux voies (**figure 3**) : la lymphoïdes, qui concerne les lymphocytes, et la voie myéloïdes, qui implique la production de cellules myéloïdes, telles que les globules rouges, les cellules polynucléaires, les monocytes et les plaquettes. Le processus est finement contrôlé par des facteurs de croissance métaboliques, des cytokines et des facteurs de transcription comme GATA-1, PU-1 et IKZF1 (**figure 3**). Cependant, leur dérégulation peut entraîner des maladies graves comme des hémopathies malignes telles que les leucémies. La bonne coordination de ces facteurs assure le bon fonctionnement de l'hématopoïèse (Abbas et al., 2022 ; Davis, 2022).

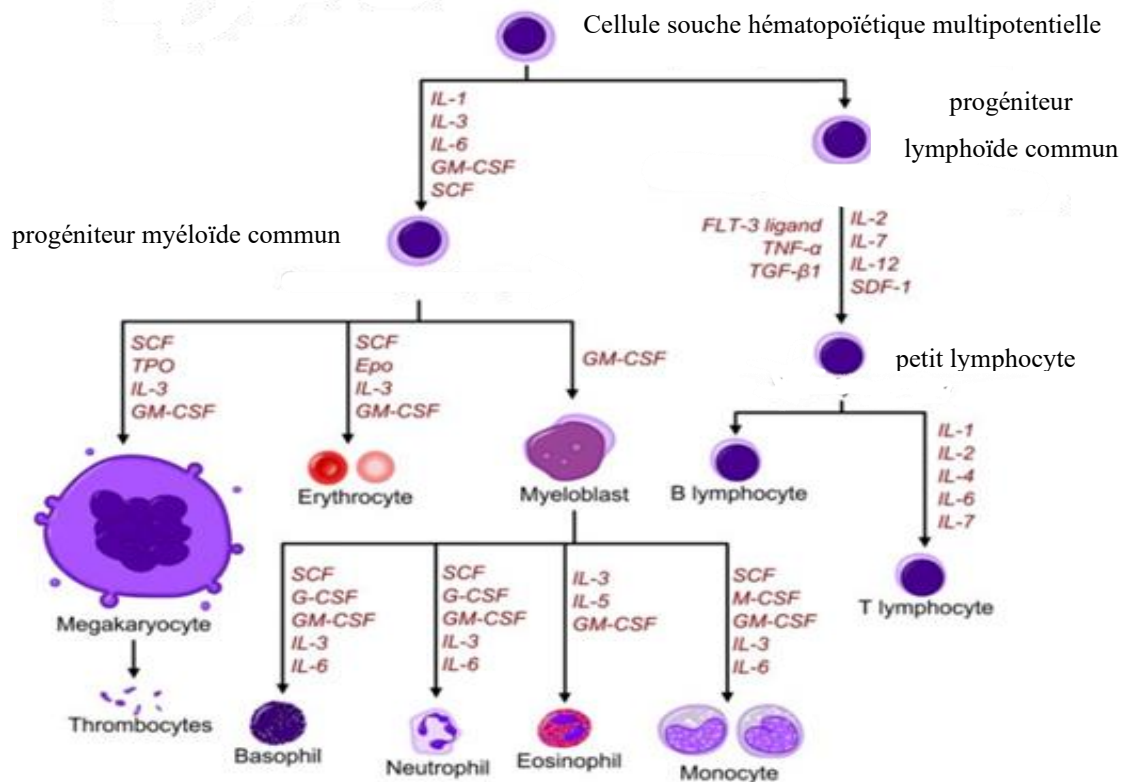


Figure 3 : Représentation des facteurs de croissance intervenant dans le développement des principales lignées de cellules sanguines (<https://www.cleanpng.com/png-haematopoiesis-hematopoietic-stem-cell-hemopoietic-3936814/>).

I.2.3. Épidémiologie de la leucémie

L'étude épidémiologique de la leucémie est essentielle pour identifier la population risquée, suivre l'évolution de ses incidences et adapter les stratégies de dépistage et de traitement. Selon les estimations de GLOBOCAN 2022, l'Asie est le continent le plus touché par cette maladie, avec 46,6 % des cas mondiaux (**figure 4**). Elle est suivie par l'Europe, qui représente 22 % des cas. En revanche, l'Afrique se classe avant-dernière avec 6,8 %, tandis que l'Océanie enregistre le plus faible taux de leucémie, avec seulement 1,4 %. Ces chiffres soulignent l'urgence d'améliorer la sensibilisation, le dépistage précoce et les options de traitement pour faire face efficacement à cette forme de cancer, et appellent à une approche concertée pour lutter contre ses répercussions sur les populations affectées (**Cancer Today, 2025**).

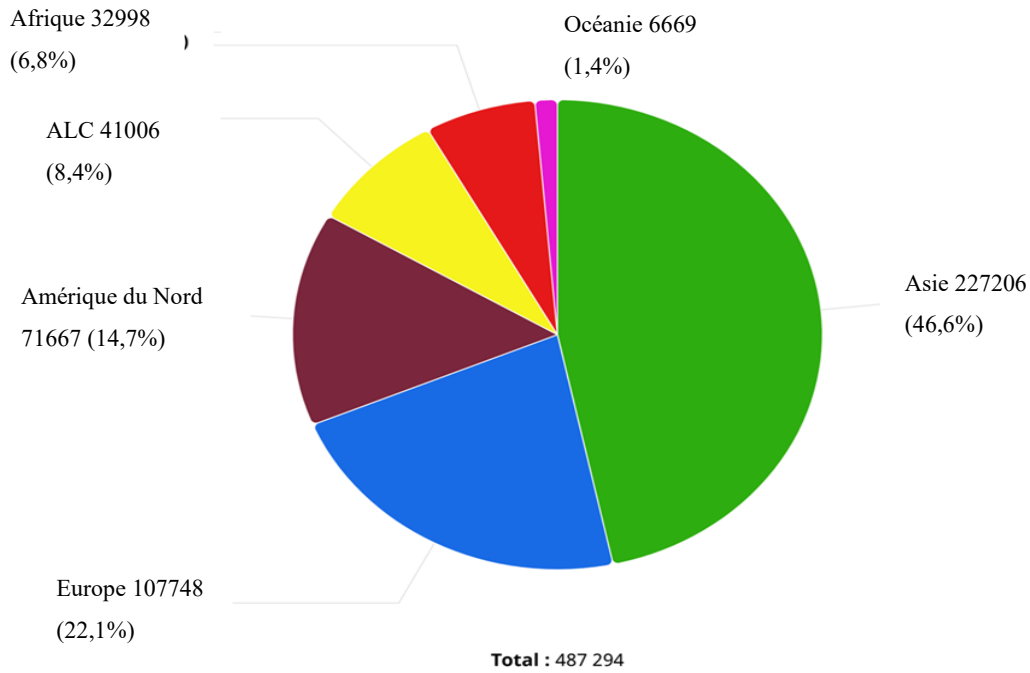


Figure 4 : Incidence mondiale de la leucémie en 2022 (Cancer Today, 2025).

Le nombre de nouveaux cas de leucémie a été estimé à 487 294 en 2022, représentant 3,34% de tous les nouveaux cancers diagnostiqués ce qui le classe en treizième position au niveau mondial (**figure 5**). De plus en 2024, elle figure parmi les dix principales causes de décès dans le monde cette année, avec environ 392 906 décès, soit 3,9 % (**Cancer Today, 2025**).

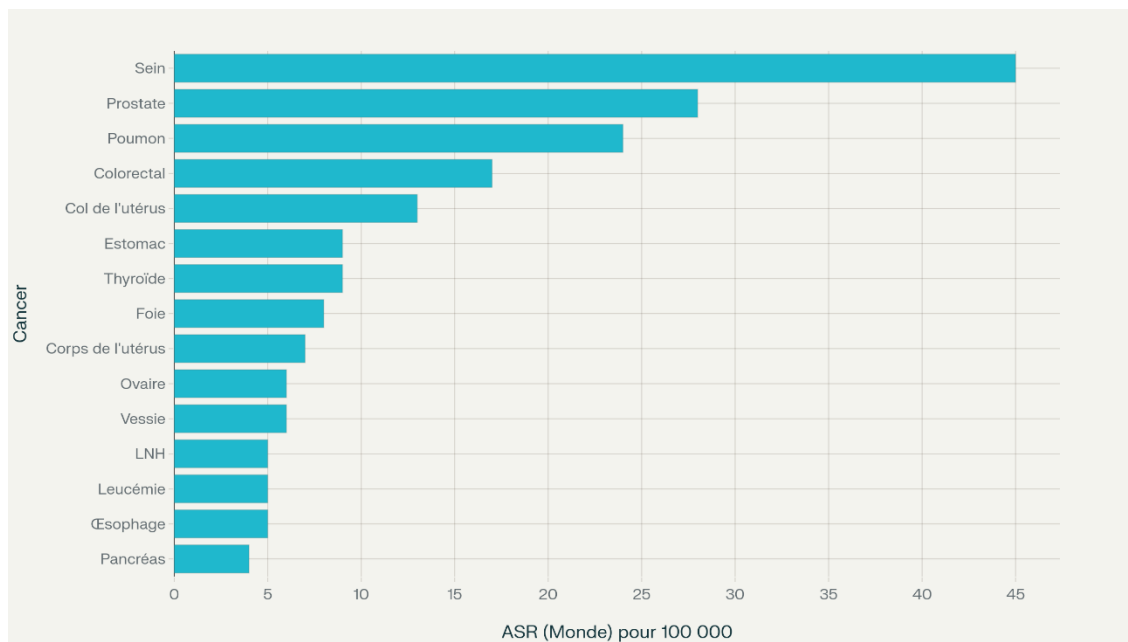


Figure 5 : Taux standardisé selon l'âge (monde) pour 100 000 habitants, Incidence, les deux sexes, en 2022 Monde (Cancer Today, 2025).

Selon le rapport "Cancer Today" basé sur les estimations de GLOBOCAN 2022, l'Algérie aurait 1731 cas recensés. La leucémie ne fait pas partie des cancers les plus courants en Algérie, mais son incidence est en augmentation, en particulier parmi les jeunes (**Figure 6**). Les données précises sont parfois difficiles à obtenir, ce qui complique la compréhension de l'ampleur du problème (**Cancer Today, 2025**).

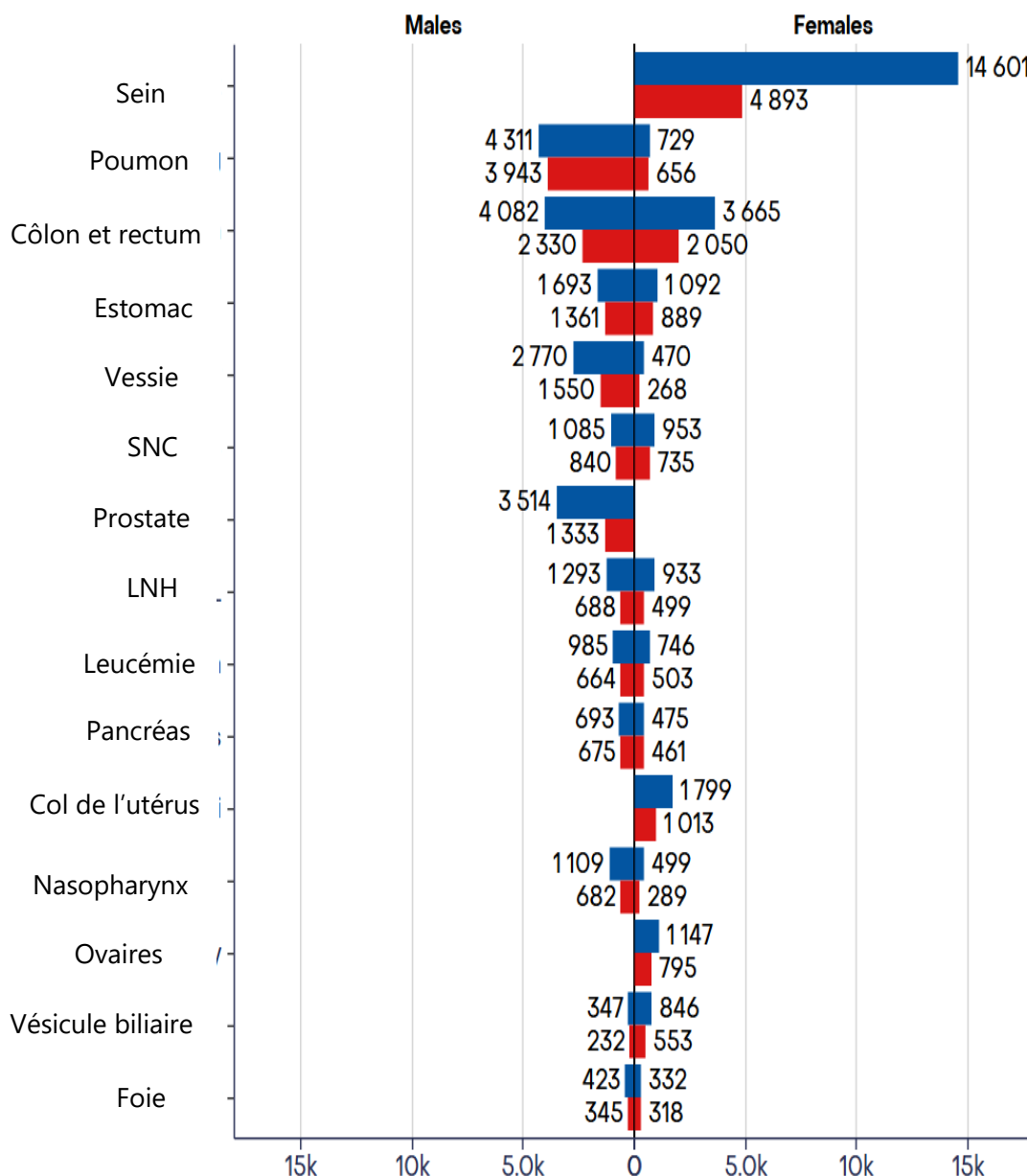


Figure 6 : Incidence des différents cancers en Algérie selon le sexe en 2022 (Cancer Today, 2025).

I.2.4. Différent type de la leucémie

Les leucémies sont classées en quatre principales catégories sur la base de la lignée myéloïde ou lymphoïde et de leur nature aiguë ou chronique. Les leucémies qui sont fréquemment observées et analysées incluent la leucémie myéloïde aiguë (LMA), la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), la leucémie lymphome chronique (LLC) ainsi que la leucémie myéloïde chronique (LMC) (Whiteley et al., 2021).

Les leucémies aiguës (LA) représentent un groupe très hétérogène d'hémopathies malignes aiguës dues à la transformation oncogénique de cellules souches hématopoïétiques (CSH). La prolifération maligne qui en résulte est caractérisée par une expansion clonale de précurseurs hématopoïétiques immatures. Selon l'origine du précurseur impliqué, précurseur de la lignée myéloïde ou lymphoïde (lignée B ou T), les leucémies aiguës se divisent en deux grands types : les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques LAL-B ou LAL-T. La figure illustre la différence entre la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et la leucémie aiguë myéloblastique, en mettant en avant la différenciation des cellules souches dans la moelle osseuse (Tebbi, 2021).

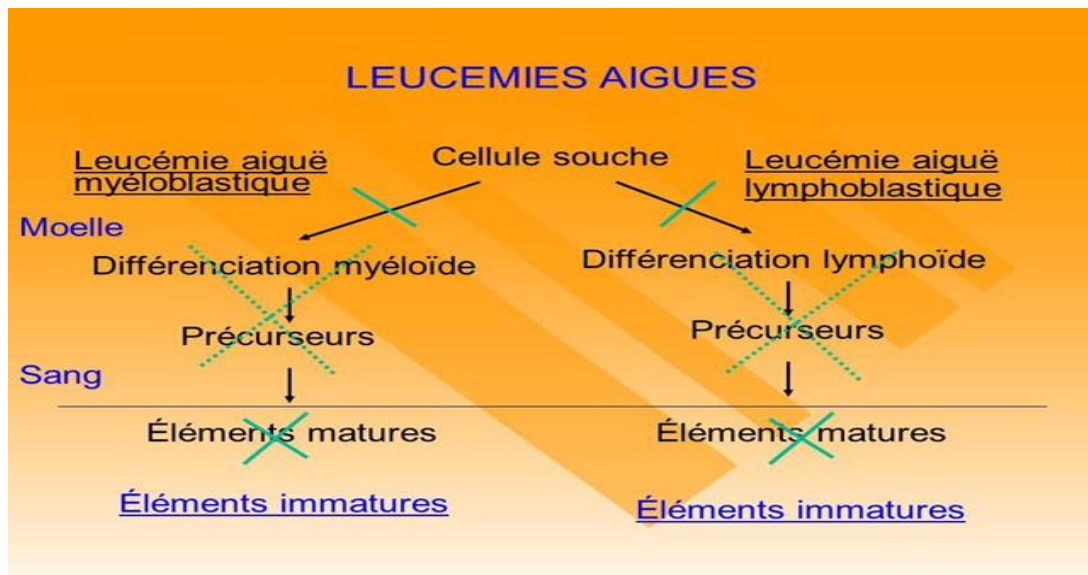


Figure 7 : Différence entre la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et la leucémie aiguë myéloblastique. (<https://relaisleucemie06.canalblog.com>)

Dans cette étude, nous nous intéresserons aux **Leucémie aiguë lymphoblastique**.

Chapitre II

Leucémie aiguë

lymphoblastique

II. Leucémie aiguë lymphoblastique

II.1. Définition

La LAL, est un dysfonctionnement de la moelle osseuse caractérisée par une multiplication clonale de lymphoblastes malignes. Les cellules souches se différencient en précurseurs lymphoblastiques, menant à une accumulation de lymphoblastes immatures au lieu de globules rouges et blancs matures. Ce blocage de maturation empêche la production normale des éléments sanguins, entraînant des symptômes comme l'anémie et une vulnérabilité accrue aux infections (Boissel, 2006 ; Thomas, 2007 ; Davis, 2022).

II.2. Classifications de leucémie aiguë lymphoblastique

Il existe 2 systèmes de classification des LAL: le système de classification franco-américano britannique ; classification FAB (**tableau I**) de 1976 qui classe le sous-type de LAL selon la forme et la structure de la cellule divisant la LAL en trois sous-catégories L1, L2 et L3 qui est principalement basé sur l'aspect microscopique des cellules leucémiques (**figure 8**) (Bennett et al., 1976) et le système de l'OMS (WHO classification) (**tableau II**), qui est devenu le système de classification des LAL le plus utilisé. Il se base sur la classification des LAL en sous-type selon le type de lymphocyte ; cellule B ou T, le degré de maturité des cellules leucémiques ; précurseurs ou matures et les anomalies cytogénétiques associées. (Terwilliger et al., 2017).

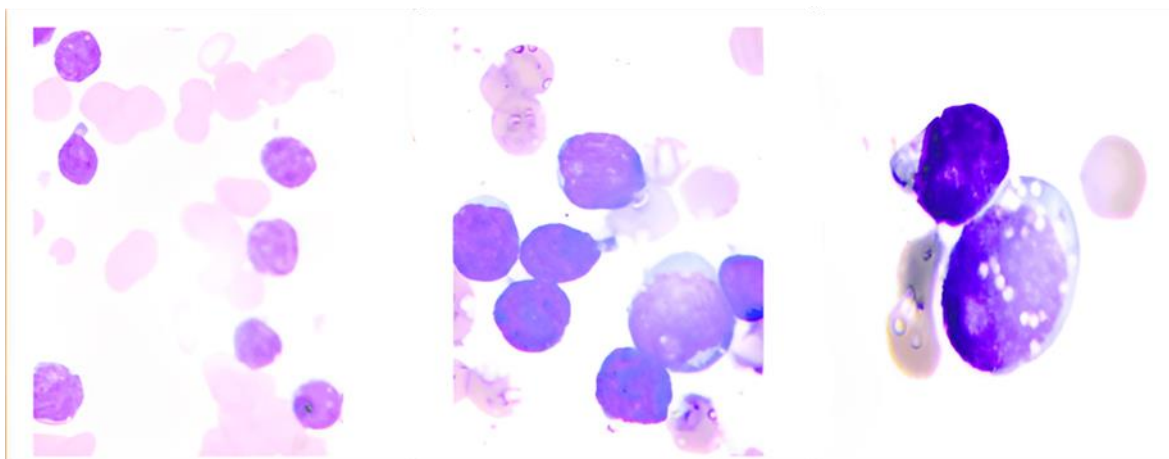


Figure 8 : Sous-types de LAL (Ladines-Castro et al., 2015).

Tableau I. Classification de LAL selon FAB (Ladines-Castro et al., 2015).

	Morphologie	Immunphénotype
L1 Leucémie lymphoblastique à structure homogène	<ul style="list-style-type: none"> • Les blastes sont homogènes, le noyau est régulier • La chromatine est homogène, • Les nucléoles sont petits ou inexistant, le cytoplasme est peu abondant et la basophilie est légère à modérée. 	B: CD19 CD19 CD7 CD79a CD10 CD20 T: CD2 CD3 CD4 CD5 CD7 •Immunoglobuline cytoplasmique.
L2 Leucémie lymphoblastique à structure variée	<ul style="list-style-type: none"> •Le noyau est irrégulier •La structure de la chromatine est hétérogène •Les nucléoles sont de grande taille. 	B: CD19 CD19 CD7 CD79a CD10 CD20 T : CD2 CD3 CD4 CD5 CD7 •Immunoglobuline cytoplasmique.
L3 Leucémie de Burkitt	<ul style="list-style-type: none"> • Grands blastes à chromatine hétérogène • Plusieurs nucléoles, cytoplasme Intensément basophile et multiples petites vacuoles 	B: CD19 CD19 CD7 CD79a CD10 CD20 T : CD2 CD3 CD4 CD5 CD7 •Immunoglobuline cytoplasmique.

En 2008, l'Organisation mondiale de la santé (OMS/WHO) a identifié deux types de Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL); La LAL lymphoblastique B et la LAL lymphoblastique T. La leucémie lymphoblastique B a été divisée en deux sous-types ; la LAL-B avec anomalies génétiques récurrentes et la LAL-B sans autre spécification (Terwilliger et al., 2017). En 2016, deux nouvelles entités ont été incluses dans la liste des anomalies génétiques récurrentes, tandis que l'hypodiploïdie a été redéfinie comme hypodiploïdie faible ou hypodiploïdie accompagnée de mutations (Tumor protein) p53 (Arber et al., 2016).

Tableau II. Classification de LAL selon OMS (Delabesse, 2015).

LAL-b/LL-b avec anomalies récurrentes
Translocation (9;22)(q34;q11.2) : protéine de fusion BCR-ABL1

ABL1 Translocation (v;11q23) : réarrangement de KMT2A (MLL) avec de nombreux partenaires (principalement AFF1 et MLLT3 dans les LAL-B)
Translocation (12;21)(p13;q22) : protéine de fusion ETV6-RUNX1 (TEL-AML1)
Translocation (1;19)(q23;p13.3) : protéine de fusion TCF3-PBX1 (E2A-PBX1)
Hyperdiploïdie 51-65
Hypodiploïdie (<46)
Translocation (5;14)(q31;q32) : réarrangement IL3-IGH conduisant à une surexpression de l'interleukine 3
LAL-b/LL-b sans anomalies récurrentes

II.3. Épidémiologie de LAL selon l'âge et le sexe

La LAL affecte plus particulièrement les hommes que les femmes et touche plus souvent les individus issus de pays occidentaux et prospères que ceux des pays en cours de développement (**Arenberg et al., 2008**).

D'après l'étude **Romero-Morelos et col, 2024** réalisée au Mexique L'analyse des sous-types de leucémie (**Figure 9A**) a montré que la leucémie aiguë lymphoblastique (ALL) est la plus courante chez les enfants, représentant 93,4 % des cas, avec une diminution progressive chez les populations plus âgées. Le taux le plus bas a été observé chez les adultes âgés, à 24,1 %.

En ce qui concerne la leucémie lymphocytaire chronique (CLL), elle n'apparaît qu'à partir de l'âge adulte (2,1 %) et atteint son maximum chez les séniors, à 18,5 %. La leucémie myéloïde aiguë (AML) est moins fréquente chez les enfants (6,6 %) mais augmente dans les groupes d'âge suivants, culminant chez les personnes âgées (42,6 %). Enfin, la leucémie myéloïde chronique (CML) est la plus fréquente chez les adultes (21,2 %), puis diminue légèrement chez les séniors (**Figure 9B**) (**Romero-Morelos et col, 2024**).

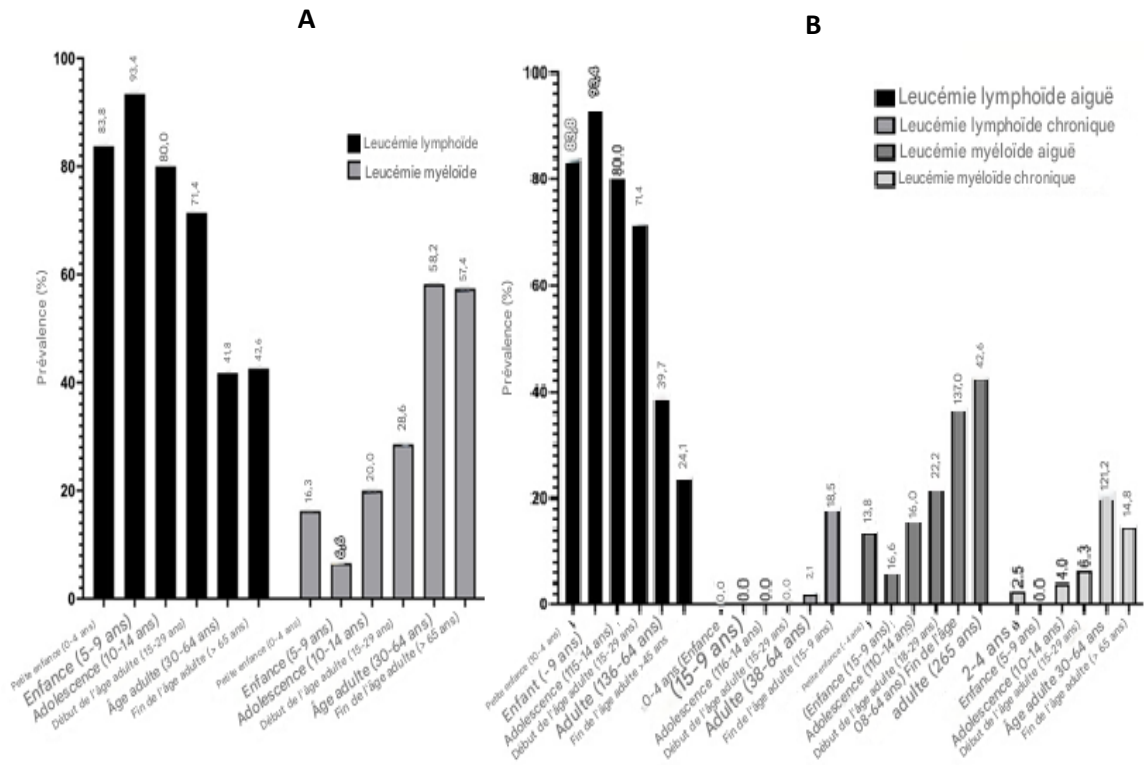


Figure 9 : Prévalence des types de leucémie (A) et des sous types (B) dans les différentes tranches d'âge (Romero-Morelos et col, 2024).

Le blocage de la maturation dans la LAL est causé par des mutations génétiques empêchant les lymphoblastes de devenir des lymphocytes matures. Des facteurs environnementaux et des altérations du microenvironnement médullaire favorisent aussi la survie des cellules immatures, au détriment des cellules sanguines normales (Annexe 1) (Wartenberg et al., 2008).

Chapitre III

Physiopathologie et bases génétiqes de leucémie aiguë lymphoblastique

III. Physiopathologie et bases génétiques de leucémie aiguë lymphoblastique

L'origine des LAL réside dans la dérégulation de l'homéostasie hématopoïétique conduisant à un blocage de la maturation des précurseurs hématopoïétiques avec expansion clonale. Ce dysfonctionnement peut être dû à une expression inadaptée ou à des altérations structurales de gènes suite à des mutations ponctuelles ou à des anomalies de structure chromosomique (**Annexe 2**). L'expression anormale de gènes normaux ; oncogènes ou proto-oncogènes, soit par mutation soit par fusion entre deux gènes, ou la disparition de gènes (gènes suppresseurs de tumeur) contrôlant le processus mutagène représentent les trois mécanismes principaux. Ces anomalies génétiques acquises donnent souvent lieu à un avantage prolifératif et concernent en général des gènes intervenant dans la survie et/ou la croissance cellulaire et/ou l'apoptose (**Terwilliger et al., 2017**).

La plupart des mutations sont acquises dans les cellules lymphoïdes progénitrices, tandis qu'un plus petit pourcentage (1-5 %) est hérité. Les syndromes héréditaires associés à un risque accru de LAL comprennent : syndrome de Down ; neurofibromatose de type 1 ; Syndrome de Bloom ; Ataxie-télangiectasie ; Syndrome de Li Fraumeni ; Certaines formes d'anémie de Fanconi ; Une déficience constitutionnelle de la réparation des mésappariements ; L'anémie de Diamond-Blackfan et certains syndromes familiaux comme, ETV6 (**Liesner et Goldstone, 1997 ; Gallegos-Arreola et al., 2013**).

III.1. Anomalies génétiques associées à leucémie aiguë lymphoblastique

Au début des années 1970, les techniques de bandes chromosomiques en cytogénétique ont permis d'identifier précisément chaque chromosome et de caractériser les remaniements chromosomiques dans les cellules leucémiques, améliorant ainsi le diagnostic et la compréhension des leucémies. 35% des cellules leucémiques humaines ont un caryotype normal, alors que 65 % présentent un remaniement chromosomique le plus souvent unique. Les anomalies les plus fréquentes sont principalement des inversions intrachromosomiques ou des translocations. Ces altérations sont acquises et présentes dans toutes les cellules leucémiques d'un même patient, ce qui témoigne de l'origine clonale de la leucémie (**Onciu, 2009 ; Liang et al., 2010**).

La **figure 10** illustre plusieurs anomalies moléculaires associées à la LAL. Parmi ces anomalies, on trouve des mutations dans des gènes essentiels tels que **CRLF2**, **IL7R** et **JAK1/JAK2**, ainsi que des réarrangements de gènes

comme **PDGFR**, **CSF1R** et **ABL**. Ces modifications conduisent à une signalisation cellulaire anormale qui favorise la prolifération des cellules lymphoblastiques. Deux voies de signalisation clés, à savoir la voie **JAK/STAT** et la voie **ABL**, sont particulièrement affectées : la première, activée par des mutations dans **JAK1** et **JAK2**, est cruciale pour la prolifération et la survie des cellules, tandis que la seconde, impliquant des réarrangements de **ABL1**, influence également des signaux de croissance. De plus, des inhibiteurs et des mutations, comme celles de **SH2B3**, perturbent la régulation des processus normaux. Ces altérations entraînent une activation excessive des voies **MAPK**, **PI3K**, **STAT**, **MTOR** et **ERK**, provoquant une prolifération cellulaire incontrôlée et une survie prolongée des cellules, ce qui aggrave la pathologie de la LAL. Enfin, l'image souligne l'existence d'une "signature d'expression génique Ph-like", qui présente un profil génétique semblable à celui d'autres leucémies, compliquant ainsi le traitement (**Gros et al., 2017**).

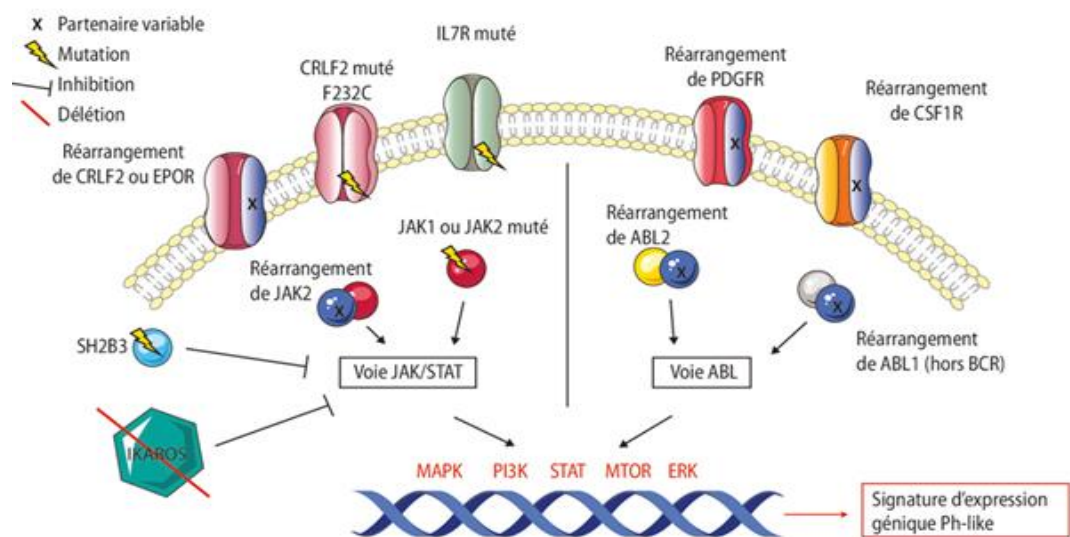


Figure 10 : Différentes voies de signalisation cellulaire et les altérations génétiques dans la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), en particulier celles associées aux mutations et réarrangements de gènes (**Gros et al., 2017**).

III.1.1. Le chromosome de Philadelphie (Ph) t (9 ;22)

Phénotype de la leucémie aiguë lymphoblastique positive au chromosome de Philadelphie La (LAL Ph⁺) est causée par une translocation réciproque entre le chromosome 9(q34) et le chromosome 22(q11) (**figure 11**), entraînant la formation de la protéine chimérique BCR-ABL1. Cette fusion produit la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl constitutivement active, responsable des formes de leucémie aiguë et chronique (**Martinelli et al., 2009**).

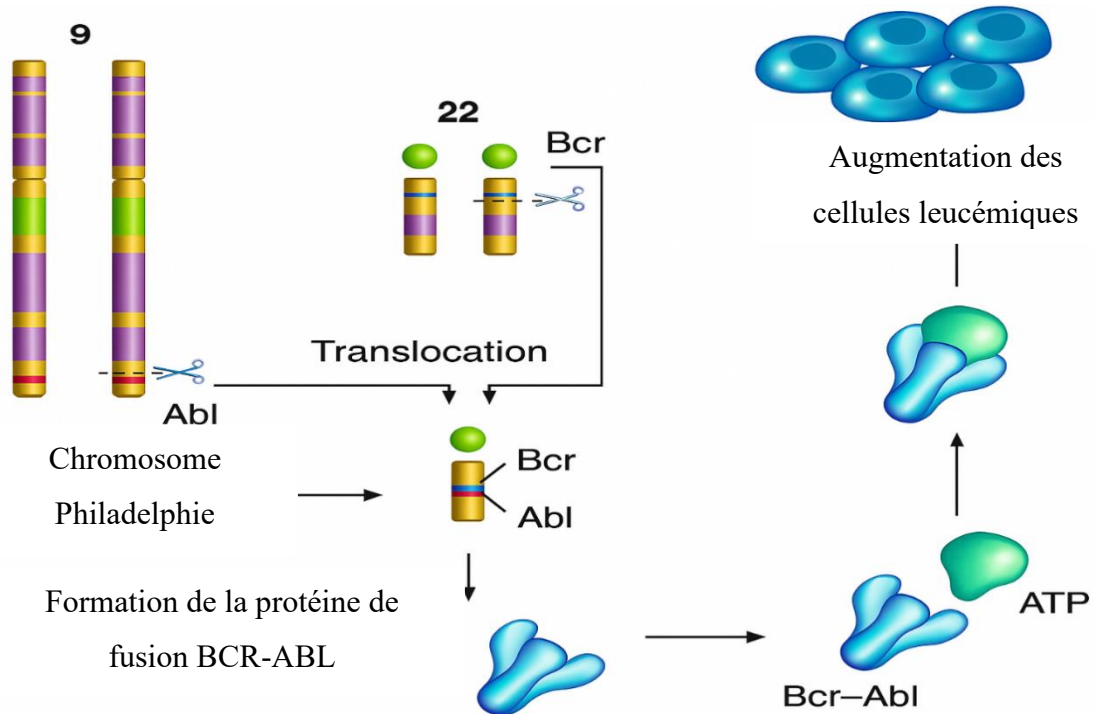


Figure 11: Chromosome Philadelphie (<https://www.medscape.com/viewarticle/>).

Une activité élevée de TK déclenche une activation des voies de signalisation, entraînant une prolifération cellulaire incontrôlée, une différenciation bloquée et une apoptose inhibée (figure 12). Cela entraîne la multiplication incontrôlée des cellules de fusion BCR-ABL, sans différenciation en globules blancs matures, provoquant une accumulation dans le sang (Haider et Anwer, 2023).

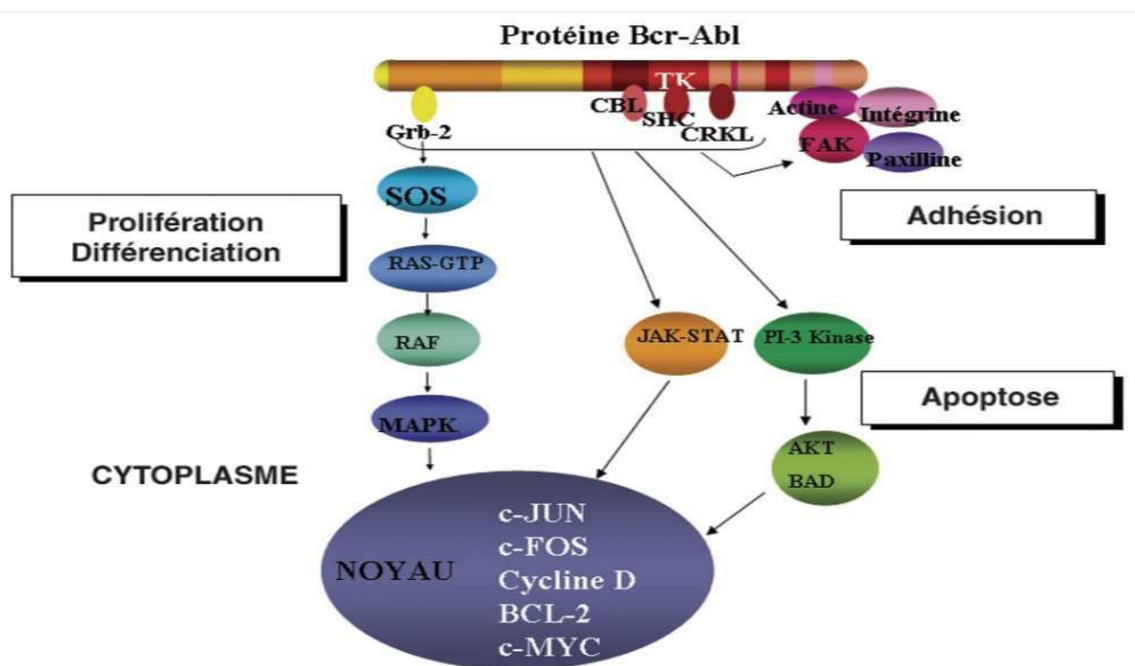


Figure 12 : Voies de signalisation cellulaire de La protéine Bcr-Abl (Leguay et Mahon, 2005).

La LAL Ph⁺ est une anomalie cytogénétique rare, survenant chez seulement 5 % des patients de moins de 20 ans. Son incidence augmente à 33 % chez les patients de plus de 40 ans et à 49 % chez ceux de plus de 40 ans, diminuant à 35 % chez les patients de plus de 60 ans (Lee et al., 2011).

III.1.2. Fusion du gène ETV6-RUNX1 t(12;21)

Les anomalies chromosomiques les plus fréquentes dans la LAL pédiatrique sont la t(12;21)(p13;q22) avec la fusion génique ETV6-RUNX1 (21%) et l'hyperdiploïdie de plus de 50 chromosomes (19%) (Dowing et al., 2012).

On observe cette translocation t(12;21) dans environ 25 % des LAL de l'enfant contre moins de 3% chez l'adulte. C'est une translocation réciproque aboutissant au gène de fusion TEL (translocation ETS Leukemia) (ETV6) -AML1(RUNX1) (Figure 13) (Sun et al., 2017).

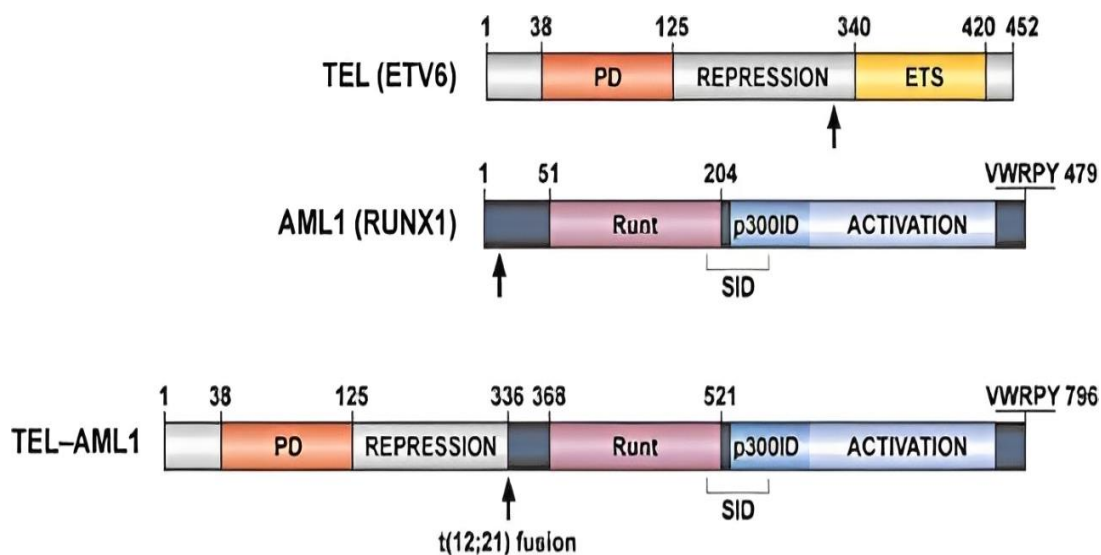


Figure 13 : Représentation schématique de la translocation t(12;21) (Zelent et al., 2004).

La fusion de ces deux gènes engendre la production d'une protéine chimérique entraînant une perturbation des voies de signalisation cellulaires normales (figure 14), ce qui conduit à un comportement cellulaire anormal, tel qu'une prolifération incontrôlée, une résistance accrue à l'apoptose, l'inhibition de la différenciation empêchant la maturation des cellules sanguines et l'altération de l'expression génique. Cela favorise l'accumulation de cellules lymphoblastiques immatures, qui sont le signe distinctif de la LAL (Sun et al., 2017).

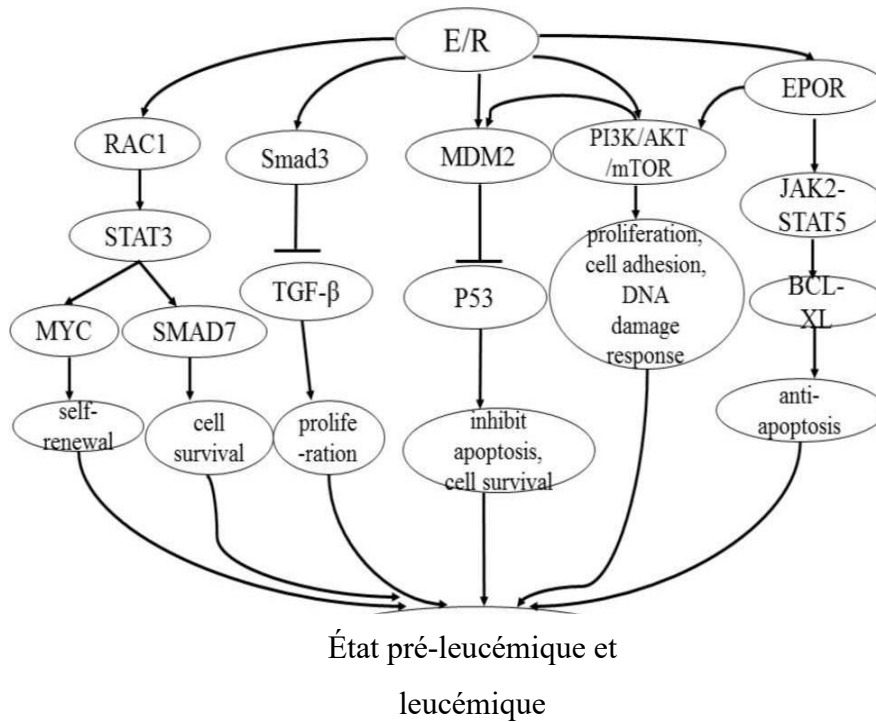


Figure 14 : Voies de signalisation cellulaire de La protéine du fusion E/R (Sun et al., 2017).

III.1.3. Hyperdiploïdie et hypodiploïdie

Dans le cas de LAL, un pronostic positif est généralement lié à l'**hyperdiploïdie** qui comporte plus de 50 chromosomes (de 51 à 67) (**figure 15**), car ils répondent plus positivement au traitement, alors qu'un pronostic très défavorable est souvent associé à l'**hypodiploïdie** qui compte ≤ 43 chromosomes (Carroll et al., 2019).

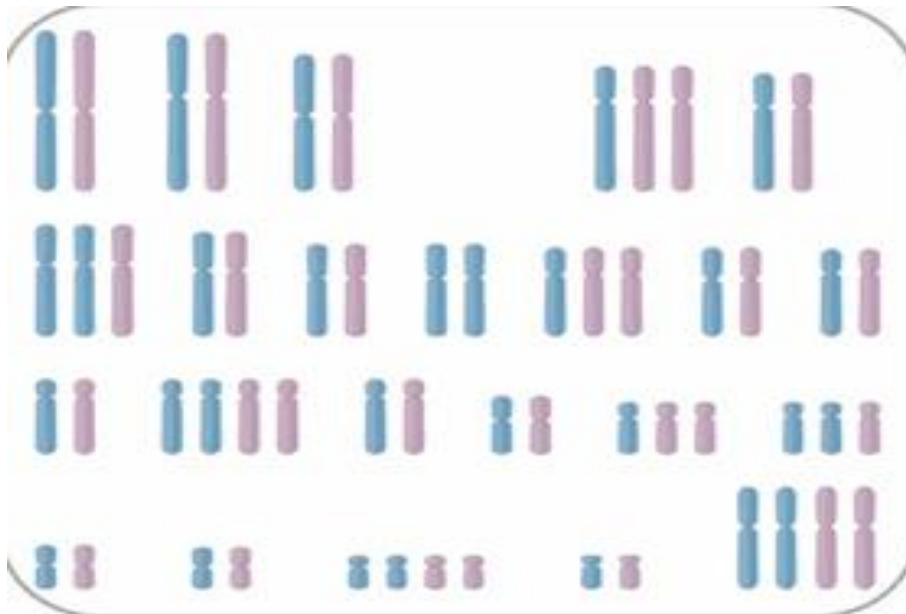


Figure 15 : Représentation d'une hyperdiploïdie (Haas et Borkhardt, 2022).

Les facteurs de risque génétiques, tels que le syndrome de Down (SD) et des allèles spécifiques, peuvent influencer le développement de la leucémie lymphoblastique (LAL) hyperdiploïde (Taylor et al., 2002).

L'hypodiploïdie quant à elle entraîne une instabilité génomique et l'activation des voies oncogènes, contribuant à la transformation maligne des cellules hématopoïétiques. Dans la LAL hypodiploïde, la mutation du gène TP53 y est très fréquente, permettant ainsi la prolifération incontrôlée des cellules leucémiques (Slonim et al., 2020 ; Molina et al., 2022).

III.1.4. Gène NOTCH1

Le gène NOTCH1 joue un rôle crucial dans le développement des cellules du système immunitaire, en particulier celles qui forment les lymphocytes, comme les cellules B et T. NOTCH1 est un gène qui code pour un récepteur transmembranaire de la voie de signalisation Notch, impliquée dans divers processus cellulaires tels que l'activation transcriptionnelle, la prolifération et l'apoptose, jouant un rôle dans une voie transductionnelle cruciale pour le développement normal des cellules T (figure 16) (Weng et al., 2004).

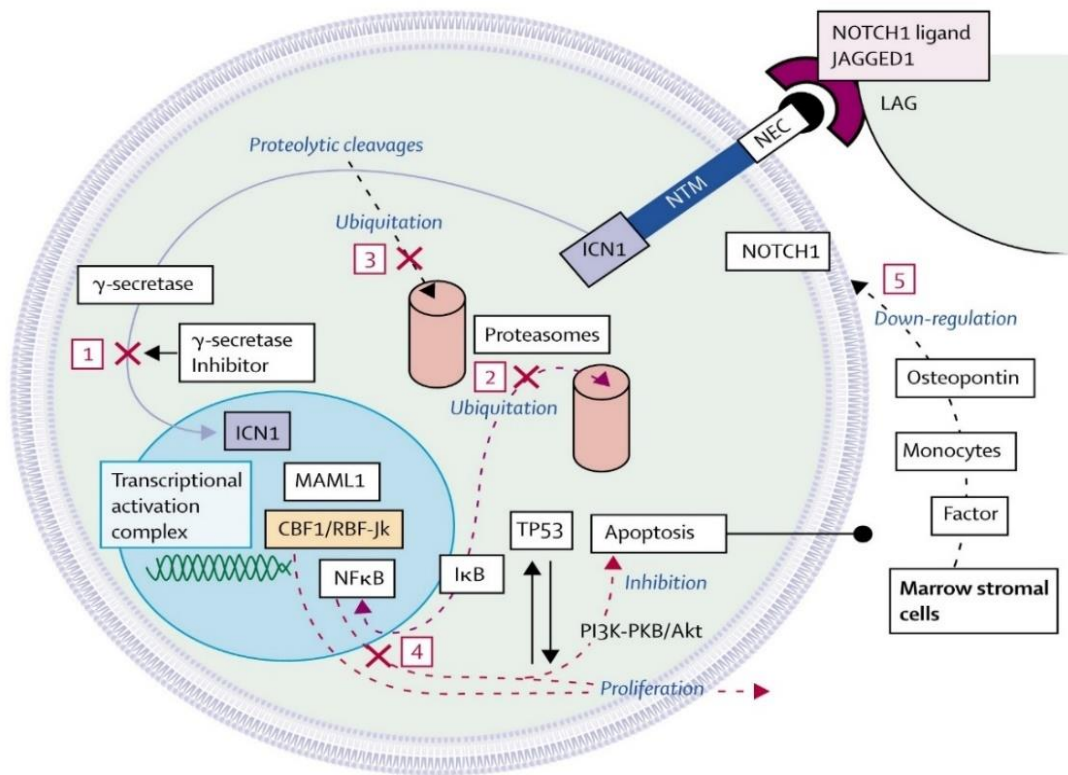


Figure 16 : Voies de signalisation de NOTCH1 Activation de Notch (Holowiecki, 2005).

L'interaction entre le récepteur Notch1 et son ligand, Jagged1, initie la cascade de signalisation. Le clivage protéolytique ; ce processus implique la γ -sécrétase, qui clive la protéine Notch, permettant la libération du domaine intracellulaire (ICN1) dans le cytoplasme. Une fois libéré, ICN1 peut entrer dans un complexe d'activation transcriptionnelle. L'ubiquitination peut réguler ce processus en marquant des protéines pour leur dégradation, impactant les niveaux de facteurs transcriptionnels comme MAML1 et CBF1/RBF-Jk. Les interactions avec d'autres voies, comme NF κ B et TP53, montrent comment la signalisation Notch peut influencer l'apoptose et la prolifération via les voies PI3K-PKB/Akt, la voie contrôle l'expression de facteurs comme L'ostéopontine, qui affecte les cellules stromales de la moelle osseuse et les réponses immunitaires (Holowiecki, 2005).

Plus de 50% des cas de LAL-T présentent des mutations activatrices sur le gène Notch1 qui est à l'origine d'une translocation t(7;9)(q34;q34) (figure 17) ; qui induit à la production d'un récepteur NOTCH surexprimé et actif en permanence sans avoir besoin de ligand (JAGGED) cette mutation favorise la multiplication et la survie incontrôlée des cellules T, par l'activation de plusieurs gènes, conduisant ainsi au développement de la LAL-T (Weng et al., 2004 ; Ferrando, 2009).

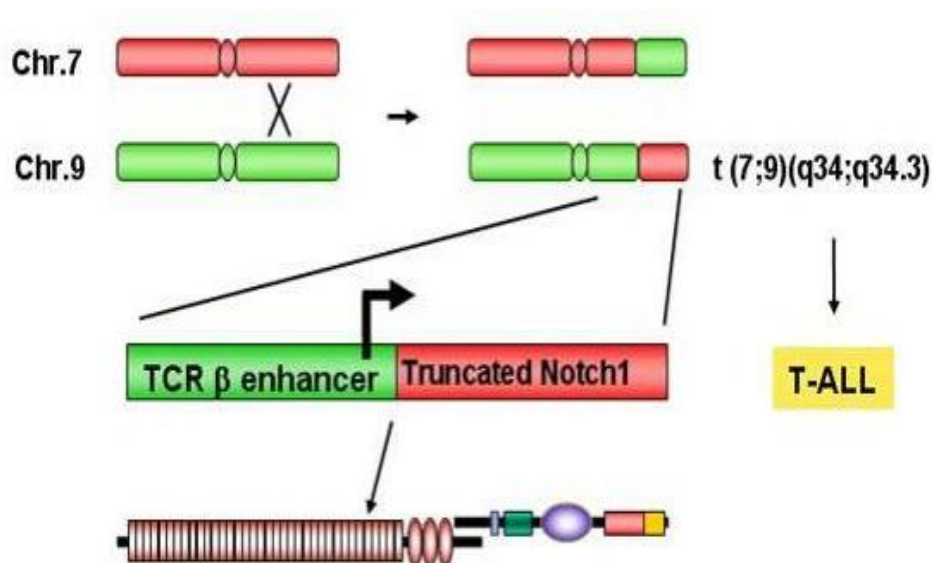


Figure 17 : Représentation de la translocation chromosomique qui entraîne une surexpression de Notch I (Jihan, 2014).

MYC, un oncogène directement régulé par la voie NOTCH, est impliqué dans la croissance et la survie cellulaires. La surexpression de Notch I active les gènes MYC, ce qui induit une hypersynthèse de la protéine MYC, qui à son tour stimule la prolifération cellulaire, prévient la différenciation et favorise la survie de la LAL-T (Ferrando, 2009 ; Li et al., 2021).

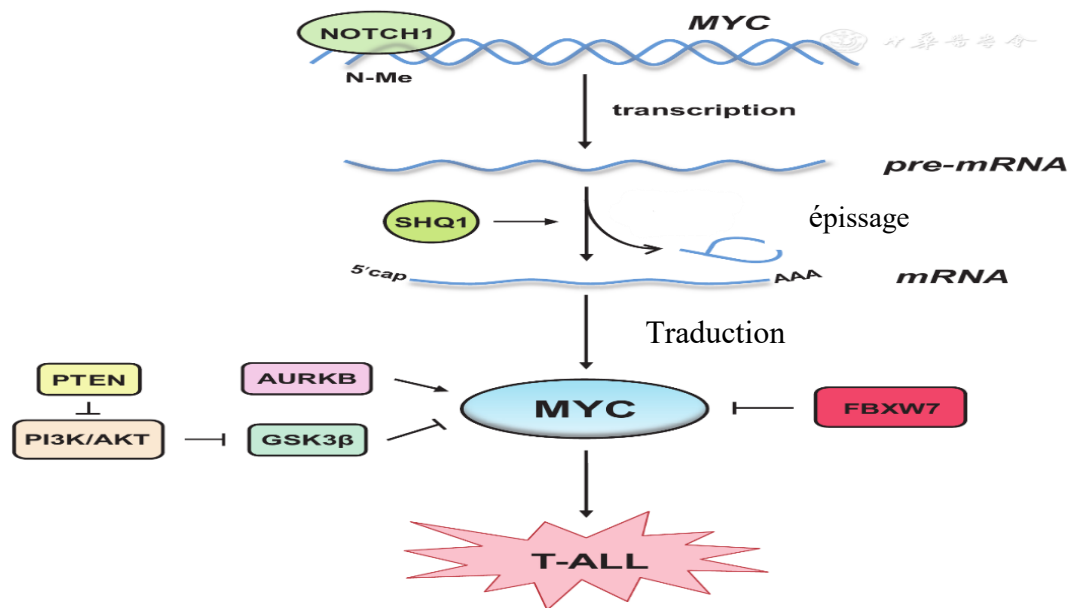


Figure 18 : Régulation du gène MYC par Notch1 (Li et al., 2021).

III.3. Conséquences de leucémie aiguë lymphoblastique sur l'hématopoïèse

III.3.1. Perturbation du processus d'hématopoïèse

La LAL change l'hématopoïèse normale en perturbant le milieu régulé de la moelle osseuse. Les cellules souches hématopoïétiques, couramment présentes dans des niches particulières, sont envahies et dominées par des blastes leucémiques ce qui entraîne des symptômes tels que l'anémie, la thrombocytopénie et la neutropénie. Les cellules leucémiques produisent des facteurs de cellules souches et des agents inflammatoires qui inhibent la production normale de cellules sanguines tout en favorisant la longévité leucémique. L'inflammation au sein de la moelle favorise le développement leucémique tout en entravant l'hématopoïèse normale (Davis, 2022).

III.3.2. Syndrome d'insuffisance médullaire

Les symptômes des syndromes d'insuffisance médullaire sont la neutropénie est à l'origine de l'augmentation de la susceptibilité aux l'anémie peut se manifester par une pâleur, une faiblesse, thrombocytopénie qui augmente les ecchymoses et les risques de saignement en particulier au niveau des sites de ponction veineuse et des saignements des muqueuses (Liesner et Goldstone, 1997 ; Bauduer, 2002).

III.3.3. Infiltration extramédullaire

Tous les organes peuvent être infectés après la moelle et le sang. Les infiltrations oculaires font partie des atteintes extra médullaires associées aux LAL. L'envahissement du système nerveux central est détecté dans moins de 10% des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) chez l'adulte (**Kim et al., 2006**). Cela peut engendrer des paralysies des nerfs crâniens, des maux de tête, des troubles visuels ou auditifs, une modification de l'état mental et des accidents vasculaires cérébraux ischémiques temporaires (**Emadi et Law, 2023**).

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont des manifestations de l'atteinte tumorale lymphoïde retrouvées surtout dans la LAL-B et affectant la moitié des adultes atteints de LAL. (**Wartenberg D et al., 2008**).

Chapitre IV

Diagnostic de la leucémie aiguë lymphoblastique

IV. Diagnostic de la leucémie aiguë lymphoblastique

Le diagnostic précis et rapide de leucémie aiguë lymphoblastique est essentiel pour initialisées un traitement adapté et améliorer le pronostic du patient. Cette démarche repose sur une évaluation clinique approfondie, des examens biologiques, ainsi que des technique d'imagerie et d'analyses moléculaires avancées.

IV.1. Examen Clinique (Okuda et al., 1996 ; Larsen, 2007)

- Fatigue, Fièvre, Infections fréquentes, Douleurs dans les os ou les articulations, sensation de lourdeur sous la cage thoracique.
- Minuscules taches rouge foncé, plates, sur la peau (pétéchies).
- Masses dans le cou, sous le bras, au niveau de l'estomac ou de l'aîne.
- Hypertrophie du foie et de la rate

IV.2. Hémogramme

L'hémogramme est un diagnostic essentiel pour les indications cliniques du lymphome. Il permet l'analyse quantitative des éléments figurés du sang et éventuellement le nombre de blastes circulants (Mullighan et al., 2009).

Une anémie d'importance de type normochrome normocytaire arégénérative, avec une intensité qui varie, mais généralement inférieure à 8g d'Hb/dl (Sainty, 2006), est présente chez 28% des cas, (Bassan et al., 2004). Dans certains cas exceptionnels, l'anémie est absente (Sainty, 2006).

Dans la moitié des cas, la thrombopénie est également constante et inférieure à $50 \times 10^9/L$, la leucocytose peut varier, par contre L'hyperleucocytose est fréquente, avec un taux pouvant atteindre 20 à $200 \times 10^9/L$ (Sainty, 2006).

IV.3. Frottis sanguins

Le frottis sanguin est un examen diagnostique important dans l'évaluation des leucémies, y compris la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Il implique le prélèvement d'un échantillon de sang, la préparation d'un frottis, et la coloration pour observer les cellules. Lors de l'examen, une augmentation des **lymphoblastes** (cellules immatures des lymphocytes) indique une

leucémie, avec des caractéristiques morphologiques distinctives (**figure 19**). En plus de détecter ce type de cellules, le frottis permet d'évaluer le rapport des cellules sanguines et de détecter une diminution des globules rouges et des plaquettes (**Ahmed et al., 2022**).

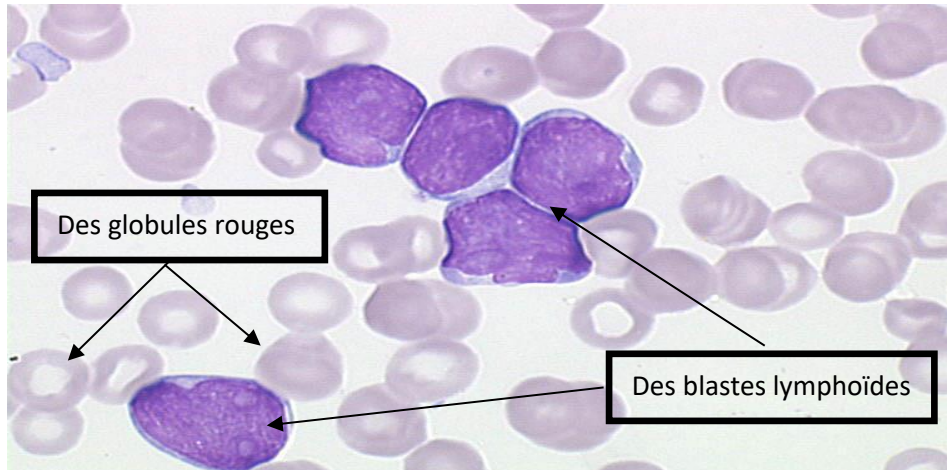


Figure 19 : Exemple d'un frottis sanguin d'un patient atteint de LAL B2 (<https://www.hematocell.fr/>).

IV.4. Myélogramme

L'examen du myélogramme détecte la leucémie aiguë en analysant les cellules de la moelle osseuse après une anesthésie locale. Le diagnostic est validé si l'examen cellulaire révèle un pourcentage supérieur à 20 % de cellules immatures, ce qui définit la sous-catégorie de leucémie aiguë. D'autres analyses biologiques, comme l'examen des chromosomes irréguliers, apportent des informations supplémentaires pour affiner la caractérisation de la maladie (**Ben Salah et al., 2014**).

IV.5. Immunophénotypage des blastes par cyrtométrie de flux

L'immunophénotypage est une méthode utilisée pour identifier les cellules leucémiques aiguës, en déterminant leur provenance cellulaire et leur phase de maturation. Ceci aide à identifier les sous-classes, à établir le pronostic et à définir la stratégie de traitement. L'immunophénotypage dans les leucémies lymphoblastiques aiguës permet d'identifier des marqueurs spécifiques aux cellules B ou T et de les classer en sous-groupes (**Tlmcani et al., 2023**).

L'immunophénotypage est réalisé par la cytométrie en flux (FCM), une technique couramment utilisée. Cela concerne des cellules pré-marquées à l'aide d'anticorps monoclonaux et de fluorochromes. Les cellules sont passées dans un flux liquide devant des sources lumineuses d'excitation, ce qui permet de quantifier les antigènes présents à la surface ou dans le cytoplasme de la cellule **figure 20 (Merle-Béral et al., 2008)**.

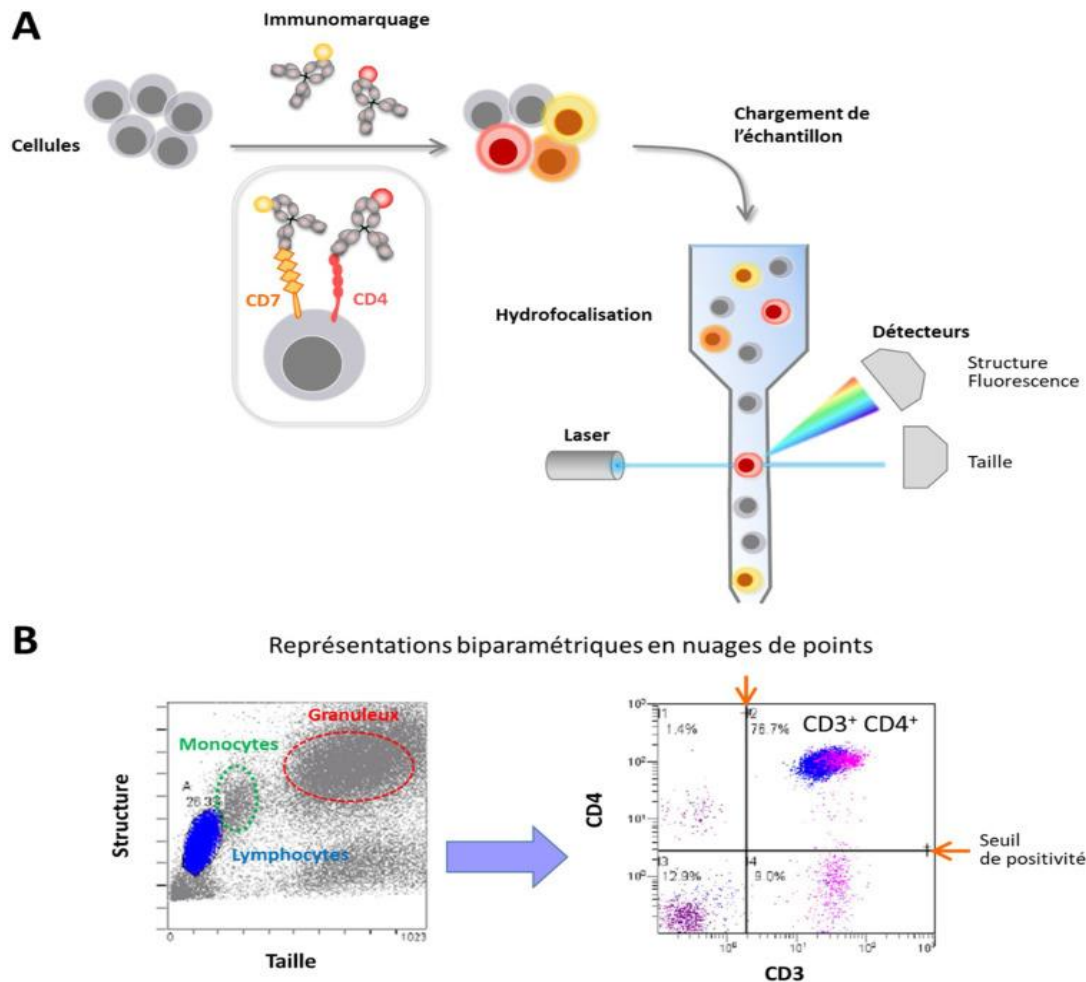


Figure 20 : Etapes de l'immunophénotypage (Ratnam et al., 2023).

Tableau III : Résultats d'Immunophénotypage des LAL-B et LAL-T (Mertelsmann et al., 2011)

LAL-B : toujours C19+ ou/et CD79+ ou/et CD22+		
B-I	Pro-B	Pas d'autre marqueur B
B-II	B commune	CD10+
B-III	Pre-B	IgM intracytoplasmique
B-IV	B mature	Chaîne légère Kappa ou lambda en surface
LAL-T : toujours CD3+ intracytoplasmique ou en surface		
T-I	Pro-T	CD7+
T-II	Pre-T	CD2+, CD5+ et/ou CD8+
T-III	T cortical	CD1a+
T-IV	T mature	CD3+en surface, CD1a-
a	TCR a/B	TCR Alpha-Beta
b	TCR γ/δ	TCR Gamma-Delta

IV.6. Cytogénétique dans la leucémie aiguë lymphoblastique

L'analyse cytogénétique de la LAL est cruciale pour le diagnostic et le traitement, car les anomalies chromosomiques cellulaires, présentes chez 70 % des adultes, ont une valeur pronostique indépendante (Lafage-Pochitaloff et al., 2003).

Le caryotype révèle toutes les aberrations reconnaissables au microscope (**figure 21**), Le caryotype est une technique d'analyse chromosomique réalisée à partir de cellules en division, généralement des lymphocytes sanguins. Tout d'abord, un échantillon de sang est prélevé, puis les cellules sont cultivées en laboratoire pendant 2 à 3 jours pour stimuler leur division. Ensuite, un agent bloquant la division au stade de la métaphase est ajouté, moment où les chromosomes sont les plus condensés et visibles. Les cellules sont ensuite fixées, éclatées sur une lame, puis colorées, souvent avec le colorant Giemsa. Les chromosomes ainsi révélés sont observés au microscope, photographiés, puis classés par taille, forme et position du centromère, permettant de détecter d'éventuelles anomalies chromosomiques. Les méthodes FISH, utilisant

l'hybridation *in situ* par fluorescence pour identifier des signaux spécifiques, sont utiles pour compléter les analyses de caryotype, une technique de cytogénétique moléculaire utilisée pour détecter des séquences d'ADN spécifiques (**figure 22**).

Ces approches, élaborées progressivement, utilisent des sondes moléculaires teintées de fluorochromes qui s'hybrident sur des séquences correspondantes dans les chromosomes et les noyaux. L'identification est réalisée grâce à un microscope à fluorescence équipé de filtres spécifiques et d'une caméra CCD, accompagné d'un logiciel d'analyse d'image généralement associé à une caméra CCD (**Lafage-Pochitaloff et al., 2003**).

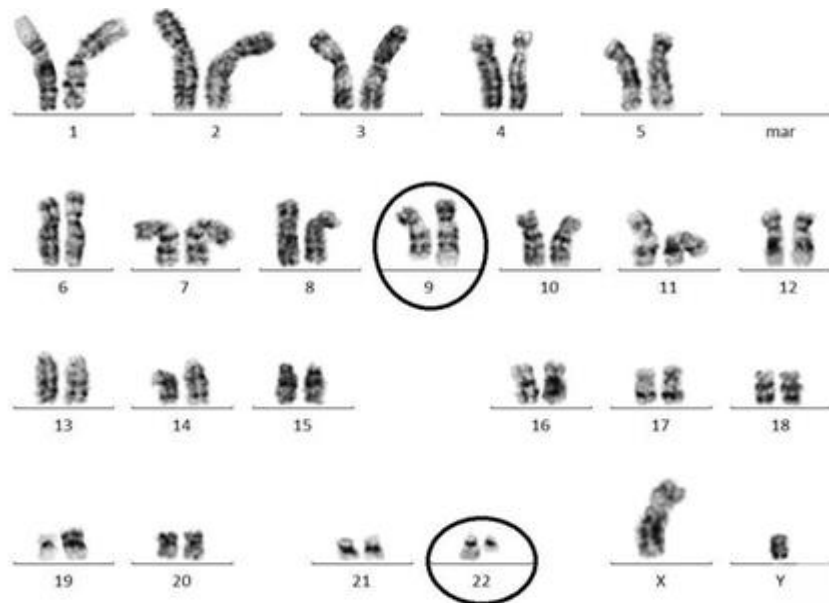


Figure 21 : Représentation d'un caryotype conventionnel en bandes G montrant l'ensemble des chromosomes humains en métaphase (**Duan et al., 2017**).

La caractéristique la plus notable de ce caryotype (**figure 21**), est le raccourcissement anormal du chromosome 22, signe de la présence du chromosome Philadelphie. Ce raccourcissement est dû à la translocation d'une partie du chromosome 9 (contenant ABL1) vers le chromosome 22. Le caryotype offre un aperçu général de l'intégrité chromosomique et constitue une méthode traditionnelle pour identifier les anomalies structurales importantes telles que les translocations (**Duan et al., 2017**).

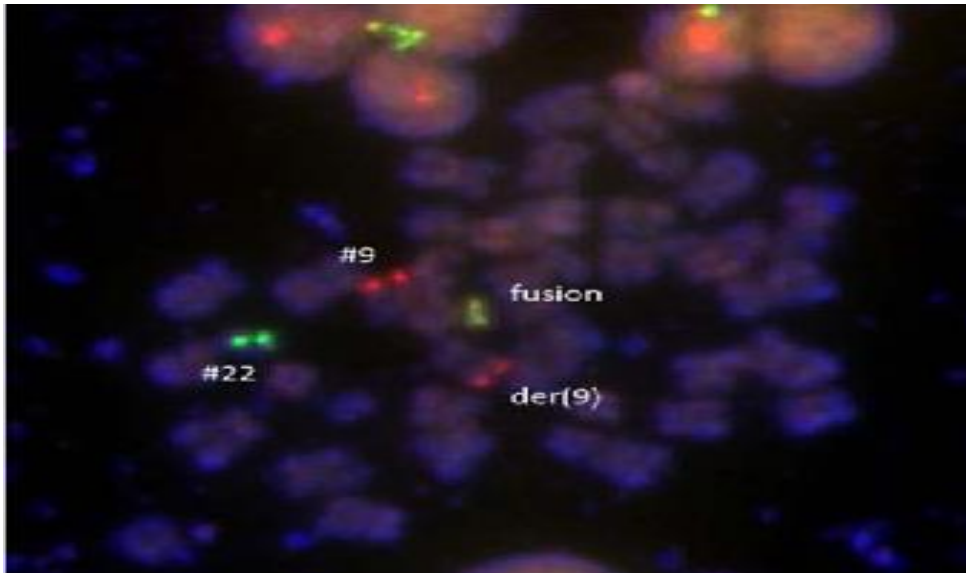


Figure 22 : Représentation d'une analyse par hybridation in situ en fluorescence (FISH)
(Duan et al., 2017).

L'image FISH (**figure 22**), montre des noyaux en interphase colorés par des sondes bicolorées : vert pour le gène BCR et rouge pour le gène ABL1. Dans les cellules normales, ces signaux apparaissent séparément. Cependant, dans ce cas, un signal de fusion jaune est observé, indiquant la colocalisation de BCR et ABL1, preuve évidente du gène de fusion BCR-ABL1. D'autres signaux vert et rouge représentent respectivement les chromosomes 22 et 9 normaux et non réarrangés. Un second signal anormal, appelé « der(9) », représente le produit réciproque de la translocation. Cette confirmation moléculaire complète les résultats structuraux du caryotype et étaye le diagnostic (**Duan et al., 2017**).

Dans la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique, les anomalies chromosomiques fréquentes incluent la translocation $t(12;21)(p13;q22)$ qui fusionne les gènes ETV6-RUNX1 (21%), ainsi que l'hyperdiploïdie présentant plus de 50 chromosomes (19%). Chez l'adulte atteint de LLA, les altérations chromosomiques les plus fréquentes sont la translocation $t(9;22)(q34;q11)$ qui entraîne la fusion génique BCR-ABL1 (présente chez 25% des cas), ainsi que les fusions géniques MLL (11q23), observées dans 10% des cas (**Dowing et al, 2012**).

Chapitre V

Approches thérapeutiques

Les approches thérapeutiques de la leucémie lymphoïde aiguë (LAL) combinent aujourd'hui des stratégies chimiothérapeutiques intensives, des thérapies ciblées et des traitements immunothérapeutiques, visant à éradiquer les cellules leucémiques tout en minimisant les effets secondaires, afin d'améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients. En Algérie, la prise en charge des maladies hématologiques et cancéreuses repose sur plusieurs approches thérapeutiques modernes. Parmi les traitements les plus couramment appliqués, on retrouve la chimiothérapie, qui reste la base de nombreuses stratégies anticancéreuses, notamment dans le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). À cela s'ajoutent les thérapies ciblées, notamment les inhibiteurs de la tyrosine kinase, utilisés dans certains sous-types de LAL présentant des altérations génétiques spécifiques et dans les cas les plus complexes ou réfractaires, la greffe de moelle osseuse constitue une option thérapeutique essentielle.

V.1. Chimiothérapie

L'adoption de protocoles de chimiothérapie de type pédiatrique permettrait d'améliorer la prise en charge de la LAL chez l'adulte. La chimiothérapie constitue le traitement de première ligne pour la leucémie lymphoïde aiguë (LAL), visant à détruire les cellules leucémiques et à induire la rémission. Le protocole de traitement de première ligne se compose de trois phases ; induction, consolidation, entretien (**Terwilliger et Abdul-Hay, 2017**). La chimiothérapie standard peut entraîner des taux de guérison allant de 15 % à 25 % (**Appelbaum, 2020**).

V.1.1. Phase d'induction

La thérapie d'induction a pour l'objectif d'atteindre une rémission complète et de rétablir une hématopoïèse normale. Cette phase dure généralement environ un mois. Différentes combinaisons de médicaments chimio thérapeutique peuvent être utilisées, qui comprennent généralement : Vincristine, Dexaméthasone, Anthracycline, Cyclophosphamide et Méthotrexate ou encore la Cytarabine (ara-C) selon les facteurs pronostiques de l'individu (**Terwilliger et Abdul-Hay, 2017**).

Nous allons développer la chimiothérapie avec la vincristine, la dexaméthasone et le méthotrexate car cette combinaison est largement utilisée en chimiothérapie. Ces molécules ciblent efficacement les cellules cancéreuses en perturbant leur division, leur métabolisme ou en induisant leur apoptose, offrant ainsi une approche thérapeutique complémentaire et synergique.

i. Vincristine

La vincristine, un alcaloïde extrait de la pervenche, perturbe la formation des microtubules (figure 23) (Nijstad et al., 2022).

Cette molécule agit en se fixant à la tubuline, ce qui entrave la polymérisation des dimères de tubuline, empêchant ainsi la formation et le bon fonctionnement du fuseau mitotique. Cela entraîne un blocage de la séparation des chromosomes lors de la métaphase, ce qui inhibe la division des cellules cancéreuses. Par la suite, la cellule est soumise à l'apoptose (Dhyani et al., 2022).

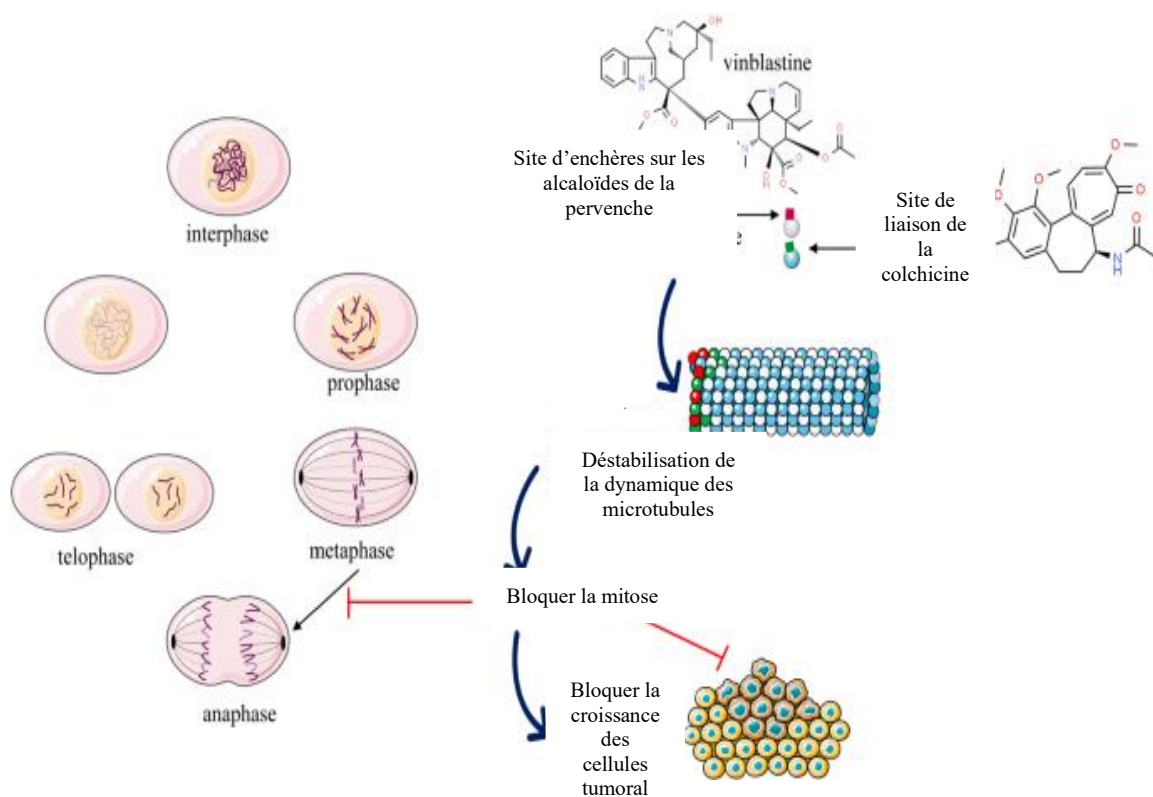


Figure 23 : Mode d'action de vincristine dans LAL (Dhyani et al., 2022).

ii. Dexaméthasone

La dexaméthasone (DEX) un glucocorticoïde (GR), est utilisée comme médicament de soutien pendant le traitement afin de réduire les effets secondaires de la chimiothérapie, tels que l'inflammation et les vomissements. Elle est administrée par voie orale à des doses adaptées aux besoins du patient avant et après la chimiothérapie (Cook et al., 2015).

Le DEX, lorsqu'il est administré aux patients atteints de LAL, se lie aux récepteurs GR, formant un complexe qui se transloque dans le noyau pour réguler l'expression génique (**figure 24**). Cette interaction conduit à l'activation des gènes pro-apoptotiques et à la suppression des gènes anti-apoptotiques. De plus, il active les gènes anti-inflammatoires et inhibe les gènes des cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine (**Jackson et al., 2016**).

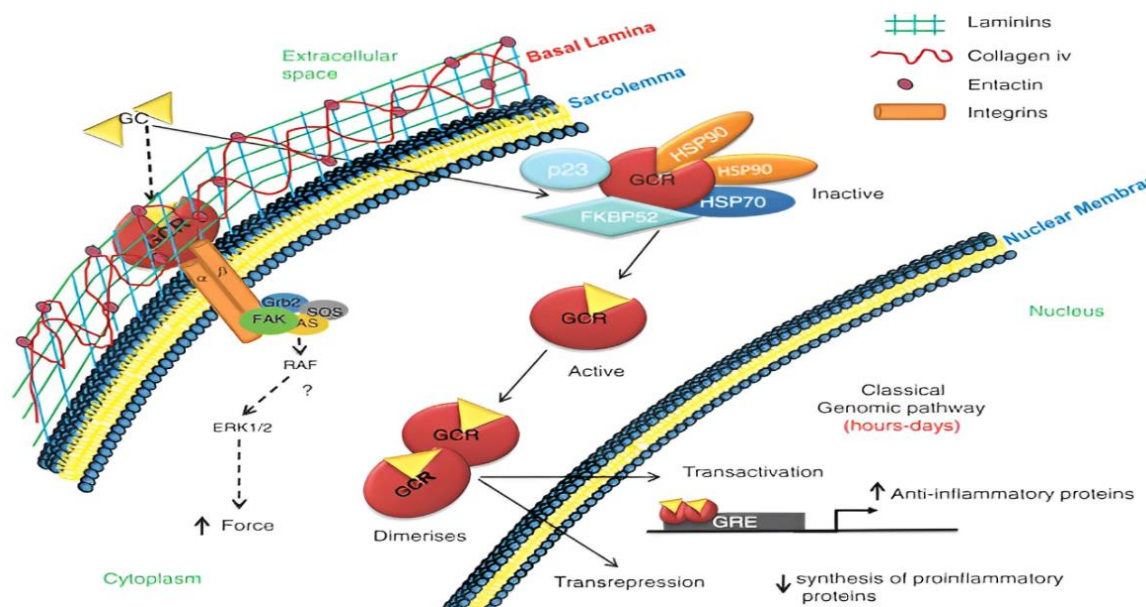


Figure 24 : Mode d'action de dexaméthasone dans LAL.

(<https://www.glpbio.com/blog/post/dexamethasone.html>)

iii. Méthotrexate :

Méthotrexate (MTX), administré à haute dose est un agent chimio thérapeutique couramment utilisé pour le traitement de la LAL. C'est un antagoniste de l'acide folique. Le MTX agit principalement en inhibant l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR). Bloquent ainsi la conversion du dihydrofolate (DHF) en tétrahydrofolate (THF), forme active de l'acide folique (**figure 25**). Cette inhibition empêche la synthèse des nucléotides nécessaires à la réplication de l'ADN et la transcription. Le MTX bloque également la synthèse des purines en inhibant la purine synthase, ainsi que la synthèse de la thymidylate synthase (TYMs), ce qui entrave la production de novo des nucléotides puriques. De plus, le méthotrexate inhibe l'enzyme AICAR transformylase, ce qui perturbe le métabolisme de l'adénosine et de la guanine. Cette inhibition entraîne une accumulation d'adénosine inactif, favorisant ainsi l'apoptose cellulaire (**Bedoui et al., 2019**).

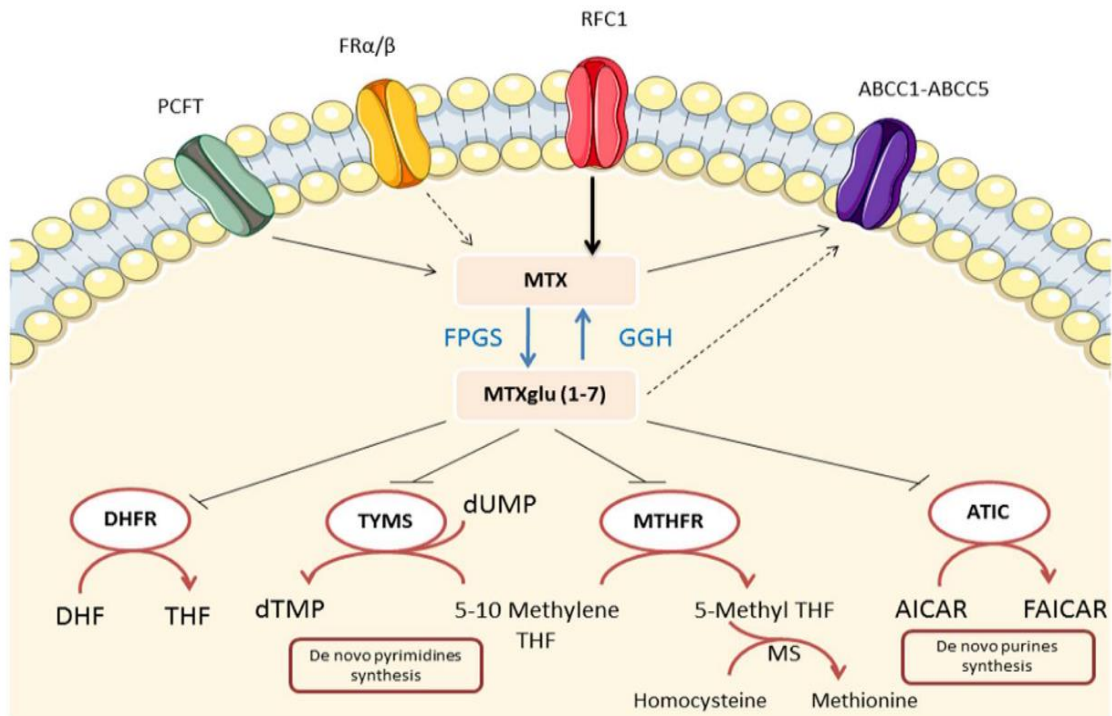


Figure 25 : Les principales cibles de MTX. (Bedoui et al., 2019).

Le MTX agit également sur plusieurs voies de signalisation intracellulaire notamment les voies JAK/STAT, NFκB (figure 26), ces voies jouent un rôle clé dans la régulation d’inflammation de la prolifération cellulaires et de la survie. En modulant ces voies, le MTX favorise l'expression accrue de gènes pro-apoptotiques (tels que TNF-α, Fas-L et Bak) augment ainsi la sensibilité des cellules leucémiques à l'apoptose (Bedoui et al., 2019).

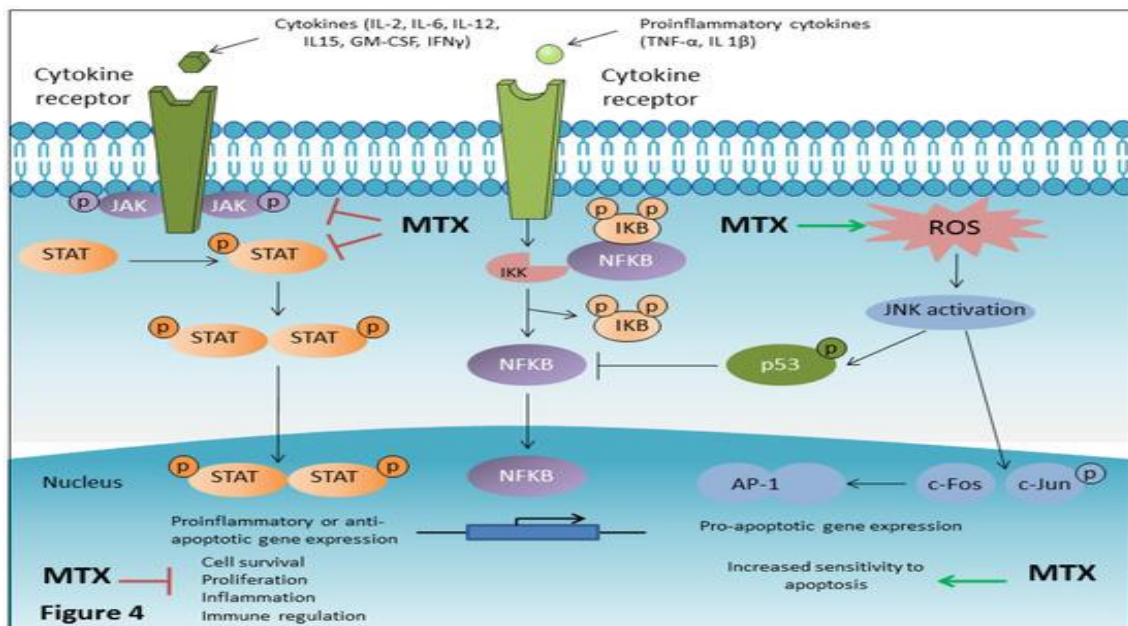


Figure 26 : Mode d’action de MTX (Bedoui et al., 2019).

V.1.2. Phase de consolidation

Une fois la rémission obtenue, la phase de consolidation vise à éliminer les cellules leucémiques résiduelles non détectables afin de prévenir la rechute. Elle consiste généralement en un nouveau cycle de chimiothérapie souvent plus court que l'induction, mais reposant sur les mêmes molécules en générale administrées à fortes dose pour une intensité thérapeutique efficace. À ce stade, le traitement prophylaxie du SNC est généralement maintenu. Le modèle de consolidation propre peut varier selon les facteurs individuels du patient et la réaction initiale au traitement (Terwilliger et Abdul-Hay, 2017).

V.1.3. Phase d'entretien

Suite à la consolidation, il est courant que les individus bénéficient d'une chimiothérapie de maintien composée de méthotrexate et de 6-mercaptopurine (6-MP) qui agit en intégrant l'ADN et l'ARN des cellules, où elle inhibe la synthèse de purines, ce qui empêche la multiplication cellulaire et favorise l'apoptose des cellules cancéreuses. Dans certains cas, des médicaments comme la vincristine et la prednisone sont inclus. Cette étape se déroule sur une durée de 2 à 3 ans après l'induction (Terwilliger et Abdul-Hay, 2017).

- **Effets secondaires de la Chimiothérapie**

La chimiothérapie peut entraîner des complications neurologiques aiguës, comme des crises, AVC et neuropathies (Sliwa-Tytka et al., 2022), ainsi que des effets secondaires non neurologiques tels que fièvre, vomissements, saignements, infections, et syndrome de lyse tumorale (Sivakumar et Rajkumar, 2022).

V.2. Thérapies ciblées

La thérapie ciblée consiste à identifier les mutations génétiques et les protéines anormales qui favorisent la progression du cancer. Elle utilise des approches directes, en ciblant les antigènes tumoraux avec des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs à petites molécules, et indirectes, en utilisant des ligands, peptides ou autres molécules spécialement conçus pour cibler les tumeurs. Contrairement à la chimiothérapie, qui attaque toutes les cellules en division rapide, les médicaments de thérapie ciblée agissent uniquement sur les protéines ou les voies anormales spécifiques des cellules cancéreuses (Shell, 2022).

V.2.1. Inhibiteurs de tyrosine kinase

Les tyrosine kinases membranaires ont été parmi les principales cibles dans le développement de traitements thérapeutiques, notamment pour la LAL. Les inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) représente une stratégie thérapeutique efficace pour les patients atteints de LAL Ph⁺ en particulier ceux qui sont résistants ou intolérants à la chimiothérapie (Malagola et al., 2016).

L'**imatinib**, le premier Inhibiteurs de tyrosine kinase (TKI) approuvé pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique Ph⁺, agit en bloquant la tyrosine kinase Bcr-Abl (protéine anormal issue d'une mutation) (figure 27). Cette kinase est activée de manière constitutive ce qui favorise la prolifération cellulaire. Son inhibition conduit à des taux élevés de rémission hématologique complète (RHC) (Malagola et al., 2016).

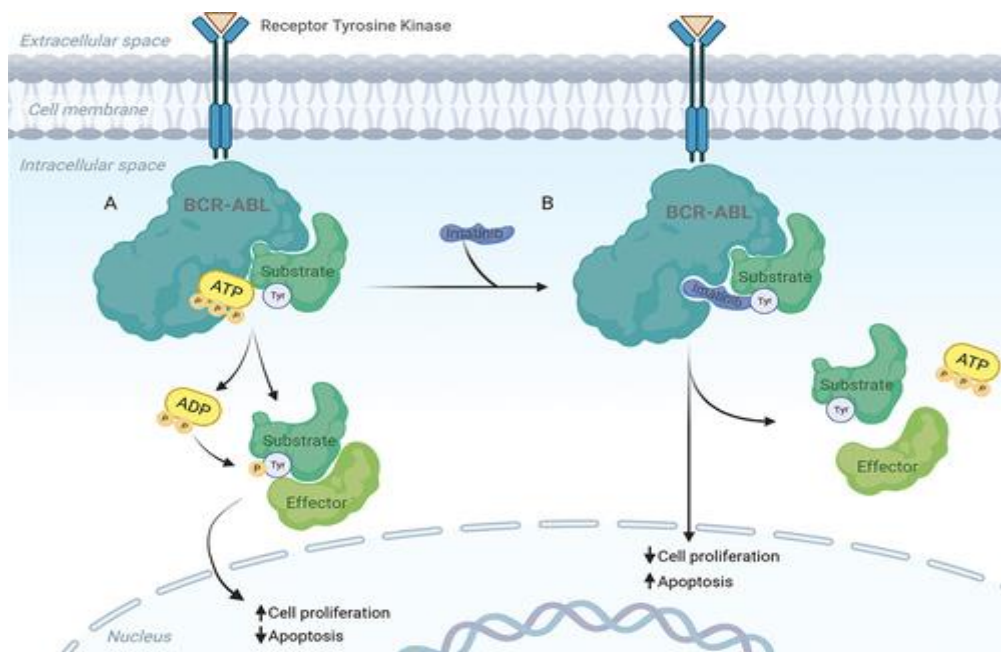


Figure 27 : Mode d'action de imatinib (Rasmussen et al., 2024).

Le **dasatinib**, un inhibiteur de tyrosine kinase de deuxième génération est efficace chez les patients qui présentent une résistance à l'imatinib. Les études cliniques indiquent que l'association des inhibiteurs de (TKI) et de la chimiothérapie permet atteindre des taux de réponse complète (RHC) de 90-95 % améliore la survie globale. Cependant, de nombreux patients font face à des récives dues à des mutations résistantes aux TKI. Ces inhibiteurs thérapeutiques ont révolutionné le traitement de la LAL Ph⁺, en offrant une approche ciblée offrant des rémissions prolongées. Toutefois, un suivi rigoureux des effets indésirables reste essentiel (Malagola et al., 2016).

V.2.2. Anticorps monoclonaux

Les anticorps monoclonaux (AcM) sont un type des immunoglobulines (Ig) générées par des cellules cultivées, et qui sont particulièrement adaptées à une cible thérapeutique. (Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2019). Dans certain cas les AcM sont associés à une substance toxique, telle qu'une chimiothérapie conventionnelle ou des radionucléides, pour cibler spécifiquement les cellules cancéreuses (Shuel, 2022).

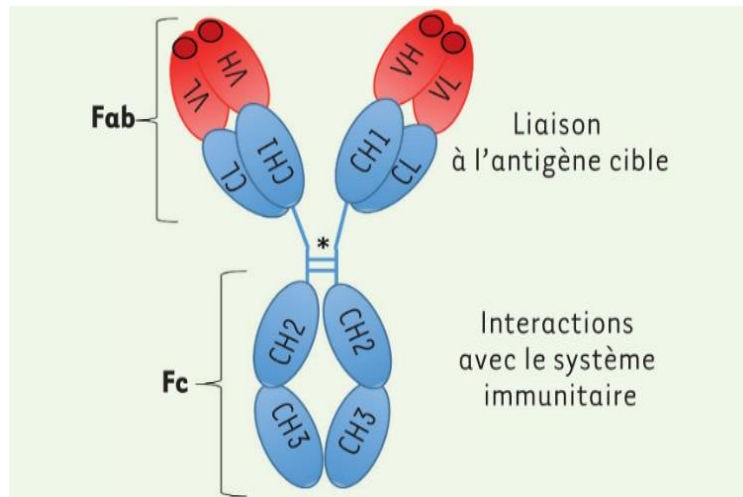


Figure 28 : Structure générale d'un anticorps monoclonal (Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2019).

Les anticorps monoclonaux (AcM) agissent principalement par deux mécanismes (figure 29) dépendants de la région Fab, en se liant à leur antigène cible pour inhiber son action. La région Fc, quant à elle, interagit avec le système immunitaire, activant des cellules telles que les cellules tueuses naturelles (NK) et les macrophages, ce qui peut conduire à la destruction des cellules cancéreuses (Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2019).

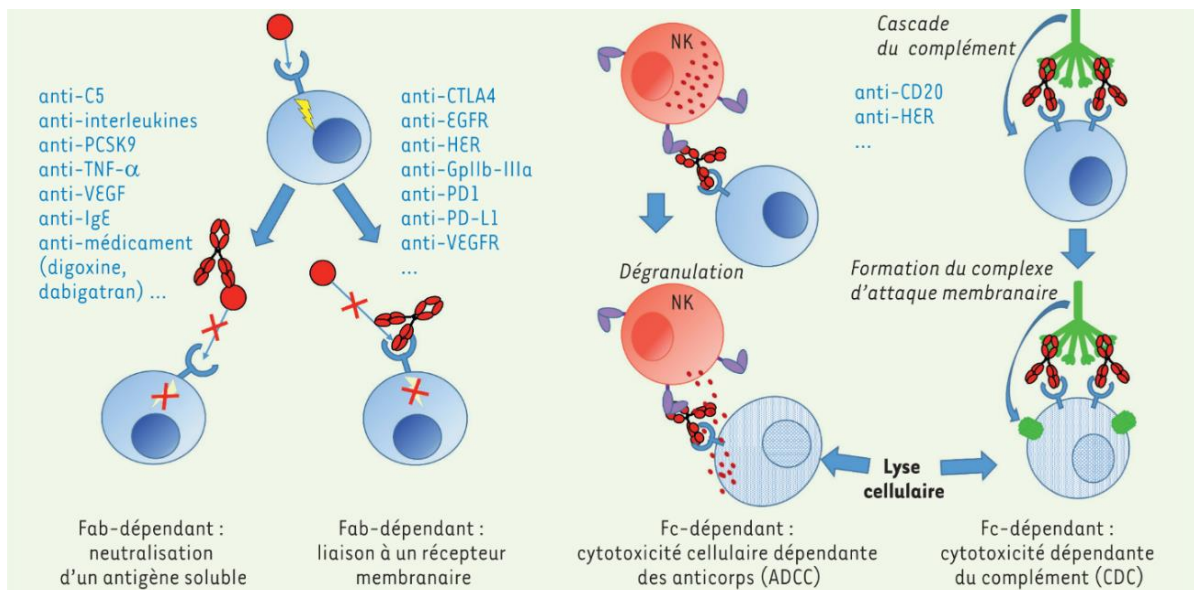


Figure 29 : Modes d'action des anticorps monoclonaux utilisés en thérapie (Bejan-Angoulvant et Alexandre, 2019).

Les anticorps monoclonaux **blinatumomab** et **inotuzumab ozogamicine** sont tous deux conçus pour cibler des antigènes spécifiques sur les malignités cellulaires B, offrant de nouvelles options thérapeutiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (Terwilliger et Abdul-Hay, 2017 ; Curran et Stock, 2019).

i. Blinatumomab

Le blinatumomab est un anticorps bispécifique qui joue un rôle clé dans le traitement de l'LAL Ph+. Il agit en réactivant spécifiquement le système immunitaire : il lie les cellules T (**au niveau du CD3**) et les cellules malignes B (**au niveau du CD19**), y compris celles qui expriment la protéine Bcr-Abl. Cette liaison stimule les cellules T, qui se multiplient et se développent en cellules capables de cibler et de détruire efficacement les cellules B cancéreuses, notamment les lymphoblastes B (**figure 30**). Ce mécanisme permet d'éliminer les cellules tumorales de façon précise et efficace (Hathaway et al., 2018 ; Curran et Stock, 2019).

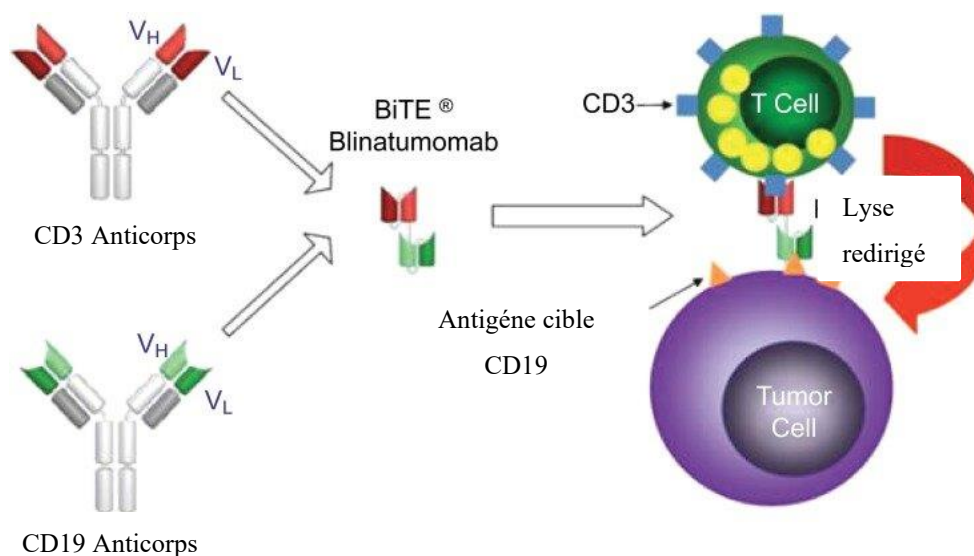


Figure 30 : Modes d'action du blinatumomab chez les patients atteints de LAL (Hathaway et al., 2018).

Des études cliniques ont montré que le blinatumomab peut induire des taux significatifs de rémission complète (RC) et d'absence de maladie résiduelle minimale (MRD) chez les patients atteints LAL Ph+ en rechute ou résistante aux traitements conventionnels, comme l'inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) (Curran et Stock., 2019).

ii. Inotuzumab ozogamicine

L'anticorps monoclonal itnotuzumab ozogamicin (InO) cible l'antigène CD22 exprimé sur les cellules leucémiques de B-ALL chez plus de 90 % des patients. Il est conjugué à la calichéamicine, un puissant agent cytotoxique qui cause des cassures double-brin dans l'ADN, entraînant ainsi la mort cellulaire programmée, ou apoptose (figure 31). Cette approche ciblée permet d'éliminer efficacement les cellules leucémiques tout en minimisant l'impact sur les cellules saines de l'organisme (Uy et al., 2018).

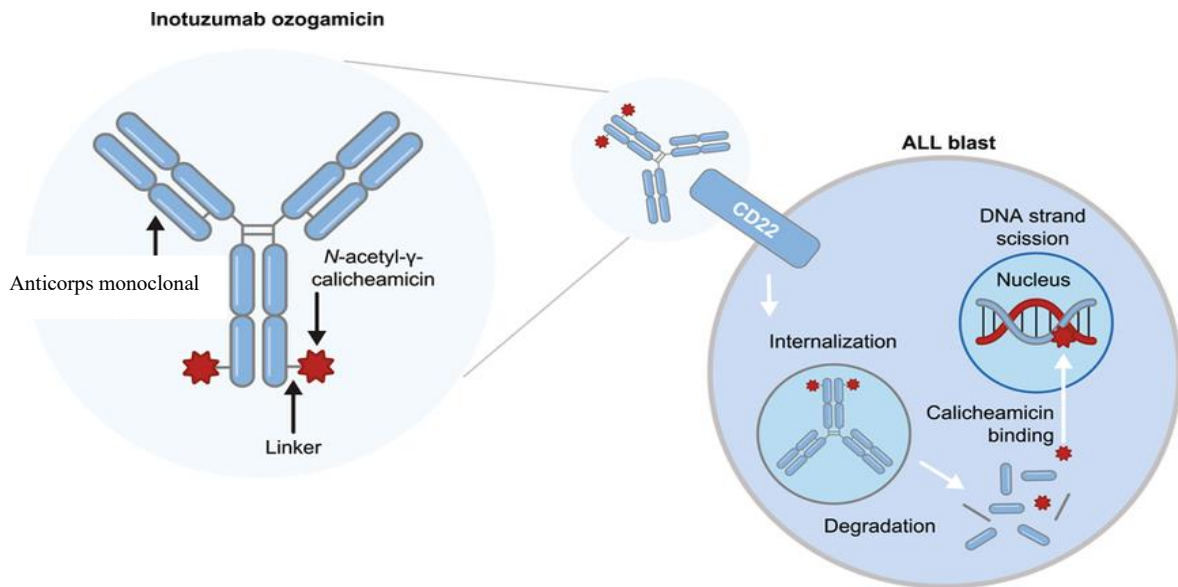


Figure 31 : Modes d'action de l'inotuzumab ozogamicin chez les patients atteints de LAL (Kantarjian et al., 2024).

Des études précliniques ont démontré une cytotoxicité élevée de cette molécule, entraînant une régression significative du lymphome à cellules B et empêchant l'établissement de xénogreffes (Terwilliger et Abdul-Hay, 2017).

V.2.3. Cellules T à récepteur d'antigène chimérique (CAR)

Un développement majeur dans le traitement de la LAL à cellules B réside dans l'utilisation des cellules T à récepteur antigénique chimérique (CAR). Cette thérapie consiste à modifier génétiquement les lymphocytes T d'un patient pour qu'ils expriment un récepteur artificiel capable de cibler spécifiquement l'antigène présent à la surface des cellules cancéreuses (figure 32). Cette nouvelle méthode permet aux lymphocytes T de s'activer sans nécessiter la reconnaissance du complexe majeur d'histocompatibilité. Avant d'être réinfusées dans le patient, les cellules T du patient sont d'abord extraites puis génétiquement modifiées pour

incorporer la construction CAR. Le CD19 exprime dans la majorité des cas de LAL à cellules B, il constitue la cible principale de cette immunothérapie (Malard et Mohty, 2020).

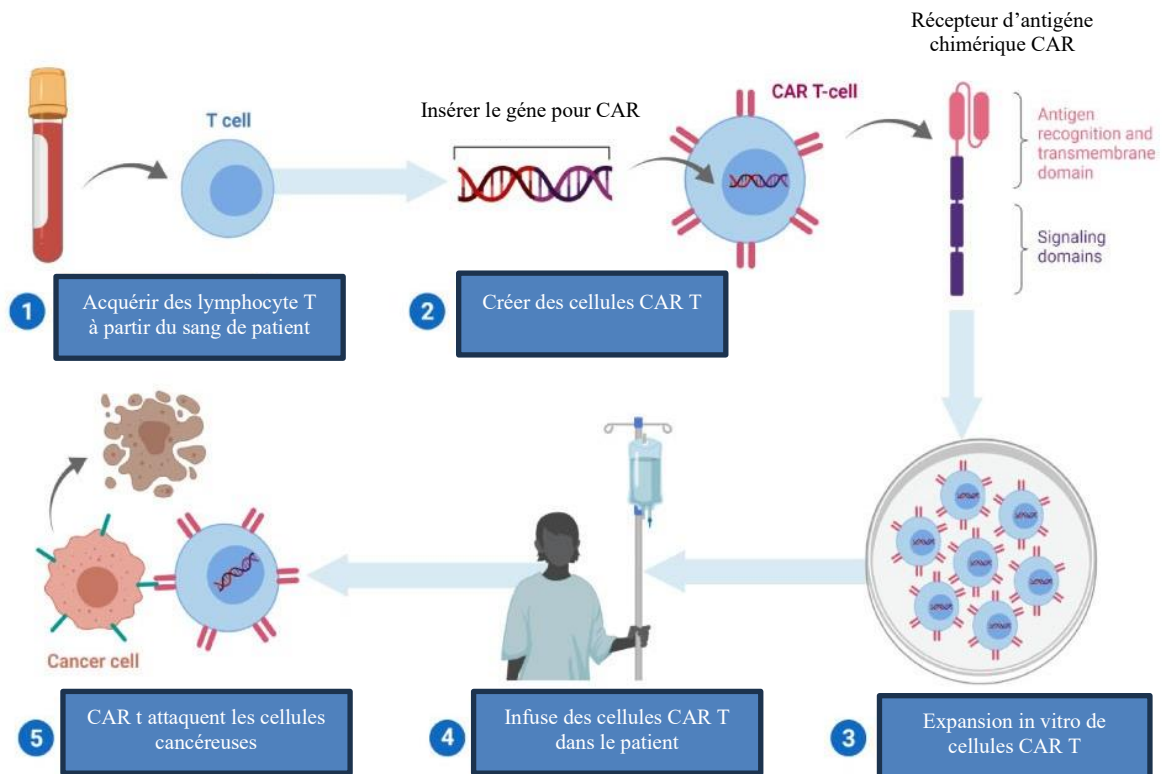


Figure 32 : Etapes de la construction génique des cellules CAR-T (Jogalekar et al., 2022).

i. Effets antitumoraux médiés par les cellules T grâce CAR-T

Les cellules CAR T modifiées sont capable d'identifier les cellules tumorales grâce à la liaison entre le récepteur du CAR et l'antigène associé à la tumeur (TAA). Ce qui déclenche l'activation des LT et cible les cellules tumorales en sécrétant des granzymes et des granules cytotoxiques chargés de perforine. Cette perforine traverse la membrane de la cellule tumorale, déclenchant ainsi l'apoptose (**figure 33**). L'induction de l'apoptose des cellules cancéreuses entraîne ainsi une réduction significative la masse tumorale. Par ailleurs, les cellules CAR T peuvent être employées comme une plateforme idéale pour administrer des anticorps thérapeutiques de points de contrôle immunitaires, tels que les anticorps anti-PD1 et anti-CTLA-4 (Jogalekar et al., 2022).

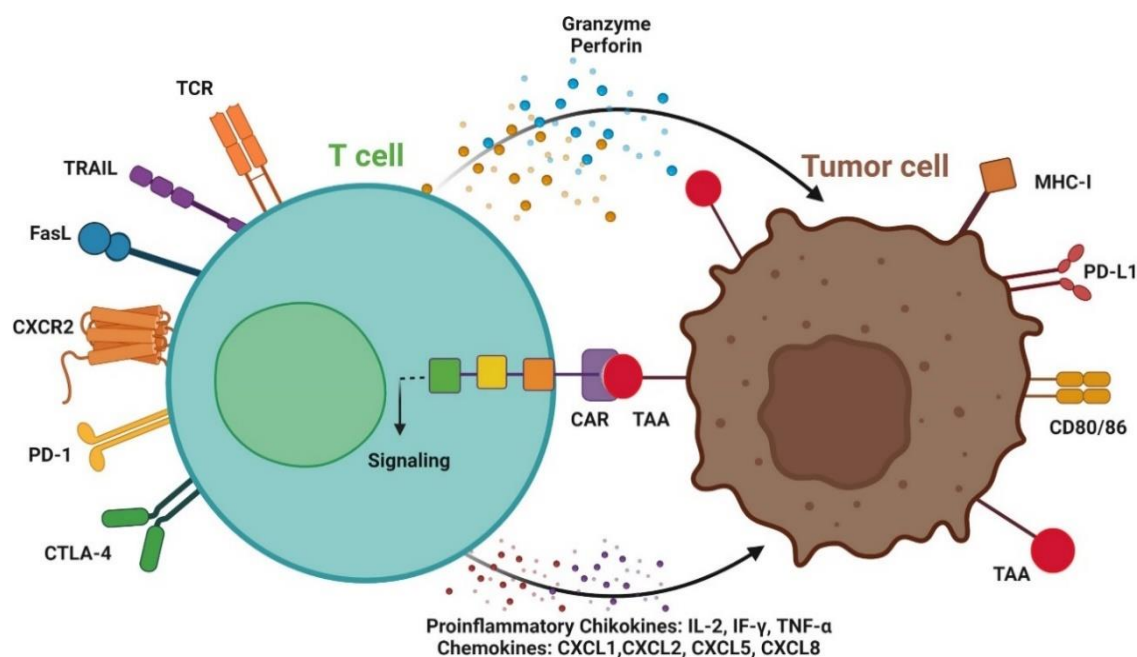


Figure 33 : Modes d'action des cellules CAR-T dans LAL (Jogalekar et al., 2022).

Les essais cliniques ont révélé une efficacité remarquable de cette approche chez les patients atteints de LAL. Une étude a rapporté un taux de rémission complète de 90 (Maude et al., 2014).

ii. Effets secondaires à court et long-terme

Les effets des thérapies par CAR-T incluent principalement des réactions classiques comme le syndrome de lyse tumorale et les infections opportunistes, ainsi que des effets liés directement à l'activation des cellules T, tels que le syndrome de relargage de cytokines (CRS). D'autres effets dits « on-Target off-tumor » résultent de la destruction des cellules saines exprimant également la cible thérapeutique CD19. Des effets neurologiques sévères ont été rapportés (Rahal et al., 2018).

V.3. Greffe de Moelle Osseuse

Souvent appelée greffe de moelle osseuse, la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HPSCT) consiste en l'implantation de cellules souches hématopoïétiques saines chez des patients ayant des dysfonctions médullaires. En fonction de la pathologie, cette procédure permet de restaurer l'hématopoïèse, d'éliminer les cellules tumorales malignes et de remplacer les cellules anormales comme c'est le cas dans certaines leucémies (Khaddour et al., 2023).

Les patients atteints de LAL à haut risque y compris ceux avec une LAL Ph+, présentant des taux de blaste élevés, une atteinte du SNC, des réarrangements géniques à haut risque ou une hypodiploïdie devraient bénéficier d'une greffe de cellules hématopoïétiques (GCH) pendant leur première rémission complète (RC1). Si un donneur approprié est disponible (**Terwilliger et Abdul-Hay, 2017**).

Les complications associées à la transplantation de moelle osseuse peuvent être aiguës ou chronique, et dépendent de plusieurs facteurs comme l'âge, l'état général du patient, l'origine des cellules greffées et le protocole préparatoire. Parmi les complications aiguës figurent la neutropénie, l'anémie, la thrombocytopenie, le syndrome d'obstruction des sinus, la mucosité, la maladie du greffon contre l'hôte ainsi que les infections bactériennes virales à Herpes viride ou fongique. A long terme on peut observer des forme chronique de GVHD (graft-versus-host disease chronique) des infections dues à des bactéries encapsulées et la réactivation du virus varicelle-zostère (**Khaddour et al., 2023**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Ces dernières années, des progrès majeurs ont été accomplis dans la compréhension et le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Les avancées en biologie moléculaire ont permis d'identifier des anomalies génétiques clés comme ETV6-RUNX1, BCR-ABL1, Notch1, facilitant une classification plus précise des patients et l'adoption de traitements ciblés et personnalisés. Parmi ces traitements, on trouve les inhibiteurs de tyrosine kinase (surtout pour les LAL Ph+), les anticorps spécifiques et les thérapies CAR-T. La greffe de cellules souches reste une option efficace pour les cas graves. Cependant, malgré ces progrès, la LAL demeure une maladie complexe, marquée par des risques de rechute, des effets secondaires à long terme, et des impacts psychologiques importants. Une approche multidisciplinaire combinant la médecine, la psychologie, la nutrition et les sciences humaines est essentielle pour mieux comprendre et traiter la maladie.

Afin d'approfondir les connaissances et d'améliorer la prise en charge de la LAL, plusieurs axes de recherche et d'action peuvent être envisagés :

- Approfondir l'étude des causes génétiques et moléculaires : Identifier de nouveaux biomarqueurs spécifiques à la LAL afin de mieux comprendre les mécanismes de la maladie, par exemple, la détection de mutations dans le gène **IKZF1**, fréquemment associée à un mauvais pronostic, permettrait d'adapter le traitement dès le diagnostic. Affiner le diagnostic et anticiper les risques de rechute Évaluer l'efficacité à long terme des nouvelles thérapies ciblées et immunothérapies, notamment les CAR-T cells et les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK), en les comparant aux protocoles conventionnels.
- Développer des thérapies plus ciblées et personnalisées : Adapter les traitements en fonction du profil génétique et immunologique de chaque patient pour améliorer l'efficacité et limiter les effets secondaires
- Étudier l'effet de l'approche multidisciplinaire impliquant des psychologues, des nutritionnistes et des travailleurs sociaux sur la qualité de vie globale des patients souffrant de LAL.
- Renforcer l'approche multidisciplinaire : Encourager la collaboration entre biologistes, cliniciens, bio-informaticiens, psychologues, nutritionnistes et travailleurs sociaux pour offrir une prise en charge globale, tant sur le plan médical que psychosocial.
- Innover dans les outils diagnostiques : Développer des techniques de détection plus sensibles et précises, notamment pour la maladie résiduelle minimale, afin de mieux surveiller l'évolution de la maladie.

Références bibliographiques

A

- **Ahmed A, Nagy A, Kamal A and Farghl D. (2022).** Leukemia detection based on microscopic blood smear images using deep learning. arXiv.org.
<https://arxiv.org/abs/2301.03367>.
- **Alapati N S S and Bai N D M R. (2020).** Leukemia Detection using Object Oriented Method. International Journal of Engineering Research and V9(05).
<https://doi.org/10.17577/ijertv9is050374>.
- **Appelbaum F R. (2020).** Acute leukemias in adults. In Elsevier eBooks (pp. 1783-1797.e1). <https://doi.org/10.1016/b978-0-323-47674-4.00095-5>.
- **Arber D A, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz M J, Beau M M L, Bloomfield C D, Cazzola M and Vardiman J W. (2016).** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood, 127(20), 2391–2405. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-643544>.

B

- **Bassan R, Gatta G, Tondini C and Willemze R. (2004).** Adult acute lymphoblastic leukaemia. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 50(3), 223–261.
<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2003.11.003>.
- **Bauduer F. (2002).** Aspects cliniques des leucémies aiguës. Encyclopédie Médico-chirurgicale. Hématologie, 13(2), 1–8. [https://doi.org/10.1016/s1155-1984\(02\)00038-9](https://doi.org/10.1016/s1155-1984(02)00038-9).
- **Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C, Jaffar-Bandjee M C, Ralandison S and Gasque P. (2019).** Methotrexate an Old Drug with New Tricks. International Journal of Molecular Sciences, 20(20), 5023.
<https://doi.org/10.3390/ijms20205023>.
- **Bejan-Angoulvant T and Alexandre J. (2019).** Mécanismes d'action et toxicités potentielles des anticorps monoclonaux. Médecine/Sciences, 35(12), 1114–1120.
<https://doi.org/10.1051/medsci/2019208>.

Références bibliographiques

- **Bennett J M, Catovsky D, Daniel M, Flandrin G, Galton D a. G, Gralnick H R and Sultan C. (1976).** Proposals for the classification of the Acute leukaemias French-American-British (FAB) co-operative Group. *British Journal of Haematology*, 33(4), 451–458. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1976.tb03563.x>
- **Boissel N. (2006).** Thérapeutiques ciblées dans les leucémies aiguës. *Réanimation*, 15(4), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.reaurg.2006.06.002>.
- **Burmeister T, Meyer C, Gröger D, Hofmann J and Marschalek R. (2014).** Evidence-based RT-PCR methods for the detection of the 8 most common MLL aberrations in acute leukemias. *Leukemia Research*, 39(2), 242–247. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.11.017>.

C

- **Carroll A J, Shago M, Mikhail F M, Raimondi S C, Hirsch B A, Loh M L, Raetz E A, Borowitz M J, Wood B L, Maloney K W, Mattano L A, Larsen E C, Gastier-Foster J, Stonerock E, Ell D, Kahwash S, Devidas M, Harvey R C, Chen I L and Al. (2019).** Masked hypodiploidy: Hypodiploid acute lymphoblastic leukemia (ALL) mimicking hyperdiploid ALL in children: A report from the Children’s Oncology Group. *Cancer Genetics*, 238, 62–68. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2019.07.009>
- **Cook A M, McDonnell, A M, Lake R A and Nowak A K. (2015).** Dexamethasone co-medication in cancer patients undergoing chemotherapy causes substantial immunomodulatory effects with implications for chemo-immunotherapy strategies. *OncoImmunology*, 5(3), e1066062. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2015.1066062>
- **Curran E and Stock W. (2019).** Taking a “BiTE out of ALL”: blinatumomab approval for MRD-positive ALL. *Blood*, 133(16), 1715–1719. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-12-852376>

D

- **Davis K L. (2022).** Understanding the hematopoietic factory during acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Research*, 91(5), 1023–1024. <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01957-5>

Références bibliographiques

- **Delabesse E. (2015).** Biologie des leucémies aiguës lymphoblastiques B. In Horizons Hémato (Vol. 05, Issue 04, pp. 227–228). <https://horizonshemato.com/wp-content/uploads/2017/10/Horizons-Hemato-Decembre-2015-227-228-Delabesse.pdf>
- **Dhyani P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri D C, Szopa A, Sharifi-Rad J, Docea A O, Mardare I, Calina D and Cho W C. (2022).** Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell International*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-022-02624-9>
- **Downing J R, Wilson R K, Zhang J, Mardis E R, Pui C, Ding L, Ley T J and Evans W E. (2012).** The Pediatric Cancer Genome Project. *Nature Genetics*, 44(6), 619–622. <https://doi.org/10.1038/ng.2287>
- **Duan M, Li H and Cai H. (2017).** A rare e13a3 (b2a3) BCR-ABL1 fusion transcript with normal karyotype in chronic myeloid leukemia: The challenges in diagnosis and monitoring minimal residual disease (MRD). *Leukemia Research*, 59, 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2017.05.009>.

E

- **Emadi A and Law J Y. (2023).** Leucémie lymphoblastique aiguë. Édition Professionnelle Du Manuel MSD. <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/leuc%C3%A9mies/leuc%C3%A9mie-lymphoblastique-aigu%C3%AB>

F

- **Ferrando A A. (2009).** The role of NOTCH1 signaling in T-ALL. *Hematology*, 2009(1), 353–361. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.353>

G

Références bibliographiques

- **Guan H, Miao H, Ma N, Lu W and Luo B. (2017).** Correlations between Epstein-Barr virus and acute leukemia. *Journal of Medical Virology*, 89(8), 1453–1460. <https://doi.org/10.1002/jmv.24797>

H

- **Haider M Z and Anwer F. (2023).** *Genetics, Philadelphia Chromosome*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/>
- **Haider M Z and Anwer F. (2023).** *Genetics Philadelphia Chromosome*. StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560689/>
- **Hathaway L, Sen J M and Keng M. (2018).** Impact of blinatumomab on patient outcomes in relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: evidence to date. *Patient Related Outcome Measures Volume 9*, 329–337. <https://doi.org/10.2147/prom.s149420>
- **Holowiecki J. (2005).** NOTCH1 pathway: a molecular target in T-cell cancers? *The Lancet*, 365(9455), 197–199. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17753-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17753-8)

J

- **Jackson R K, Irving J a. E and Veal G J. (2016).** Personalization of dexamethasone therapy in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *British Journal of Haematology*, 173(1), 13–24. <https://doi.org/10.1111/bjh.13924>
- **Jihan. (2014).** Notch1 and its role in pre-T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL) - SlideServe. SlideServe. <https://www.slideserve.com/jihan/notch1-and-its-role-in-pre-t-cell-acute-lymphoblastic-leukemia-t-all>
- **Jogalekar M P, Rajendran R L, Khan F, Dmello C, Gangadaran P and Ahn B. (2022).** CAR T-Cell-Based gene therapy for cancers: new perspectives, challenges, and clinical developments. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.925985>

K

- **Kantarjian H M, Boissel N, Papayannidis C, Luskin M R, Stelljes M, Advani A S, Jabbour E J, Ribera J and Marks D I. (2024).** Inotuzumab ozogamicin in adult acute

Références bibliographiques

lymphoblastic leukemia: Development, current status, and future directions. *Cancer*.
<https://doi.org/10.1002/cncr.35505>

- **Khaddour K, Hana C K and Mewawalla P. (2023).** Hematopoietic stem cell transplantation. StatPearls - NCBI Bookshelf.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536951/>
- **Kim J, Kim J, Park J, Lee S, Kim W, Yu Y and Kim K. (2006).** Blood-neural barrier: intercellular communication at Glio-Vascular Interface. *BMB Reports*, 39(4), 339–345.
<https://doi.org/10.5483/bmbrep.2006.39.4.339>

L

- **Ladines-Castro W, Barragán-Ibañez G, Luna-Pérez M, Santoyo-Sánchez A, Collazo-Jaloma J, Mendoza-García E and Ramos-Peñafiel C. (2015).** Morphology of leukaemias. *Revista Médica Del Hospital General De México*, 79(2), 107–113.
<https://doi.org/10.1016/j.hgmx.2015.06.007>
- **Lafage-Pochitaloff M. (2003).** Notions de base en cytogénétique conventionnelle et moléculaire : application au diagnostic des hémopathies malignes. *Pathologie Biologie*, 51(6), 307–311. [https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(03\)00115-9](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(03)00115-9)
- **Lafage-Pochitaloff M and Charrin C. (2003).** Anomalies cytogénétiques dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. *Pathologie Biologie*, 51(6), 329–336.
[https://doi.org/10.1016/s0369-8114\(03\)00112-3](https://doi.org/10.1016/s0369-8114(03)00112-3)
- **Larsen C. (2007).** Physiopathologie des leucémies aiguës : des avancées significatives.
https://www.jle.com/fr/revues/bdc/e-docs/physiopathologie_des_leucemies_aigues_des_avancees_significatives_275996/breve.phtml
- **Lee H J, Thompson J E, Wang E S and Wetzler M (2010).** Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 117(8), 1583–1594.
<https://doi.org/10.1002/cncr.25690>
- **Leguay T and Mahon F. (2005).** Leucémie myéloïde chronique. *EMC - Hématologie*, 2(3), 187–205. <https://doi.org/10.1016/j.emch.2005.07.001>

Références bibliographiques

- **Li Q, Pan S, Xie T and Liu H. (2021).** MYC in T-cell acute lymphoblastic leukemia: functional implications and targeted strategies. *Blood Science*, 3(3), 65–70. <https://doi.org/10.1097/bs9.0000000000000073>
- **Liang D, Yang C, Lin D, Hung I, Lin K, Chen J, Hsiao C, Chang T, Peng C, Lin M, Chang T, Jaing T, Liu H, Wang L, Yeh T, Jou S, Lu M, Cheng C, Sheen J and Al. (2009).** Long-term results of Taiwan Pediatric Oncology Group studies 1997 and 2002 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 24(2), 397–405. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.248>
- **Liesner R J and Goldstone A H. (1997).** ABC of clinical haematology: The acute leukaemias. *BMJ*, 314(7082), 733. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7082.733>

M

- **Malagola M, Papayannidis C and Baccarani M. (2016).** Tyrosine kinase inhibitors in Ph+ acute lymphoblastic leukaemia: facts and perspectives. *Annals of Hematology*, 95(5), 681–693. <https://doi.org/10.1007/s00277-016-2617-y>
- **Malard F and Mohty M. (2020).** Acute lymphoblastic leukaemia. *The Lancet*, 395(10230), 1146–1162. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)33018-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)33018-1)
- **Martinelli G, Iacobucci I, Storlazzi C T, Vignetti M, Paoloni F, Cilloni D, Soverini S, Vitale A, Chiaretti S, Cimino G, Papayannidis C, Paolini S, Elia L, Fazi P, Meloni G, Amadori S, Saglio G, Pane F, Baccarani M and Foà R. (2009).** IKZF1(Ikaros) deletions inBCR-ABL1–Positive acute lymphoblastic leukemia are associated with short Disease-Free survival and high rate of cumulative incidence of relapse: a GIMEMA AL WP report. *Journal of Clinical Oncology*, 27(31), 5202–5207. <https://doi.org/10.1200/jco.2008.21.6408>
- **Maude S L, Frey N, Shaw P A, Aplenc R, Barrett D M, Bunin N J, Chew A, Gonzalez V E, Zheng Z, Lacey S F, Mahnke Y D, Melenhorst J J, Rheingold S R, Shen A, Teachey D T, Levine B L, June C H, Porter D L and Grupp S A. (2014).** Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *New England Journal of Medicine*, 371(16), 1507–1517. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1407222>

Références bibliographiques

- **McDonald, O G, Li X, Saunders T, Tryggvadottir R, Mentch S J, Warmoes M O, Word A E, Carrer A, Salz T H, Natsume S, Stauffer K M, Makohon-Moore A, Zhong Y, Wu H, Wellen K E, Locasale J W, Iacobuzio-Donahue C A and Feinberg A P. (2017).** Epigenomic reprogramming during pancreatic cancer progression links anabolic glucose metabolism to distant metastasis. *Nature Genetics*, 49(3), 367–376. <https://doi.org/10.1038/ng.3753>
- **Merle-Béral H and Garff-Tavernier M L. (2008).** Immunophénotypage des hémopathies malignes par cytométrie de flux. *Encyclopédie Médico-chirurgicale. Hématologie*, 3(3), 1–12. [https://doi.org/10.1016/s1155-1984\(08\)47155-8](https://doi.org/10.1016/s1155-1984(08)47155-8)
- **Mertelsmann R, Engelhardt M and Berger D P. (2011).** Précis d'hématologie et d'oncologie. <https://doi.org/10.1007/978-2-287-99342-8>
- **Molina O, Bataller A, Thampi N, Ribera J, Granada I, Velasco P, Fuster J L and Menéndez P. (2021).** Near-Haploidy and Low-Hypodiploidy in B-Cell acute lymphoblastic leukemia: When less is too much. *Cancers*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.3390/cancers14010032>
- **Mullighan C G and Downing J R (2008).** Global Genomic characterization of acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*, 46(1), 3–15. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2008.09.005>
- **Mullighan C G and Downing J R. (2009).** Genome-wide profiling of genetic alterations in acute lymphoblastic leukemia: recent insights and future directions. *Leukemia*, 23(7), 1209–1218. <https://doi.org/10.1038/leu.2009.18>
- **Mullighan C G, Goorha S, Radtke I, Miller C B, Coustan-Smith E, Dalton J D, Girtman K, Mathew S, Ma J, Pounds S B, Su X, Pui C, Relling M V, Evans W E, Shurtleff S A and Downing J R. (2007).** Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia. *Nature*, 446(7137), 758–764. <https://doi.org/10.1038/nature05690>

N

Références bibliographiques

- **Nakamura-García A K and Espinal-Enríquez J. (2023).** The network structure of hematopoietic cancers. *Scientific Reports*, 13(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46655-2>
- **Nijstad A L, Chu W, De Vos-Kerkhof E, Enters-Weijnen C F, Van De Velde M E, Kaspers G J L, Barnett S, Veal G J, Lalmohamed A, Zwaan C M and Huitema A D R. (2022).** A population pharmacokinetic modelling approach to unravel the complex pharmacokinetics of Vincristine in children. *Pharmaceutical Research*, 39(10), 2487–2495. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03364-1>

O

- **Okuda T, Van Deursen J, Hiebert S W, Grosveld G and Downing J R. (1996).** AML1, the target of multiple chromosomal translocations in human leukemia, is essential for normal fetal liver hematopoiesis. *Cell*, 84(2), 321–330. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80986-1](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80986-1)
- **Onciu M (2009).** Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 23(4), 655–674. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2009.04.009>

G

- **Gallegos-Arreola M P, Borjas-Gutiérrez C, Zúñiga-González G M, Figuera L E, Puebla-Pérez A M and García-González J R. (2013).** Pathophysiology of acute lymphoblastic leukemia. In *InTech eBooks*. <https://doi.org/10.5772/54652>
- **Gros F X, Klein E, Leguay T and Bidet A. (2017).** *La leucémie aigüe lymphoblastique Philadelphia-like : une nouvelle entité biologique*
<https://www.edimark.fr/revues/correspondances-en-onco-hematologie/n-4-aout-2017/la-leucemie-aigüe-lymphoblastique-philadelphia-like-une-nouvelle-entite-biologique>
- **Guan H, Miao H, Ma N, Lu W and Luo B. (2017).** Correlations between Epstein-Barr virus and acute leukemia. *Journal of Medical Virology*, 89(8), 1453–1460. <https://doi.org/10.1002/jmv.24797>

R

- **Rahal I, Cabannes-Hamy A and Boissel N. (2018).** Traitement par CAR-T des leucémies aiguës de l'adulte. *Bulletin Du Cancer*, 105, S158–S167. [https://doi.org/10.1016/s0007-4551\(19\)30046-3](https://doi.org/10.1016/s0007-4551(19)30046-3)
- **Rasmussen A S B, Andersen C L, Weimann A, Yang T, Tron C, Gandemer V, Dalhoff K, Rank C U and Schmiegelow K. (2024).** Therapeutic drug monitoring of imatinib – how far are we in the leukemia setting? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(3), 225–234. <https://doi.org/10.1080/17512433.2024.2312256>
- **Rehman A, Abbas N, Saba T, Rahman S I U, Mehmood Z and Kolivand H (2018).** Classification of acute lymphoblastic leukemia using deep learning. *Microscopy Research and Technique*, 81(11), 1310–1317. <https://doi.org/10.1002/jemt.23139>
- **Romero-Morelos P, González-Yebra A L, Bueno-Rosario L J and González-Yebra B. (2024).** Leukemia Types and Subtypes Analysis: Epidemiological Age-Standardized Exploration in the Mexican Bajío Region. *Medicina*, 60(5), 731. <https://doi.org/10.3390/medicina60050731>

S

- **Salah N B, Borgi W E, Chelbi A, Lakhal F B, Gouider E, Skhiri H A and Hafsia R. (2014).** Diagnostic de lignée dans les leucémies aiguës : confrontation entre cytologie et immunophénotypage. *Pathologie Biologie*, 62(6), 345–347. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.05.018>
- **Shuel S L. (2022).** Therapies ciblées contre le cancer. *Canadian Family Physician*, 68(7), e199–e203. <https://doi.org/10.46747/cfp.6807e199>
- **Sivakumar E and Rajkumar D. (2022).** Study Of Complications During Induction Phase Of Chemotherapy In Acute Lymphoblastic Leukemic Children [Journal-article]. *International Journal of Academic Medicine and Pharmacy*, 4, 199–203. <https://doi.org/10.47009/jamp.2022.4.5.42>

Références bibliographiques

- **Śliwa-Tytka P, Kaczmarska A, Lejman M and Zawitkowska J. (2022).** Neurotoxicity Associated with Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Chemotherapy and Immunotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10), 5515. <https://doi.org/10.3390/ijms23105515>
- **Slonim L B, Gao J, Burkart M, Odetola O E, Kocherginsky M, Dinner S N, Lu X, Wehbe F, Jennings L, Altman J K, Mirza K M, Chen Y and Sukhanova M. (2020).** Therapy-related B-cell acute lymphoblastic leukemia in adults has unique genetic profile with frequent loss of TP53 and inferior outcome. *Leukemia*, 35(7), 2097–2101. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-01061-9>
- **Sun C, Chang L and Zhu X (2017).** Pathogenesis of ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget*, 8(21), 35445–35459. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16367>

T

- **Taylor G M. (2002).** Genetic susceptibility to childhood common acute lymphoblastic leukaemia is associated with polymorphic peptide-binding pocket profiles in HLA-DPB1*0201. *Human Molecular Genetics*, 11(14), 1585–1597. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.14.1585>
- **Tebbi C K. (2021).** Etiology of Acute Leukemia: A review. *Cancers*, 13(9), 2256. <https://doi.org/10.3390/cancers13092256>
- **Terwilliger T and Abdul-Hay M. (2017).** Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. *Blood Cancer Journal*, 7(6), e577. <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.53>
- **Themes U. (2017).** Les conséquences physiopathologiques | *Medicine Key*. <https://clemedicine.com/les-consequences-physiopathologiques-2/>
- **Thomas X. (2007).** Leucémies aiguës lymphoblastiques de l'adulte. *Encyclopédie Médico-chirurgicale. Hématologie*, 2(4), 1–13. [https://doi.org/10.1016/s1155-1984\(07\)47144-8](https://doi.org/10.1016/s1155-1984(07)47144-8)
- **Tlamcani I, Bouhou F, Azzine Z and Moncef A H. (2023).** Cytometrie En Flux Et Leucemies Aiguës : Pourquoi Et Comment? In *Quest Journals & Service*

Références bibliographiques

d'hématologie de laboratoire central d'analyse médicale CHU Fès Hassan II, Journal of Medical and Dental Science Research (Issue 5, pp. 38–44) [Research Paper]. <https://www.questjournals.org/jmdsr/papers/vol10-issue5/10053844.pdf>

- **Trumpp A and Haas S. (2022).** Cancer stem cells: The adventurous journey from hematopoietic to leukemic stem cells. *Cell*, 185(8), 1266–1270. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.03.025>

U

- **Uy N, Nguyen M N, Stahl M and Zeidan A. (2018).** Inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute B cell lymphoblastic leukemia. *Journal of Blood Medicine* Volume 9, 67–74. <https://doi.org/10.2147/jbm.s136575>

W

- **Wartenberg D, Groves F D and Adelman A S. (2007).** Acute Lymphoblastic Leukemia: Epidemiology and Etiology. In Springer eBooks (pp. 77–93). https://doi.org/10.1007/978-3-540-72304-2_5
- **Weng A P, Ferrando A A, Lee W, Morris J P, Silverman L B, Sanchez-Irizarry C, Blacklow S C, Look A T and Aster J C. (2004).** Activating mutations of NOTCH1 in human T cell acute lymphoblastic leukemia. *Science*, 306(5694), 269–271. <https://doi.org/10.1126/science.1102160>
- **Whiteley A E, Price T T, Cantelli G and Sipkins D A. (2021).** Leukaemia: a model metastatic disease. *Nature Reviews. Cancer*, 21(7), 461–475. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00355-z>

La liste des sites

- <https://www.medscape.com/viewarticle/>. Consulté le 6 Juin 2025.
- <https://www.hematocell.fr/>. Consulté le 12 avril 2025.
- <https://gco.iarc.who.int/today/en/dataviz/mapsranking?mode=ranking&key=total&cancers=15>. Consulté le 3 mai 2025
- <https://www.glpbio.com//blog/post/dexamethasone.html>. Consulté le 12 avril 2025.

Références bibliographiques

- <https://www.cleanpng.com/png-haematopoiesis-hematopoietic-stem-cell-hemopoietic-3936814/>. Consulté le 9 Juillet 2025.
- <https://relaisleucemie06.canalblog.com/archives/2016/12/09/34666298.html> . Consulté le 9 Juillet 2025.

Annexes

Annexes

Annexe 1

1. Les facteurs génétiques	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Down• Syndrome de Bloom• Anémie de Fanconi• Syndrome de Klinefelter
2. Les facteurs viraux	<ul style="list-style-type: none">• Virus d'Epstein-Barr (EBV)• Virus HTLV1
3. Les facteurs environnementaux	<ul style="list-style-type: none">• Les facteurs physiques : Les radiations ionisantes• Les facteurs chimiques : L'exposition au benzène

Annexe 2

Gène	Translocation
PAX5	(9 ;13)
IKZF1	(7 ;12)
TCF3/PBX1	(1 ;19)

Résumé

Les hémopathies malignes, ou cancers du sang, représentent environ 10 % des cancers diagnostiqués dans le monde. Parmi elles, la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) occupe une place centrale, notamment chez l'enfant et le jeune adulte. Elle se caractérise par une prolifération anormale des précurseurs lymphoïdes immatures, fréquemment de la lignée B, au détriment de l'hématopoïèse normale. En Algérie, la LAL représente la cinquième forme de cancer avec une incidence notable, ce qui justifie un intérêt particulier pour cette pathologie. Ce mémoire explore les mécanismes génétiques et moléculaires sous-jacents à la LAL, en s'appuyant sur les dernières avancées scientifiques. Les progrès récents dans l'identification d'anomalies génétiques telles que BCR-ABL1, ETV6-RUNX1 ou encore les mutations de Notch1 ont permis une meilleure classification des patients et une individualisation des traitements. Ces connaissances ont conduit à l'émergence de thérapies ciblées innovantes comme les inhibiteurs de tyrosine kinase et les cellules CAR-T, améliorant significativement le pronostic, surtout chez les enfants. Malgré ces progrès, des défis persistent : résistance aux traitements, effets secondaires à long terme, et impact psychosocial. D'où l'importance d'une approche multidisciplinaire alliant biologie, médecine clinique, psychologie et sciences humaines.

Mots clés : leucémie aiguë lymphoblastique, anomalies génétiques, voies de signalisation, stratégies thérapeutiques, mécanismes moléculaires.

Abstract

Malignant hematological disorders, or blood cancers, account for about 10% of cancers diagnosed worldwide. Among them, acute lymphoblastic leukemia (ALL) occupies a central place, particularly in children and young adults. It is characterized by an abnormal proliferation of immature lymphoid precursors, primarily of the B lineage, to the detriment of normal hematopoiesis. In Algeria, ALL represents the fifth most common form of cancer with a notable incidence, which justifies particular interest in this pathology. This thesis explores the genetic and molecular mechanisms underlying ALL, relying on the latest scientific advancements. Recent advances in the identification of genetic anomalies such as BCR-ABL1, ETV6-RUNX1, and mutations in Notch1 have enabled better patient classification and individualized treatments. This knowledge has led to the emergence of innovative targeted therapies such as tyrosine kinase inhibitors and CAR-T cells, significantly improving the prognosis, especially in children. Despite these advancements, challenges persist: treatment resistance, long-term side effects, and psychosocial impact. Hence the importance of a multidisciplinary approach combining biology, clinical medicine, psychology, and human sciences.

Keywords: acute lymphoblastic leukemia, genetic anomalies, signaling pathways, therapeutic strategies, molecular mechanisms

ملخص

اضطرابات الدم الخبيثة، أو سرطانات الدم، تمثل حوالي 10% من حالات السرطان المشخصة في جميع أنحاء العالم. من بين هذه الاضطرابات، تحتل اللوكيميا اللمفاوية الحادة مكانة مركزية، لا سيما لدى الأطفال والشباب. تتميز هذه الحالة بالتكاثر غير الطبيعي للخلايا اللمفاوية غير الناضجة، وخاصة من السلالة B، على حساب التكوّن الدموي الطبيعي. في الجزائر، تمثل اللوكيميا اللمفاوية الحادة خامس أكثر أنواع السرطان شيوعًا مع معدل انتشار ملحوظ، مما يبرر الاهتمام الخاص بهذه الحالة المرضية. تستكشف هذه الرسالة الآليات الجينية والجزيئية الكامنة وراء اللوكيميا اللمفاوية الحادة، بالاعتماد على أحدث التطورات العلمية. لقد مكّنت التقدمات الحديثة في تحديد الشذوذات الجينية مثل طفرة بي سي آر-أيه بي إل 1، طفرة إي تي في 6-رون إكس 1، والطفرة في جين نوتش 1، من تحسين تصنيف المرضى وتقديم علاجات مخصصة لكل حالة. أدى هذا الفهم إلى ظهور علاجات مستهدفة مبتكرة مثل مثبطات كيناز التيروسين وخلايا كار-تي، مما حسن بشكل كبير من التوقعات المستقبلية، خاصة لدى الأطفال. بالرغم من هذه التطورات، لا تزال هناك تحديات قائمة مثل مقاومة العلاج، الآثار الجانبية طويلة الأمد، والتأثيرات النفسية والاجتماعية. ومن هنا تأتي أهمية النهج متعدد التخصصات الذي يجمع بين علم الأحياء، الطب السريري، علم النفس، والعلوم الإنسانية.

الكلمات المفتاحية: اللوكيميا اللمفاوية الحادة، الشذوذات الجينية، مسارات الإشارة، الاستراتيجيات العلاجية، الآليات الجزيئية