Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

AVIS DE SOUTENANCE

THESE DE DOCTORAT

Présentée par

Mme : HAJAR AZAMI IDRISSI

Discipline : Biomédecine

Spécialité : Génétique et biologie moléculaire

Sujet de la thèse : Détermination et quantification des transcrits BCR-ABL au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et traités par les inhibiteurs de la tyrosine Kinase (ITK).

Formation Doctorale : Sciences Médicales et Recherche translationnelle.

Thèse présentée et soutenue le jeudi 22 avril 2021 à 11h au Centre de conférences devant le jury composé de :

Nom Prénom	Titre	Etablissement	
Moustapha HIDA	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Président
Sanae BENNIS	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Rapporteur
Mariam TAJRI	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie d'Oujda	Rapporteur
Saad MRANI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat	Rapporteur
Rhizlane BERRADY	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examinateur
Laila BOUGUENOUCH	Pr Agrégé	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Examinateur
Mounia LAKHDAR IDRISSI	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie e Fès	Examinateur
Mohammed EL AZAMI EL IDRISSI Karim OULDIM	PES PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès	Directeurs de thèse

Laboratoire d'accueil : Recherche Biomedicale et Translationnelle.

Etablissement : Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.

Centre d'Etudes Doctorales : Sciences et Techniques de l'Ingénieur

Titre de la thèse : Détermination et quantification des transcrits BCR-ABL au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de la leucémie myéloïde chronique (LMC) et traités par les inhibiteurs de la tyrosine Kinase (ITK).

Nom du candidat : Hajar AZAMI IDRISSI

Spécialité : Génétique et biologie moléculaire

Résumé de la thèse

La leucémie myéloïde chronique (LMC), causée par le biomarqueur BCR-ABL, est une maladie constitutivement active, qui présente une incidence de 0,39 à 1,52 de nouveau cas pour 100 000 habitants, cette hémopathie malignea servi de paradigme pour une application réussie de la thérapie moléculaire ciblée contre le cancer. Le développement de l'inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) imatinib permet aux patients atteints de la LMC d'avoir une espérance de vie presque normale. Cependant, des mutations ponctuelles spécifiques qui diminuent l'affinité de liaison au médicament peuvent entrainer une résistance aux ITK. Par ailleurs les ITK de la deuxième et troisième générations atténuent largement ce problème. La majorité des patients atteints de la LMC en phase chronique, respectant l'observance, parviennent à contrôler la maladie à long terme. En revanche, les réponses au traitement par les ITK sont de courte durée dans les phases avancées de la maladie, avec des rechutes dues à des mécanismes dépendant et indépendant de la kinase BCR-ABL. Les efforts actuels sont concentrés sur l'identification de stratégies thérapeutiques consistantà obtenir des réponses moléculaires plus profondes, permettant aux patients d'interrompre le traitement.

L'objectif de notre thèse est de déterminer le profil génétique des patients marocains atteints de la LMC, ainsi que les facteurs de risque susceptibles de déclencher le développement des cellules leucémiques.

Nous avons pu implanter et intégrer en routine cliniqueau niveau du service de génétique médicale et d'oncogénétique duCHU Hassan II Fès lesméthodes actuelles de diagnostic de la LMC et d'évaluation de la réponse moléculaire au traitement qui sont basées sur la recherche qualitative des transcrits de fusion BCR-ABL par PCR multiplex après transcription inverse,et leur quantification par une technique de PCR quantitative en temps réel (RTq-PCR), ainsi que le séquençage par la méthode de Sanger pour déterminer les mutations de résistance en cernant tout le site actif du domaine tyrosine kinase après avoir effectué une PCR nichée spécifique, aussi bien que la recherche de nouvelles mutations de résistance en explorant le profil génétique des patients marocains.

Dans cette thèse nous avons recruté 123 patients, dont 48% des femmes et 52% des hommes, avec unâge moyen de 50 ans. La phase chronique était le stade dominant, présent chez 84% des individus, la splénomégalie se manifeste chez 50% des malades, la plénitude abdominale chez 25%, asthénie et douleurs abdominales chez 20%, et l'hépatosplénomégalie, la fièvre, et l'anémie surgissent en moyenne chez 15% dans notre population.

A travers cette thèse nous avons pu explorer le profil génétique de la population marocaine touchée par la LMC. Et pour déterminer le type du transcrit BCR-ABL chez les patients LMC porteurs du chromosome Philadelphie, nous avons procédé à l'extraction d'ARN des échantillons sanguins frais, ensuite nous avons converti l'ARN extrait en ADNc qui a servi de matrice pour amplifier 14 types de transcrits BCR-ABL en employant la PCR-Multiplexe.Les résultats obtenus montrent une dominance totale des transcrits b2a2 et b3a2 dans notre population. En effet, 43% des patients exprimaient le transcrit b2a2, 52% des cas portaient le transcrit b3a2, tandis que 5% des sujets ont montré une co-expression des deux transcrits. Ainsi dans le but de déterminer une association probable entre le type de transcrit BCR-ABL et les données hématologiques et cliniques des patients, nous avons réalisé une étude statistique de corrélation qui vise à comparer les variables entre les deux groupes b3a2 et b2a2. Les patients ayant montré une co-expression des deux variants ont été fusionné avec le groupe des patients b3a2

Dans notre étude, 32 %des patients atteints de LMC résistants à l'Imatinib ont montré la présence d'une mutation dans leur domaine tyrosine kinase du gène BCR-ABL.

Le travail présent permet, ainsi, d'approfondir davantage la compréhension de la physiopathologie des biomarqueurs moléculaires étudiés, et contribue à la caractérisation des transcrits de fusion BCR-ABL chez la population marocaine. Ce travail permet également, aux patients concernés, de bénéficier d'un diagnostic moléculaire précis, et d'une prise en charge permettant d'améliorer la qualité de leur prise en charge.

Mots clés : Leucémie myéloïde chronique (LMC), Transcrit de fusion BCR-ABL, PCR multiplex, RTq-PCR, Mutation de résistance, Inhibiteur tyrosine kinase (ITK)