

TLEMCEM

N° D'ORDRE



UNIVERSITE DE TLEMCEM- ABOU-BEKR BELKAID

FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

Mémoire

Présenté pour obtenir le grade

MASTER EN ALIMENTATION ET NUTRITION

Par

Lamia CHAOUI BOUDGHENE Épouse KAHOUADJI

Soutenu le

02/07/2015

Intitulé :

Acides aminés essentiels chez les adultes atteints de leucémie aiguë

JURY :

**LOUKIDI Bouchra
ARIBI Mourad
HADDOUCHE Mustapha**

**Maître de conférences
Professeur
Maître de Conférences**

**Président
Encadreur
Examineur**

2 Juillet 2015

TLEMCEM

N° D'ORDRE



UNIVERSITE DE TLEMCEM- ABOU-BEKR BELKAID

FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et Immunologie

Mémoire

Présenté pour obtenir le grade

MASTER EN ALIMENTATION ET NUTRITION

Par

Lamia CHAOUI BOUDGHENE Épouse KAHOUADJI

Soutenu le

02/07/2015

Intitulé :

Acides aminés essentiels chez les adultes atteints de leucémie aiguë

JURY :

**LOUKIDI Bouchra
ARIBI Mourad
HADDOUCHE Mustapha**

**Maître de conférences
Professeur
Maître de Conférences**

**Président
Encadreur
Examineur**

2 Juillet 2015

Résumé

Introduction: La leucémie aiguë (LA) est un cancer qui se développe à partir de cellules souches hématopoïétiques qui restent immatures et se multiplient de façon anarchique.

Objectifs: L'objectif de ce travail de Master est de faire une étude qualitative et semi-quantitative des acides aminés essentiels circulants de patients atteints de LA.

But : Mettre en évidence les anomalies correspondant au profil des acides aminés essentiels sériques chez les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

Matériels et Méthodes : Une analyse qualitative et semi-quantitative des acides aminés essentiels a été réalisée chez vingt (20) patients adultes atteints de LAM ou LAL, admis au Service d'Hématologie du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen, et vingt (20) contrôles sains, matchés pour l'âge et le sexe. L'analyse des acides aminés a été effectuée à l'aide de la chromatographie sur couche mince et le Logiciel ImageJ (NIH, USA).

Résultats : Les taux circulants de la glycine, la valine, l'histidine, la lysine et l'arginine ont été significativement augmentés chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement, $p = 0,019$, $p = 0,000$, $p = 0,016$, $p = 0,000$, $p = 0,000$). Aussi les niveaux de la valine, la phénylalanine, la leucine, l'histidine, le tryptophane et la thréonine ont été significativement augmentés chez les patients atteints de la LLA comparés à ceux atteints de la LMA (respectivement, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,002$, $p = 0,000$).

Conclusions : La variation dans le profil des acides aminés essentiels mise en évidence pour la première fois dans notre étude, serait-elle due à un dérèglement métabolique en rapport avec l'effet Warburg. Aussi, un tel dérèglement s'avère nettement plus prononcé dans la LAL que dans la LAM. Enfin, l'immunothérapie ciblée pourrait constituer une voie thérapeutique d'un succès de taille contre ces leucémies.

Mots clés : acides aminés essentiels, leucémie aiguë, leucémie aiguë lymphoblastique, leucémie aiguë myéloïde

Abstract

Background: Acute leukemia (LA) is a cancer that develops from hematopoietic stem cells, called lymphoblasts, which remain immature and multiply uncontrollably. The objective of this Master Thesis was to search for abnormalities in circulating levels of essential aminoacids in patients with AL.

Materials and Methods: A qualitative and semiquantitative assays for essential amino acids were performed in twenty (20) adult patients with acute myeloid leukemia (AML) or acute lymphoblastic leukemia (ALL), recruited at the Department of Clinical Hematology of Tlemcen Medical Centre University and twenty (20) age- and sex- matched healthy controls. The amino acid analysis was performed using thin layer chromatography and the ImageJ software (NIH, USA).

Results: Circulating levels of glycine, valine, histidine, lysine and arginine were significantly increased in patients compared to controls (respectively, $p = 0.019$, $p = 0.000$, $p = 0.016$, $p = 0.000$, $p = 0.000$). Additionally, the levels of valine, phenylalanine, leucine, histidine, tryptophan and threonine were significantly increased in patients with ALL compared to those with AML (respectively, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.000$, $p = 0.002$, $p = 0.000$).

Conclusions: The change in the profile of essential amino acids demonstrated, to the best of our knowledge for the first time in our study, it would be due to a metabolic disorder related to the Warburg effect. Additionally, such disorder proves to be significantly more pronounced in ALL than in AML. Finally, targeted immunotherapy could be a way of a major success against such leukemia.

Keywords: acute leukemia, acute lymphoblastic leukemia, acute myeloid leukemia, essential amino acids

ملخص

مقدمة: سرطان الدم الحاد هو السرطان الذي منبتطور الخلايا الجذعية المكونة لالدم ناضجة غيرتزال وتتكاثر دون رقيب ولا حسيب.

الأهداف: الهدف من عمل البحث هذا ير هو الماجست دراسة نوعية وكمية الأحماض الأمينية من الأساسية المرضى البالغين المصابين بسرطان الدم الاصحاء مع مقارنة الحاد

الغرض:

المواد و الطرق: تم طبقة كروماتوغرافيا إجراء مصل في رقيقة عشرين من الدم (20) من المرضى و الحاد الليمفاوي الدم بسرطان المصابين لبالغينا بسرطان الدم ا الحاد لنخاعي المقبولين في خدمة الدمأمرض في مستشفى جامعة تلمسان عشرين و شهود عيان, يبلغ متوسط أعمارهم بين عشرون (20) و السبعين (70) عاما.

النتائج:

خاتمة:

الكلمات المفتاحية: الدم سرطان الحاد,الدم سرطان الحاد الليمفاوي,سرطان الدم ا الحاد لنخاعي,الأحماض الأمينية.

AVANT-PROPOS

Je tiens à remercier tout particulièrement les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence.

- Professeur Mourad ARIBI, Directeur du laboratoire BIOMOLIM, UABT, mon encadreur, de m'avoir orientée sur l'étude effectuée. Je vous remercie également pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre emploi du temps chargé.
- Madame LOUKIDI Bouchra, maître de conférences Docteur, UABT, président du jury
- Monsieur HADDOUCHE Mustapha, maître de conférences A, UABT, examinateur.

Il me faut remercier également :

Warda MEZIANE, Doctorante en immunologie de son aide, son savoir-faire, son sérieux et son dévouement pour la Recherche Scientifique.

Je voudrais également remercier

Professeur Naima MESLI, Chef de Service d'Hématologie du CHU, d'avoir accepté de m'accueillir dans son service, afin d'effectuer une partie de mon travail.

Les cliniciens et infirmiers du service d'hématologie du CHU Tlemcen, qui m'ont aidé tout au long du travail, plus particulièrement les Docteurs BENSMAIL et BENDAHDANE ainsi que Monsieur BENMANSOUR.

Ma famille toujours prête à se relayer auprès des enfants quand nécessaire, et même plus...et plus particulièrement ma mère

Mon mari de m'avoir motivé, pour sa patience et son aide durant les moments difficiles.

Mes enfants qui ne m'en ont pas trop voulu, j'espère, de les avoir délaissés quelques moments.

Et tous ceux que j'ai oubliés...

Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revues de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusions et Perspectives, Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master en biologie, option : alimentation et nutrition.

TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Avant-propos.....	v
Table des matières.....	vi
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste d'abréviation.....	x
Introduction.....	1
Chapitre 1. Revues de littérature.....	2
1.1 Rappels physiologiques : hématopoïèse	2
1.2 Leucémie	3
1.2.1 Leucémie aiguë.....	3
1.2.1.1 Leucémie aiguë lymphoblastique.....	3
1.2.1.2 Leucémie aiguë myéloïde.....	4
1.2.3 Epidémiologie.....	4
1.2.4 Etiologie.....	5
1.2.5 Diagnostic et pronostic.....	5
1.2.6 Traitement	6
1.3 Les acides aminés essentiels.....	6
1.4 Profil des acides aminés essentiels plasmatique de patients cancéreux.....	7
Chapitre 2. Matériels et méthodes.....	9
2.1 Population étudiée.....	9
2.1.1 Choix des patients.....	9
2.1.2 Prélèvements et préparation des échantillons.....	9
2.2 Chromatographie sur couche mince.....	9
2.2.1 Principe.....	10
2.2.2 Protocole expérimental.....	11
2.2.3 Lecture de bandes de chromatographie	12

2.2.4 Statistiques.....12

Chapitre 3. Résultats et interprétations13

Chapitre 4. Discussion13

Chapitre 5. Conclusions.....13

Chapitre 6. Références bibliographiques.....13

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 classification des leucémies

Tableau 1.2 profil d'acides aminés essentiels chez des LAM et témoins

Tableau 1.3 concentrations d'AAE plasmatique de patients hommes atteints de cancer de poumons et de patientes atteintes du cancer de sein et témoins.

Figure 3.1 Valeurs circulantes de la glycine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.2 Valeurs circulantes de la valine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.3 Valeurs circulantes de l'histidine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.4 Valeurs circulantes de la lysine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.5 Valeurs circulantes de la glycine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.6 Valeurs circulantes de l'arginine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.7 Valeurs circulantes de la valine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains (20 patients vs. 20 contrôles).

Figure 3.8 Valeurs circulantes de la phénylalanine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

Figure 3.9 Valeurs circulantes de la leucine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

Figure 3.10 Valeurs circulantes de l'histidine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

Figure 3.11 Valeurs circulantes de la thréonine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

Figure 3.12 Valeurs circulantes de la lysine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

Figure 3.13 Valeurs circulantes de l'arginine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe (15 vs. 5).

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AA : acides aminés

AAE : acides aminés essentiels

AAP : acides aminés plasmatiques

CCM : chromatographie sur couche mince

CHU : centre hospitalier universitaire

iso : Isoleucine

LA : leucémie aiguë

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LC : leucémie chronique

leu : leucine

lys : lysine

met : méthionine

phe: phenylalanine

thr: threonine

trp: tryptophan

val : valine

Introduction

Les leucémies aiguës (LA) occupent la première place parmi les hémopathies malignes en Algérie. Elles restent une préoccupation majeure de l'hématologiste en raison de sa gravité et de la nécessité d'une prise en charge (Bekadja *et al.*, 2012).

Elles constituent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes, caractérisées par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes ou lymphoïdes et par une altération de l'hématopoïèse (Huget F *et al.*, 2011).

Les acides aminés essentiels ou indispensables ont été définis dans les années 1950 comme étant les acides aminés dont l'organisme humain est incapable de faire la synthèse : l'absence du régime d'un seul d'entre eux entraîne un bilan azoté négatif chez un adulte sain. Ces acides aminés, ont un rôle crucial notamment dans la fonction intestinale, l'immunité et le stress oxydant, deviennent indispensables dans plusieurs situations cliniques où les besoins de l'organisme dépassent la capacité maximale de synthèse de novo de ces acides aminés par l'organisme (Darmaun, 2008).

La croissance tumorale chez les animaux et les humains est associée à un dérèglement du métabolisme marqué de l'hôte (Muscaritoli *et al.*, 1998 ;Heber *et al.*, 1985 ;Rossi *et al.*, 1995) via des mécanismes impliquant probablement les cytokines périphériques(Langstein *et al.*, 1991), la tumeur provoque de profonds changements dans le métabolisme des protéines (à savoir l'épuisement de l'azote, bilan azoté négatif (Brennan *et al.*, 1981), l'augmentation de la néoglucogenèse à partir d'acides aminés (Gold,1974), la diminution de la synthèse des protéines musculaires, et l'augmentation de la dégradation des protéines musculaires (Norton *et al.*, 1981). En conséquence, le renouvellement des protéines est augmenté au cours de la croissance des tumeurs (Carmichael *et al.*, 1980 ; Eden *et al.*, 1984).

Pour faire face à leur croissance, les tumeurs nécessitent des aminé essentiels et d'autres acides, qui serait due à la fois à la malnutrition liée à l'état de support de la tumeur (Norton JA *et al.*, 1985)et à une augmentation de la demande d'acides aminés en raison de la présence de la tumeur, étant donné que le sang est la source d'azote principale (Kawamura I *et al.*, 1982).

Le but de ce travail a été de mettre en évidence les anomalies correspondant au profil des acides aminés essentiels plasmatiques chez les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).

Chapitre 1. Revue de littérature

1.1 Rappels physiologiques : hématopoïèse

Les cellules sanguines ou hémocytes ont une durée de vie limitée variant selon leur type de 3 à 120 jours. Ils doivent se renouveler constamment pour maintenir leur concentration dans le sang ; ce renouvellement se passe dans la moelle osseuse. Les lymphocytes font exception : leur durée de vie peut atteindre plusieurs années et leur multiplication a surtout lieu dans les organes lymphoïdes. Toutes les cellules sanguines dérivent de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes ayant leurs sièges dans la moelle osseuse.

L'hématopoïèse chez l'homme adulte a lieu dans la moelle osseuse au niveau des cavités des os comme le sternum, les côtes, les vertèbres, le sacrum et les os longs. Chez les rongeurs, la rate est également un organe hématopoïétique.

Contrairement aux autres tissus à haut pouvoir de production cellulaire, il n'y a pas d'organisation stratifiée évidente au sein de la moelle osseuse ; il n'y a ségrégation ni entre lignées cellulaires ni entre stades de maturation. L'hypothèse la plus probable pour assurer une production cellulaire aussi importante était l'existence d'un compartiment très minoritaire de cellules souches hématopoïétiques, cellules capables à la fois de se différencier vers toutes les lignées et de s'auto-renouveler (Féger F et *al* ; 1985)

La formation de nouveaux hémocytes, ou hématopoïèse désigne le processus physiologique de production de cellules sanguines, se passe après la naissance dans la moelle osseuse. Toutes les cellules sanguines dérivent d'une population unique de cellules souches hématopoïétiques (Lüllman-Rauch R, 2006).

L'hématopoïèse chez l'homme adulte a lieu dans la moelle osseuse au niveau des cavités des os comme le sternum, les côtes, les vertèbres, le sacrum et les os longs. Chez les rongeurs, la rate est également un organe hématopoïétique.

Contrairement aux autres tissus à haut pouvoir de production cellulaire, il n'y a pas d'organisation stratifiée évidente au sein de la moelle osseuse ; il n'y a ségrégation ni entre lignées cellulaires ni entre stades de maturation. L'hypothèse la plus probable pour assurer une production cellulaire aussi importante était l'existence d'un compartiment très minoritaire de cellules souches

hématopoïétiques, cellules capables à la fois de se différencier vers toutes les lignées et de s'auto-renouveler (Féger F et *al.* 1985).

1.2 La Leucémie

Une leucémie est l'accumulation et/ou la prolifération incontrôlée de cellules hématopoïétiques (c'est-à-dire, d'une cellule à l'origine d'une lignée cellulaire), dans la moelle osseuse.

On distingue les leucémies chroniques (LC) et les leucémies aiguës (LA) :

- Les leucémies chroniques caractérisées par une évolution clinique généralement longue (plusieurs années) et par la prolifération ou l'accumulation de cellules originaires de la moelle osseuse, à un stade avancé de leur différenciation en globules du sang.
- La LA vient de l'élément associé de survenue aiguë (de manière inopinée) et de la multiplication, qualifiée d'impressionnante dans la plupart des cas, de cellules blanches progénitrices dans le sang périphérique (Jana M et *al.*, 2013).

1.2.1 Leucémie aiguë

Les LA de l'adulte représentent un groupe d'hémopathies issues de la transformation oncogénique des progéniteurs hématopoïétiques (Huguet F et *al.*, 2011). Elles sont caractérisées par la prolifération maligne et incontrôlée dans la moelle osseuse de cellules souches d'une lignée hématopoïétique avec un arrêt de leur différenciation. Des cellules immatures sont alors déversées dans le sang (Braham-Jmili et *al.*, 2005 ; Hollard et *al.*, 1983; Hunault-Berger et *al.*, 1990), où les blastes hématopoïétiques, forment plus de 30 % des cellules de la moelle osseuse. Habituellement les cellules primitives s'accumulent dans le sang, infiltrant les autres cellules et provoquent une insuffisance médullaire (Atul B et *al.*, 2003).

1.2.1.1 Leucémie aiguë lymphoblastique

La LAL est une maladie du sang sévère causée par la prolifération non contrôlée de cellules immatures, appelées lymphoblastes, dans la moelle osseuse (Ribera et *al.*, 2006 ; Pui et *al.*, 2008 ; Jabbour et *al.*, 2005).

Elle est surtout observée chez l'enfant avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans, mais aussi chez l'adulte après 50- 60 ans la LAL représente 1/3 des cancers de l'enfant (Darman., 2008 ; Treburcq et *al.*, 2008 ; Pui et *al.*, 2008).

1.2.1.2 Leucémie aiguë myéloïde

Elles sont caractérisées par la prolifération des cellules jeunes normalement destinées à devenir des polynucléaires, des monocytes, des plaquettes ou encore des globules rouges.

Plus rares chez l'enfant, elles s'observent plus volontiers chez l'adulte (Treburcq *et al.*, 2008).

Tableau1.2 classification des leucémies (Atul B *et al.*, 2003)

	Aiguë	Chronique
Lymphoïde	Leucémie lymphoblastique aiguë et sous types	leucémies lymphocytaires chroniques
Myéloïde	Leucémies myéloïdes aiguës et sous types	Leucémie myéloïde chronique

1.2.2 Épidémiologie des leucémies

Les LA touchent environ 3/105 habitants/an (Garban, 2005).

En Algérie, les différentes approches épidémiologiques effectuées entre 1994 et 2010 placent les LA de l'adulte au premier rang des hémopathies malignes avec une incidence de 1,28/100.000/ha en 2010 (Bekadja *et al.*, 2012).

En 2002, l'étude du nombre de patients adultes atteints de LA fait apparaître 321 cas en Algérie dont 218 LAM et 103 LAL (Bekadja *et al.*, 2009).

La LAL compte environ 80 % de leucémies chez l'enfant et 20 % chez l'adulte (Jabbour *et al.*, 2005 ; Pieters *et al.*, 2010 ; Nazemi *et al.*, 2009).

La LAM compte 20 % des leucémies chez l'enfant, la moitié des cas sont des patients de plus de 65 ans, environ un tiers des cas chez les plus de 75 ans, incidence légèrement plus élevée chez les hommes et dans les populations d'origine européenne (Pui *et al.*, 2008 ; Jabbour *et al.*, 2005).

1.2.3 Etiologie

La plupart des LA de l'adulte n'ont pas d'étiologie clairement identifiée. Elles sont communément appelées « de novo » (Huguet F *et al.*, 2011).

En effet dans 95 % des cas, les leucémies aiguës n'ont pas de cause ou de facteur déclenchant connu et surviennent chez des sujets jusque-là en bonne santé.

Néanmoins certains facteurs de risque sont identifiés :

- une exposition à des rayonnements ionisants (accidentelle ou thérapeutique),
- une exposition à des produits chimiques : benzènes et solvants dérivés, hydrocarbures aromatiques (origine professionnelle) ;
- des antécédents de chimiothérapie, notamment par certains alkylants, inhibiteurs de topoisomérase-II (comme les anthracyclines et l'étoposide), antimétabolites (comme la fludarabine) ;
- certaines anomalies génétiques constitutionnelles: trisomie 21, neurofibromatose de type I (maladie de Recklinghausen), maladie de Fanconi ;
- déficits immunitaires congénitaux ;
- des maladies hématologiques préexistantes : syndromes myélodysplasiques, néoplasies myéloprolifératives (leucémie myéloïde chronique, maladie de Vaquez, thrombocytémie essentielle, myélofibrose primitive) (Ribera et al., 2006).

1.2.4 Diagnostic

Le diagnostic nécessite un bilan sophistiqué combinant études cytogénétiques, immunophénotypiques et moléculaires à la base de la nouvelle classification de l'OMS.

La cytogénétique et le typage moléculaire sont particulièrement importants pour le pronostic des leucémies aiguës myéloïdes et lymphoïdes permettant de guider les stratégies de consolidation, notamment les indications de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (Huget et al., 2011).

1.2.5 Traitement

La prise en charge varie en fonction de l'âge, de la présence de comorbidités, des anomalies cytogénétiques et moléculaires. La décision thérapeutique est prise en réunion de concertation pluridisciplinaire comportant des hématologues et des biologistes. La participation à des essais cliniques est en général fortement conseillée après consentement éclairé. Le traitement repose sur la poly-chimiothérapie et la greffe de cellules souches hématopoïétiques (Huget et al., 2011).

1.3 Acides aminés essentiels

Les AA sont des molécules ayant une structure commune qui contient un groupe amine, un groupe acide carboxylique et une chaîne latérale caractéristique qui varie d'acides aminés. Ils ont des fonctions critiques à la vie avec une implication directe dans le métabolisme en servant les blocs de construction des protéines.

En dehors de leur fonction dans la synthèse des protéines, les AA sont des régulateurs clés de l'expression du gène et la protéine cascade de phosphorylation, et d'agir comme précurseurs pour la synthèse des hormones et des substances azotées à bas poids moléculaire avec une énorme importance biologique tels que l'oxyde nitrique, les polyamines, le glutathion, taurine, etc (Calderón-Santiago *et al.*,2012 ; Wu., 2009).

Il existe deux groupes d'AA, déterminés par la capacité de l'organisme humain à les synthétisés ou non. Les acides aminés essentiels (AAE) et les acides aminés non essentiels (Vaubourdoll M, 2007).

Les AAE, appelés aussi indispensables, ne peuvent être synthétisés de novo par l'organisme par manque de précurseur ou d'enzyme de synthèse. L'alimentation est la seule source d'apport de ces AA. Ils sont au nombre de huit : l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine (Cousin, 2014 ; Ricquier, 2010).

La pertinence biochimique des acides aminés, leurs niveaux et ceux de leurs métabolites peut être d'intérêt pour l'étude des troubles métaboliques et nutritionnelles ainsi que dans d'autres pathologies liées au stress oxydatif (Calderón-Santiago *et al.*, 2012).

1.4 Profil des acides aminés essentiels plasmatique de patients cancéreux

Il est connu que les néoplasmes humains originaires de différents organes peuvent différer considérablement les unes des autres en fonction de leur taux de prolifération et de l'influence sur le métabolisme de l'hôte (Kern *et al.*, 1988). Par conséquent, il est concevable que biologiquement, différentes tumeurs puissent causer des changements différents et spécifiques dans le profil des acides aminés plasmatiques (AAP) de l'hôte, en raison de leur influence particulière sur le métabolisme des protéines (Muscaritoli *et al.*, 1988).

D'autre part la description des différents profils d'acides aminés de plasma pour des types spécifiques de cancer suggère que l'altération métabolique induite par chaque type de tumeur détermine leur propre profil, distinct d'AAP. Cependant, le plasma représente un pourcentage

important de la quantité totale d'AA et a été signalé à subir des changements importants dans plusieurs situations physiologiques, soulevant ainsi la question de l'effet d'une situation comme le cancer pourrait avoir sur l'AAP (Proenza m et *al.*, 2002)

Dans les tumeurs solides, il a été montré que les changements dans le métabolisme des protéines se traduisent par des modifications du profile des acides aminés libres du plasma (Cascino et *al.*, 1995). Par conséquent le profil d'AAP peut fournir des indications utiles sur l'influence exercée par la tumeur sur le métabolisme des protéines de l'hôte, ainsi que de la nécessité sélective d'acides aminés spécifiques de la synthèse des protéines de tumeur (Muscaritoli et *al.*, 1988).

Plusieurs chercheurs ont souligné qu'il y'a des changements significatifs dans les profils AAP pour les patients cancéreux. Les données cliniques provenant de 13 études ont démontré un profil AAP liée au cancer, en particulier dans les cancers des organes digestifs. Le profil AAP peut différer entre les stades précoce et tardif de cancer. Le profil est également affecté par le type du cancer. Par conséquent, on suppose que l'analyse détaillée du profil des AAP peut servir comme l'un des marqueurs biologiques du cancer (Hong-Shiee et *al.*, 2005).

Dans une étude effectuée par Muscaritoli et *al.*, en 1998, tableau 1.2, visant à déterminer les AAP de patients atteints de LMA et les comparer à ceux AAP de patients atteints de tumeurs solide ainsi que des témoins sains (tableau 1.2), a montré que la concentration de trp libre était significativement plus élevé chez les sujet atteint de LAM que chez les témoins et que le taux de méthionine était significativement réduit par rapport aux témoins tandis que la val, leu, l'iso, phe et try total ne diffèrent pas avec les témoins.

Tableau 1.2 : profil d'AAE chez des LAM et témoins (μM) (Muscaritoli et al., 1998)

Acides aminés essentiels	Témoins (n = 40)	Patients LAM (n = 40)
Isoleucine	72 \pm 3.0	64.9 \pm 2.9
Leucine	135 \pm 6.0	147.3 \pm 6.9
Lysine	211 \pm 12	199.9 \pm 13.2
Méthionine	33 \pm 3.0	25.5 \pm 1.3
Phénylalanine	61 \pm 6.0	66.8 \pm 3.0
Thréonine	134 \pm 6.0	134.0 \pm 6.2
Tryptophane totale	47.6 \pm 3.4	49.7 \pm 9.2
Tryptophane libre	4.8 \pm 0.3	7.0 \pm 0.6
Valine	254 \pm 15	244.3 \pm 9.9

Une autre étude réalisée par Proenza M et al, en 2003, tableau 1.3, comparant les AAP de patients hommes atteints de cancer de poumons et les AAP de patientes atteintes de cancer de seins, avec des témoins a montré que les patients hommes atteints de cancer du poumon ont une plus faible concentration en acides aminés essentiels dans le sang que les témoins et que la concentration en valine était plus faible chez les femme atteintes de cancer du seins que les témoins. Par conséquent, le cancer du poumon a entraîné une réduction de la disponibilité d'AA de sang qui serait due à la fois à la malnutrition associée à l'état de roulement de la tumeur, et à une augmentation de la demande d'AA à la suite de la présence de la tumeur.

Tableau 1.3 : concentrations d'AAE plasmatique de patients hommes atteints de cancer de poumons et de patientes atteintes du cancer de sein et témoins (μM). (Proenza M et al., 2003).

AAE	Témoins hommes	Cancer de poumons	Témoins femmes	Cancer du sein
Isoleucine	36.1 \pm 2.6	35.3 \pm 1.7	32.5 \pm 2.4	30.6 \pm 1.9
Leucine	87.6 \pm 4.5	83.5 \pm 4.8	77.4 \pm 3.9	77.5 \pm 3.5
Valine	152 \pm 7.7	140 \pm 8.0	150 \pm 7.9	139 \pm 8.5
Histidine	38.4 \pm 1.7	34.7 \pm 2.0	37.9 \pm 1.7	39.4 \pm 2.1
Lysine	83.1 \pm 5.5	78.2	90.9 \pm 4.5	94.6 \pm 6.1
Phénylalanine	35.4 \pm 1.4	40.3 \pm 3.8	5.4 \pm 1.2	38.5 \pm 1.8
Tyrosine	43.2 \pm 2.0	45.3 \pm 2.9	44.4 \pm 2.3	43.5 \pm 2.4
Thréonine	74.7 \pm 4.7	68.8 \pm 5.5	75.1 \pm 4.9	76.1 \pm 3.3
Méthionine	14.8 \pm 0.7	16.1 \pm 1.0	14.7 \pm 0.86	14.9 \pm 0.97

Chapitre 2. Matériels et méthodes

2.1. Population étudiée

2.1.1. Choix des patients

Conformément aux règles d'éthique, les échantillons de sang ont été obtenus à partir de patients consentants atteints de LAM et LAL (n=14 et 6 respectivement). Les âges des personnes recrutées varient entre vingt (20) et soixante-dix (70) ans. Les témoins étant matchés pour l'âge et le sexe.

2.1.2. Prélèvements et préparation des échantillons

Des prélèvements ont été effectués au Service d'Hématologie Clinique, de patients hospitalisés ainsi que ceux du Service de jour qui se présentent pour le suivi. 5 mL d'échantillons de sang ont été obtenus à jeun, à partir d'une ponction veineuse de l'avant-bras, ces prélèvements ont été maintenus dans des tubes secs codés et numérotés pour chaque patient et ainsi transportés dans des conditions adéquates (tube en position verticale et à température ne dépassant pas les 20°C) au niveau du laboratoire BIOMOLIM à l'université de biologie.

Après une demi-heure, ces tubes sont centrifugés à 1000xg pendant 15 minutes, le surnageant obtenu dit sérum est récupéré grâce à une micropipette et conservé dans des tubes Eppendorf à -40°C.

2.2. Chromatographie sur couche mince

Pour connaître les acides aminés essentiels présents dans le sérum des patients et des témoins, on a utilisé la Chromatographie sur couche mince (CCM).

2.2.1. Principe

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinités des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et de leurs désorptions successives sur la phase stationnaire, soit de leur solubilité différente dans chaque phase.

La CCM repose principalement sur des phénomènes d'adsorption : la phase mobile est un solvant ou un mélange de solvants, qui progresse le long d'une phase stationnaire fixée sur une plaque de verre ou sur une feuille semi-rigide. Après que l'échantillon ait été déposé sur la phase stationnaire, les substances migrent à une vitesse qui dépend de leur nature et de celle du solvant.

2.2.2. Protocole expérimental

On sature une cuve chromatographique, pendant 24 heures à température ambiante, avec l'éluant suivant contenant :

- Ethanol
- Eau distillée
- Acide acétique

On prépare une plaque de chromatographie sur couche mince (CCM), que l'on active pendant une heure dans l'étuve à 105°C.

Sur la plaque chromatographique, on trace, au crayon de papier, un trait à 1 cm environ du bord inférieur et parallèlement à ce dernier afin de fixer les fronts de migration.

On met sur la ligne inférieure des points de dépôt à 1 cm d'écart.

On dilue le sérum à 1/3 d'éthanol.

On dépose à l'aide d'une pipette un volume de 6% μ L de sérum dilué, par succession de gouttes d'1 μ L et faire sécher la plaque après chaque dépôt.

On met la plaque de CCM dans la cuve, on la couvre par une plaque de verre, afin que l'atmosphère, dans le bac, reste saturée en vapeurs d'éluant et on laisse s'écrouler un temps de migration (environ 15 minutes) des acides aminés vers le front supérieur.

Le trait, dessiné sur la plaque, ne doit pas tremper dans le solvant d'élution contenu dans le bac.

On retire la plaque de CCM, on la sèche et on la met dans une solution de ninhydrine, qui est un composé aromatique utilisé comme révélateur pour la CCM dans l'analyse d'acides aminés, pendant 10 mn.

On sèche la plaque de CCM encore une fois sous une haute ventilée.

On met la plaque de CCM dans une étuve à 37°C pendant 10 minutes.

Une fois la plaque séchée, des points (Taches) représentant les différents acides aminés présents, apparaissent en couleur bleue/violette sous l'effet de la ninhydrine.

2.2.3. Lecture des bandes

On procède à la lecture des plaques de CCM à l'aide du logiciel d'analyse « Image J », l'évaluation qualitative des acides aminés ainsi que leurs concentrations dans les différents sérums (Patients/Témoins) sont par la suite révélées.

2.2.4. Statistiques

La comparaison de moyennes a été effectuée par le test-*t* de Student ou par le test-U de Mann-Whitney, selon le cas. Au préalable, un test de normalité (Test de Kolmogorov Smirnov) a été réalisé pour la vérification de l'homogénéité des groupes étudiés. Les valeurs manquantes ont été remplacées automatiquement. Pour toutes les comparaisons, une valeur de $p < 0,05$ a été considérée significative. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du Logiciels SPSS 20.0 (USA).

Chapitre 3. Résultats et interprétation

Les résultats correspondant à la comparaison des niveaux circulants des acides aminés glycine, valine, histidine, lysine et arginine chez les patients (n = 20) et les contrôles (n = 20) sont représentés dans les Figures 3.1 à 3.5.

Comme indiqué dans les figures 3.1 à 3.5, les taux circulants de la glycine, la valine, l'histidine, la lysine et l'arginine sont significativement augmentés chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement, $p = 0,019$, $p = 0,000$, $p = 0,016$, $p = 0,000$, $p = 0,000$).

Les résultats correspondant à la comparaison des niveaux circulants des acides aminés chez les patients atteints de la LLA (n = 5) et les patients atteints de la LMA (n = 15) sont représentés dans les Figures 3.6 à 3.13.

Nous observons dans les Figures 3.6 à 3.13 que les niveaux sériques de la valine, la phénylalanine, la leucine, l'histidine, le tryptophane et la thréonine sont été significativement augmentés chez les patients atteints de la LLA comparés à ceux atteints de la LMA (respectivement, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,000$, $p = 0,002$, $p = 0,000$).

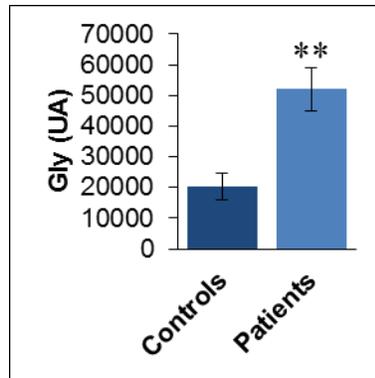


Figure 3.1 Valeurs circulantes de la glycine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. * $p < 0,05$.

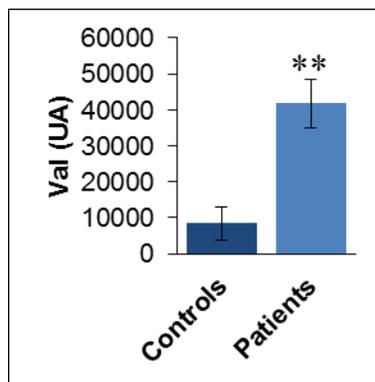


Figure 3.2 Valeurs circulantes de la valine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. ** $p < 0,01$.

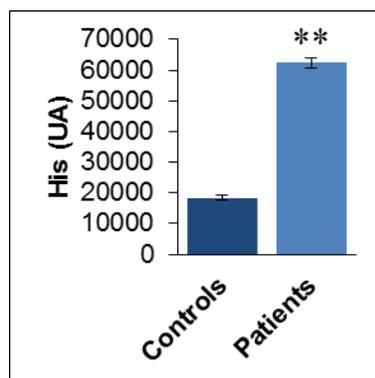


Figure 3.3 Valeurs circulantes de l'histidine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. ** $p < 0,01$.

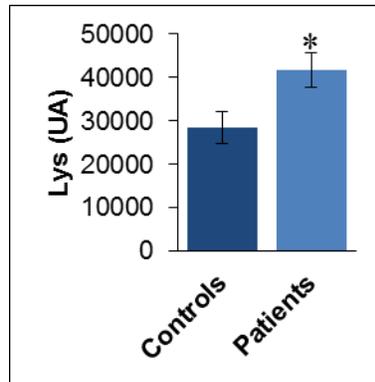


Figure 3.4 Valeurs circulantes de la lysine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. * $p < 0,05$.

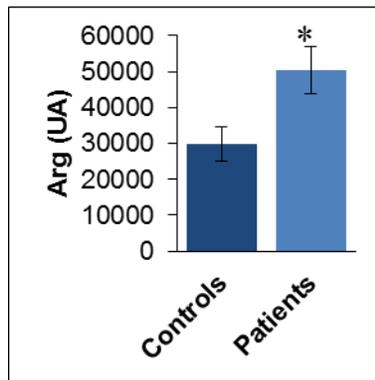


Figure 3.5 Valeurs circulantes de l'arginine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. * $p < 0,05$.

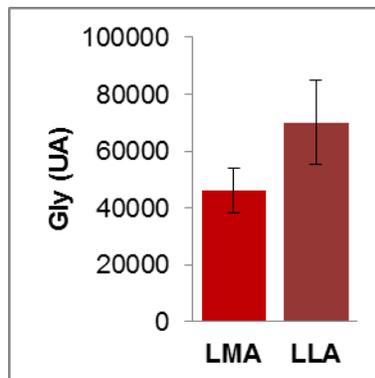


Figure 3.6 Valeurs circulantes de la glycine chez les patients avec leucémie aigüe et chez les contrôles sains. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. $*p < 0,05$.

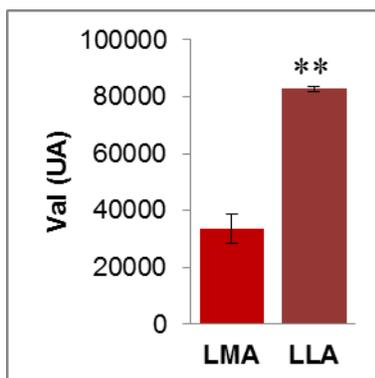


Figure 3.7 Valeurs circulantes de la valine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. $**p < 0,01$.

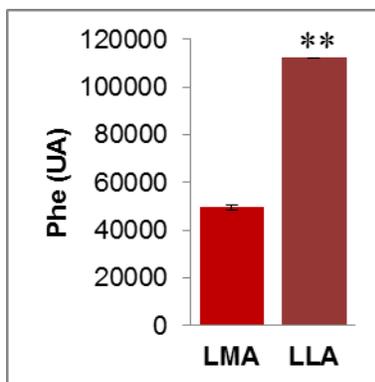


Figure 3.8 Valeurs circulantes de la phénylalanine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. $**p < 0,01$.

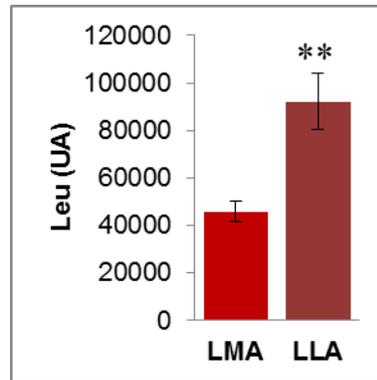


Figure 3.9 Valeurs circulantes de la leucine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. **** $p < 0,01$.**

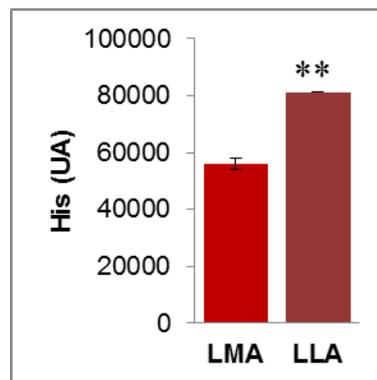


Figure 3.10 Valeurs circulantes de l'histidine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. **** $p < 0,01$.**

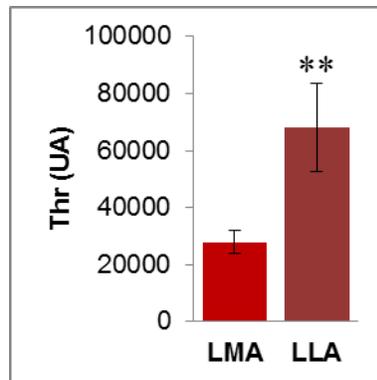


Figure 3.11 Valeurs circulantes de la thréonine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. ** $p < 0,01$.

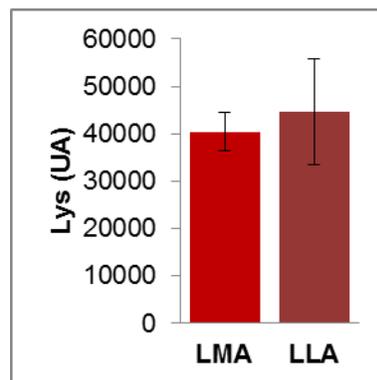


Figure 3.12 Valeurs circulantes de la lysine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. ** $p < 0,01$.

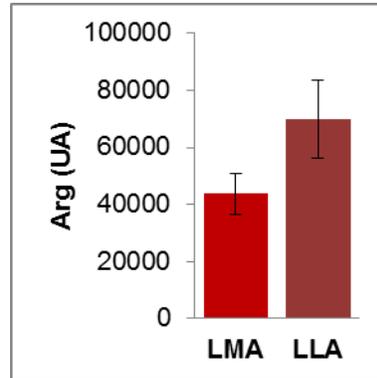


Figure 3.13 Valeurs circulantes de l'arginine chez les patients atteints de la leucémie myéloïde aigüe et chez les patients atteints de la leucémie lymphoblastique aigüe. Chaque valeur est présentée par une moyenne erreur standard. LMA : leucémie myéloïde aigüe. LLA : leucémie lymphoblastique aigüe. **** $p < 0,01$.**

Chapitre 4. Discussion

Ce travail consiste en une étude qualitative et semi-quantitative des AA sériques de patients atteints de LLA, LMA et de témoins, on a utilisé la CCM pour le dosage de ces AAE.

Le but de cette recherche, étant de voir s'il existe une différence entre le profil d'AAE entre ces deux types de leucémie et éventuellement si cette différence peut être un outil pour mieux comprendre les changements dans le métabolisme et éventuellement de nouvelles pour la recherche de initiatives thérapeutiques.

Il est primordiale de rappeler que les cellules cancéreuses font subir des changements importants dans plusieurs situations physiologiques (Proenza m et al., 2002).

Dans une cellule normale, l'énergie cellulaire provient de l'oxydation des substrats (sucres, graisses, protéines). Cette réaction a lieu principalement dans la mitochondrie et est appelée métabolisme oxydatif car elle requiert de l'oxygène pour la dégradation complète des substrats.

Par contre O. Warburg en 1923 a décrit que les cancers présentaient un métabolisme basé essentiellement sur la glycolyse pour la production d'énergie, même en condition d'aérobie. Cette caractéristique métabolique conduit à l'utilisation préférentielle de la glycolyse en condition aérobie au dépend de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) mitochondriale et rend la cellule tumorale dépendante du glucose pour ses apports en substrats énergétiques (Perret C, 2013).

Le métabolisme des protéines et des acides aminés chez des patients cancéreux est étroitement liée au métabolisme du glucose et est réglemantée par un certain nombre des mêmes hormones et de leurs métabolites. Le taux d'utilisation du glucose a été trouvé augmenté chez les patients cancéreux (Hong-Shiee L et al., 2005).

Les variations de concentrations des AA plasmatiques en présence de tumeurs solides ont été largement décrites. Inversement, le profil AA plasmatique chez les patients atteints de leucémies aiguës est moins bien défini (MUSCARITOLI M et al., 1998).

N'ayant trouvé aucune étude les AAE plasmatique de patients atteints de LLA ni une comparaison entre les AAE de patients atteints de LLA et LMA, nous avons pour la première fois étudier cette situation et essayer d'apporter des informations sur les différences entre ces profils.

Treize études sur les AA plasmatique ont été réalisées sur différents cancer solides telles que le cancer des poumons et les seins, il a été montré qu'il y'a des changements dans le métabolisme des protéines en résultat du métabolisme des modifications des AA plasmatiques. Par conséquent, le profil des AA plasmatiques peut fournir des indications utiles sur l'influence de la tumeur sur le métabolisme des protéines du patient, ainsi que de la nécessité sélective de de la synthèse des protéines par la tumeur (MUSCARITOLI M et al., 1998 ; Cascino et al., 1995).

Selon une étude faite par MSCARITOLI (1998), comparant les AA libre du plasma de patients atteints de LAM comparés à des témoins a démontré des variations au niveau de certains AAE, notamment le try qui était nettement plus élevé chez les patients atteints de LAM que les témoins et que le taux de mét était nettement plus bas chez les LAM par rapport aux témoins alors que la val, leu, l'iso, phe et try total ne diffèrent pas avec les témoins.

Les données obtenues dans cette étude, confirment que chez les patients adultes atteints de LAM bien nourri, le profil d'acide aminé du plasma est modifiée par rapport aux sujets normaux, suggérant que les hémopathies malignes peuvent en effet affecter le métabolisme des protéines de l'hôte.

En effet en comparant ces deux études, on remarque que d'un cancer à un autre le profil en AAE varie, Les cellules cancéreuses sont hyper-mutable et peut se traduire par des changements de certain AA. Ainsi, le profil d'AA libre est considéré comme précieux pour le diagnostic et pour les soins nutritionnels chez les patients atteints de cancer. Un grand nombre de «marqueurs biologiques" pour les cancers ont été rapportés, y compris des antigènes associés à des tumeurs, des hormones, des enzymes, et les changements métaboliques. Les modifications du métabolisme des protéines, comme le montrent les profils AA plasmatique, peuvent être utilisées comme un outil supplémentaire pour le diagnostic de cancer. La possibilité de développer un cancer doit être prise en compte chez un patient qui présente des niveaux PFAA anormales. Pendant ce temps, les changements d'AA soit individuel ou un groupe, ils peuvent être utiles pour le diagnostic d'un cancer spécifique. Par exemples la concentration plasmatique de tryptophane libre a été reconnue comme directement liée à la présence de la tumeur, en particulier chez les patients atteints de cancers du poumon et du sein.

Dans les cancers des organes digestifs. Le profil AA plasmatique peut différer entre les stades précoces et tardifs de cancer. Le profil est également affecté par le type du cancer et ces chercheurs supposent que l'analyse détaillée du profil AA plasmatique peut servir comme l'un des marqueurs biologiques de patients atteints de cancer (Hong-Shiee et al., 2005).

Par ailleurs, il a été trouvé qu'en présence d'une maladie néoplasique, l'ablation chirurgicale de la tumeur de patients est suivie d'une normalisation des concentrations plasmatiques de quelques AA plasmatiques (MUSCARITOLI M et al., 1998).

Aussi, d'après nos résultats nous remarquons que les taux circulants sérique de la glycine, la valine, l'histidine, la lysine et l'arginine sont significativement augmentés chez les patients par rapport aux contrôles, sachant que l'étude effectuée par Muscaritoli et al, en 1998 a montré que ces taux la val, leu, l'iso, phe et try chez les LAM ne diffèrent pas par rapport aux contrôles, ayant travaillé sur le plasma de patients atteints de LMA, concernant la val cette différence peut être dû à notre échantillon qui comprend à la fois des LAM et des LLA, en remarque très bien dans la comparaison du taux de val chez les LLA et LAM, le taux de cet AA est significativement élevé chez les LLA que LAM.

Toutes les études semblent suggérer que les cancers proviennent de différents organes peuvent conduire à différentes altérations de profil AA plasmatique (Hong-Shiee L et al., 2005).

Dans les études menées par les différents chercheurs, on remarque que l'analyse des AA a été effectué sur le plasma de patients cancéreux avec différentes techniques, en revanche dans ce travail on a utilisé le sérum.

Afin de mieux étudier cette différence il faudrait envisager de faire une étude sur un échantillon plus large de LLA chez des patients adultes, sachant qu'elle est surtout observée chez l'enfant avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans (Darman., 2008).

Enfin, pour une meilleure compréhension des cancers, il faudrait s'intéresser aux différents métabolismes physiologiques des situations de tumeurs, sachant que l'importance des protéines et de leurs métabolismes tant au niveau énergétique, et immunologique peu ouvrir des perspectives sur la lutte contre toutes les formes de cancer.

Chapitre 5. Conclusions et perspectives

La description des différents profils d'acides aminés de plasma pour des types spécifiques de cancer suggère que l'altération métabolique induite par chaque type de tumeur détermine leur propre profil. Cependant, le plasma représente un pourcentage important de la quantité totale d'acides aminés et a été signalé à subir des changements importants dans plusieurs situations physiologiques, soulevant ainsi la question de l'effet d'une situation comme la LAM et LLA pourrait avoir sur les AAE plasmatique.

La variation dans le profil des acides aminés essentiels observée pour la première fois dans notre étude, serait-elle due à un dérèglement métabolique en rapport avec l'effet Warburg. Aussi, un tel dérèglement s'avère nettement plus prononcé dans la leucémie aiguë lymphoblastique que dans la leucémie aiguë myéloïde.

En perspectives, nous souhaitons réaliser un travail à grande échelle avec un échantillon plus large, et un suivi minutieux du profil des AAE plasmatique au cours de l'évolution de la leucémie chez ces deux types de cancer.

Enfin, l'immunothérapie ciblée pourrait constituer une voie thérapeutique d'un succès de taille contre les leucémies étudiées.

Chapitre 6. Bibliographie

A

Atul B., Mehta A., Hoffbrand V. Hématologie.2003. University College of Medicine. London, (version PDF): 101.

B

Bekadja M A et al., Approches Epidémiologiques en Algérie., Revue Algérienne d'hématologie 2009 ;1 :4.

Bekadja M A et al., leucémies aiguë : non lymphoblastiques et lymphoblastiques., Revue Algérienne d'hémathologie 2012 ; 6-7 :4.

Berg J, Tymoczko JL, Stryer L. Biochimie, 6ème édition. Medecine-sciences.2007 pp649-672.

Braham-Jmili N., et al., profil épidémiologique et cytologique des leucémies aiguë : à propos de 193 cas colligés au centre Tunisien. Revue française des laboratoires 2005 ; 369 :23-25.

Brennan MF, Burt ME. Nitrogen metabolism in cancer patients. Cancer Treat Rep 1981; 65:67.

C

Calderón-Santiago M et al., Determination of essential amino acids in human serum by a targeting method based on automated SPE–LC–MS/MS: Discrimination between atherosclerotic patients., Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, University of Córdoba, Spain. 2012; 70; 476–484.

Carmichael MJ, Clague MB, Keir MH, Johnston IA. Whole body protein turnover, synthesis and breakdown in patients with colorectal carcinoma. Br J Surg 1980;67:736

Cousin A., Quantification des acides aminés à chaîne ramifiée sur tache de sang séché par spectrométrie de masse tandem couplée à une chromatographie liquide haute performance Intérêt dans le suivi de la leucinose., thèse pour l'obtention du diplôme de doctorat en pharmacie., université de Bardeaux2., 2014 :21.

D

Darmaun D., Nutrition clinique et métabolisme. Science Direct journal, 2008.

E

Eden E, Ekman L, Bennegard K, Lindmark L, Lundholm K. Wholebodytyrosine flux in relation to energy expenditure in weight-losing cancer patients. Metabolism 1984; 33:1020.

F

Féger F., Vainchenker W., Hématologie et facteurs de croissance, Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier ; 1985.

G

Garban F.,(2002) mise à jour (2005).,leucémies aiguë (162).

Gold J. Cancer cachexia and gluconeogenesis. Ann NY AcadSci 1974; 230:103.

H

Heber D, Byerey LO, Chlebowski RT. Metabolic abnormalities in the cancer patients. Cancer 1985; 5:225.

Hollard D., Les leucémie aiguë, Encycl.Med.Chir. « sang » (5) 13015 A20.1983 ; 5-13.

Hong-Shiee L., Jenq-Chang L., Po-Huang L., Shan-Tair W, Wei-Jao C. Plasma free amino acid profile in cancer patients. Department of Public Health, National Cheng Kung University Hospital. Review 2005.

Huget F., Récher C., leucémies aigues de l'adulte. Revue d'Hématologie. 2011 ; 17 (3) : 203-24.

Hunaultd-Berger M., Pellier I., Norbet I., Leucémies aiguë lymphoblastiques (adulte et enfant), Rev Prat.49. 1999 ; 441-5.

J

Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia. Mayo Clin Proc. 2005 Nov;80(11):1517-27.

Jana M., Ellegast, Bernhard., G., Markus G. Hôpital universitaire de Zurich, clinique d'hématologie 2013 ; 13(6):112–119.

K

Kawamura I., et al. Altered amino acid kinetics in rats with progressive tumor growth, Cancer Res. 41 (1982) 824–9.

L

Langstein HN, Norton JA. Mechanisms of cancer anorexia. HematolOncolClin North Am 1991;5:103.

Lüllman-Rauch R., histologie. Études médicales 1ier cycle. Edition Boeck, Allemagne 2006, p 288.

M

Muscaritoli M, Conversano L. et al. Plasma Amino Acid Concentrations in Patients With Acute Myelogenous Leukemia, Italy. Université La Sapienza. 1998 ; vol 15 n° 3 : 1.

N

Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. Emerg Med Clin North Am. 2009 Aug;27(3):477-95.

Norton JA, Shamberger R, Stein TP, Milne GWA, Brennan MF. The influence of tumor-bearing on protein metabolism in the rat. J Surg Res 1981; 30:456.

P

Perret Christine. Mécanismes généraux de l'adaptation métabolique de la cellule cancéreuse. Annales d'Endocrinologie Volume 74, numéro 2 pages 69-70 (mai 2013).

Pieters R, Carroll WL. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia. HematolOncol Clin North Am. 2010 Feb; 24(1):1-18.

Proenza M, et al. Breast and lung cancer are associated with a decrease in blood cell amino acid content. Journal of Nutritional Biochemistry 14 (2003) 133–138.ELSEVIER.

Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):1030-43.

R

Razungles J et al., L'effet Warburg De la théorie du cancer aux applications thérapeutiques en cancérologie. Institut de recherche en cancérologie de Montpellier. 2013.médecine/science n° 11, vol. 29 : 1026.

Ribera JM., JM Sancho (2006)., leucémie lymphoblastique aiguë. Department of Clinical Hematology, Institut d'oncologie Català -Hospital German. 6: 4.

Ricquier D. Métabolisme des acides aminés et cycle de l'urée. Chimie biochimie et biochimie moléculaire, 1ère année santé, 2ème édition. Omnisciences. 2010; 407-428.

Rossi Fanelli F, Cangiano C, Muscaritoli M, et al. Tumor-induced changes in host metabolism: a possible marker of neoplastic disease. Nutrition 1995; 595.

T

Treburcq A., Lefrere F., Les leucémies. Hôpital Necker, Paris 2008 La ligue 101 :

U

Université médicale francophone., leucémies aiguës. Support médicale. 2010(Version PDF). Item 162. www.med.univmontp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/.../162.pdf4

V

Vaubourdoll Michel. Biochimie-Hématologie, 3ièm Edition, Tome 2. 2007;136

W

Wu G.Y., Amino acids. Metabolism, functions, and nutrition, *Amino Acids* 37 (2009) 1–17.