



## **Dédicace**

### ***À mes très chers parents***

*C'est avec une gratitude et une sincérité immense que je dédie ce travail à mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite, ils m'ont montré le chemin par leurs conseils judicieux, J'espère qu'un jour je pourrais leurs rendre un peu de ce qu'ils ont fait pour moi, que dieu leur prête bonheur et longue vie.*

### ***À mes très chers frères***

*djamel-eddine, salah-eddine et nacer-eddine*

*Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité et Je vous exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.*

### ***À ma chère Houda ma sœur et ma moitié***

*Les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi Mon ange gardien et ma complice de toujours, mon amie dans les moments les plus délicats Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite (médecine inchalah).*

### ***À ma grande mère***

*merci pour ton amour et ton soutien que ce manuscrit soit le reflet de tout l'amour et la reconnaissance que je vous porte.*

### ***À mes neveux***

*El haddi, el fatih, fedlelah, mouhyiddine et ma petite d'amour anfel Puisse dieu le Tout-puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur*

### ***À mes belles sœurs***

*Wafaa, Amina et Kawtar, merci pour votre aide et conseils, merci pour votre amour*

### ***À mes cousins***

*Imene, Sarah et Ayoub Que dieu nous unisse toujours et nous accorde sérénité.*

### ***À mes amies***

*Nihed canem, marietou benim, Amira, khadidja, Sanaa, hidayat,*

## Remerciement

Je remercie **ALLAH** le tout Puissant, le Miséricordieux. Que toute la gloire revienne à Allah qui par sa Puissance et sa Majesté, m'a soutenu durant tout mon cycle et m'a donné le courage, la force, la santé et la patience pour accomplir ce travail.

Je remercie vivement **Dr BADID** Naima, Maitre de Conférences à l'université de Tlemcen, qui m'a beaucoup appris sur les défis à relever dans le monde et dans le domaine scientifique, pour ces orientations, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, aussi pour avoir encadré ce travail et qui soit un témoignage à notre profonde et sincère reconnaissance, merci d'avoir cru en nous, merci pour toutes expériences qui ont contribué à alimenter notre réflexion.

**Dr CHAUCHE Tarik Mohammed**, Maitre de Conférences à l'université de Tlemcen de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Votre sympathie, votre modestie et vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter l'estime et le respect de tous. Veuillez trouver ici, l'assurance de mon admiration et de mon profond respect.

**Dr BERRADIA Amina**, pharmacienne assistante en pharmacologie, pour l'intérêt témoigné en acceptant de juger ce travail, pour m'avoir accordé des entretiens et avoir répondu à mes questions, ainsi que votre expérience personnelle. Vous étiez d'un grand soutien dans l'élaboration de ce mémoire. C'est pour moi un immense plaisir Je vous en serais toujours reconnaissante. Veuillez trouver ici, le témoignage de ma profonde gratitude et de mon grand respect.

**Dr MESLI**, chef service d'hématologie au centre anticancer de chetouane, pour nous avoir agréablement accueillis au service d'hématologie, en vue d'élaborer ce travail de recherche. Je lui témoigne ma profonde gratitude et reconnaissance et espère me retrouver avec lui avec la même motivation pour une continuité de recherche doctorale.

## LISTE DES FIGURES

		P
<b>Figure 1 :</b>	: Leucémie myéloïde chronique : incidence selon l'âge Taux 2009-2013.....	05
<b>Figure 2 :</b>	Maturation de la lignée granuleuse.....	05
<b>Figure 3 :</b>	Impact de la LMC sur la lignée granuleus).....	07
<b>Figure 4 :</b>	Frottis sanguin : LMC en chronique : Hyperleucocytose (100 Giga/l) : polynucléose neutrophile et myélémie .....	09
<b>Figure 5 :</b>	Myélogramme d'un patient atteint de LMC en phase chronique :Histiocyte bleu de mer.....	09
<b>Figure 6 :</b>	Caryotype médullaire.....	10
<b>Figure 7 :</b>	Identification du gène <i>BCR-ABL</i> par la méthode FISH .....	11
<b>Figure 8 :</b>	Pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique : la LMC : un échange d'ADN entre deux chromosomes dans les cellules souches de la moelle osseuse ; b : apparition du gène de fusion anormal.....	16
<b>Figure 9 :</b>	Structure du gène ABL.....	17
<b>Figure 10 :</b>	Représentation schématique de la protéine Abl.....	17

<b>Figure 11 :</b>	Structure du gène BCR	18
.....		
<b>Figure 12 :</b>	Représentation schématique de la protéine Bcr	18
.....		
<b>Figure 13 :</b>	Représentation schématique de la translocation t (9 ; 22) et des différents types de transcrits <i>BCR-ABL1</i> retrouvés dans la LMC	19
.....		
<b>Figure 14 :</b>	Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par BCR-ABL	20
.....		
<b>Figure 15 :</b>	Voies de signalisation cellulaire. la protéine bcr-abl active différentes voies de signalisations	21
.....		
<b>Figure 16 :</b>	Mécanismes d'action de l'imatinib mésylate	24
.....		
<b>Figure 17 :</b>	Répartition des phases de la LMC, le traitement par les ITK utilisé et le motif de consultation de la population étudiée	45
.....		
<b>Figure 18 :</b>	Données socioéconomiques et culturels de la population étudiée.....	47
<b>Figure 19 :</b>	Antécédents médicaux et facteurs de risque de la population étudiée .....	49
<b>Figure 20 :</b>	Fréquence de consommation des différents types d'aliments.....	51
<b>Figure 21 :</b>	Le taux des leucocytes marqués dans la population étudiée.....	52

<b>Figure 22 :</b>	Paramètres rénaux de la population étudiée.....	53
<b>Figure 23 :</b>	Glycémie et paramètres lipidiques de la population étudiée.....	54
<b>Figure 24 :</b>	Paramètres hépatiques de la population étudiée.....	55
<b>Figure 25 :</b>	Ionogramme de la population étudiée.....	56

## LISTE DES TABLEAUX

	<b>P.</b>
<b>Tableau 1 :</b> Composition des fruits, des légumes et du miel en sucres simples..... .....	27
<b>Tableau 2 :</b> Apports nutritionnels associés aux sucres des fruits..... .....	28
<b>Tableau 3 :</b> Caractéristiques de la population étudiée.....	44
<b>Tableau 4 :</b> Conditions socioéconomiques de la population étudiée .....	46
<b>Tableau 5 :</b> Antécédents médicaux et facteurs de risque .....	48
<b>Tableau 6 :</b> Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments Chez les témoins et les cancéreux .....	50
<b>Tableau 7 :</b> Formule de la numération sanguine chez la population étudiée .....	52
<b>Tableau 8 :</b> pourcentage du transcrit de fusion Bcr-Abl chez la population étudiée.....	57

## Liste d'abréviations

<b>ABL</b>	Abelson
<b>ADP</b>	L'adénosine diphosphate
<b>ATP</b>	Adénosine-Triphosphate
<b>ARNm</b>	L'acide ribonucléique messager
<b>ADN</b>	L'acide désoxyribonucléique
<b>ANC</b>	Apport nutritionnel conseillé
<b>a-LMC</b>	Leucémie myéloïde chronique atypique
<b>ATK</b>	Activité tyrosine kinase
<b>AGPI</b>	Acide gras polyinsaturés
<b>AGMI</b>	Acide gras monoinsaturés
<b>BCR</b>	Breakpoint cluster region
<b>CSH</b>	Cellule souche hématopoïétique
<b>CH PH</b>	Chromosome Philadelphie
<b>CLA</b>	Acide linoléique conjugué
<b>CIRC</b>	Centre international de recherche sur le cancer
<b>DME</b>	Désordres métaboliques endocriniens
<b>DSR</b>	Résistance Différentielle au Stress
<b>DPA</b>	Acide clupanodonique
<b>DHA</b>	Acide docosahexaénoïque
<b>EDTA</b>	Ethylène diamine tétra-acétique
<b>ERO</b>	Espèces réactifs de l'oxygène
<b>ERN</b>	Espèces réactifs d'azote
<b>EPA</b>	Acide eicosapentaénoïque
<b>FNS</b>	Numération de la formule sanguine
<b>FDA</b>	Food and drugs administration
<b>FISH</b>	L'hybridation in situ en fluorescence
<b>GDP</b>	Guanosine diphosphate
<b>GTP</b>	Guanosine triphosphate
<b>HM</b>	Hémopathies malignes
<b>ITK</b>	Inhibiteur de la tyrosine kinase
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>KDa</b>	killo Dalton

<b>Kb</b>	Kilobase
<b>LMC</b>	Leucémie myéloïde chronique
<b>LMC-PN</b>	Leucémie myéloïde chronique a polynucléaires neutrophiles
<b>LM</b>	Leucémie myéloïde
<b>MRD</b>	Maladie résiduelle
<b>M-bcr</b>	Major breakpoint cluster region
<b>m-BCR</b>	Minor BCR
<b>NK</b>	Natural killer
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>OH</b>	Radical hydroxyle
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction
<b>PH1</b>	Philadelphie
<b>P230</b>	Onco-proteine a 230 KD
<b>P210</b>	Onco-proteine a 210 KD
<b>RHC</b>	Réponse hematologique complete
<b>RC</b>	Réponse cytogenitique
<b>RM</b>	Réponse moleculaire
<b>RcyC</b>	Réponse cytogenitique complete
<b>RcyP</b>	Réponse cytogenitique partielle
<b>RcyM</b>	Réponse cytogenitique majeure
<b>RT PCR</b>	La reverse transcriptase polymerase chain reaction
<b>RQ PCR</b>	La Real-Time Quantitative
<b>SMP</b>	Syndromes myéloprolifératifs
<b>SMD</b>	Syndromes myélodysplasiques
<b>SPMG</b>	Splénomégalie
<b>STAT3</b>	Signal Transducer and Activator of Transcription 3
<b>SOD</b>	Super oxyde dismutase
<b>SNP</b>	Single nucleotide polymorphisms
<b>TE</b>	Thrombocytemie
<b>TK</b>	Tyrosine kinase
<b>μ-BCR</b>	Micro BCR

## TABLE DES MATIERES

<i>Dédicace</i> .....	I
Remerciement .....	II
Liste des figures.....	III
Liste des tableaux.....	IV
Liste d'abréviations .....	V
RESUME .....	VI
ABSTRACT .....	VII
ملخص.....	VIII
Introduction .....	1
I. partie : Etat actuel du sujet .....	3
<i>Chapitre I : leucémie myéloïde chronique</i> .....	4
I .1.Historique .....	4
I .2.Epidémiologie .....	4
I.3. Rappel sur l'hématopoïèse .....	5
I .3.1.Définition de l'hématopoïèse .....	5
a) Embryogenèse.....	6
b) Age adulte .....	6
I .4.Leucémogenese .....	6
I .5.Signes et symptômes.....	7
I .6.Diagnostic.....	8
I .6.1.Diagnostic clinique .....	8
1. Splénomégalie .....	8
2. Fatigue .....	8
3. Saignements.....	8
I .6.2 Diagnostic biologique .....	8
I .6.2.1.Hémogramme et frottis sanguin .....	8
I .6.2.2. Myélogramme Un prélèvement de moelle osseuse .....	9
I .6.3.Analyses cytogénétiques .....	9
I .6.3.1 Cytogénétique conventionnelle .....	10
I .6.3.2 Cytogénétique moléculaire .....	10
FISH.....	10
I .6.4.Examens de biologie moléculaire .....	11
I .6.4.1. Réaction de polymérisation en chaîne quantitative (PCR quantitative) .....	11
I.6.4.1.1. La reverse transcriptase polymérase chain reaction (RT-PCR).....	11

I .7. Description de la LMC .....	12
I .7.1 Phase chronique .....	12
I .8. Différentes formes de la LMC.....	13
I .8.1.LMC a polynucléaire neutrophiles (LMC-PN) .....	13
I .8.2. LMC atypique (a-LMC) .....	13
I .8.3. LMC à prédominance thrombocytaire .....	13
I .9. Facteurs étiologiques.....	13
I .9.1 Exposition professionnelle .....	14
I .9.2 Radiations ionisantes .....	14
I .9.3 Âge.....	14
I .9.4 Sexe.....	14
I .9.5 Hérité.....	14
I .9.6 Immunosuppresseurs.....	14
I .9.7 Radiations médicales.....	14
<i>Chapitre II : physiopathologie de la LMC.....</i>	16
II .1. La Physiopathologie .....	16
II .1.2 Gène ABL et sa protéine .....	17
II .1.3 Gène BCR et sa protéine.....	18
II .1.4 Gène chimérique BCR-ABL et protéine de fusion .....	19
II .1.5 Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogènèse.....	21
<i>Chapitre III : Traitement .....</i>	22
III .1. Thérapie non ciblée.....	22
III .1.1. Chimiothérapie conventionnelle .....	22
III .1.1.1 Busulfan .....	22
III .1.1.2. L'hydroxyurée.....	22
III .1.2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques .....	22
III .1.3. Immunothérapie.....	23
III .1.3.1. L'INF- $\alpha$ .....	23
III .2. Thérapie ciblée .....	23
III .2.1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération .....	23
III .2.1.1. Imatinib Mesylate (STI571) ou GLivec®.....	23
III .2.3. Inhibiteurs de tyrosine Kinase 3ème génération .....	24
III .2.3.1. Ponatinib (Iclusig®).....	24
III .3. Lymphocytes NK.....	24
III .4. Suivi et surveillance de la réponse au traitement.....	25
<i>Chapitre IV : Facteurs alimentaires, mode de vie et impact sur la pathologie cancéreuse.....</i>	26

<b>IV .1. Facteurs alimentaires</b> .....	26
<b>IV .1.1. Fruits et légumes</b> .....	26
<b>IV .1.1.1. Glucides à indice glycémique bas</b> .....	27
<b>IV .1.1.2.1 Vitamines hydrosolubles</b> .....	28
<b>IV .1.1.2.2. Vitamines liposolubles</b> .....	29
<b>IV .1.1.3. Minéraux</b> .....	29
<b>IV .1.1.3.1. Zinc</b> .....	29
<b>IV .1.1.3.2. Sélénium</b> .....	29
<b>IV .1.1.4. Antioxydants</b> .....	30
<b>IV .1.1.4.1. Caroténoïdes</b> .....	30
<b>IV .1.1.4.2. Polyphénols</b> .....	30
<b>IV .1.2. Produits laitiers</b> .....	31
<b>IV .1.2.1. Composition en nutriments</b> .....	31
<b>IV .1.2.2. Intérêt pour l'organisme</b> .....	31
<b>IV .1.3. Viandes rouges et la volaille</b> .....	31
<b>IV .1.3.1. Composition en nutriments</b> .....	31
<b>IV .1.3.2. Intérêt pour l'organisme</b> .....	31
<b>IV .1.4. Matière grasse</b> .....	32
<b>IV .1.4.1. AGMI /AGPI</b> .....	32
<b>IV .1.4.2. Oméga 3</b> .....	32
<b>IV .1.5. Ingrédients alimentaire lies au risque du cancer</b> .....	33
<b>IV .1.5.1. Produits sucrés</b> .....	33
<b>IV .1.5.2. Glutamine</b> .....	33
<b>IV .1.6. Rôle de certaines hormones dans la pathogénie cancéreuse</b> .....	33
<b>IV.1.6.1. Implication du cortisol</b> .....	33
<b>IV .1.6.2. Implication de l'insulinorésistance</b> .....	33
<b>IV .1.7. Mode de vie et/ou alimentaire et protection vis-à-vis au cancer</b> .....	34
<b>IV .1.7.1. Cétones et régime cétogène</b> .....	34
<b>IV .1.7.2. Le jeûne intermittent et l'autophagie : Thérapie anti-cancer émergente</b> .....	34
<b>Partie II</b> .....	36
<b>Matériel et méthodes</b> .....	36
<b>I. Population étudiée</b> .....	37
<b>I.1. Recrutement des cas et des témoins</b> .....	37
<b>I .I.2. Recueil de l'information sur la LMC et les caractéristiques de la population étudiée</b> .....	37
<b>I .I.2.1. Questionnaire de base</b> .....	37
<b>I .I.2.3. Considérations éthiques</b> .....	37

<b>II. Données alimentaires</b> .....	38
<b>II.1. Questionnaire de fréquence de consommation</b> .....	38
<b>III. Recueil des données biologiques</b> .....	38
<b>III.1. Paramètres biochimiques</b> .....	38
<b>III .1. Glucose</b> .....	38
<b>III .2. Urée</b> .....	38
<b>III .3. L'acide urique</b> .....	38
<b>III .4. Créatinine</b> .....	39
<b>III .5. Cholestérol plasmatique</b> .....	39
<b>III .6. Triglycérides plasmatique</b> .....	39
<b>III .7. Albumine</b> .....	39
<b>III .8. Phosphatase alcaline</b> .....	39
<b>III .9. Gamma glutamyl Transpeptidase</b> .....	39
<b>III .10. Alanine amino transférase</b> .....	40
<b>III .11. Bilirubine</b> .....	40
<b>III .12. Calcium</b> .....	40
<b>III .13. Sodium</b> .....	40
<b>III .14. Potassium</b> .....	40
<b>III .15. Le magnésium</b> .....	41
<b>IV. Paramètres hématologiques</b> .....	41
<b>V. Test cytogénétiques</b> .....	41
<b>Partie III</b> .....	42
<b>Résultats &amp; nterprétation</b> .....	42
<b>I. Description de la population étudiée</b> .....	43
<b>I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée</b> .....	43
<b>I .2. Répartition selon l'âge</b> .....	43
<b>I .3. Selon le sexe</b> .....	43
<b>I .5. Répartition selon le type de traitement</b> .....	43
<b>I .6. Répartition selon le motif de consultation</b> .....	43
<b>I .7. Répartition selon la phase</b> .....	43
<b>II Conditions socioéconomiques de la population étudiée</b> .....	45
<b>II. 1. Situation matrimoniale</b> .....	45
<b>II.3. Revenu mensuel</b> .....	46
<b>II. 4. Profession</b> .....	46
<b>III. Antécédents médicaux et Facteurs de risques</b> .....	47
<b>IV. Fréquence alimentaire</b> .....	50

IV .1.Viandes.....	50
IV .2.Oeufs, produits laitiers.....	50
IV .3.Céréales et dérivés.....	50
IV .4.Produits sucrés, matières grasses et boissons sucrés.....	50
IV .5.Fruits et légumes .....	50
IV .6.Poissons .....	50
V. Détermination des altérations métaboliques .....	51
V .1.Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les témoins et cas de LMC.....	51
V .1.1.Globules rouges, hémoglobine et hématocrite.....	51
V .1.2.Leucocytes .....	51
V .1.3..VGM, CCMH et TCMH .....	51
V .1.4.Plaquettes, .....	52
V .2.Paramètres biochimiques sériques chez les témoins et les cas de LMC.....	53
V .2.1.Paramètres rénaux.....	53
V .3.Paramètres lipidiques et glycémie .....	54
V .4.Paramètres hépatiques .....	54
V .5.Ionogramme .....	56
Discussion .....	58
Conclusion .....	65
Références bibliographiques.....	68
Annexes.....	77

## RESUME

La leucémie myéloïde chronique (LMC) est l'un des syndromes myéloprolifératifs qui touche principalement la lignée granulocytaire, peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux altérations biochimiques lors d'une LMC hors les désordres hématologiques qui sont connues. Notre travail consiste en l'exploration de ces différentes altérations, des facteurs de risque et l'impact nutritionnel. La présente étude porte sur 14 cas et 42 témoins au niveau du centre anti cancer de Chetouane. Les résultats obtenus illustrent un état d'altération de plusieurs fonctions biologiques, une insuffisance médullaire, dysfonctionnement rénal et un désordre électrolytique dû au syndrome de lyse tumorale. Par ailleurs, des manifestations indésirables dues au traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase ITK sont à l'origine d'une atteinte hépatique. D'autre part, des polluants environnementaux rapportés par l'alimentation (engrais, pesticides) voire, des facteurs aggravant l'installation de l'anomalie ; des radiations ionisantes et des médicaments de type immunosuppresseurs soupçonné d'avoir être des facteurs déclenchants de la pathologie. Une fréquence alimentaire pauvre en nutriments protecteurs de l'organisme et à effets antioxydants s'avèrent favorables au maintien d'un stress oxydatif et prolongeant l'installation du cancer.

**Mots clé :** altérations biochimiques, leucémie myéloïde chronique, facteurs de risque, fréquence alimentaire, nutrition préventive.

# ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is one of the myeloproliferative syndromes that mainly affects the granulocyte lineage; few studies have specifically looked at the biochemical alterations during CML apart from the hematological disorders, which known. Our work consists of exploring these different alterations, risk factors and nutritional impact. The present study concerns 14 cases and 42 controls at the anti-cancer center of Chetouane. The results obtained illustrate a state of impairment of several biological functions, bone marrow failure, renal dysfunction and electrolyte disorder due to tumor lysis syndrome. In addition, adverse events due to treatment with TKI are the cause of liver damage. On the other hand, environmental pollutants reported through food (fertilizers, pesticides) are factors aggravating the installation of the anomaly; ionizing radiation and immunosuppressive-type drugs suspected of being triggers of the pathology. A food frequency low in protective nutrients for the body and with antioxidant, effects are satisfactory to the upkeep of oxidative stress and persisting the onset of cancer.

**Key words:** biochemical alterations, chronic myeloid leukemia, risk factors, food frequency, preventive nutrition.

## ملخص

يُعد سرطان الدم النخاعي المزمن أحد متلازمات التكاثر النقوي التي تؤثر بشكل أساسي على سلالة الخلايا المحببة، عدد قليل من الدراسات التي تطرقت على وجه التحديد للتغيرات الكيميائية الحيوية خلال سرطان الدم النخاعي المزمن بصرف النظر عن الاضطرابات الدموية المعروفة. يتكون عملنا من استكشاف هذه الاضطرابات المختلفة وعوامل الخطر والأثر الغذائي. تتعلق الدراسة الحالية بـ 14 حالة و42 مجموعة مراقبة في مركز مكافحة السرطان في شتوان. توضح النتائج التي تم الحصول عليها حالة ضعف في العديد من الوظائف البيولوجية وفشل نخاع العظم والخلل الكلوي والاضطرابات الالكتروليونية بسبب متلازمة تحلل الورم. بالإضافة إلى ذلك، فإن الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج بـ TKI هي سبب تلف الكبد. من ناحية أخرى، الملوثات البيئية الاتية من خلال الغذاء (الأسمدة والمبيدات الحشرية) تعد من العوامل التي تؤدي إلى تفاقم المرض؛ الإشعاع المؤين والأدوية المثبطة للمناعة التي يشتبه في أنها من مسببات بروز هذا النوع من الأمراض. إن تواتر التغذية الذي يفتقر للعناصر الغذائية الوقائية للجسم ذات تأثيرات مضادة للأكسدة مواتٍ للحفاظ على الإجهاد التأكسدي وتمديد استواء السرطان.

**الكلمات المفتاحية:** للتغيرات الكيميائية الحيوية، سرطان الدم النخاعي المزمن، عوامل الخطر، تواتر التغذية، التغذية الوقائية.



# **Introduction**

Les syndromes myéloprolifératifs (SMP) sont des pathologies clonales myéloïdes ayant pour trait commun un excès de cellules immatures myéloïdes, qui peut être à l'origine de complications hématologiques (**Debureau et Guerra, 2019**), la leucémie myéloïde chronique (LMC) est une hémopathie maligne (HM) rare appartenant aux syndromes myéloprolifératives dans la classification de l'OMS, évoluant en l'absence de traitement, d'une phase chronique peu symptomatique à une phase aiguë plus agressive. Malgré son incidence réduite, elle est devenue un modèle privilégié d'étude des mécanismes oncogéniques et des thérapies ciblées (**Chomel et al., 2014**), Elle représente 15% des leucémies et caractérisée par la division incontrôlée et non régulée des myélocytes immatures, ou en voie de maturité (**Spechbach, 2016**). Cette prolifération concerne essentiellement : la lignée granulocytaire, prédomine dans la moelle osseuse, avec une métaplasie myéloïde de la rate et du foie. la LMC été la première maladie associée à une anomalie chromosomique, Le chromosome de Philadelphie (Ch Ph 1) résulte d'une translocation t (9 ; 22), qui conduit à la formation d'un gène de fusion BCR-ABL (**Nachi, 2017**), Le gène chimérique BCR-ABL ainsi formé est transcrit en une protéine dotée d'une forte activité tyrosine kinase dérégulée, responsable de la prolifération et de l'accumulation des cellules granuleuses (**Zerouali, 2019**).

Ce réarrangement causé par plusieurs facteurs environnementaux, parmi ces derniers l'exposition à des radiations ionisantes, Cette hypothèse suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima (**Leguay et Mahon, 2005**).les conséquences d'une LMC sont pareilles de celles de toutes les hémopathies, lors des hémopathies malignes (HM) Les désordres métaboliques et endocriniens (DME) sont fréquemment observés, principalement en rapport avec l'augmentation de la prolifération cellulaire néoplasique (**Zoulati et al., 2016**), Ces altérations touchent des organes nobles tels que le rein et le foie, Les atteintes rénales sont également fréquentes au cours des HM, elles compliquent la prise en charge des patients et grèvent souvent le pronostic (**Jourde-Chichea et al., 2010**), L'hépatotoxicité est aussi une complication rare mais potentiellement grave (**Rea, 2015**).

En vue de mettre en évidence et de mieux comprendre les altérations biochimiques lors d'une LMC, l'influence du traitement ITK sur les fonctions biologiques, une étude rétrospective a été menée auprès de la population de la wilaya de Tlemcen afin de :

- Dresser un état des lieux du sujet en passant en revue son état actuel dans une première partie
- D'explorer les altérations biochimiques chez une population atteinte d'une leucémie myéloïde chronique et d'étudier l'Impact nutritionnel et mode le de vie sur l'évolution de la maladie à l'issue d'interprétations et discussion de résultats aux moyens de matériels et méthodes appropriés dans une deuxième partie
- Mettre en évidence les vertus d'une nutrition préventive, voire curative dans une troisième partie.

# **I. partie : Etat actuel du sujet**

## ***Chapitre I : leucémie myéloïde chronique***

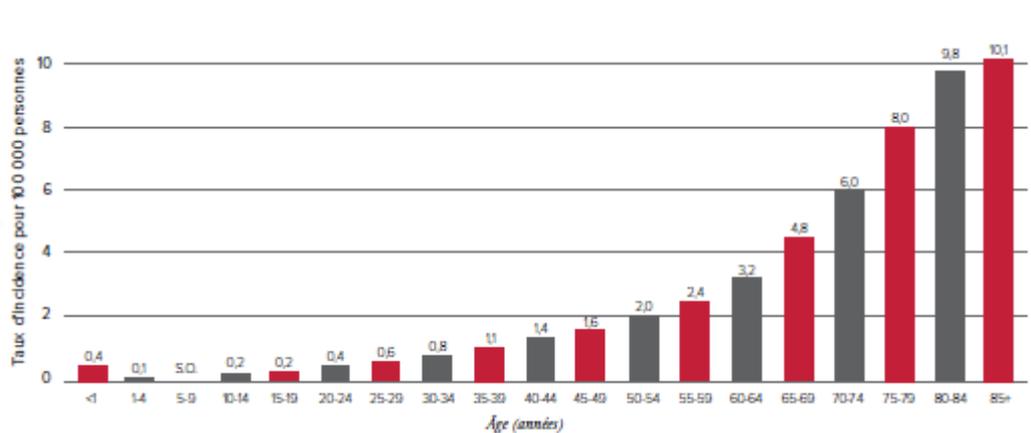
### **I.1.Historique**

La LMC fut caractérisée en 1845 par Bennett chez deux patients une rate énorme avec un sang épais et d'aspect laiteux du a un excès des leucocytes, il proposa alors le nom de leucocytémie (**Nachi, 2017**).

En 1960, Peter Nowell et David Hungerford identifièrent une anomalie chromosomique non Constitutionnelle chez plusieurs patients atteints de LMC (le chromosome Philadelphie ou Ph1), les recherches concernant la LMC se sont enchainées à un rythme effréné. L'oncogène BCR-ABL a été caractérisé, ainsi que les voies de signalisation qu'il perturbe, entraînant l'activation de la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose et de l'adhésion cellulaire, et une instabilité génétique (**Leguay et Mahon, 2005**).

### **I.2.Epidémiologie**

L'incidence annuelle de la LMC est d'environ 1,6 cas pour 100.000 dans le monde (**Zerouali, 2019**), Bien que pouvant affecter n'importe quelle tranche d'âge, l'âge médian lors du diagnostic est d'environ 55 ans (**An et al., 2010**), Des cas pédiatriques existent : 10 % des nouveaux diagnostics de LMC sont Portés chez des patients de moins de 20 ans (**Ledoux et Natarajan, 2013**) Environ 397 nouveaux cas de LMC ont été diagnostiqués au Canada en 2004 (statistiques Les plus récentes) La plupart des cas de LMC surviennent chez les adultes, mais les enfants Peuvent aussi développer cette maladie ( figure 1). L'évolution de la maladie chez les enfants est semblable à celle chez les adultes. Par contre, le résultat du traitement par greffe de cellules souches est meilleur chez les jeunes patients. Il existe une légère prédominance masculine avec un ratio homme-femme de 1,5 à 2,1 (**Treuil, 2008**), Une incidence plus élevée est remarquée chez les patients exposés aux Rayonnements ionisants (**Hanlon et Copland, 2017**). En France le nombre de nouveaux cas des LMC diagnostiqués en 2012 était évalué à 807, 476 chez l'homme et 331 chez la femme et en Grande Bretagne le taux d'incidence standardisé Sur la population mondiale est de 0,69/100 000 h/an ; 0,87 chez l'homme et 0,52 chez la femme (**Maynadié, 2017**), à l'échelle mondial varie en fonction des pays, la plus basse incidence est de 0.7 retrouvées en suède et en chine, et la plus haute est de 1.7 retrouvées en suisse et Etats units (**Leguay et Mahon, 2005**). L'incidence de la LMC en Algérie en 2009 est de 155 cas, avec un taux d'incidence Annuel en progression puisqu'il passe de 0,19/100.000 habitants en 1994 à 0,4/100.000 Habitants en 2004 à 0,44/100.000 habitants en 2009 (**Djouadi-Lahlou, 2009**).



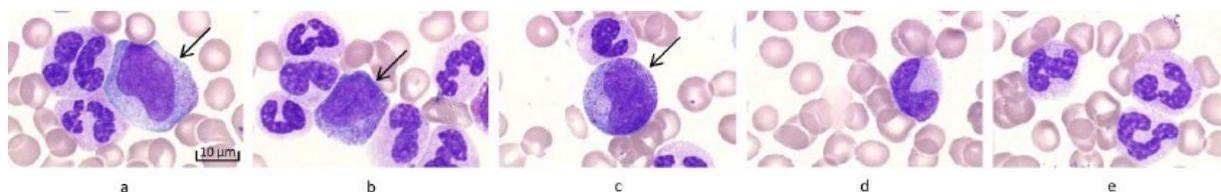
**Figure 1 : Leucémie myéloïde chronique : incidence selon l'âge Taux 2009-2013 (Société de leucémie et lymphome canada, 2018).**

### I.3. Rappel sur l'hématopoïèse

#### I.3.1.définition de l'hématopoïèse

L'hématopoïèse est la formation des cellules effectrices du sang périphérique et de la moelle osseuse. Dans la moelle osseuse, approximativement  $1 \times 10^{12}$  cellules sont formées quotidiennement. On distingue :

- la myélopoïèse : formation des cellules effectrices myéloïdes (polynucléaires, Monocytes, macrophages)
- La lymphopoïèse : formation des cellules effectrices lymphocytaires (Lymphocytes T, lymphocytes B)
- L'érythropoïèse : formation des hématies
- La thrombopoïèse : formation des plaquettes
- La granulopoïèse: Formation des polynucléaires (éosinophiles, basophiles, neutrophiles) (Zerouali, 2019)(figure 2 ).



**Figure 2 : maturation de la lignée granuleuse. (Francia et al., 2013)**

Myéloblaste(a) -Promyélocyte(b) -Myélocyte(c) -Métamyélocyte(d) -Polynucléaires neutrophiles(e).

### **I.3.2. Localisation de l'hématopoïèse**

#### **a) Embryogenèse**

Hématopoïèse dans le foie→la rate→la moelle osseuse.

#### **b) Age adulte**

La moelle osseuse. En cas d'insuffisance médullaire, le foie et la rate peuvent prendre en charge la fonction hématopoïétique (hématopoïèse extra médullaire) (**Zerouali, 2019**).

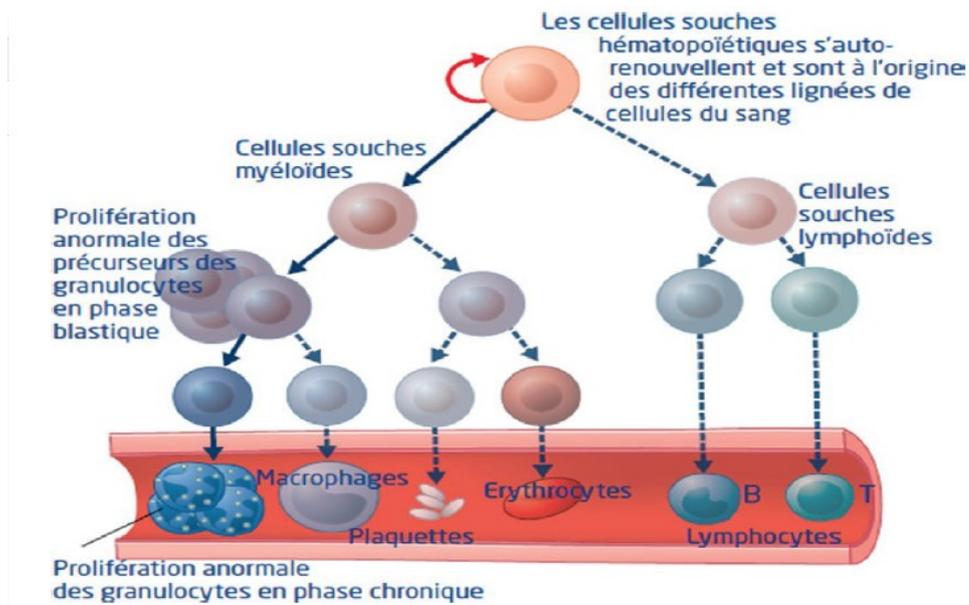
Un petit groupe de cellules, appelées cellules souches, se développe en toutes les cellules sanguines dans la moelle osseuse par un processus appelé différenciation. Lorsque les cellules matures et fonctionnelles se sont développées, elles quittent la moelle osseuse et pénètrent dans la circulation sanguine (**Walter, 2005**). L'établissement et le maintien du tissu sanguin reposent sur des cellules souches hématopoïétiques (CSH) auto-renouvelables qui résident normalement en petit nombre dans la niche de la moelle osseuse des mammifères adultes. Parce que les cellules sanguines matures sont principalement de courte durée, les cellules souches sont nécessaires tout au long de la vie pour reconstituer des progénitures et des précurseurs engagés dans les différentes lignées hématopoïétiques (**Orkin et Zon, 2008**).

Les propriétés d'une population de CSH sont :

- \* Le caractère pluripotent, c'est-à-dire la capacité de se différencier vers l'ensemble des lignées hématopoïétiques myéloïdes et lymphoïdes.
- \* La capacité d'auto-renouvellement, permettant à partir d'un stock limité de cellules d'assurer l'hématopoïèse d'un individu pendant toute sa vie.
- \* La possibilité de transplantation, c'est-à-dire la propriété de reconstituer à long terme l'ensemble du système hématopoïétique d'un individu greffé (**Guyotat, 2003**).

### **I.4. Leucémogenèse**

La LMC est une prolifération clonale acquise maligne qui apparaît dans une cellule progénitrice pluripotente de sorte que l'on retrouve le chromosome Ph1 dans toutes les cellules myéloïdes des lignées granulocytaire, érythrocytaire, mégacaryocytaire, monocytaire et dans les lymphocytes B (**Zerouali, 2019**)(figure 3).



**Figure 3 : Impact de la LMC sur la lignée granuleuse (Gilles Aulagne) (Zerouali, 2019).**

### **I.5. Signes et symptômes**

Le mode lent de développement de la maladie fait qu'elle s'installe de façon insidieuse, le plus souvent le diagnostic est porté de manière inopinée à l'occasion d'une numération formule sanguine NFS de routine. la maladie peut aussi se révéler par son symptôme cardinal : la splénomégalie SPMG retrouvée dans plus de 50% des cas de LMC (Nachi, 2017). Environ 40% des cas sur un bilan systématique retrouvant une hyperleucocytose ou motivé par la présence de symptômes non spécifiques (asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, fébricule). Parfois, la présentation initiale est atypique avec une thrombocytose marquée sans leucocytose qui peut mimer une thrombocytémie essentielle ou un autre syndrome myéloprolifératif. 80% des patients sont diagnostiqués au stade chronique, il existe dans 5% des cas des phases accélérées ou blastiques. Plus rarement, la LMC peut être révélée par une complication inaugurale comme une crise de goutte, une thrombose veineuse profonde, un priapisme ou un syndrome hémorragique (Loiseau, 2018).

De nombreux signes et symptômes de la LMC surviennent en raison du remplacement des globules rouges, des plaquettes et des globules blancs normaux de la moelle osseuse par des cellules LMC. L'anémie se caractérise par une faible quantité de globules rouges, qui peut causer un état de faiblesse, de la fatigue et de l'essoufflement. Un manque de globules blancs normaux peut augmenter le risque d'infection chez les patients atteints de LMC, tandis qu'un manque de plaquettes peut être à l'origine d'ecchymoses ou de saignements excessifs (Société de leucémie et lymphome canada, 2018).

## **I .6.Diagnostic**

### **I .6.1.Diagnostic clinique**

Une leucémie myéloïde chronique peut être suspectée chez des patients en raison de symptômes ou de résultats anormaux à la suite d'une prise de sang, parfois réalisée en l'absence de Symptômes (patients asymptomatiques). Les symptômes et les manifestations cliniques peuvent inclure les :

#### **1. Une splénomégalie**

Il s'agit d'une augmentation du volume de la rate.

#### **2. La fatigue**

La fatigue est un symptôme courant s'expliquant par une anémie.

#### **3. Des saignements**

Petites taches rouges qui apparaissent sur la peau, généralement au niveau des tibias et des chevilles (**Fonds anticancer, 2013**).

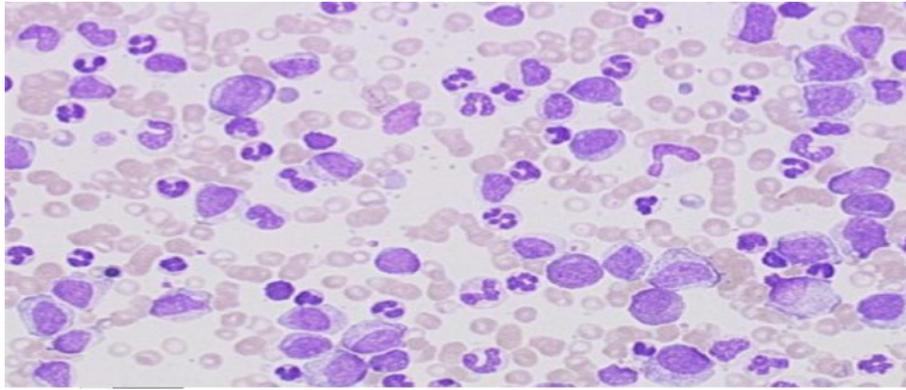
### **I .6.2 Diagnostic biologique**

Les médecins utilisent une variété de tests permettant d'analyser le sang et les cellules de la moelle osseuse. Un anatomopathologiste, c'est-à-dire un médecin spécialisé dans l'identification des maladies par l'étude des cellules au microscope, examine les cellules sanguines et les cellules de la moelle osseuse. Les échantillons doivent également être examinés par un hémato-pathologiste, un spécialiste des maladies du sang et de la moelle osseuse (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**).

#### **I .6.2.1.Hémogramme et frottis sanguin**

Cet examen sert à mesurer le nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes dans un échantillon de sang. Il permet également de mesurer la quantité d'hémoglobine dans les globules rouges et le pourcentage de globules rouges dans l'échantillon. L'hémogramme doit comprendre une numération différentielle, dont l'objectif est de dénombrer les différents types de globules blancs présents dans l'échantillon (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**). Dans cette maladie, la concentration d'hémoglobine est réduite et la numération des globules blancs est accrue, souvent à un taux très élevé (**Walter, 2005**).

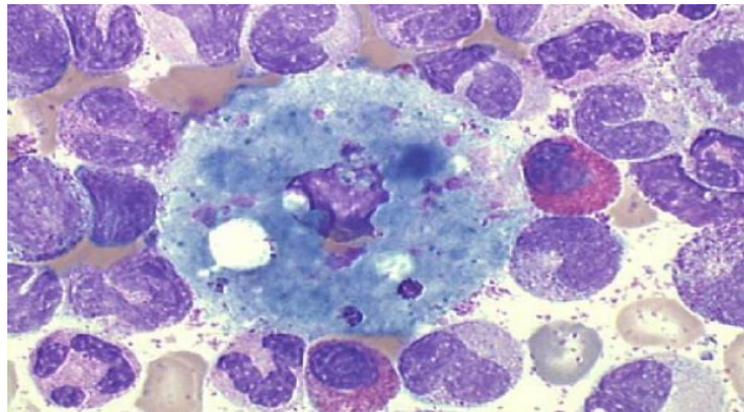
Le diagnostic de LMC est suspecté sur l'hémogramme et le frottis sanguin (figure 4). On retrouve une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles qui s'accompagne d'une myélémie équilibrée. Une éosinophilie et une basophilie sont fréquentes et évocatrices dans le contexte. Le compte plaquettaire est habituellement normal ; une thrombopénie doit faire suggérer un diagnostic alternatif ou la présence d'une phase accélérée ou blastique (**Loiseau, 2018**).



**Figure 4** : Frottis sanguin : LMC en phase chronique : Hyperleucocytose (100 Giga/l) : polynucléose neutrophile et myélémie (**Benabdellah et Meghni, 2018**).

#### **I .6.2.2. Myélogramme Un prélèvement de moelle osseuse**

Réalisé sous anesthésie locale, cet examen consiste à insérer une aiguille creuse dans un os. Il s'agit généralement du sternum (os plat situé au milieu de la poitrine) ou de la partie saillante de la hanche. Une petite quantité de moelle est alors aspirée, ce qui permet ensuite de réaliser un caryotype, c'est-à-dire une étude des chromosomes, et de rechercher le chromosome Philadelphie. Le prélèvement permet également de quantifier les globules blancs anormaux présents dans la moelle osseuse (figure 5)(**Société française d'Hématologie, 2009**).



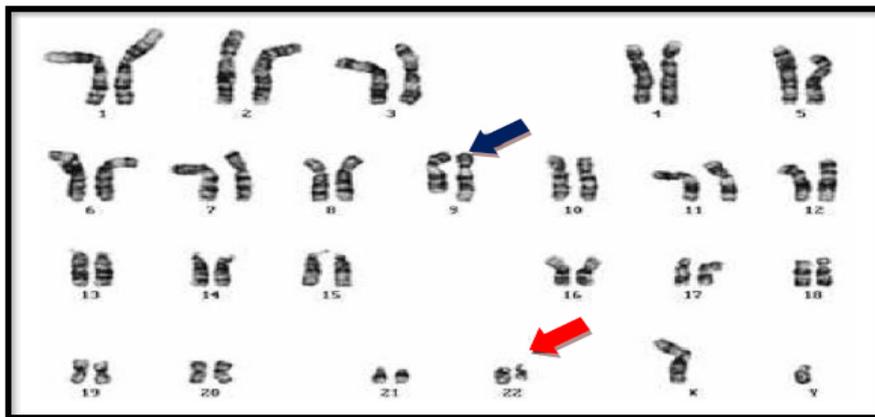
**Figure 5** : Myélogramme d'un patient atteint de LMC en phase chronique : Histiocyte bleu de mer (**Benabdellah et Meghni, 2018**).

#### **I .6.3. Analyses cytogénétiques**

La cytogénétique est l'étude des chromosomes et des anomalies chromosomiques. Des échantillons provenant de la moelle osseuse sont examinés au microscope pour déceler des altérations ou des anomalies chromosomiques, comme le chromosome Philadelphie (Ph) (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**). La recherche de la translocation  $t(9; 22)$  et du transcrit de fusion *BCR-ABL1* est une étape essentielle du diagnostic (**Loiseau, 2018**).

### I.6.3.1 Cytogénétique conventionnelle

**Le caryotype :** Les cellules de la moelle osseuse chez d'environ 95 % des personnes atteintes de LMC contiennent un chromosome Ph qu'il est possible de déceler par analyse cytogénétique. (Société de leucémie et lymphome canada, 2018). Cet examen réalisé sur au moins 20 métaphases, est essentiel car il permet non seulement de confirmer le diagnostic en montrant dans 90% des cas mais aussi, à la translocation classique réciproque t (9 ; 22) (figure 6) (Teffei et Vardiman, 2008).



**Figure 6 :** caryotype médullaire (Nachi, 2017).

Fleche rouge : chromosome 22 raccourcis correspondant à chromosome Philadelphie. Fleche bleu : chromosome 9 plus long.

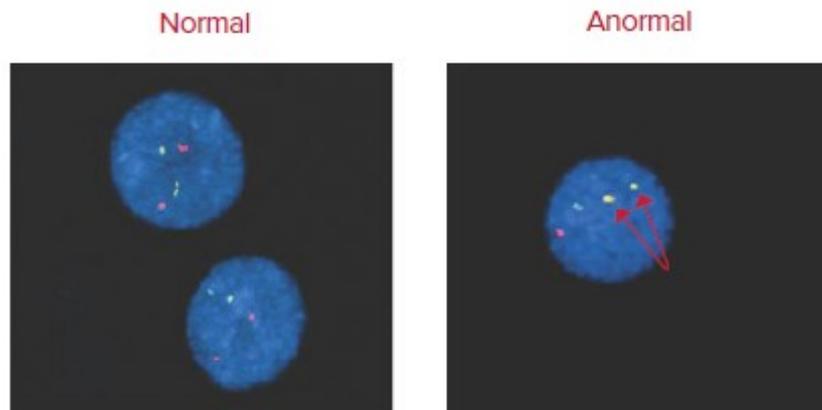
En cas de Ph1 masqué, la cytogénétique conventionnelle ne suffit pas et la fluorescence par hybridation *in situ* (FISH) est nécessaire (Loiseau, 2018). Ce réarrangement chromosomique n'est pas visible dans environ 5% des cas LMC atypique (a-LMC) (LMC PH1 négatif) dans ce cas il faut savoir avoir recours à d'autres techniques de type Fish ou RT-PCR (Goldman, 2009).

### I.6.3.2 La cytogénétique moléculaire

#### FISH

FISH est un examen ciblé qui ne visualise pas tout le génome ; elle met en évidence le signal de fusion BCR-Abl sur les noyaux (FISH interphasique) et sur les mitoses (FISH métaphasique) en particulier en cas de Ph1 négatif (Ph1 masqué). Cette technique, nécessite l'utilisation des agents liant l'ADN qui sont spécifiques aux fragments d'ADN en cause, soit les gènes ABL et BCR dans le cas de la LMC. Les sondes de BCR et d'ABL peuvent être marquées au moyen de substances chimiques qui émettent de la lumière de couleurs différentes, Ces couleurs peuvent être détectées sur le chromosome portant le gène, normalement le chromosome 9 pour ABL et le chromosome 22 pour BCR. Cela permet de visualiser le fragment transloqué du chromosome 9 à sa position anormale sur le chromosome 22 (figure 7) (Walter, 2005). FISH permet de détecter la partie du

chromosome 9 qui s'est déplacée sur le chromosome 22 dans les cellules LMC. La FISH n'est pas recommandée de manière systématique pour diagnostiquer la LMC ou pour évaluer sa réponse cytogénétique au traitement, mais cet examen reste indispensable dans le cas de la LMC *Ph-négative*, ou le caryotype conventionnel ne permet pas de mettre en évidence le chromosome Ph (Bories et al., 2003).



**Figure 7 :** Identification du gène *BCR-ABL* par la méthode FISH (Société de leucémie et lymphome canada, 2018).

#### **I .6.4. Les examens de biologie moléculaire**

Les examens sanguins de biologie moléculaire sont des tests qui visent à détecter le gène *BCR-ABL*, à mesurer la quantité de cellules qui le porte (ce que l'on appelle la « charge *BCR-ABL* »), et à ainsi quantifier le nombre de cellules leucémiques (Société française d'Hématologie, 2009).

##### **I .6.4.1. Réaction de polymérisation en chaîne quantitative (PCR quantitative)**

La PCR permet d'amplifier de petites quantités de fragments spécifiques d'ARN ou d'ADN afin de faciliter leur détection. Il peut détecter également de très petites quantités de gène *BCR-ABL* (même lorsque le chromosome Ph n'est pas décelable dans les cellules sanguines ou de la moelle osseuse par analyse cytogénétique) (Société de leucémie et lymphome canada, 2018), il Permet aussi de détecter une cellule positive pour *BCR-ABL* parmi quelque 500 000 cellules normales (Walter, 2005).

##### **I.6.4.1.1. La reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR)**

Met en évidence le transcrite de fusion *Bcr-Abl* dans les cellules médullaires ou, plus facilement, à partir d'un prélèvement sanguin sur un simple tube à numération de type éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). La *RT-PCR* est un examen qualitatif, permet de mettre en évidence l'ARN de fusion *Bcr-Abl* avec une extrême sensibilité. Cette technique montre que plus de 50 % des patients pour lesquels la cytogénétique était négative sont en fait *bcr/abl+* (Lacroix et al).

#### **I.6.4.1.2. La RQ-PCR (La Real-Time Quantitative)**

La RQ-PCR basée sur la détection de la fluorescence générée par amplification : la fluorescence est proportionnelle à la quantité du transcrit présent dans l'échantillon à analyser (**Virginie et Lejeune, 2002**). La sensibilité de la RQ-PCR est élevée avec la capacité de détecter une cellule leucémique au sein de 10<sup>5</sup> à 10<sup>6</sup> cellules non leucémiques. Cette sensibilité permet de suivre la maladie résiduelle (MRD) qui est définie comme l'étude quantitative de la maladie à un stade infraclinique (**Nachi et al., 2019**). Cet examen est réalisé à partir des cellules médullaires ou sanguines, ainsi, pour l'appréciation de la réponse moléculaire lors du traitement (**Nachi., 2017**).

### **I.7. Description de la LMC**

Les médecins attribuent un « stade » à la plupart des cancers en fonction de la taille de la tumeur et de la propagation ou non du cancer aux nœuds lymphoïdes ou à d'autres parties de l'organisme. Des tests diagnostiques sont utilisés pour déterminer la phase de la LMC d'un patient. Celle-ci repose principalement sur le nombre de globules blancs immatures (blastes) dans le sang et la moelle osseuse (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**).

#### **I.7.1 Phase chronique**

La plupart des patients atteints de LMC reçoivent un diagnostic lorsqu'ils sont dans la phase chronique de la maladie (**Walter, 2005**). Cette première phase est d'installation progressive ; elle dure en moyenne 4 à 5 ans. Les signes cliniques sont souvent insidieux et de nombreux patients sont asymptomatiques au moment du diagnostic, suspecté devant un hémogramme réalisé à titre systématique (40 % des cas). Cependant, trois grands syndromes peuvent se rencontrer :

- une altération de l'état général, liée à l'hypermétabolisme, associant asthénie, amaigrissement et plus rarement une fièvre et des sueurs ;
- un syndrome tumoral, largement caractérisé par une splénomégalie (50 %), parfois responsable d'une symptomatologie digestive ;
- des signes de leucostase, avec en particulier un priapisme, sont aujourd'hui assez exceptionnels (**Leguay et Mahon, 2005**). Elle est favorable et la maladie se contrôle par la thérapie. L'hémogramme se normalise en 1 à 3 mois et la splénomégalie disparaît. Le chromosome Ph1 disparaît du sang mais subsiste dans la moelle osseuse (**Treuil, 2008**). Répondent habituellement bien au traitement standard (leurs symptômes disparaissent), Si elle n'est pas traitée, la LMC en phase chronique finit par évoluer vers une LMC en phase accélérée (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**).

### **I .7.2 Phase accélérée**

Elle correspond à la transition entre la phase chronique et la phase blastique. Sa durée est de 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut cependant être quasi inexistante, la phase blastique étant alors « explosive » (environ 20 % des cas) (**Leguay et Mahon, 2005**).

### **I .7.3 Phase blastique**

Pendant la phase de crise blastique, le nombre de cellules blastiques dans la moelle osseuse et le sang augmente à un taux observé dans la leucémie aiguë (Walter., 2005). La phase blastique se manifeste et se comporte de la même façon que la forme aiguë de la leucémie myéloïde (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**). Elle survient avec un délai médian de 4 ans et se définit par la présence de plus de 20 % de blastes médullaires ou plus de 30 % de blastes et promyélocytes sanguins ou médullaires (**Leguay et Mahon, 2005**). Elle s'accompagne en général d'une augmentation de la blastose sanguine et médullaire et d'une majoration des signes cliniques d'accélération (altération de l'état général, splénomégalie, anémie, thrombopénie, fibrose médullaire) et parfois d'une symptomatologie propre : fièvre, hépatomégalie, adénopathies et douleurs osseuses (**Dine et al., 2013**).

## **I .8. Les différentes formes de la LMC**

### **I .8.1.LMC a polynucléaire neutrophiles (LMC-PN)**

Il s'agit d'une entité ayant un réarrangement moléculaire différent de type e19a2 (exon 19 de BCR zone  $\mu$ -BCR pour micro break point cluster region uni à l'exon 2 de ABL).conduisant à la traduction d'une onco-protéine, la protéine P230 BCR-ABL, ayant un poids moléculaire plus important que la LMC habituelle (230KDa au lieu de 210 KDa), à ce jour, environ 50 cas de LMC avec un transcrit e19a2 ont été rapportés (**Gendron et al., 2014**).

### **I .8.2. LMC atypique (a-LMC)**

Il s'agit d'un sous type totalement distinct, classe en SMP/SMD selon la nouvelle classification de l'OMS, le patient présente un tableau clinique et cytologique évocateur d'une LMC mais l'analyse cytogénétique et moléculaire ne retrouvent pas CH-PH1 et le transcrit BCR-ABL (**Nachi, 2017**).

### **I .8.3. LMC à prédominance thrombocytaire**

Elle est exceptionnelle et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec la TE thrombocythémie essentielle ( **Breccia et al., 2008**).

## **I .9. Facteurs étiologiques**

La cause de la LMC comme celle des autres leucémies n'est pas connue. Sa fréquence est corrélée à certaines expositions environnementales. Dans la grande majorité des cas, aucune

étiologie n'est retrouvée (**Leguay et Mahon, 2005**). Si le rôle crucial de l'oncogène *BCR-ABL1* dans le déclenchement de la LMC est clairement établi, on ne sait que peu de chose sur les mécanismes conduisant à la formation de la translocation t (9 ; 22) (**Chomela, 2017**).

### **I .9.1 Exposition professionnelle**

Les leucémies myéloïdes (LM) sont associées à plusieurs facteurs de risque professionnels, Les solvants étaient le plus souvent estimés avoir un lien au moins moyen avec ces cancers et en particulier le Benzène et le formaldéhyde, Les secteurs d'activité mentionnés le plus souvent la réparation automobile et la fabrication de produits en plastique et caoutchouc (**Nisse et al., 2018** ). L'exposition professionnelle la plus représentée est l'utilisation globale de produits chimiques (sans précision, sous forme de pigments, solvants, lubrifiants). Le secteur de la construction est également très représenté, de même que les activités d'exploitation des mines, production de métaux, la transformation du charbon, Le métier de peintre et l'activité de soudure sont Considérés comme des cancérigènes (**Camille et al., 2018** ).

### **I .9.2 Les radiations ionisantes**

Il a été démontré que des facteurs environnementaux, comme l'exposition aux radiations ionisantes augmentaient le risque de LMC (**Chomela, 2017**). Cette hypothèse, suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima (**Leguay et Mahon., 2005**), Ainsi que les techniciens en radiologie (**Fonds anticancer, 2013**).

### **I .9.3 Âge**

Le risque de contracter la LMC augmente avec l'âge (**Leguay et Mahon, 2005**).

### **I .9.4 Sexe**

Cette maladie est légèrement plus fréquente chez les hommes que chez les femmes, mais on ne sait pas pourquoi (**American cancer Society, 2016**).

### **I .9.5 Héritéité**

Les facteurs environnementaux et génétiques pouvant favoriser la translocation t (9 ; 22) (**Chomela, 2017**).

### **I .9.6 Les immunosuppresseurs**

Le traitement par immunosuppresseurs expose également au risque de LMC. Ce risque est estimé être 10 à 15 fois celui de la population non traitée, avec un risque accru si : âge avancé, sexe masculin et durant les 15 premières années après le traitement (**Najab, 1981**).

### **I .9.7 Les radiations médicales**

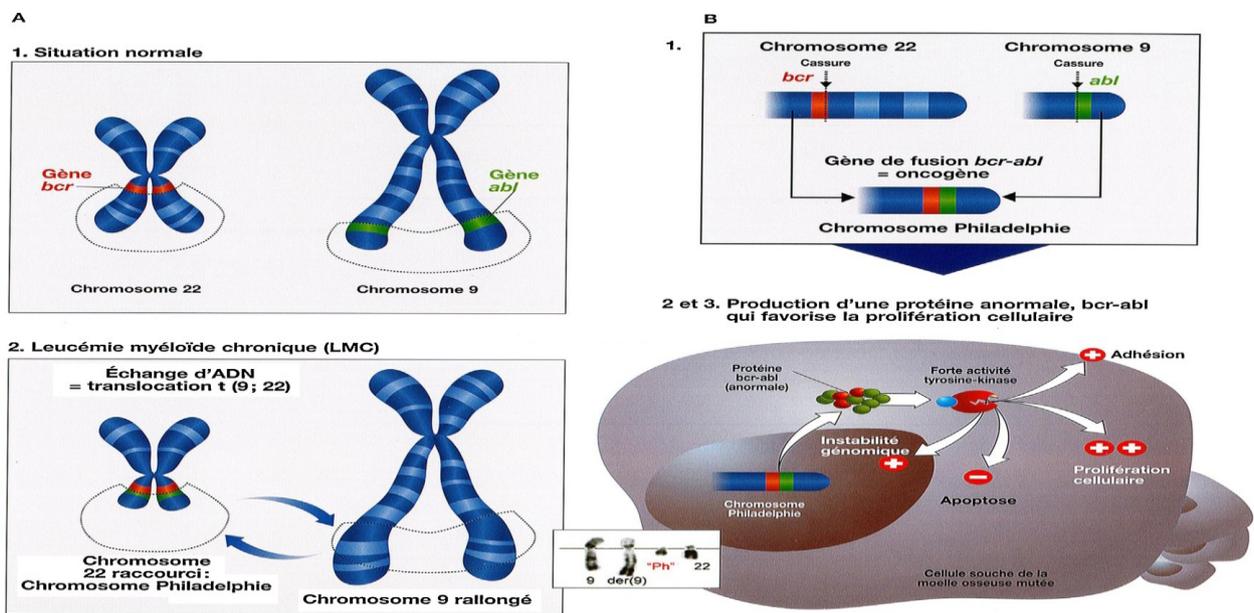
Malgré les mesures de protections modernes le risque de développer une LMC reste Multiplié par deux chez les radiologues et les physiciens par rapport à la population générale. Chez les

malades, les radiographies répétées à des fins diagnostiques ne semblent pas augmenter le risque leucémogène si la dose totale n'excède pas 3 Gy et se trouve très étalée dans le temps (**Teillet-Thiebaud, 1986**).

## Chapitre II : physiopathologie de la LMC

### II .1. La Physiopathologie

La LMC est un cancer des cellules souches hématopoïétiques. Se manifeste par une production myéloïde excessive de la moelle osseuse et va concerner essentiellement la lignée granulocytaire. Il s'agit d'une translocation acquise réciproque entre le chromosome 9 et le chromosome 22. La formulation de cette translocation est la suivante :  $t(9; 22)(q34; q31)$  (Dine et al., 2013). Cette restructuration entraîne la fusion de deux gènes au niveau du point de cassure sur le chromosome dérivé 22 (ou chromosome Philadelphie, Ph<sup>+</sup>) : *BCR* (localisé sur le chromosome 22) et le proto-oncogène *ABL1* (Abelson, localisé sur le chromosome 9). Cet oncogène hybride, *BCR-ABL1*, code pour une protéine chimérique à activité tyrosine-kinase constitutionnellement active, responsable de cette prolifération cellulaire clonale (Gendron et al., 2014). Les conséquences vont être multiples au niveau hématologique : augmentation de la prolifération cellulaire, altérations des propriétés d'adhésion cellulaire, inhibition de l'apoptose, dégradation des protéines de régulation, altération de la réparation de l'ADN. La protéine BCR/ABL est dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase. Le domaine SH1 porteur de cette activité est dépendant de l'énergie fournie par l'ATP. Le contrôle de la phosphorylation est crucial pour l'homéostasie cellulaire. L'activité tyrosine kinase anormale va entraîner des conséquences désastreuses (Benabdellah et Meghni, 2018) (Figure 8).



**Figure 8 :** Pathogenèse de la leucémie myéloïde chronique : la LMC : un échange d'ADN entre deux chromosomes dans les cellules souches de la moelle osseuse ; b : apparition du gène de fusion anormal (Dine et al., 2013).

## II .1.2 Le gène ABL et sa protéine

L'oncogène Abelson (*c-ABL*) est localisé sur le chromosome 9 en position 9q34 (Klein et al., 1982) (Benabdellah et Meghni, 2018). Le gène ABL s'étend sur 230Kb et comporte 11 exons avec un site alternatif d'initiation de la transcription entre l'exon 1a et 1b (Nachi, 2017) (figure 9).



Figure 9 : structure du gène ABL (Nachi, 2017).

Deux variétés de protéines d'environ 145 kDa sont synthétisées en fonction du premier exon, 1a ou 1b. La protéine contenant l'exon 1b est « myristoylée » (c'est-à-dire modifiée par un groupement lipide de type acide gras saturé sur un résidu glycine), ce qui entraîne sa localisation à la membrane plasmique. L'absence de ce résidu glycine dans la forme 1a (majoritaire) entraîne une localisation nucléaire prédominante (Benabdellah et Meghni, 2018).

Dans le compartiment nucléaire, ABL joue un rôle de régulateur négatif du cycle cellulaire. Lors de la phase G<sub>0</sub>, ABL se lie à l'ADN et forme un complexe avec des protéines Inhibitrices des cycles tels que pRb (protéine du rétinoblastome) (Zerouali, 2019). La protéine ABL (figure 10) peut aussi induire l'apoptose en stabilisant la protéine p73 et/ou la protéine p53, participerait également à la repense cellulaire aux dommages causés sur l'ADN. Quand elle est localisée dans le cytoplasme, la protéine ABL joue un rôle important dans la croissance et la prolifération cellulaire, participant à la transduction du signal initiée par certains récepteurs aux facteurs de Croissance (Maiani et al., 2011).

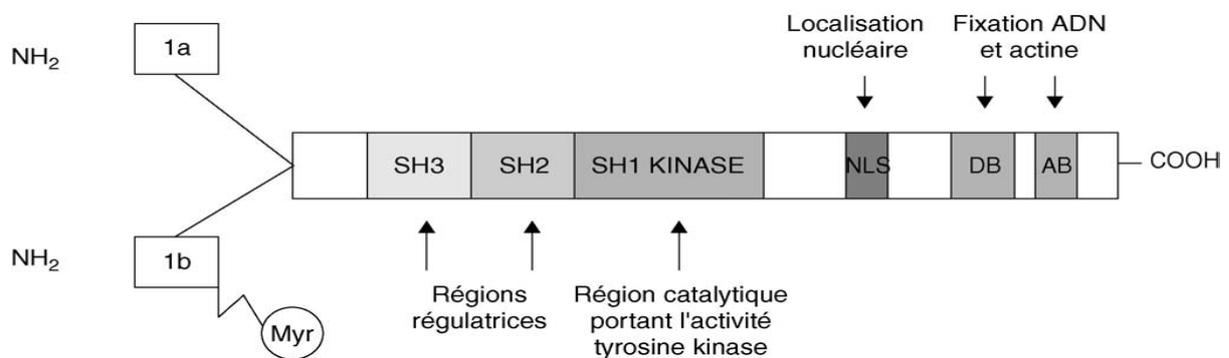
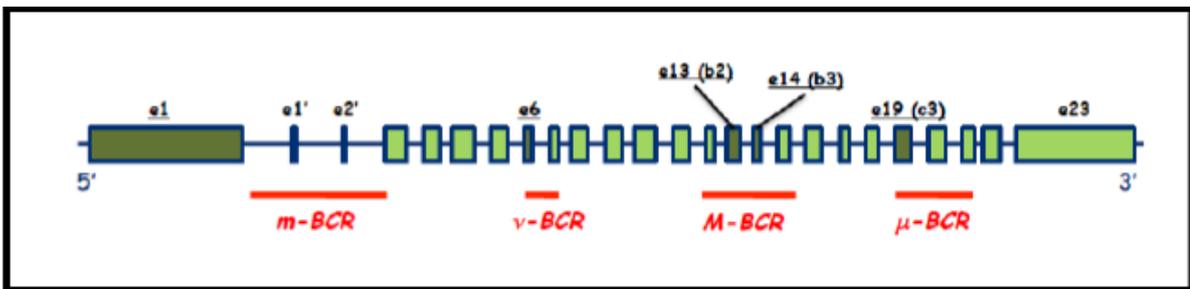


Figure 10 : Représentation schématique de la protéine Abl. La forme 1b possède un groupement myristoyl (Myr), qui joue un rôle important dans l'auto-inhibition de la protéine. NLS est un domaine de localisation nucléaire, DB (DNA binding) est un domaine de fixation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) et AB (actin binding) de fixation de l'actine (Leguay et Mahon, 2005).

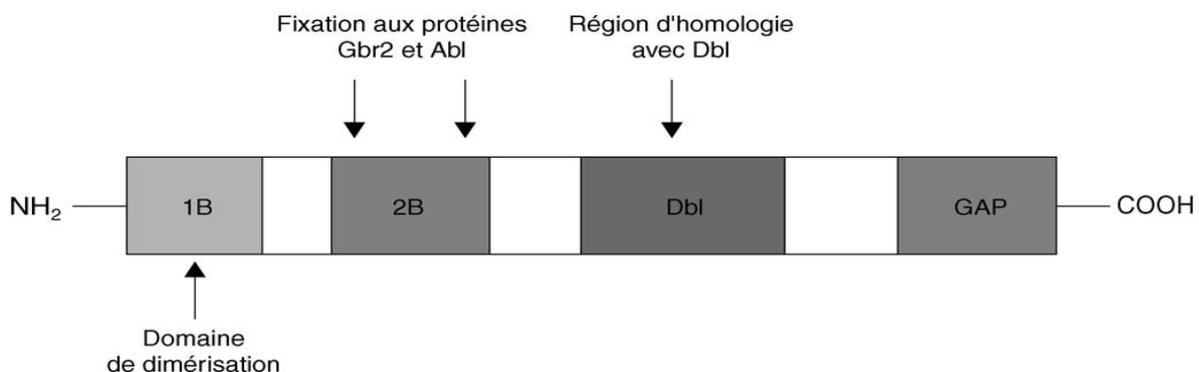
## II .1.3 Le gène BCR et sa protéine

Le gène *BCR*, positionné sur le bras long du chromosome 22, a été découvert en clonant la région appelée *major-breakpoint cluster region* (M-BCR). Il s'étend sur 135 kb, comprend 23 exons et permet la transcription de deux types d'ARN messagers dont les poids moléculaires sont respectivement de 4,5 et 6,7 kb et qui codent une protéine de 160 kDa, d'expression ubiquitaire (**Goldman et Melo, 2003**)(figure 11).



**Figure 11** : structure du gène BCR (Nachi, 2017).

Cette protéine, de localisation cytoplasmique lorsque la cellule n'est pas en cycle, est exprimée de manière périchromosomique lors de la mitose, ce qui suggère qu'elle joue un rôle dans le cycle cellulaire (**Goldman et Melo, 2003**). La protéine Bcr est constituée de plusieurs domaines (Figure12). Dans la partie N-terminale, le domaine 1B constitue une région importante puisqu'il permet la dimérisation de la protéine Bcr-Abl conduisant à l'ouverture de l'activité kinase, et le domaine 2B comprend deux sites de liaison aux domaines SH2 comme ceux portés par la protéine Abl et la protéine Grb2. La région centrale présente un domaine d'homologie avec les protéines Dbl (facteur d'échange guanosine triphosphate [GTP]/guanosine diphosphate [GDP]). Les fonctions réelles de la protéine Bcr sont, néanmoins, peu connues (**Leguay et Mahon, 2005**)(figure 12).



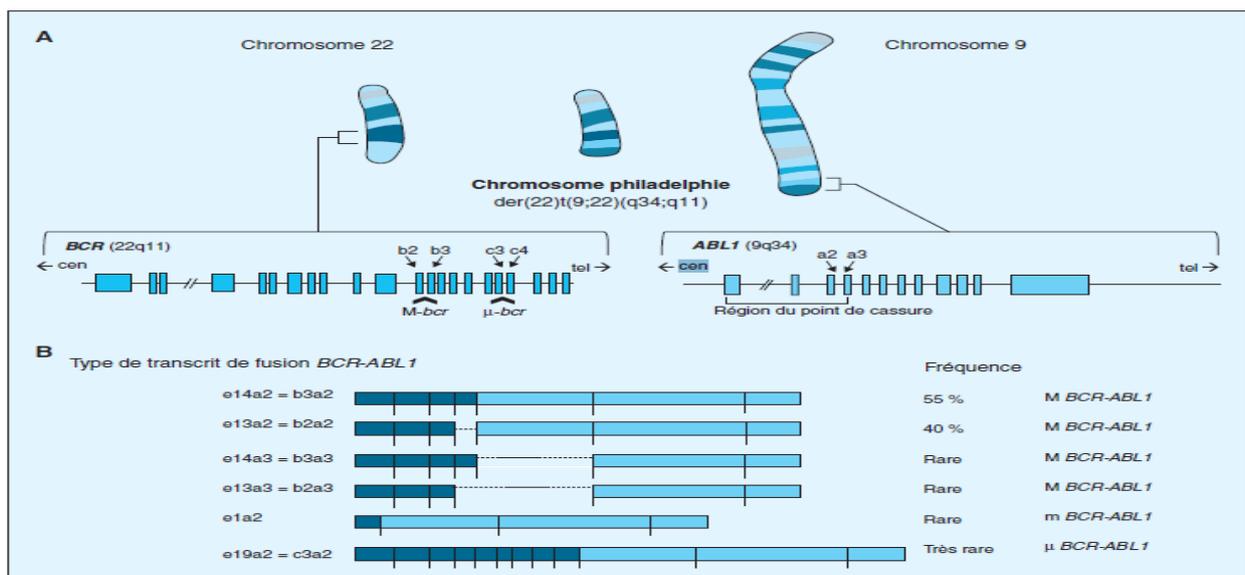
**Figure 12** : Représentation schématique de la protéine Bcr. La région 1B correspond aux 63 premiers acides aminés de Bcr et elle est nécessaire à la dimérisation de la protéine (**Leguay et Mahon, 2005**)

## II .1.4 Gène chimérique BCR-ABL et protéine de fusion

Les réarrangements les plus fréquemment retrouvés au cours de la LMC sont les produits de fusion du gène *ABL* rompu entre les exons 1 et 2 et du gène *BCR* rompu dans une région où les points de cassure sont variables, appelée M-BCR (Major BCR). D'un point de vue moléculaire, il existe 3 régions de cassure chromosomique dans le gène BCR aboutissant à L'expression de différents transcrits de fusion BCR-ABL1. Dans la grande majorité des cas de LMC, le point de cassure se situe dans la région centrale du gène du BCR que l'on appelle M-bcr (Major breakpoint cluster region) et quatre différents types de jonctions BCR-ABL1 peuvent être présents.

La jonction de l'exon 13 de BCR à l'exon 2 de ABL1 (jonction e13a2 ou b2a2) et la jonction de l'exon 14 de BCR à l'exon 2 de ABL1 (jonction e14a2 ou b3a2) sont les deux majoritaires. Il existe également des fusions de l'exon 13 ou 14 de BCR avec l'exon 3 d'ABL1 (jonctions b2a3 et b3a3), beaucoup plus rares. Ces quatre transcrits de fusion M-bcr entraînent la production d'une protéine BCR-ABL1 de 210 kDa appelée p210BCR/ABL1. Plus rarement, le point de cassure se situe dans la région mineure du BCR (m-bcr), aboutissant à une jonction de type e1a2 aboutissant à la synthèse d'une protéine BCR- ABL1 de 190 kDa appelée p190 BCR/ABL1.

Enfin, dans de rares cas de LMC, le point de cassure se situe dans la région  $\mu$ -bcr avec une fusion de l'exon 19 de BCR1 et de l'exon 2 d'ABL1 (jonction e19a2), et production d'une protéine BCR-ABL1 de 230 kDa. Ce transcrit rare a initialement été rapporté dans une forme variante de LMC, d'évolution indolente, la leucémie myéloïde chronique neutrophilique, mais il a été décrit plus tard dans des LMC typiques, avec diverses évolutions cliniques. Environ 50 cas de LMC avec un transcrit e19a2 ont été rapportés à ce jour (**Gendron et al., 2014**)(figure 13).



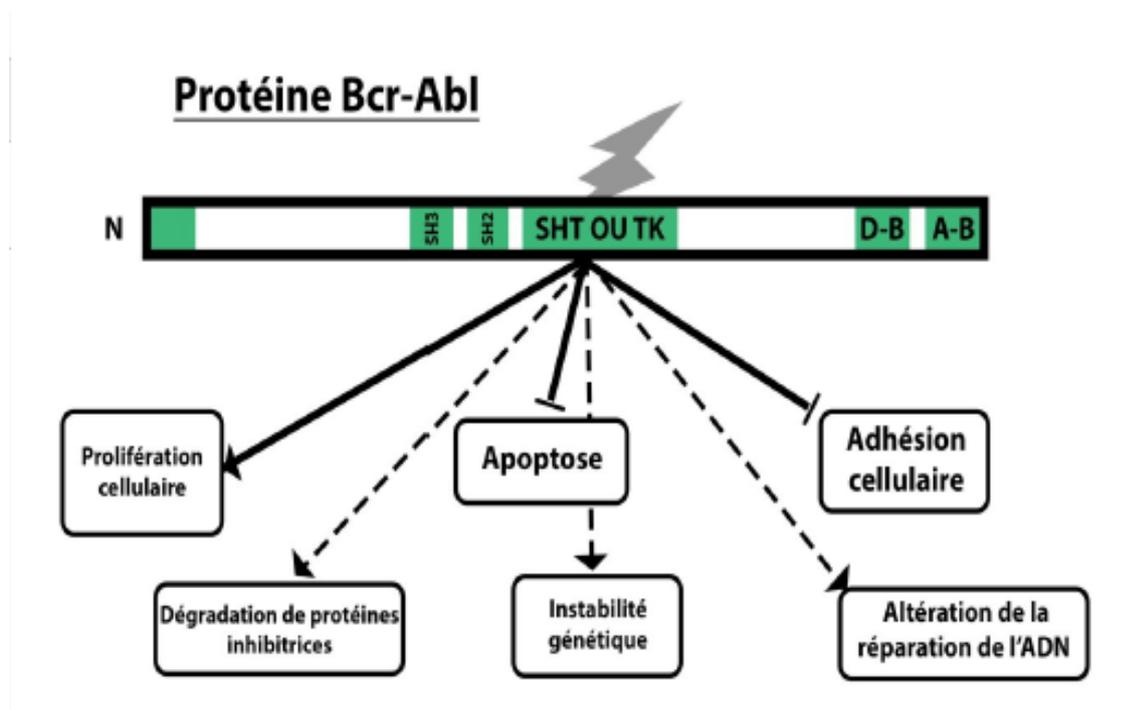
**Figure 13** : Représentation schématique de la translocation t(9 ; 22) et des différents types de transcrits *BCR-ABL1* retrouvés dans la LMC. **A** : Les exons sont représentés par des rectangles et

les introns par des lignes horizontales. **B** : Les différents transcrits de fusion *BCR-ABL1* pouvant être obtenus selon le point de cassure et le type de jonction (**Gendron et al., 2014**).

Au niveau du cytoplasme, la dérégulation de l'ATK de la protéine BCR-ABL entraîne une cascade de phosphorylation successive aboutissant à l'activation constitutive de plusieurs voies de signalisations intracellulaire impliqués dans le processus d'activation et répression des gènes dont les conséquences sont multiples (**Cardama et Cortes, 2009**).

- Altérations des propriétés d'adhésion induites par la protéine Bcr-Abl dérégulée
- Activation de signaux mitotiques
- Inhibition de l'apoptose
- Une régulation négative d'enzyme de réparation de l'ADN (**Leguay et Mahon, 2005**).

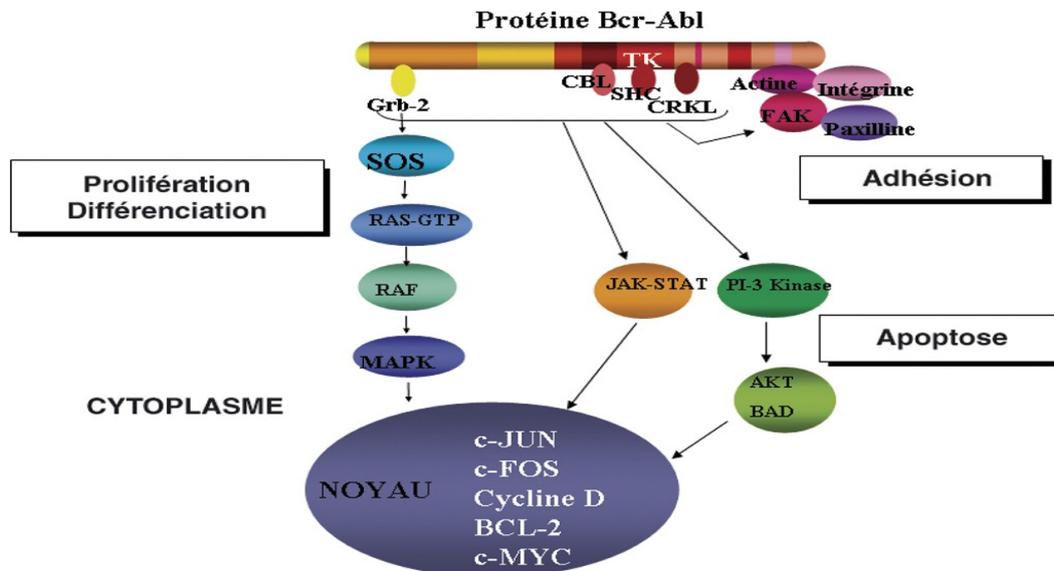
La protéine p 210 BCR-ABL1 qui est la plus fréquente, est douée de propriétés oncogéniques avec comme conséquences ,la dérégulation de l'ATK caractérisée par une augmentation d'activité ,une absence de rétrocontrôle est une capacité d'autophosphorylation aboutissant à une forte activité enzymatique de type TK constitutive ,susceptible d'activer certaines voies de transduction de signal et ainsi ,participer à la leucémogénèse (**Deininger et al., 2000**). La protéine BCR/ABL est dotée d'une forte activité enzymatique de type tyrosine kinase anormale entraîne des conséquences désastreuses (**Dine et al., 2013**)(figure 14).



**Figure 14** : Les différents mécanismes participant à la leucémogénèse induite par BCRABL (**Zerouali, 2019**).

## II .1.5 Voies de signalisation intracellulaire conduisant à la leucémogénèse

La phosphorylation d'un nombre très important de substrats est responsable des propriétés de la cellule leucémique, ce qui la distingue d'une cellule normale. En effet, l'auto activation et la perte de la régulation de l'activité tyrosine kinase entraînent l'activation, directe ou indirecte, et le recrutement de voies de signalisation impliquées dans les processus de prolifération, d'apoptose, de différenciation et d'adhésion cellulaire (**Leguay et Mahon, 2005**)(figure 15).



**Figure 15 :** Voies de signalisation cellulaire. La protéine Bcr-Abl active différentes voies de signalisation. Pour simplifier sont représentées ici les principales. Cependant, de très nombreux substrats protéiques ont été identifiés comme étant directement ou indirectement phosphorylés par l'activité kinase de Bcr-Abl (**Leguay et Mahon, 2005**).

### **Chapitre III : traitement**

La LMC a longtemps été une pathologie sans traitement curatif, la chimiothérapie n'étant qu'à visée symptomatique. Cependant, les années 1980 ont vu émerger de nouveaux traitements, comme l'INF-a, permettant une amélioration de la survie globale des malades. La découverte récente des inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'imatinib mésylate a bouleversé la prise en charge thérapeutique de cette maladie (**Leguay et Mahon, 2005**). Les progrès thérapeutiques de la LMC ont été brillants au cours de la dernière décennie grâce à l'introduction de l'imatinib mésylate (IM) (**Druker et al., 2001**).

#### **III .1. La thérapie non ciblée**

##### **III .1.1. La chimiothérapie conventionnelle**

La chimiothérapie conventionnelle reposant sur le busulfan (dès les années 1950) ou l'hydroxyurée (années 1970) permettait la normalisation de L'hémogramme (**Sorel et al., 2017**). L'utilisation d'agents cytoréducteurs tels que l'hydroxyurée, l'arsenic et le Busulfan était en grande partie palliative (contrôle des symptômes) et n'avait aucun impact sur l'évolution naturelle de la maladie (**Pophali et Patnaik, 2016**).

##### **III .1.1.1 Busulfan**

Le busulfan permis l'obtention de réponses hématologiques complètes dans 23 à 54 % des cas, (**Leguay et Mahon., 2005**). Cette thérapeutique est connue par sa toxicité hématologique retardée et durable prédominante sur les polynucléaires (**Benabdellah et Meghni, 2018**). Le busulfan est abandonné après la découverte de l'hydroxyurée (**Rousselot et al., 2000**).

##### **III .1.1.2. L'hydroxyurée**

L'Hydroxyurée (Hydrea) est le traitement le moins néfaste, qui aboutit à une rémission Hématologique dans environ 70% des cas. Elle permet l'obtention de rémissions hématologiques complètes dans 39 à 53 % des cas, avec des effets indésirables moins sévères (**Leguay et al., 2005**). (**Sorel et al., 2017**).

#### **III .1.2. Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques**

Au début des années 1980, l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) devient le seul traitement curatif de la LMC (**Sorel et al., 2017**), ce type de greffe peut entraîner des complications et des effets secondaires graves, voire mortels, et n'est souvent pas une bonne solution pour les patients âgés ou ceux ayant d'autres problèmes de santé (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**). Il existe un consensus général pour éviter l'allogreffe en première ligne dans les phases chroniques naïves de tout traitement, sauf pour les patients jeunes de moins de 20 ans à score de risque à la greffe (score de Gratwohl) bas (**Guilhot, 1995**) (**Benabdellah et Meghni,**

2018). Par contre, en phase avancée, l'allogreffe conserve toute sa place en cas de non-réponse, ou d'échappement aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (**Benabdellah et Meghni., 2018**) (**Labussière et al., 2007**).

### **III .1.3. Immunothérapie**

#### **III .1.3.1. L'INF- $\alpha$**

L'INF- $\alpha$  introduit par le centre médical MD Anderson (Texas, USA) au début des années 1980, était capable d'induire des rémissions cytogénétiques complètes (absence de chromosome Ph1) L'INF- $\alpha$  est une cytokine possédant une action antiproliférative sur les cellules normales et tumorales (**Sorel et al., 2017**).

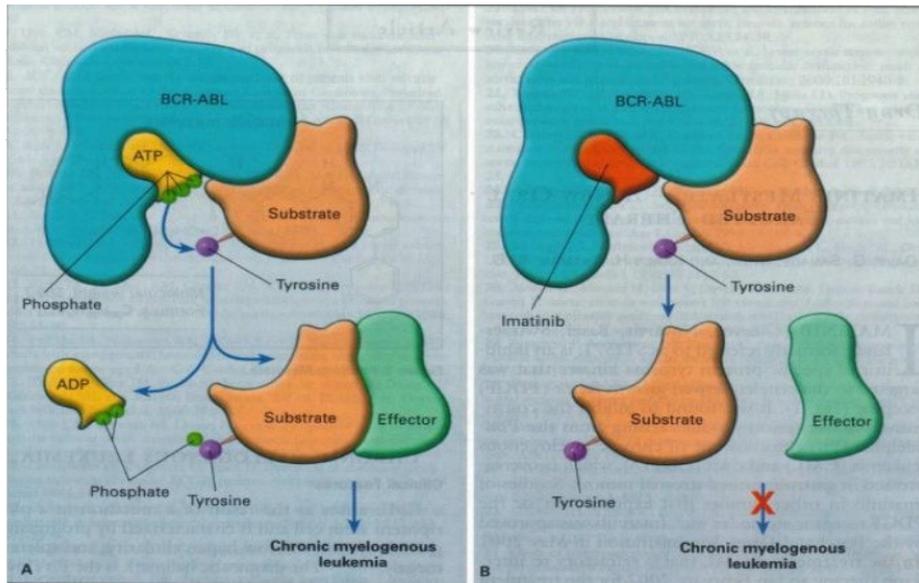
### **III .2. Thérapie ciblée**

La LMC a été un modèle pour le développement des thérapies ciblées son pronostic a été radicalement transformé par la découverte des ITK (**Nachi, 2017**).

#### **III .2.1. Inhibiteurs de la tyrosine kinase de première génération**

##### **III .2.1.1. Imatinib Mesylate (STI571) ou GLivec®**

**L'imatinib** : est le premier ITK à avoir reçu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) pour le traitement des LMC en phase chronique en 2001 (**Loiseau, 2018**). C'est un ITK ayant une affinité sélective pour la kinase Bcr-Abl, L'imatinib inhibe de façon compétitive le site de liaison de l'ATP au niveau du domaine kinase de la protéine oncogénique BCR-ABL1, empêchant ainsi la phosphorylation des protéines de signalisation (figure 16) (**Loiseau, 2018**). L'inhibition de la tyrosine kinase induit une apoptose et un arrêt de la prolifération cellulaire des lignées cellulaire BCR-ABL (**Bardina et al., 2007**). Cette molécule se lie au site de fixation de l'ATP du domaine kinase uniquement lorsque la protéine est dans sa forme inactive (**Chomel et al., 2008**).Le mésilate d'imatinib (Glivec®) est actuellement le traitement de source, indiqué chez les patients avec LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée ( **Gendron et al., 2014**).



**Figure 16** : mécanismes d'action de l'imatinib mésylate (Tulliez, 2003).

-Coté Gauche : oncoprotéine BCR /Abl, avec le site de fixation de l'ATP : le substrat est phosphorylé sur un résidu tyrosine, ce qui lui permet d'activer d'autres molécules effectrices.

-Coté Droite : l'imatinib occupe le site de l'ATP ; inhibant l'action de l'ATP et donc la phosphorylation du substrat.

### III.2.2. Inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération

Ces agents sont une alternative thérapeutique majeure en cas de résistance ou d'intolérance grave à l'imatinib, en phase chronique et accélérée. (Demarquet et al., 2011).

### III .2.3. Les inhibiteurs de tyrosine Kinase 3ème génération

#### III .2.3.1. Ponatinib (Iclusig®)

Le ponatinib est considéré comme un ITK de troisième génération dans le sens où c'est la seule molécule disponible ayant montré une activité dans la LMC en présence d'une mutation. (Zerouali, 2019).

### III .3. Les lymphocytes NK

Ces dernières années, divers travaux ont permis de montrer que les ITK exercent leur action à deux niveaux : par inhibition directe des kinases au niveau des cellules leucémiques, mais également par un effet immuno-modulateur concomitant. Les lymphocytes (NK) constituent la première ligne de défense anti-tumorale. Cette population de cellules immunitaires semble en effet jouer un rôle central dans la destruction des cellules cancéreuses. Les dernières études menées sur la leucémie myéloïde chronique (LMC) ont permis de mettre en évidence le rôle clé des cellules NK dans cette maladie :

(1) au diagnostic, les cellules NK sont anormales dans leurs propriétés phénotypiques et fonctionnelles.

(2) un traitement standard par inhibiteur de tyrosine kinase (ITK) est associé à la correction de certaines anomalies, en particulier celles des lymphocytes NK.

(3) le taux du sous type mature NK CD56 pourrait être un facteur du maintien d'une survie sans rechute après une stratégie d'arrêt de traitement par ITK. Ces données renforcent le rôle des lymphocytes NK dans le contrôle immunologique de la LMC.

Les cellules NK pourraient constituer un important facteur de succès dans l'obtention et le maintien d'une rémission après arrêt d'un traitement par ITK ( **Toubert et al., 2018**).

### **III .4. Suivi et surveillance de la réponse au traitement**

Après le début du traitement, les médecins demandent périodiquement aux patients de subir des examens sanguins et de moelle osseuse afin de déterminer s'ils répondent au traitement (**lymphome., 2018**). Un suivi régulier des patients atteints de LMC est nécessaire et des analyses hématologiques, cytogénétiques, biochimiques et moléculaires doivent être régulièrement effectuées pour identifier ceux qui ne répondent pas au traitement (**Zerouali, 2019**).

Les médecins proposeront un suivi dont les objectifs sont les suivants :

- Détecter une éventuelle progression, une rechute ou un retour de la leucémie.
- Évaluer les effets secondaires du traitement et les traiter.
- évaluer le fonctionnement des organes (rein et foie) (**Fonds anticancer, 2013**).

#### **III .4.1. Réponse hématologique**

Réponse hématologique complète (RHC) définie comme la normalisation de la numération sanguine ainsi que la disparition de tous les signes et les symptômes de la maladie.

#### **4.2. Réponse cytogénétique (RC)**

Répartie en quatre groupes selon la proportion de métaphases Ph-positives détectables à l'aide des techniques cytogénétiques classiques :

- Réponse cytogénétique complète (RCyC) : 0 % de chromosome Ph1,
- Réponse cytogénétique partielle (RCyP) : entre 1 et 35 % de chromosome Ph1,
- Réponse cytogénétique mineure (RCym) : entre 35 et 95 % de chromosome Ph1,
- Pas de réponse cytogénétique : plus de 95 % de chromosome Ph1,

#### **4.3. Rémission moléculaire**

L'évaluation de la réponse moléculaire (RM) par réaction en chaîne de la polymérase en temps réel est le moyen le plus sensible pour contrôler l'efficacité du traitement par un inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK) (**Soverini et al., 2016**). Une réponse moléculaire majeure est définie par une réponse

moléculaire complète implique qu'aucun transcrite BCR-ABL ne soit détectable par RT-PCR (**Nasr et Bazarbachi, 2012**).

#### ***Chapitre IV : Facteurs alimentaires, mode de vie et impact sur la pathologie cancéreuse***

##### ***IV .1. Les facteurs alimentaires***

Les causes de développement d'un cancer sont nombreuses et très variées. Il peut s'agir de causes d'ordre génétique ou d'effets secondaires liés à l'exposition à des facteurs externes, mais également à des agents infectieux. Par ailleurs, le mode de vie des pays industrialisés (mauvais régime alimentaire, tabac, alcool, obésité, faible activité physique) est sans nul doute une des principales causes de développement du cancer (**Anand et al., 2008**) Ainsi, un mode de vie sain dans un environnement moins pollué accompagné d'une alimentation composée majoritairement de produits naturels riches en substances anticancéreuses permettrait de prévenir l'apparition et le développement du cancer ( **Gaascht et al., 2010**).

On sait que la consommation alimentaire d'un individu évolue au cours des différentes périodes de la vie, notamment en fonction des besoins nutritionnels, de l'état physiologique et de nombreux paramètres socioculturels. Au-delà du rôle strictement nutritionnel qu'on lui reconnaît, l'alimentation apporte tout au long de la vie de l'individu une multitude de composants qui selon leurs activités biologiques potentielles, peuvent intervenir à différentes étapes de la cancérogénèse. Selon les cas, les effets peuvent être défavorables (effets génotoxiques ou effets promoteurs de tumeurs) ou, à l'inverse, favorables (effets détoxifiants ou antipromoteurs de tumeurs). A l'âge adulte, le régime alimentaire peut rester relativement typé et monotone pendant de longues périodes, condition qui permet aux substances consommées régulièrement d'exercer pleinement leur effet. C'est ainsi qu'un régime déséquilibré ou trop riche par rapport aux besoins nutritionnels peut à la longue augmenter le risque de cancers. Inversement, un régime riche en fruits et légumes est non seulement favorable à l'expression des propriétés protectrices de leurs composants, mais il évite l'exposition aux effets délétères d'autres types de régimes (**Dagallier, 2009**).

##### ***IV .1.1. Les fruits et légumes***

Selon les études épidémiologiques de cohortes, L'alimentation est un des facteurs déterminants intervenant dans le risque de cancer. L'effet le plus évident est la diminution de l'incidence de cancer associée à une grande consommation de fruits et légumes. En 1997 une revue internationale (world cancer Research Fund American Institute for cancer Research) conclut à un effet protecteur d'un régime riche en légumes, à une diminution du risque de plusieurs cancers (**Block et al., 1992**).

Une hypothèse antioxydante a été proposé pour les effets bénéfiques observés des fruits et légumes. En effet, ces aliments sont des sources principales de vitamines C et bêta-carotène et, compte tenu

des quantités consommées, des sources non négligeables de vitamine E. Or, ces trois nutriments agissent de façon synergique et complémentaire au niveau des systèmes de défense antioxydants qui impliquent également le zinc et le sélénium, pour lutter contre le stress oxydant : qui fait état d'un déséquilibre entre des systèmes de production de radicaux libres et des systèmes de défenses antioxydants, Alors les antioxydants contenus dans les fruits et légumes pourraient prévenir la production de radicaux libres impliqués dans les différentes phases de la cancérogénèse (**Dagallier, 2009**).

Les régimes alimentaires riches en fruits et/ou en légumes protègent des cancers. A long terme, la mise en œuvre de la recommandation correspondante, c'est à dire la consommation d'au moins 400g par jour de fruits et légumes variés, pourrait, à elle seul, diminuer jusqu'à 20% l'incidence globale du cancer (**World Cancer Research Fund International, 2002**).

#### **IV .1.1.1. Glucides à indice glycémique bas**

L'examen de la composition d'un large assortiment de fruits et légumes montre que leurs glucides contiennent en moyenne environ 30 % de glucose et de saccharose et 40 % de fructose (**Rémésy, 2008**).

**Tableau 1 :** Composition des fruits, des légumes et du miel en sucres simples (**Rémésy, 2008**).

	Sucres Totaux	% Glucose	% saccharose (g/100 g)	% fructose	%eq fructose
Fruits	10,4	30	30	40	55
Légumes	2,5	38	28	34	48
Miel	75	30	30	40	55

Les aliments ayant l'indice glycémique le plus bas sont les légumes secs, le soja, les fruits (grâce à leur teneur en fructose) ces aliments a indice glycémique bas sont peu insulino-stimulants (**Lecerf, 2018**). Lorsque l'on compare l'index glycémique du saccharose ou du fructose par apport au glucose, on trouve que ces deux sucres simples ont un index relativement bas respectivement d'environ 70 et 20, ce qui explique le bon index glycémique des fruits et de la plupart des légumes pauvres en amidon. L'origine de ces différences est bien connue, elle se situe à la fois au niveau de l'absorption intestinale et du métabolisme hépatique (**Rémésy, 2008**). Le fructose élève moins la glycémie que le glucose, car il est presque entièrement capté par le foie à chaque passage hépatique ; de plus, il facilite la captation hépatique de glucose et son stockage sous forme de glycogène, de sorte qu'il diminue la glycémie ; son indice glycémique est bas. Si le fructose ne peut trouver une utilisation normale vers la synthèse de glucose et de glycogène (c'est à dire en cas de glycémie élevé et réserve de glycogène reconstituée), son métabolisme via les triose-phosphates ne peut

conduire qu'à la stimulation de la lipogenèse hépatique. Par contre, à forte dose, le fructose est très lipogénétique, hypertriglycéridémiant et hyperuricémiant, excepté sous forme de fruits, et il augmente le stress oxydatif. Cet effet s'observe pour des apports de plus de 50 g/jour, ce qui est très difficile à atteindre avec des fruits (il en faudrait plus d'un kilo), mais très facile avec des aliments ou des boissons contenant du sirop de glucose- fructose issu du maïs hydrolysé. Les aliments d'indice glycémique bas, tels que les fruits, et surtout les légumes secs, sont à privilégier (**Lecerf, 2018**).

**Tableau 2 : Apports nutritionnels associés aux sucres des fruits (Rémésy, 2008).**

	g/100 g	% par rapport aux sucres	apport pour 40g de sucre de fruits	apport pour 80g de sucre de fruits
Sucres totaux	10,4			
Fibres	1,7	16 %	6,4 g/j	12,8 g/j
Acides organiques	0,75	7 %	2,8 g/j	5,6 g/j
Potassium	0,2	2 %	0,8 g/j	1,6 g/j
Vitamine C (mg)	20		75 mg/j	150 mg/j

#### IV 1.1.2. Les vitamines

De nos jours, les pathologies relatives à des carences en vitamines n'ont toujours pas disparu. Dans certain cas, ces pathologies sont directement liées à des insuffisances d'apports, dans d'autres cas à des altérations de l'absorption intestinale ou des anomalies du métabolisme des vitamines (**Ortega et al., 2017**).

##### IV .1.1.2.1 Vitamines hydrosolubles

Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) existent sous différentes formes chimiques, Elles peuvent être transportées de manière passive ou active. À doses pharmacologiques (**Ortega et al., 2017**).

-La vitamine C fait partie des vitamines hydrosolubles et est représentée par deux composés : l'acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique. La synthèse endogène de cette vitamine n'existe pas chez l'homme (**Dagallier, 2009**). Du fait de sa capacité à donner des électrons, l'ascorbate est un antioxydant puissant et participe directement à la destruction des radicaux libres, Il piège les espèces réactives de l'oxygène (ERO), tels le radical hydroxyle (*OH*), l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) et les espèces réactives dérivées de l'azote (ERN) tel que le peroxyde nitrite (**Fraga et al., 1991**).

#### **IV .1.1.2.2. Vitamines liposolubles**

Les vitamines liposolubles désignent quatre familles de molécules présentant une activité biologique propre : les vitamines A, D, E et K (**Reboul, 2011**). L'absorption intestinale des vitamines liposolubles est directement liée à celle des lipides (**Ortega et al., 2017**).

- La vitamine E ou l'alpha-tocophérol une des vitamines liposolubles, est importante par ses propriétés antioxydantes, neutralise les radicaux issus des lipides peroxydés. Elle est présente essentiellement dans les huiles végétales. Les apports nutritionnels conseillés (ANC) sont estimés à 12 mg/j pour l'adolescent et l'adulte (**Dagallier, 2009**).

#### **IV .1.1.3. Les minéraux**

##### **IV .1.1.3.1. Le zinc**

Est un oligo-élément essentiel et ubiquitaire des systèmes biologiques. Il intervient dans l'activité de plus de deux cents enzymes et joue un rôle structural important pour de nombreuses protéines et facteurs de transcription. Le zinc participe à de multiples fonctions physiologiques parmi

- implication dans la synthèse des acides nucléiques et des protéines (il active les ADN et ARN polymérase) et permet le déclenchement de la lecture du génome par l'intermédiaire des protéines dites à «doigts de zinc».
- Son rôle antioxydant est attribué à son rôle stabilisateur pour l'enzyme antioxydante superoxyde dismutase (SOD-Cu, Zn), à sa capacité à protéger les groupements thiols.
- Le zinc joue un rôle important dans l'immunité cellulaire : la carence entraîne une diminution du thymus, du nombre de lymphocytes et des cellules *Natural killer* (NK, cellules tueuses naturelles) ainsi que de la production de cytokines (**Dagallier, 2009**).

##### **IV .1.1.3.2. Le sélénium**

Le sélénium est un élément trace essentiel susceptible d'exercer un effet protecteur contre le stress oxydant et d'améliorer les défenses immunitaires. Des doses de sélénium supérieures aux ANC sont nécessaires pour réduire le risque de dommage génétique et de pathologies cancéreuses (> 100 µg. Le sélénium intervient également dans le système de défense antioxydante : c'est un composant des glutathions peroxydases et de la thiorédoxine réductase qui permet la régénération de la forme réduite de substance comme les vitamines C et E. Le sélénium stimule également l'activité de la glucuronyl-transférase, enzyme impliquée dans la détoxification hépatique des xénobiotiques, et intervient aussi dans la régulation de prostaglandines (**Dagallier, 2009**).

#### **IV .1.1.4. Les antioxydants**

##### **IV .1.1.4.1. Les caroténoïdes**

Sont des pigments liposolubles colorés de l'orange clair au rouge. Ils sont exclusivement d'origine alimentaire, l'organisme humain étant incapable de les synthétiser. Ils ont un rôle antioxydant, principalement en luttant contre l'oxygène singulier. Le bêta-carotène inhibe aussi la peroxydation lipidique par blocage des peroxydes (**Dagallier, 2009**). Le  $\beta$ -carotène des carottes, papayes et potirons à la capacité de protéger les cellules contre les dommages provoqués par les radicaux libres (**Gaascht et al., 2010**).

- Le lycopène présente également un effet antiprolifératif et pro apoptotique dans les lignées leucémiques (**Salman et al., 2007**).

##### **IV .1.1.4.2. Les polyphénols**

Les polyphénols sont les antioxydants naturels les plus abondants dans notre alimentation. Ils sont principalement apportés par les fruits et légumes, sont une des principales classes de métabolites secondaires des plantes. Les principaux polyphénols présents dans les fruits sont les acides-phénols (dérivés de l'acide benzoïque ou cinnamique), les stilbénoloïdes et les flavonoïdes, dont les tanins condensés. Ces métabolites secondaires ont un rôle antioxydant protecteur pour les végétaux contre les agressions de l'environnement (température, lumière) ou de pathogènes. Ils assurent d'ailleurs aussi ce rôle dans le corps humain (**Mehinagic et al., 2011**).

- Les isothiocyanates, trouvés dans les légumes de la famille des Brassicacées (choux, brocolis, navets...), peuvent stimuler l'activité d'enzymes impliquées dans la détoxification des produits carcinogènes (**Xua et al., 2004**).

- Les composés organo-sulfurés tels que l'ajoène, que l'on retrouve dans les plantes du genre *Allium* (oignons et ail), se sont révélés être des inhibiteurs du protéasome et des inducteurs d'arrêt du cycle cellulaire à la transition des phases G2 et M des cellules d'une des lignées leucémique. L'inactivation des protéines anti-apoptotiques et l'activation des protéines pro-apoptotiques (**Xua et al., 2004**).

-D'autres études ont révélé que les phytoalexines, des molécules issues des plantes de la famille des Brassicacées, sont dotées de propriétés antiprolifératives et pro-apoptotiques vis-à-vis des cellules leucémiques (**Pilatova et al., 2004**).

-Des recherches récentes ont révélé que les proanthocyanidines présentes dans les grains de raisin induisent l'apoptose dépendante des caspases des lignées leucémiques (**Ning Gao et al., 2009**).

-Le resvératrol, un polyphénol présent dans de nombreux végétaux alimentaires tels que le raisin et que l'on retrouve notamment dans le vin rouge, est capable de diminuer la

viabilité et la capacité de synthèse de l'ADN dans les cellules HL-60 (*Human promyelocytic Leukemia cells*), mais également de provoquer un arrêt du cycle cellulaire en phase G1, de déclencher l'apoptose et de diminuer l'activation par phosphorylation du facteur de transcription STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) des lignées leucémiques (Li et al., 2010).

#### **IV .1.2. Les produits laitiers**

##### **IV .1.2.1. Composition en nutriments**

Les produits laitiers sont reconnus comme une source importante de protéines digestibles, de vitamine A et de calcium. Le calcium des produits laitiers présente une bonne biodisponibilité et, associé au phosphore, Les produits laitiers sont également des sources de minéraux et oligo-éléments , le fer à 6 %, le cuivre, le zinc et le magnésium à 15-20 %, le phosphore à 39 % et le calcium à 67 %, mais aussi de vitamine K et, pour les produits fermentés, de vitamines B (Coulon et al., 2003).

##### **IV .1.2.2. Intérêt pour l'organisme**

Les effets santé des micronutriments des produits laitiers sont essentiellement connus pour le phosphore et le calcium qui intervient directement dans la constitution de la masse osseuse et dans la protection contre la fragilisation des os à l'origine de l'ostéoporose (Coulon et al., 2003).

#### **IV .1.3. Les viandes rouges et la volaille**

##### **IV .1.3.1. Composition en nutriments**

La teneur moyenne de la viande en protéines est d'environ 20 %. Comme les autres sources de protéines animales, sa composition en acide aminés est tout à fait satisfaisante car elle contient tous les acides aminés essentiels. De sorte qu'elle peut contribuer tout à fait efficacement à la couverture des apports nutritionnels conseillés en protéines. Sa teneur en lipides est beaucoup plus variable en quantité et en qualité. Globalement la teneur en lipides des viandes varie de 2 % à 15 %, le mouton est le plus riche en acides gras saturés, puis viennent le bœuf et le veau, tandis que la volaille est plus riche en acides gras monoinsaturés. Le lapin est la viande la plus riche en acide alpha-linolénique ; on oublie souvent de rappeler que la contribution de la viande aux apports observés en acides gras oméga 3 à longue chaîne (EPA, DPA, DHA) est d'environ 20-25 %, ce qui n'est pas négligeable (Lecerf, 2014).

##### **IV .1.3.2. Intérêt pour l'organisme**

La consommation de viande est tout à fait compatible avec une nutrition saine. C'est un aliment utile qui a une place à tous les âges de la vie et elle peut contribuer à la couverture des apports nutritionnels conseillés. D'autre part, sa consommation doit rester modérée. On peut donner

comme limite supérieure moyenne 100g /j dont 70g de viande rouge. Mais il faut aussi privilégier la variété du type de viande, une diversité alimentaire (**Lecerf, 2014**).

#### **IV .1.4. Matière grasse**

Un corps gras (huile ou graisse) est composé d'une grande variété ; les triglycérides sont très largement majoritaires (95-99 %) : ils sont composés de glycérol (3-5 %) et d'acides gras (90-95 %).

##### **IV .1.4.1. AGMI /AGPI**

-famille oléique ou cet acide gras, principal représentant des acides gras mono-insaturés (AGMI), est majoritaire : huiles d'olive, d'arachide, de noisette, les variétés de tournesol et de colza riches en acide oléique et l'huile de colza elle-même.

-famille linoléique ou cet acide gras (C18 :2 oméga-6), acide gras polyinsaturé (AGPI), est majoritaire : huiles de soja, de tournesol, de germe de maïs et de pépins de raisin.

-famille  $\alpha$ -linoléique ou cet acide gras (C18 :3 oméga-3/AGPI) est présent en quantité significative : huiles de colza, de soja, de noix et de lin.

-L'intérêt nutritionnel des corps gras est directement lié aux quatre principaux rôles physiologiques des lipides :

- 1) Source d'énergie (1 g de lipide = 9 kcal)
- 2) Rôle structural important en tant que constituants des membranes cellulaires
- 3) Précurseurs de molécules à haute activité biologique, jouant un rôle important dans des fonctions vitales (agrégation plaquettaire et coagulation du sang, fonction rénale, phénomènes inflammatoires et immunitaires. . .)
- 4) Apport et véhicule de vitamines liposolubles (E, A, D principalement) (**Catherine et al., 2006**).

##### **IV .1.4.2. Les omégas 3**

Actuellement, le régime alimentaire occidental contient une quantité disproportionnellement élevée d'AGPI n-6 et une faible quantité d'AGPI n-3, et on pense que le rapport n-6 / n-3 élevé qui en résulte contribue aux maladies cardiovasculaires, à l'inflammation et au cancer. Des études épidémiologiques ont lié une consommation élevée de poisson ou d'huile de poisson à un risque réduit de plusieurs cancers. Les preuves épidémiologiques disponibles, combinées avec les effets démontrés des AGPI n-3 sur le cancer dans des modèles de culture animale et cellulaire, a motivé le développement de interventions cliniques utilisant des AGPI n-3 dans la prévention et le traitement du cancer, ainsi que pour le soutien nutritionnel des patients cancéreux pour réduire la perte de poids et moduler le système immunitaire. La capacité des AGPI n-3 à longue chaîne à induire

l'apoptose dans les cellules tumorales a été attribuée à la sensibilité accrue de ces cellules à la peroxydation lipidique (**Isabelle et al., 2008**).

#### **IV .1.5. Ingrédients alimentaire lies au risque du cancer**

##### **IV .1.5.1. Les produits sucrés**

Le niveau de preuve concernant le rôle joué par les sucres simples sur l'apparition de cancers est très limité, or ils pourraient avoir un effet délétère sur le risque de cancer via différents mécanismes, tels que la prise de poids, mais également l'inflammation, le stress oxydant ou la résistance à l'insuline. On a récemment montré que la consommation de boissons sucrées était positivement associée à l'incidence de cancer (**Debras et al., 2020**).

##### **IV .1.5.2. La glutamine**

La Croissance des cellules cancéreuses pathologiques repose sur le maintien de voies de signalisation prolifératives. Nombreuses des éléments de preuve soutiennent que la glutamine renforce l'activité de ces voies. Dans certaines cellules cancéreuses. La glutamine favorise les caractéristiques de la malignité Énergétique dérégulée. La bioénergétique aberrante est une caractéristique des cellules cancéreuses. Ainsi, la glutamine contribue aux deux voies de formation d'énergie dans les cellules cancéreuses : phosphorylation oxydative et glycolyse.

En fin La glutamine supprime également l'expression de l'interaction avec la thiorédoxine protéine, un régulateur négatif de l'absorption du glucose (**Christopher et al., 2013**).

#### **IV .1.6. Rôle de certaines hormones dans la pathogénie cancéreuse**

##### **IV.1.6.1. implication du cortisol**

Les théories profanes émises par les patients et certains ouvrages destinés au grand public alimentent l'idée que le stress psychologique peut influencer le risque de survenue de cancer. Les études consultées sur cette question semblent donner des résultats contradictoires. D'un côté, ces théories peuvent sembler étayées par les résultats d'études expérimentales portant sur les corrélats physiologiques du stress sur des voies neuro-immunoendocrinologiques (perturbations immunitaires, altération de l'axe hypothalamohypophyso- surrénalien), métaboliques et cellulaires (stress oxydatif, dégénérescence cellulaire) pouvant être impliquées dans la tumorigenèse (**Reich et al., 2019**).

##### **IV .1.6.2. Implication de l'insulinoresistance**

De nombreuses données épidémiologiques suggèrent une corrélation entre insuliniémie élevée et risque de cancer, des études concluent que l'hyperinsulinisme est un facteur de risque de développer plusieurs cancers. De plus, l'hyperinsulinisme pourrait s'accompagner de cancers plus agressifs et d'une plus grande mortalité pendant le traitement des cancers.

Ainsi, si l'insulinorésistance semble augmenter le risque de cancer, il n'est pas certain que ce soit par le biais d'un effet direct exclusif de l'hyperinsulinisme. La notion que l'insuline puisse être un facteur de prolifération cellulaire a été suggérée sur la base de travaux in vitro démontrant le rôle critique de l'insuline dans le maintien du potentiel prolifératif de cellules cancéreuses de différentes origines par le biais de plusieurs voies de signalisation intracellulaires (**Andreelli et Amouyal, 2011**).

#### **IV .1.7. Mode de vie et/ou alimentaire et protection vis-à-vis au cancer**

##### **IV .1.7.1. Cétones et régime cétogène**

Le régime cétogène, pauvre en sucres et riche en graisses, est devenu très populaire pour combattre le cancer. La diététicienne-nutritionniste Magali Walkowicz a aidé plus d'un millier de malades à adopter le régime cétogène elle dit que « *le régime cétogène n'est pas un traitement miracle du cancer. Mais, bien pratiqué, il peut optimiser les résultats des traitements. Le régime aide souvent à limiter les effets secondaires des traitements ; il améliore le niveau d'énergie ; il aide à positiver. Le régime cétogène conduit forcément à ingérer un peu de glucides, 50 g par jour tout au plus. De plus, notre organisme a aussi la capacité de fabriquer lui-même le glucose dont il a besoin à partir des protéines. Cela s'explique par le fait que certaines de nos cellules ne peuvent pas se passer de glucose, comme les globules rouges. Lorsque l'on jeûne, l'organisme prélève des protéines des muscles et les transforme en glucose. Ainsi, notre corps n'est jamais à court de glucose. Il est donc impossible de priver totalement les cellules cancéreuses de sucre. Cela étant dit, les niveaux de sucre sanguin et par conséquent ceux d'insuline peuvent être fortement abaissés en suivant un régime cétogène comparativement à une alimentation riche en aliments sucrés ou « à index glycémique élevé »*. Cela explique une partie des effets bénéfiques du régime cétogène (**Walkowicz**).

##### **IV .1.7.2. Le jeûne intermittent et l'autophagie : Thérapie anti-cancer émergente**

L'association entre le statut nutritionnel et les cancers est un sujet de controverse important l'obésité et l'augmentation du poids constituent environ 20 % de causes de cancer. La définition générale de jeûne est la privation des calories pendant une période déterminée de temps. D'après Longo et al : jeûner pendant le traitement du cancer améliore la tolérance et le contrôle de la maladie. Deux effets bénéfiques sont évoqués : d'un côté, une diminution de la sensibilité des cellules normales au stress (DSR : Résistance Différentielle au Stress) et de l'autre côté, un effet anti-tumoral direct et une augmentation de la sensibilité des cellules cancéreuses à la chimiothérapie (**Curtit et al., 2014**). Le jeûne intermittent pourrait avoir un effet protecteur sur les cellules normales soumises à un traitement de type chimiothérapie ou radiothérapie. La restriction d'apport

énergétique, et tout particulièrement glucidique, favorise l'activation de voies de mort cellulaire chez la cellule cancéreuse (**Bruno et al., 2015**). Plus récemment, Le jeûne module le métabolisme des médicaments en interagissant avec les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques. Globalement, le jeûne est associé à une détoxification accrue dans les cellules saines qui pourrait être responsable d'une réduction des effets secondaires (**Curtit et al., 2014**).

# **Partie II**

## **Matériel et méthodes**

## **I. Population étudiée**

### **I.1. Recrutement des cas et des témoins**

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive sur 13 cas inclue les facteurs de risque dans le développement d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) au niveau d'une population de la wilaya de Tlemcen(Algérie).Portant sur les dossiers des malades dans les archives au service d'hématologie clinique et sur les fiches de consultation de ce service, au sein du centre anti cancer (CAC) au niveau de la Daïra de chetouane. Durant la période allant d'aout 2019 au mars 2020.

Les critères d'inclusion des cas de LMC sont :

✓ Les cas recrutés et interrogés doivent représenter un âge qui est compris entre 25 et 80 ans. Etre atteints d'une LMC.

Les témoins étaient sélectionnés en même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins sont :

✓ Les témoins recrutés et interrogés doivent être de la même région ayant un âge qui est compris entre 25 et 80 ans.

✓ N'ayant eu aucun type de cancer.

✓ Etre indemnes de toute pathologie liée au foie.

Les critères d'exclusion pour les témoins sont :

➤ Ayant un IMC >30.

➤ Ceux ayant eu un type de cancer dans leur vie.

### **I .I.2. Recueil de l'information sur la LMC et les caractéristiques de la population étudiée**

#### **I .I.2.1. Questionnaire de base**

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base, complété par les sujets pendant une entrevue durant 15 à 20 minutes. Il a été développé, évalué et testé sur la base des études antérieures. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient : les caractéristiques sociodémographiques et culturelles (date et lieu de naissance, résidence et niveau d'étude), corporelles (poids, taille,...), occupation actuelle et revenus mensuels (situation matrimoniale, emplois et salaires...), les antécédents médicaux et chirurgicaux, l'histoire de maladies, antécédents médicaux et exposition à certains produits tel que la consommation de tabac ou d'alcool.

#### **I .I.2.3. Considérations éthiques**

L'anonymat et la confidentialité des sujets à l'étude étaient respecté et personne ne pouvait les identifier. Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude.

## **II. Les données alimentaires**

### **II.1. Questionnaire de fréquence de consommation**

Le sujet reporte la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste- préétablie. Les questions portent sur les aliments mais peu d'informations sont apportées sur la manière dont les aliments sont consommés. La taille des portions ou le volume des boissons peuvent être précisés (Jacotot & Campillo, 2003). Chaque aliment est composé d'un aliment simple (par exemple, orange) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, céréales).

### **III. Recueil des données biologiques**

Les données ont été directement recueillies à partir des dossiers des malades disponibles dans les archives du service d'hématologie clinique du CAC.

#### **III.1. Paramètres biochimiques**

-glucose, triglycéride, cholestérol, urée, créatinine, acide urique, albumine, Bilirubine, sodium, potassium, calcium, fer, magnésium, phosphatase alcaline, GAMA glutamyl transférase, alanine amino transférase.

### **III .Détermination des teneurs en :**

#### **III .1. Glucose**

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme qui est le glucose oxydase (GOD). Le glucose oxydase (GOD) catalyse l'oxydation du glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) produit, se détache au moyen d'un accepteur chromo génique d'oxygène, de phénol-ampirone en présence de peroxydase (POD). L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de glucose présent dans l'échantillon testé.

#### **III .2. Urée**

L'uréase catalyse l'hémoxydation de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH<sub>3</sub>) et en anhydride carbonique (CO<sub>2</sub>). Les ions ammonie réagissent avec salicylate et hypochlorite (ClO<sub>2</sub>Na), en présence du catalyseur nitroprussiate, pour former un indophénol vert. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'urée. En le test à diminution de la concentration de NAD<sup>+</sup> dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

#### **III .3. L'acide urique**

L'acide urique est oxydé par l'uricase à l'allantoïne et le peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, en présence de la peroxydase (POD), 4- aminophénazone (4-AF) et du 2-4 Dichlorophénol sulphonate (DCPS) forme un composé rosacé. L'intensité de quinonimine rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique présente dans l'échantillon testé.

### **III .4.Créatinine**

Le test de la créatinine repose sur la créatinine en contact avec le picrate de sodium, tel que décrit par jaffe. la créatinine réagit avec le picrate alcalin en formant un complexe rougeâtre. L'intervalle de temps choisi pour les lectures permet d'éliminer la plupart des interférences connues de la méthode. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de créatinine présente dans l'échantillon testé.

### **III .5.Cholestérol plasmatique**

Le cholestérol total est dosé sur le sérum total et par des méthodes enzymatiques (Kit BIOLAB DIAGNOSTICS). Par l'action d'une enzyme, le cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol-oxydase en  $\Delta^4$  cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

### **III .6.Triglycérides plasmatique**

Les triglycérides (TG) sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-aminoantipyrine et 4-chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm (Kit BIOLAB DIAGNOSTICS).

### **III .7.Albumine**

L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert-bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé.

### **III .8.Phosphatase alcaline**

La phosphatase alcaline (FAL) catalyse l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate (pNPP) à un pH de 10,4, en libérant du p-nitrophénol et du phosphate, selon la réaction suivante :  
$$\text{p-nitrophénylphosphate} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{FAL}} \text{p-nitrophénol} + \text{phosphate}$$
  
La vitesse de formation du p-nitrophénol, déterminée par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon testé.

Determination des teneurs.

### **III .9.Gamma glutamyl Transpeptidase**

La gamma-glutamyl transférase (-GT) catalyse le transfert d'un groupe -glutamyl de la -glutamyl-p-nitroanilide au dipeptide accepteur glycylglycine, La vitesse de formation de l'acide 5-aminé-2-

nitrobenzoïque déterminé par photométrie est proportionnelle à la concentration catalytique de - GT dans l'échantillon testé.

### **III .10. Alanine amino transférase**

Glutamique pyruvique (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe amonique d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate à formation de glutamate et de pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate déshydrogénase (LDH) et NADH : La vitesse de réduction de la concentration en NADH au centre, déterminée photométriquement, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALT dans l'échantillon.

### **III .11. Bilirubine**

La bilirubine se transforme en azobilirubine au contact de l'acide sulphanilyque diazotade et se mesure par photométrie. Sur les deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine-glucuronide et la bilirubine libre liée à l'albumine, seule la première réagit en milieu aqueux (Bilirubine directe). La deuxième doit être mélangée à du dimetilsulphoxyde (DMSO) pour pouvoir réagir (bilirubine indirecte). Dans la détermination de la bilirubine indirecte, on détermine également la directe. Le résultat final donne la bilirubine totale. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente dans l'échantillon testé.

### **III .12. Calcium**

La mesure du calcium est fondée sur la formation d'un complexe coloré entre le calcium de l'échantillon et l'o-crésolphtaléine, en milieu alcalin :  $Ca^{++} + o\text{-Crésolphtaléine} \rightarrow \text{Complexe coloré}$   
L'intensité de la couleur formée est directement proportionnelle à la concentration de calcium présente dans l'échantillon testé.

### **III .13. Sodium**

Le sodium est déterminé enzymatiquement à travers l'activité de  $\beta$ galactosidase dépendante de sodium avec l'ONPG comme substrat. L'absorbance à 405 nm du produit O-nitrophényl est proportionnelle à la concentration de sodium.  $ONPG + Na^+ \xrightarrow{\beta\text{-galactosidase}} O\text{-nitrophényl} + \beta\text{-D-galactopiranoside}$

### **III .14. Potassium**

Les ions potassium dans un milieu alcalin sans protéines réagissent avec le tétraphénylborate de sodium pour produire une suspension du tétraphénylborate de potassium turbide et dispersée en tranches fines .La turbidité produite est proportionnelle à la concentration du potassium et lue de manière photométrique.

### **III .15.Le magnésium**

Le magnésium forme un complexe coloré en réagissant avec Magon sulfoné en solution alcaline. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de magnésium dans l'échantillon testé.

### **IV. paramètres hématologiques**

La numération de la formule sanguine : taux de globules blancs, taux d'hémoglobine, taux de plaquettes, pourcentage de granulocytes, Neutrophiles, pourcentage de lymphocytes , hématocrite ,VGM, TCMH, CCMH , monocytes par des automates.

### **V. test cytogénétiques**

Le transcrit de fusion BCR-ABL, cette technique, nécessite l'utilisation des agents liant l'ADN qui sont spécifiques aux fragments d'ADN en cause, soit les gènes ABL et BCR dans le cas de la LMC .Les sondes de *BCR* et d'*ABL* peuvent être marquées au moyen de substances chimiques qui émettent de la lumière de couleurs différentes. Ces couleurs peuvent être détectées sur le chromosome portant le gène, normalement le chromosome 9 pour *ABL* et le chromosome 22 pour *BCR*. Cela permet de visualiser le fragment transloqué du chromosome 9 à sa position anormale sur le chromosome (Walter, 2005).

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre témoins et les cancéreux est réalisée par le test « t » de *Student* pour les différents paramètres.

# **Partie III**

## **Résultats & interprétation**

## **I. Description de la population étudiée**

### **I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée (tableau 03 ; figure 17)**

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le tableau 03 et la figure 17. Les cas déterminés pour cette étude sont sélectionnés dans le CAC : centre anti cancer de Chetouene. La sélection des cas de LMC se base sur le diagnostic de LMC confirmé par l'examen de cytogénétique des médecins spécialistes du CAC. Les cas ciblés pour l'étude sont des cancéreux avec une LMC généralement en phase chronique. Les témoins dont les critères sont utilisés ont un bon état de santé général, n'ayant eu aucun type de cancer, sont indemnes de toute pathologie liée au foie et sont de la même région et d'âges différents. Des critères d'exclusion sont pris en compte pour les témoins tels qu'un IMC > 30, ceux ayant eu un type de cancer dans leurs vie.

### **I .2.Répartition selon l'âge**

La population étudiée compte 42 témoins et 14 cas de LMC, l'âge moyen des patients LMC est de  $51.21 \pm 8.89$  et  $54.58 \pm 11.97$  pour les témoins, La survenue de la pathologie était plus élevée chez les sujets âgés de 30 à 50 ans avec une fréquence de 50%.

### **I .3.Selon le sexe**

Une prédominance masculine à un pourcentage de 57.14% (8 hommes) ; et à 42.85% pour femmes (6 femmes).

### **I .4.Répartition selon l'IMC**

Dans notre population, l'IMC des témoins ont représenté une valeur élevée 28.99 par rapport à celle des cas d'LMC  $27.57 \pm 4.79$ .

### **I .5.Répartition selon le type de traitement**

Le traitement de type ITK est le plus répandu chez la population étudiée, mais ça diffèrent selon les sous-types de ces derniers, la grande majorité soit 72.72% lui est administré l'imatinib 400mg et le Dasatinib, Nilotinib, Imatinib 300mg a une fréquence moins élevée.

### **I .6.Répartition selon le motif de consultation**

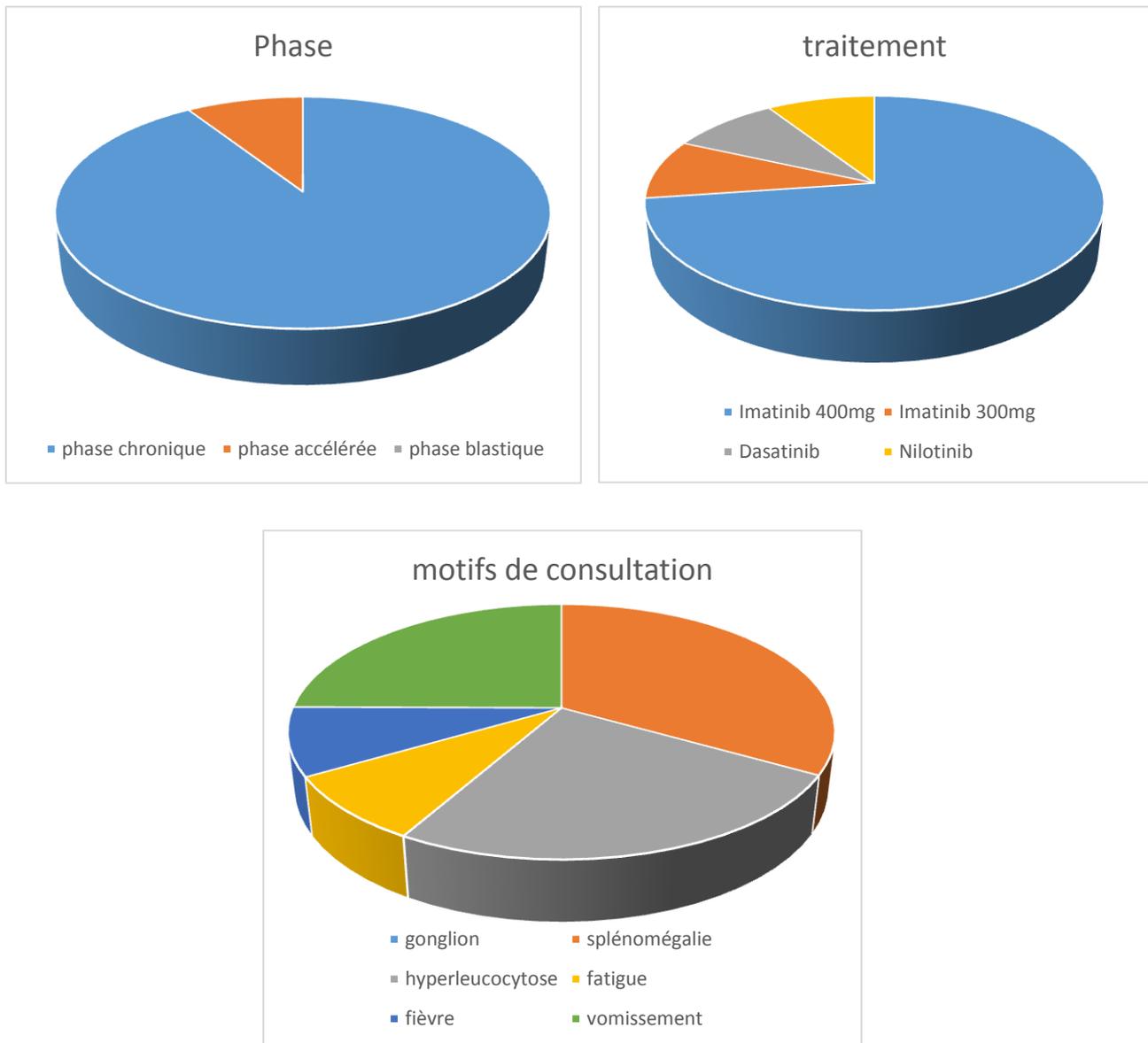
La splénomégalie est le motif le plus dominant avec un pourcentage de 30.76%, puis l'hyperleucocytose et le vomissement avec un pourcentage similaire de 23%, la fièvre et la fatigue avec un pourcentage plus faible 7.96%.

### **I .7.Répartition selon la phase**

La grande majorité des cas étudiés sont en phase chronique 90.9%, seul un cas en phase accélérée, mais aucun cas en phase blastique.

**Tableau 3. Caractéristiques de la population étudiée**

Paramètres	Témoins	Cancéreux (LMC)
Effectif	N=42	N=14
Age (ans)	54.58±11.97	51.21±8.89
Classe d'âge (An, n, %)		
– < 50 ans	2 (4.76%)	7 (50%)
– 50-59 ans	7 (16,6%)	3(21.42%)
– 60-69 ans	18 (46,15%)	2 (14.28%)
– 70-79 ans	11 (28,20%)	2 (14.28%)
– ≥ 80 ans	4 (10,25%)	0(00%)
Poids (kg)	76.8±12.62	78.61±13.94
Le sexe		Homme 8(57.14%) Femme 6(42.85%)
Taille (cm)	151.97±4.1	167.46±6.07
IMC (kg/m2)	28.99	27.57±4.79
– ≤ 24,9	0 (00%)	3(23.07%)
– 25-29,9	9 (60%)	5 (38.46%)
– ≥ 30	6 (40%)	5(38.46%)
Traitement médicamenteux		
– <b>IMATINIB</b> <b>400mg</b>		8(72.72%)
– <b>DASATINIB</b>		1(9.09%)
– <b>IMATINIB</b> <b>300mg</b>		1(9.09%)
– <b>NILOTINIB</b>		1(9.09%)
Motifs de consultation (%)		
– <b>Ganglions</b>		0 (00%)
– <b>Splénomégalie</b>		4(30.76%)
– <b>Hyperleucocytose</b>		3 (23.00%)
– <b>Fatigue</b>		1 (7.69%)
– <b>Fièvre</b>		1 (7.67%)
– <b>Vomissement</b>		3 (23.07%)



**Figure 17 :** Répartition des phases de la LMC, le traitement par les ITK utilisé et le motif de consultation de la population étudiée.

## II Conditions socioéconomiques de la population étudiée (Tableau 4, figure 18)

### II. 1.Situation matrimoniale

Les données socioéconomiques et culturelles de la population étudiée effectuées a partir d'un questionnaire de base détaillé, le statut marié est le plus dominant chez les deux catégories cas/témoins avec un pourcentage de 84.61%/ 87.5%.

## II. 2.Niveau d'instruction

Le niveau d'instruction est beaucoup plus élevé chez les témoins que chez les cancéreux avec un pourcentage d'analphabète 30.76%.

## II.3.Le revenu mensuel

Le pourcentage des cancéreux qui n'ont aucun revenu mensuel est de 33.33%, contrairement aux témoins avec un pourcentage moins de 20%.

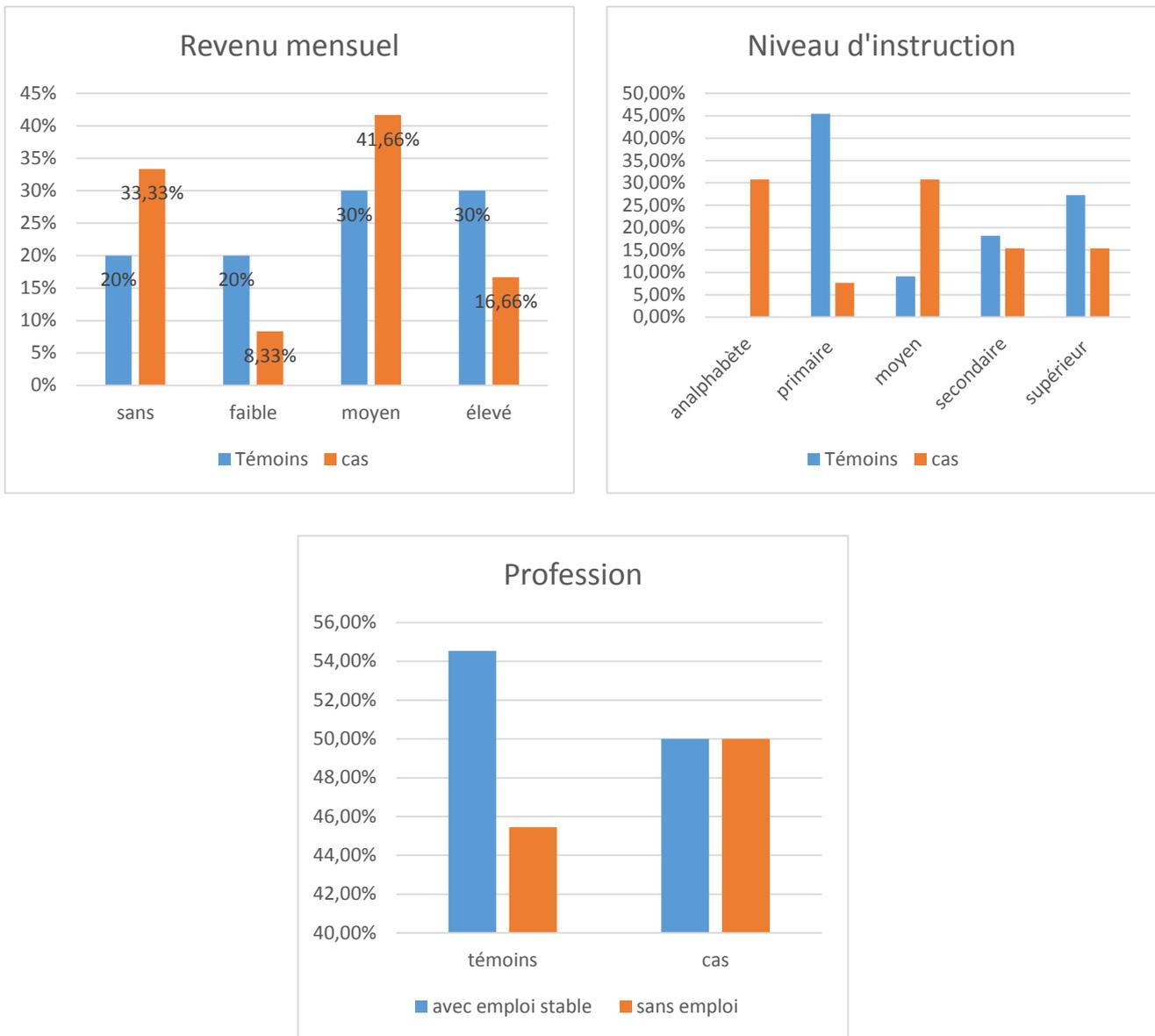
## II. 4.La profession

Dans notre série la répartition des cas en emploi stable et non stable est similaire avec 50% /50%, différemment aux témoins dont le statut emploi stable est plus élevé 54.54%.

**Tableau 4. Conditions socioéconomiques de la population étudiée**

<b>Caractères</b>	<b>Témoins</b>	<b>Cancéreux (LMC)</b>
<b>Situation matrimoniale (n, %)</b>		
– Célibataire	1 (12,5%)	1 (7.69%)
– Marié (e)	7 (87,5%)	11 (84.61%)
– Divorcé (e)	0 (00%)	1 (7.69%)
– Veuf (ve)	0 (00%)	0 (00%)
<b>Niveau d'instruction (n, %)</b>		
– Analphabète	0 (00%)	4 (30.76%)
– Primaire	5 (45.45%)	1 (7.69%)
– Moyen	1 (9.09%)	4 (30.76%)
– Secondaire	2 (18.18%)	2 (15.38%)
– Supérieur	3 (27.27%)	2 (15.38%)
<b>Revenu mensuel (n, %)</b>		
– Sans	2 (20%)	4 (33.33%)
– Faible	2 (20%)	1 (8.33%)
– Moyen	3 (30%)	5 (41.66%)
– Elevé	3 (30%)	2 (16.66%)
<b>Profession (n, %)</b>		
– Avec emploi stable	6 (54.54%)	5 (50%)
– Sans emploi	5 (45.45%)	5 (50%)

Chaque valeur représente le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée.



**Figure 18** : données socioéconomiques et culturels de la population étudiée.

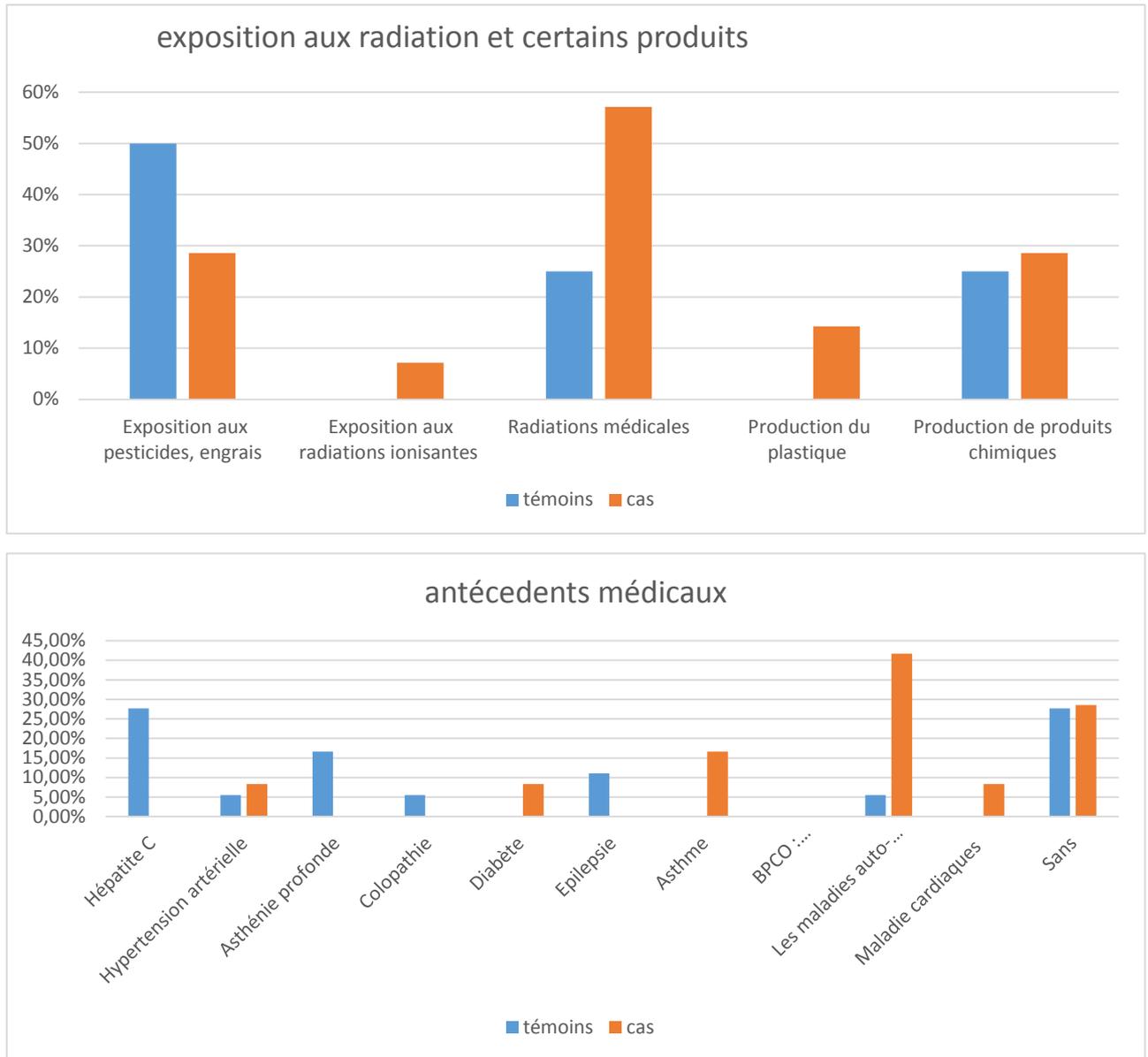
### III. Antécédents médicaux et Facteurs de risques (Tableau 5, figure 19)

Les maladies auto-immunes est l'antécédent médical le plus répandu chez la population étudiée avec un pourcentage de 41.66% comparé aux témoins 5.55%. l'asthme, diabète, hypertension artérielle et maladies cardiaques avec une fréquence moins importante (16.66%,8.33%,8.33%,8.33%). 28.57% des cancéreux ne représentent aucun antécédent médical. Dans notre série, 57.14% des cas ont été exposés aux radiations médicales ; l'exposition aux engrais et aux pesticides aussi l'exposition aux produits chimiques semble être des facteurs de risque chez 28.75% des cas .14.28% des cas ont enregistré une exposition aux produits en plastique, le reste avec 7.14% était exposé aux radiations ionisantes.

**Tableau 5 .Antécédents médicaux et facteurs de risque**

<b>Paramètres</b>	<b>Témoins</b>	<b>Cancéreux (LMC)</b>
<b>Antécédents médicaux (%)</b>		
❖ Hépatite C	5 (27.7)	0(00%)
❖ Hypertension artérielle	1 (5.55%)	1 (8.33%)
❖ Asthénie profonde	3 (16.66%)	0 (00%)
❖ Colopathie	1 (5.55%)	0 (00%)
❖ Opération en cataracte	0 (00%)	0 (00%)
❖ Hernie inguinale	0 (00%)	0 (00%)
❖ Diabète	0 (00%)	1 (8.33%)
❖ Epilepsie	2 (11.11%)	0 (00%)
❖ Asthme	0 (00%)	2 (16.66%)
❖ BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive	0 (00%)	0 (00%)
❖ Les maladies auto-immunes (allergies)	1 (5.55%)	5 (41.66%)
❖ Maladie cardiaques	0 (00%)	1 (8.33%)
❖ Sans	5 (27.7)	4(28.57%)
<b>Exposition à certains produits (n, %)</b>		
❖ Exposition aux pesticides, engrais	2 (50%)	4 (28.57%)
❖ Exposition aux radiations ionisantes	0 (00%)	1(7.14%)
❖ Radiations médicales	1 (25%)	8(57.14%)
❖ Production du plastique	0 (00%)	2 (14.28%)
❖ Production de produits chimiques	1 (225%)	4 (28.57%)
<b>Consommation de Tabac</b>		
❖ oui	4 (50%)	4 (30.76%)
❖ non	4 (50%)	9(69.23%)
<b>Alcool</b>	0 (00%)	0 (00%)

Chaque valeur représente le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée.



**Figure 19** : antécédents médicaux et facteurs de risques de la population étudiée.

#### IV. La fréquence alimentaire (Tableau 6, figure 20)

##### IV .1.Les Viandes

La consommation de la viande rouge est plus élevée chez les cas LMC comparativement aux témoins avec une moyenne de  $4.14 \pm 1.73$  et  $2.43 \pm 1.99$  respectivement ; pareil pour la viande blanche la fréquence est plus élevée chez les cas que les témoins ( $4 \pm 1.41$  cas/  $2.43 \pm 1.18$ /témoins).

##### IV .2.Les œufs, produits laitiers

La consommation des œufs a marqué une élévation chez les cas avec  $4.43 \pm 1.4$ , une fréquence similaire des produits laitiers chez cas et témoins  $4.57 \pm 2.06$   $4.57 \pm 2.32$  respectivement.

##### IV .3.Céréales et dérivés

Chez la population étudiée, la consommation des céréales est légèrement augmentée chez les cas LMC  $4.86 \pm 2.17$  par rapport à celle des témoins  $4 \pm 2.33$ .

##### IV .4.Produits sucrés, matières grasses et boissons sucrés

La consommation de ces 3 catégories a enregistré une fréquence plus élevée chez les témoins contrairement aux d'autres types d'aliments.

##### IV .5.Fruits et légumes

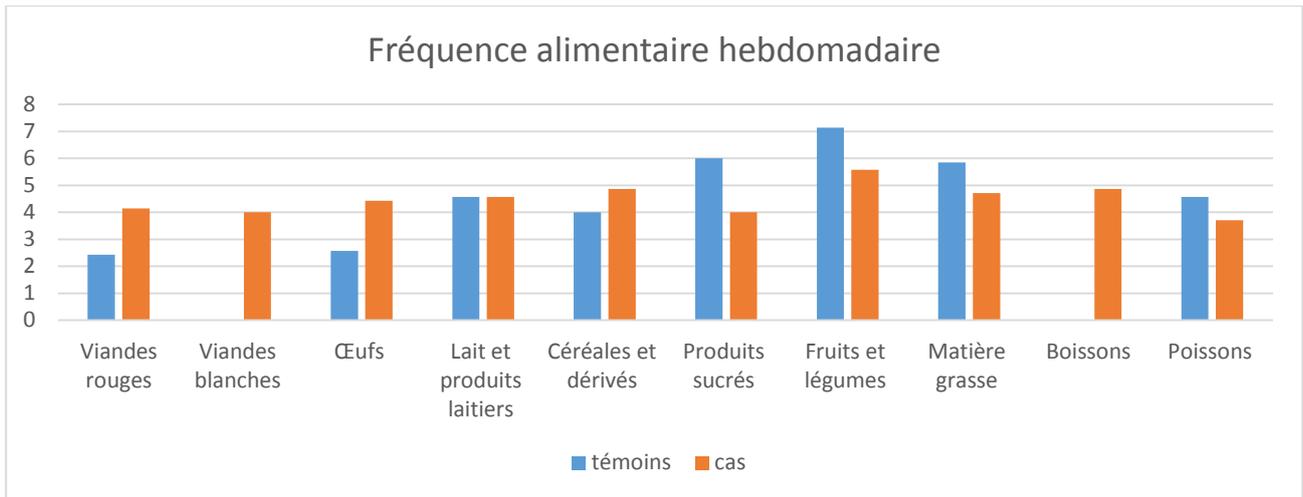
Une diminution dans la fréquence de consommation des fruits et légumes chez les cancéreux est non significative.

##### IV .6.Poissons

Une fréquence faible par rapport à celle des témoins dont les valeurs cas/témoins sont  $2.71 \pm 1.28$ / $3.57 \pm 2.26$  respectivement.

**Tableau 6. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments  
Chez les témoins et les cancéreux**

Aliments ( <i>Nombre de fois/semaine</i> )	Témoins	Cancéreux (LMC)
<b>Viandes rouges</b>	$2.43 \pm 1.99$	$4.14 \pm 1.73$
<b>Viandes blanches</b>	$2,43 \pm 1.18$	$4 \pm 1.41$
<b>Œufs</b>	$2.57 \pm 1.59$	$4.43 \pm 1.4$
<b>Lait et produits laitiers</b>	$4.57 \pm 2.32$	$4.57 \pm 2.06$
<b>Céréales et dérivés</b>	$4 \pm 2.33$	$4.86 \pm 2.17$
<b>Produits sucrés</b>	$6 \pm 1.85$	$4 \pm 2.2$
<b>Fruits et légumes</b>	$7.14 \pm 1.24$	$5.57 \pm 0.72$
<b>Matière grasse</b>	$5.85 \pm 1.55$	$4.71 \pm 1.83$
<b>Boissons</b>	$5,57 \pm 1.99$	$4.86 \pm 1.64$
<b>Poissons</b>	$3.57 \pm 2.26$	$2.71 \pm 1.28$



**Figure 20** : fréquence de consommation des différents types d'aliments

## V Détermination des altérations métaboliques

### V .1.Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les témoins et cas de LMC (Tableau 7, figure 21)

#### V .1.1.Les globules rouges, hémoglobine et hématocrite

Le taux des globules rouges chez les cas représente une valeur basse  $3.13 \cdot 10^6/\text{mm}^3$  par rapport aux témoins  $3.13 \cdot 10^6/\text{mm}^3$ , une anémie modérée caractérisée par un taux bas d'hémoglobine 11.1 g/L. Aussi un taux d'hématocrite légèrement inférieur à la normale.

#### V .1.2.Leucocytes

Dans notre étude, 100% des patients ont présenté une hyperleucocytose. elle est bien identifiée par un taux trop élevé des leucocytes  $56.70 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ , comparé aux témoins  $6.17 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ . un taux énormément élevé touche la lignée granulocytaire et principalement les PNN la moyenne était de 41.44% et 5.86% pour les témoins. Le taux des monocytes est moyennement important soit  $4.96 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  au temps que les témoins ont représenté un taux faible  $0.45 \cdot 10^3/\text{mm}^3$ . L'élévation du taux a touché même les lymphocytes dont les valeurs cas/témoins est  $27.17 \cdot 10^3/\text{mm}^3/4.26 \cdot 10^3/\text{mm}^3$  respectivement.

#### V .1.3..VGM, CCMH et TCMH

Chez les patients LMC ces trois paramètres ont représenté une élévation modeste par rapport aux valeurs des témoins, les valeurs cas/témoins sont légèrement différenciées, VGM ( $98.26 \mu\text{m}^3/87.91 \mu\text{m}^3$ ) TCMH ( $32.4 \text{ pg}/\text{Hématie}/29.78 \text{ pg}/\text{Hématie}$ ), CCMH  $33.36\text{g}/\text{dl}/33.84\text{g}/\text{dl}$ .

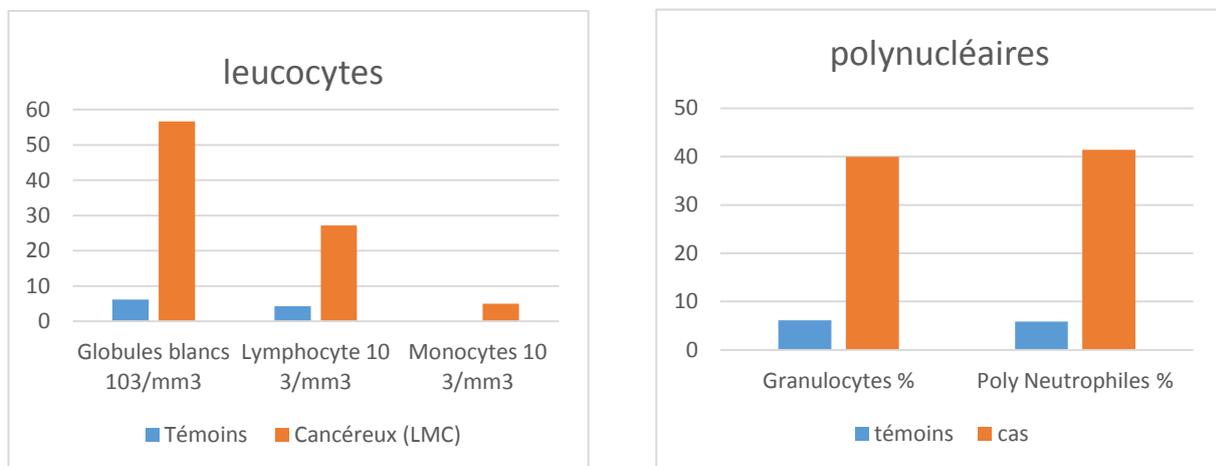
#### V .1.4.Plaquettes,

Dans notre population, les patients ont eu un taux normale des plaquettes,  $208.16 \text{ } 10^3/\text{mm}^3$  donc une absence d'une thrombocytose.

**Tableau 7. Formule de la numération sanguine chez la population étudiée**

Paramètres	Témoins	Cancéreux (LMC)
Globules rouges $10^6/\text{mm}^3$	4.4	3,13
Globules blancs $10^3/\text{mm}^3$	6.17	56.70
Plaquettes $10^3/\text{mm}^3$	236.14	208.16
Hémoglobine g/L	12.97	11.1
Hématocrite %	38.27	37.72
Lymphocyte $10^3/\text{mm}^3$	4.26	27.17
Monocytes $10^3/\text{mm}^3$	0,45	4.96
VGM $\mu\text{m}^3$	87.91	98.26
TCMH pg /Hématie	29.78	32.4
CCMH g/Dl	33,84	33.36
Granulocytes %	6.1	39.98
Poly Neutrophiles %	5.86	41.44

Chaque valeur représente la moyenne des paramètres hématologiques au sein de la population étudiée.



**Figure 21 : le taux des leucocytes marqué dans la population étudiée.**

## V.2. Paramètres biochimiques sériques chez les témoins et les cas de LMC

### V.2.1. Paramètres rénaux (figure 22)

Une hyperurémie à 0.913g/L élevée significativement par rapport aux témoins 0.3g/L, accompagnée d'une hyperuricémie à 44mg/L, un taux de créatinine bas par rapport aux témoins mais encore compatible avec les normes.

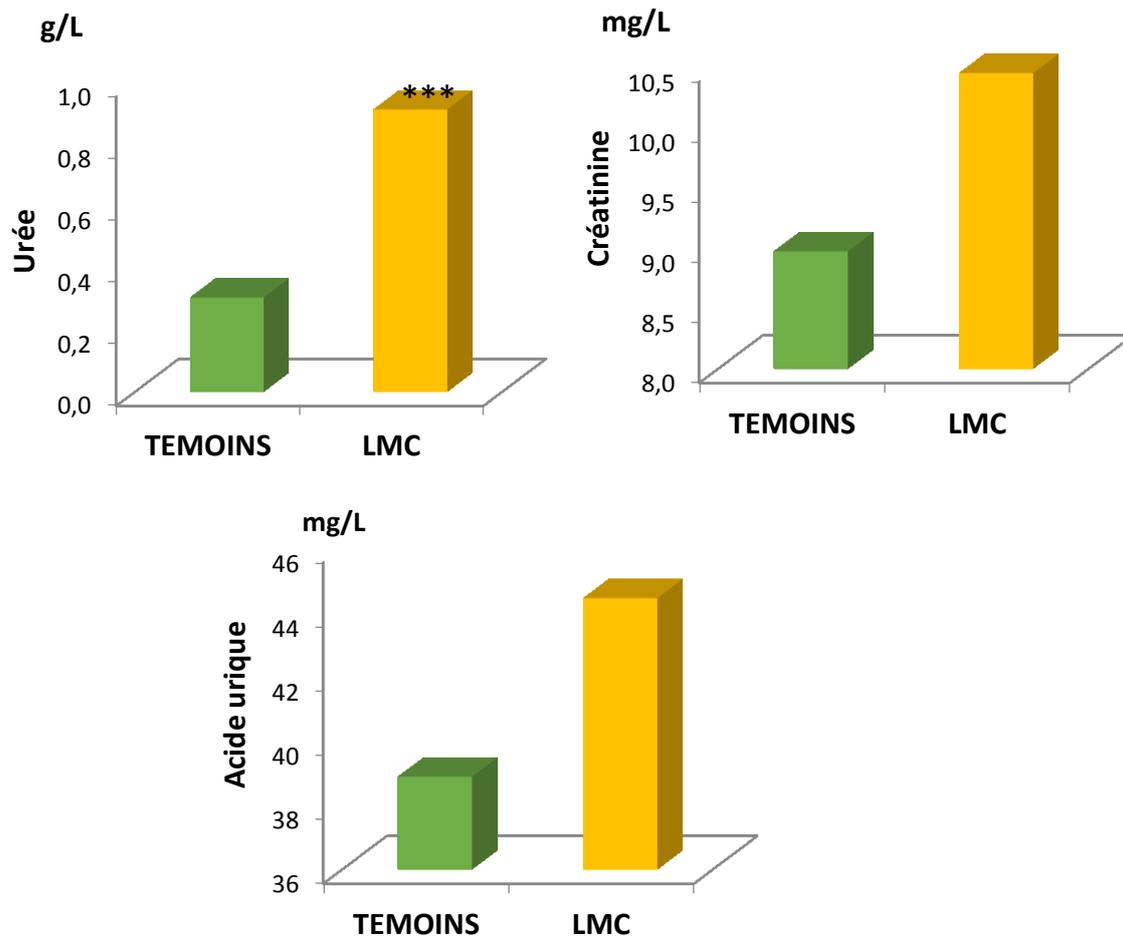


Figure 22 : paramètres rénaux de la population étudiée.

### V .3.Paramètres lipidiques et glycémie (figure 23)

Le taux de glycémie chez les cas de LMC est élevé comparant aux témoins. Une légère différence entre les deux valeurs des triglycérides chez les cas et témoins dont une élévation est remarquée pour les cas. Par contre aux d'autres paramètres, le cholestérol également est le paramètre lipidique qui a marqué une augmentation particulière chez les cas d'un taux très significatif.

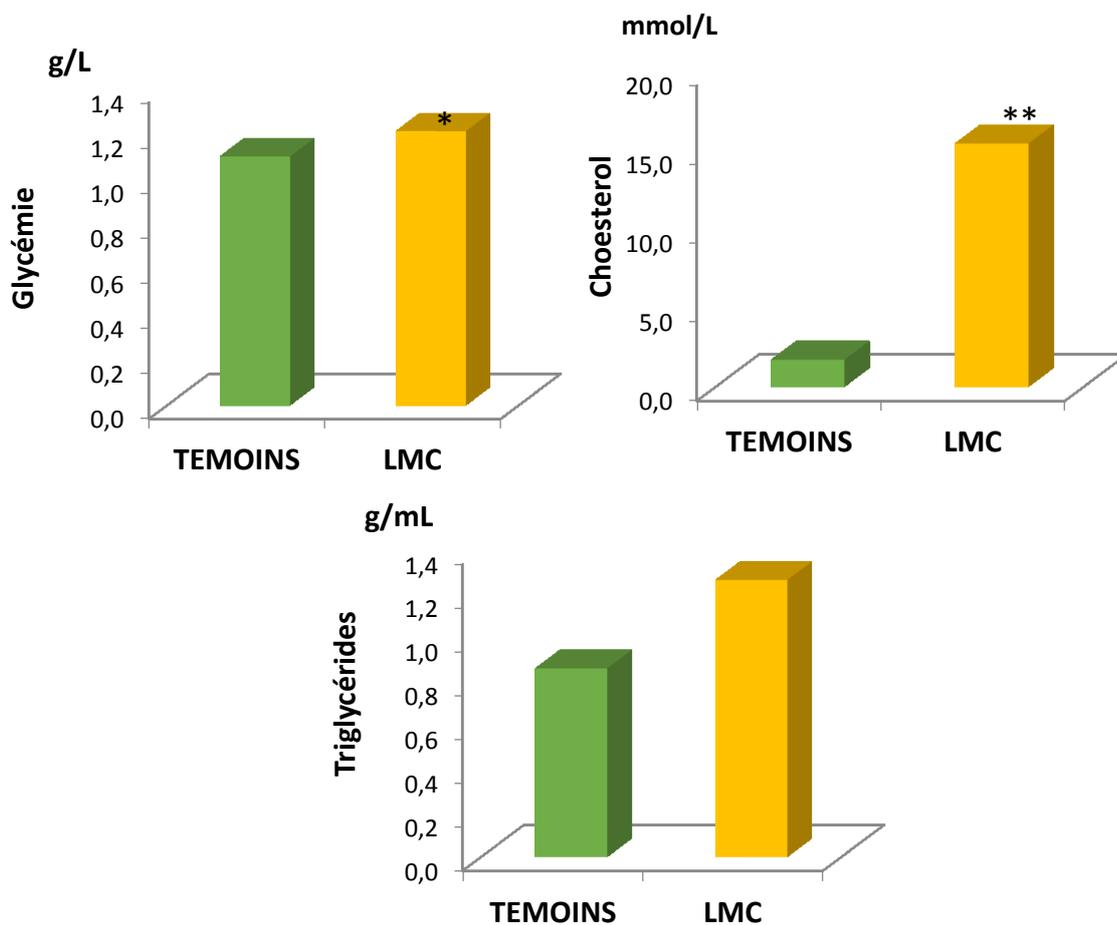
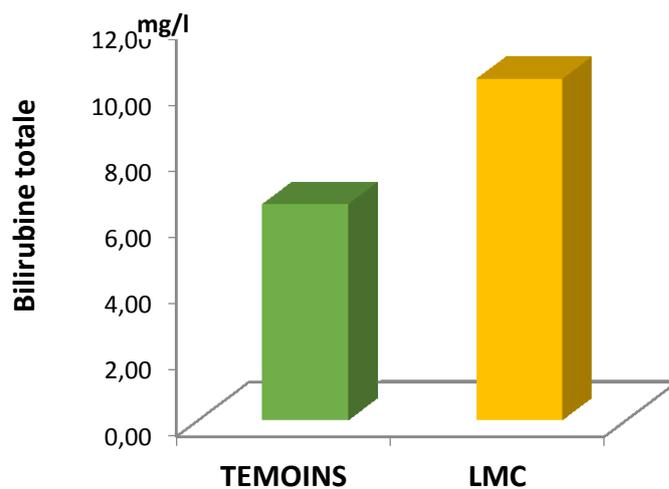
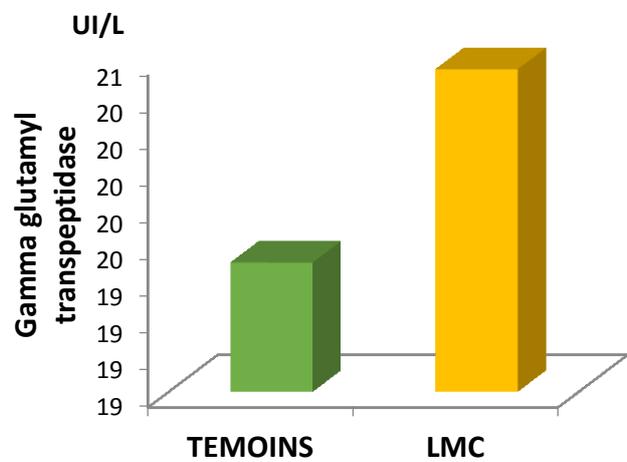
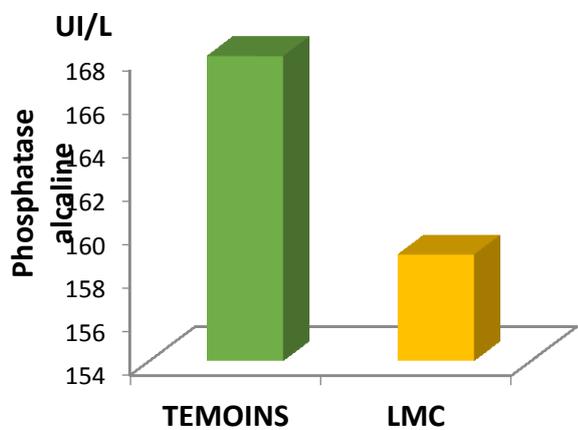
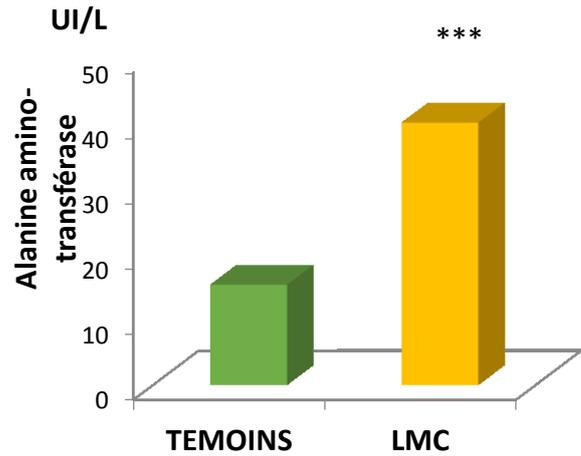
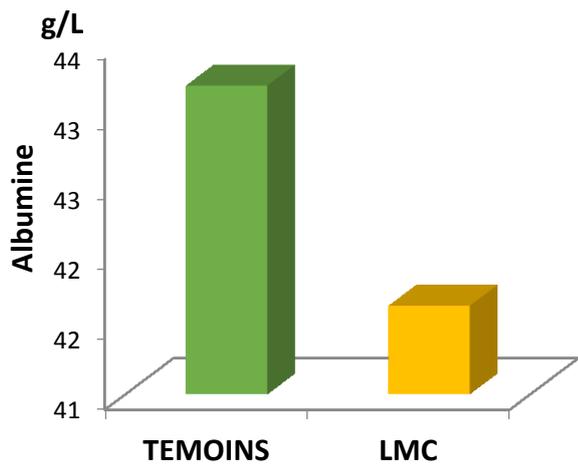


Figure 23 : glycémie et paramètres lipidiques de la population étudiée.

### V .4.Paramètres hépatiques (figure 24)

L'alanine amino transférase a augmenté significativement à 40UI/L, la phosphatase alcaline enregistre un taux diminué de celui des témoins mais qui dépasse les normes, dont 158.88 UI/L. par contre le gamma GT montre un taux élevé par rapport aux témoins 21UI/L 20UI/L mais qui reprend toujours aux normes. Une augmentation légèrement significative de la bilirubine à 10.31 mg/Ainsi une hypoalbuminémie à 41.63g/L.



**Figure 24** : paramètres hépatiques de la population étudiée.

### V.5. Ionogramme (figure 25)

Dans notre série l'ionogramme a enregistré les valeurs suivantes : Une hypocalcémie à  $89\text{mg/L} \pm 0.96$  accompagnée d'une hyponatrémie  $132\text{mEq/L}$ , une hypokaliémie à  $2.2\text{g/L}$ . Le magnésium représente un taux normale soit  $18.25\text{mg/L}$  mais inférieur à celui des témoins  $20\text{mg/l}$  Alors une diminution non significative.

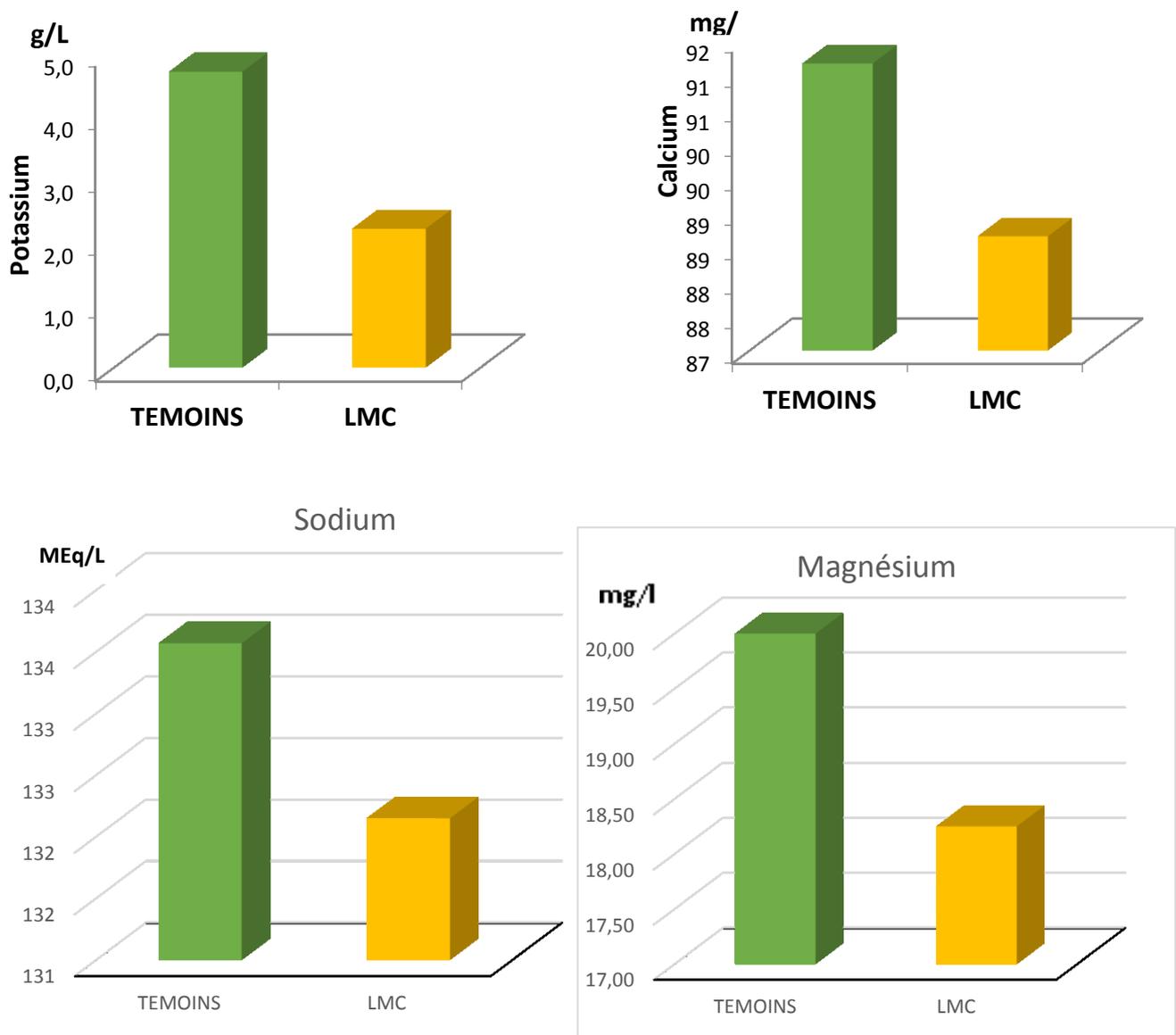


Figure 25 : ionogrammes de la population étudiée : potassium, sodium, calcium et magnésium

### V.6.cytogénétique (transcrit de fusion Bcr-Abl)(Tableau 8)

Dans notre série les 100% des cas ont enregistré la présence du gène chimérique Bcr-Abl, avec une valeur minimale de 0.02% et 79% comme valeur maximale.

**Tableau 8 pourcentage du transcrit de fusion Bcr-Abl chez la population étudiée**

Cas	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Transcrit %	<b>66%</b>	<b>79%</b>	<b>0.07%</b>	<b>0.02%</b>	<b>28%</b>	<b>58%</b>	<b>0.01%</b>	<b>0.04%</b>	<b>0.09%</b>

# Discussion

Dans cette partie de l'étude nous allons présenter et discuter les résultats dégagés à partir de l'analyse rétrospective des données collectés à partir des dossiers médicaux des cas étudiés, tout en assignant à ce travail les deux objectifs suivants :

1. Exploration des altérations biochimiques chez les patients LMC comparés aux sujets sains (témoins).
2. Etude de l'impact de la fréquence alimentaire et le mode vie des cas étudiés sur :
  - 2.1. L'évolution de la pathologie.
  - 2.2. La prévention et l'amélioration de l'état général.

### **Exploration des altérations**

La population étudiée regroupe 42 témoins et 14 cas LMC, dont l'âge moyen des témoins et cas est de  $54.58 \pm 11.97 / 51.21 \pm 8.89$  respectivement ; selon les littératures, Une fréquence élevée des cas LMC est observée dans la tranche d'âge comprise entre 30 à 50 ans (**Benabdellah et Meghni, 2018, Foulon *et al.*, 2019**), ce qui concorde relativement avec la plage d'âge (entre 24 et 76) objet de l'étude. Une prédominance masculine est enregistrée dans notre série, ce qui rejoint celle de la série de **Zerouali (2019) et Maynadié (2017)** mais qui s'oppose avec la série de **Benmensour (2016)** dont une prédominance féminine, sans toutes fois qu'aucun cas pédiatrique ne soit enregistré.

Le plus souvent, la découverte de la LMC est fortuite à l'occasion d'un examen systématique clinique ou hématologique ceci pourrait être expliqué par le fait que la LMC est une maladie latente dont la période d'expression clinique est longue.

Sur le plan clinique 30.76% des patients ont présenté une splénomégalie qui est considérée comme le symptôme cardinal de la maladie lors de la consultation. Des résultats similaires sont rapportés dans la littérature (**Benabdellah et Meghni, 2018**), car en cas d'insuffisance médullaire, le foie et la rate peuvent prendre en charge la fonction hématopoïétique (hématopoïèse extra médullaire) (**Zerouali, 2019**). Environ 23% des cancéreux ont eu d'hyperleucocytose comme un signe d'appel vu qu'il s'agit d'un syndrome myéloprolifératif dont la prolifération des leucocytes est altérée ; ce qui correspond à la série de **Mayaleh et Portman (2004) et Benabdellah et Meghni (2018)**. La présence de symptômes non spécifiques (asthénie, anorexie, amaigrissement, sueurs nocturnes, troubles digestifs) est aussi fréquente chez des sujets dénutries on aggravant la situation et la tolérance au traitement.

Dans notre série, la majorité des cas se sont présentés en phase chronique (>90%) car dans cette phase la maladie s'installe progressivement pendant une durée allant de 3 à 4 ans, des résultats similaires sont rapportées dans les littératures.

## Cytogénétique

Comme La LMC est réputée la première pathologie cancéreuse associée à une anomalie chromosomique (**Dine et al., 2013**), un test de cytogénétique s'impose pour la détection du chromosome de Philadelphie en vue de confirmer le diagnostic, et quantifier le transcrite de fusion Bcr-Abl, oncogène responsable de la pathologie ; dans notre série 100% des cas ont enregistré la présence de cet oncogène, qui provoque par la suite une série des altérations biochimiques des organes nobles, ces résultats s'alignent parfaitement avec plusieurs littératures mais qui s'opposent avec la série de **Padaro et al (2019)** dont le transcrite Bcr-Abl est négatif.

## Altérations hématologiques

Le bilan hématologique montre également des altérations et des valeurs perturbées des cellules sanguines ; une hyperleucocytose a ( $56.70 \times 10^3/\text{mm}^3$ ) s'aligne parfaitement avec les résultats rapportés par les littératures. Puisque la LMC est un syndrome myéloprolifératif et concerne principalement les lignées granulocytaires, Les granulocytes représentent une valeur de 39.98% dont 41.44% des polynucléaires neutrophiles ce qui correspondent à la série de **Couic-Marinier et Pillon (2015)**.

Dans notre série les lymphocytes ont présentés un taux élevé  $27.17 \times 10^3/\text{mm}^3$  ; L'atteinte inconstante des lymphocytes, en particulier T, peut s'expliquer soit par : la translocation peut survenir à un stade plus ou moins précoce de l'évolution de la cellule souche, incluant ou pas la lignée lymphoïde ; ou bien car les lymphocytes ont une durée de vie beaucoup plus longue que les autres lignées sanguines. Aussi les lymphocytes périphériques présents au moment du diagnostic sont antérieurs à la transformation néoplasique (**Leguay et Mahon, 2005**). Ces altérations Touchent également les lignées monocytaires (**Cayuela et Huguet, 2012**), un taux de  $4.96 \times 10^3/\text{mm}^3$  est affiché dans notre série pour les monocytes qui représentent une des sous-classes des cellules myéloïdes.

D'autres altérations sont enregistrées au niveau des érythrocytes pour  $3.13 \times 10^6/\text{mm}^3$ , l'hémoglobine pour (11.1g/L), ces valeurs très basses par rapport aux valeurs témoins, ont causé une anémie modérée ; cela pourrait être dû à la prolifération excessive des cellules leucémiques qui perturbent l'érythropoïèse (**Zerouali, 2019**) L'anémie se caractérise par une faible quantité de globules rouges, qui peut causer un état de faiblesse, de la fatigue et de l'essoufflement (**Société de leucémie et lymphome canada, 2018**).

Le compte plaquettaire est habituellement normal ; une thrombopénie doit faire suggérer un diagnostic alternatif ou la présence d'une phase accélérée ou blastique (**Loiseau, 2018**).le taux des thrombocytes reste normal à hauteur de  $208.16 \times 10^3/\text{mm}^3$  se qui concorde avec la série de **Gendron et al (2014)** mais s'oppose à celle de **Leguay et Mahom (2005)** ,Parfois, la présentation initiale est atypique avec une thrombocytose marquée sans leucocytose qui peut mimer une thrombocytémie

essentielle ou un autre syndrome myéloprolifératif. 80% des patients sont diagnostiqués au stade chronique ; il existe dans 5% des cas des phases accélérées ou blastiques. Plus rarement, la LMC peut être révélée par une complication inaugurale comme une crise de goutte, une thrombose veineuse profonde, un priapisme ou un syndrome hémorragique (**Loiseau, 2018**).

### **Altérations rénales et électrolytiques**

Une hyperurémie à 0.913g/L est enregistrée dans notre série, accompagnée d'une hyperuricémie à 44mg/L. Peut être expliquée par l'hypermétabolisme des acides nucléiques du tissu en proliférations réalisant un syndrome de lyse tumorale (**Leguay et Mahon, 2005**), des résultats similaires sont rapportés dans la littérature. Une hypercréatinémie est aussi marquée à 10.46mg/L,

Les désordres électrolytiques explorés dans notre étude montrent une affinité avec les autres altérations métaboliques telle que la fonction rénale, l'hypercalcémie est due à une augmentation de résorption osseuse liée à l'hypersécrétion locale pour les plasmocytes des cytokines pro-inflammatoires. L'hypercalcémie favorisent l'insuffisance rénale par : vasoconstriction rénale, dépôt intratubulaire et interstitiel du  $Ca^{2+}$ , polyurie et une hyponatrémie. Dans notre série une hyponatrémie à 132 mEq/L $\pm$ 8.85 avec une hypocalcémie 89mg/L vient effectivement confirmer l'interdépendance entre ces deux paramètres déterminants dans l'étude des cas LMC, ce qui rejoint la conclusion de **Zoulati (2016)**. Le taux de potassium dans notre série (Une hypokaliémie à 2.2g/L $\pm$ 1.21), ce phénomène lors des hémopathies malignes peut être expliqué par une lyse tumorale d'après la littérature (**Chichea et al., 2010**), Quant au taux du magnésium il n'est pas altéré 18.25mg/L.

### **ITK et altérations hépatiques**

Les patients doivent être suivis régulièrement en consultation. Cette surveillance a pour objectif de dépister la survenue de cytopénies, d'une éventuelle toxicité hépatique et de perturbations hydroélectrolytiques possiblement induites par le traitement (**Leguay et Mahon, 2005**). Les inhibiteurs de la tyrosine kinase exercent tous leur effet anti-leucémique en bloquant l'activité catalytique du BCR-ABL1 malgré leur effet primordial, ils peuvent être à l'origine d'une large gamme des effets secondaires (**Rea, 2015**), de plus leur métabolisme est hépatique. Dans notre série les 100% des cas sont sous traitement par ITK principalement l'imatinib et moins fréquent le nilotinib et dasatinib, Dans ce contexte plusieurs études estiment qu'un traitement par un des ITK peut plus ou moins perturber la fonction hépatique.

Selon une étude rapportée par **Diallo et al (2011)**, une hépatotoxicité induite par traitement à base d'imatinib chez une patiente âgée de 44ans, sur le plan biologique l'atteinte hépatique se traduit par une élévation des transaminases, bilirubine et Gamma Glutamyl Transpeptidase, ce qui peut expliquer l'élévation modérée de ces paramètres dans notre série. Dont ALAT a enregistré une

valeur de 40UI/L et une valeur de 10.31 mg/L pour la bilirubine. La plupart de ces événements indésirables ont une intensité faible à modérée (Rea, 2015). ainsi qu'une hypoalbuminémie est enregistré dans notre série à 41.61g/L, L'albumine est une protéine plasmatique permet de fixer les ions cuivre et fer présents dans le sang. Son importance est également liée à sa forte concentration dans le sang. C'est aussi une « protéine sacrifice » qui est rapidement dégradée par des ERO comme l'ion hypochlorite ou l'ion peroxy-nitrite (Villasante et al, 2010).

### **Bilan lipidique et glycémie**

Dans notre série le taux du cholestérol est légèrement élevé  $2.03\text{g/L} \pm 0.43$ , qu'on peut expliquer par un événement indésirable des médicaments ITK, car ces derniers peuvent induire une hypercholestérolémie selon la littérature (Rea, 2015), seule un cas dans notre série est diabétique, par la suite nos résultats ont montré un taux qui rejoint la normale, soit 1.2g/L qui s'oppose avec la littérature de (Legros, 2006 et Zoulati et al, 2016) qui avance que le traitement par ITK induit une hyperglycémie, quand à celle de la série de Diallo et al (2011), elle conclue sur près de 10% des patients atteints des hémopathies malignes, ont eu un taux élevé de la glycémie et un diabète de type 2.

### **Fréquence alimentaire et facteurs de risque**

Selon les études épidémiologiques de cohortes, L'alimentation est un des facteurs déterminants intervenant dans le risque de cancer (Block et al, 1992).

Notre série représente un niveau d'instruction faible dont 30.75% sont analphabètes ce qui peut être expliqué par le fait que la grande majorité sont issus de la campagne et des sujets âgés, dont la culture nutritionnelle est moins fréquente, aussi un nombre important de patients, sont des habitants de Naama et Bayedh, ces régions sont reconnues par une disponibilité et une abondance de la viande, ce qui explique la fréquence élevée de la consommation des viandes particulièrement la viande rouge. La consommation de viande rouge pourrait s'avérer être un problème de santé publique, notamment en raison de son lien avec l'augmentation du risque de cancer, En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé et le World Cancer Research Fund ont classé la viande rouge comme étant probablement cancérigène pour l'homme (Oliveira Mota et al., 2019).

Leurs revenus mensuels sont pratiquement faibles car 50% des cas sont sans emploi, ce qui explique d'un autre côté une faible consommation de poissons vu sa cherté, Des études épidémiologiques ont lié une consommation élevée de poisson ou d'huile de poisson à un risque réduit de plusieurs cancers, La capacité des AGPI n-3 à longue chaîne à induire l'apoptose dans les cellules tumorales a été attribuée à la sensibilité accrue de ces cellules à la peroxydation lipidique (Isabelle et al., 2008). En plus de contenir des acides gras oméga-3, il contient aussi du zinc qui joue un rôle immun-modulateur augmente significativement le nombre de cellules NK, les NK sont

impliquées dans les processus de prévention du cancer et le zinc est nécessaire à leur activation (Skrajnowska et Bobrowska-korczak, 2019), lors d'une LMC on observe un déséquilibre fonctionnel et quantitatif des cellules natural killer (NK), première ligne de défense antitumorale, Cette population de cellules immunitaires semble en effet jouer un rôle central dans la réponse antitumorale (Antoine Toubert et al., 2018).

La diminution de l'incidence de cancer associée à une grande consommation de fruits et légumes. En 1997 une revue internationale (world cancer Research Fund American Institute for cancer Research) conclut à un effet protecteur d'un régime riche en légumes, à une diminution du risque de plusieurs cancers (Block et al., 1992), Une hypothèse antioxydante a été proposé pour les effets bénéfiques observés des fruits et légumes. En effet, ces aliments sont des sources principales de vitamines C (Block et al., 1992). L'acide ascorbique (Vit C), un antioxydant puissant, est un cofacteur de plusieurs enzymes biosynthétiques et de régulation génique et un contributeur essentiel à la défense immunitaire du corps, et s'est avéré déficient chez les patients à un stade avancé du cancer. La vitamine C a gagné en importance dans le traitement du cancer en raison de sa capacité à moduler le statut redox de la cellule et à influencer les modifications épigénétiques et les rôles importants dans la signalisation (Noothan Jyothi Satheesh et al., 2020).

Dans notre série la fréquence alimentaire présente une diminution de la consommation des fruits et légumes, Alors les antioxydants contenus dans les fruits et légumes pourraient prévenir la production de radicaux libres impliqués dans les différentes phases de la cancérogénèse (Dagallier, 2009). Certain polyphénols comme Le resvératrol présent dans le raisin, est capable de diminuer la viabilité et la capacité de synthèse de l'ADN dans les cellules HL-60 (*Human promyelocytic Leukemia cells*), mais également de provoquer un arrêt du cycle cellulaire en phase G1, de déclencher l'apoptose et de diminuer l'activation par phosphorylation du facteur de transcription STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3*) des lignées leucémiques (Li et al., 2010).

L'indigence de la majorité des cas étudiés peut être à l'origine d'une fréquence alimentaire non diversifiée et pauvre en nutriments essentiels.

Les causes de développement d'un cancer sont nombreuses et très variées. Il peut s'agir de causes d'ordre génétique ou d'effets secondaires liés à l'exposition à des facteurs externes, mais également à des agents infectieux. Par ailleurs, le mode de vie des pays industrialisés est sans nul doute une des principales causes de développement du cancer (Anand et al., 2008).

Les radiations ionisantes étaient le premier facteur parcouru pour une LMC, Cette hypothèse suggérée par l'augmentation de l'incidence de la LMC chez les survivants de la bombe atomique d'Hiroshima (Leguay et al., 2005). Dans notre série 64.28% ont été exposés aux radiations dont

57.14%, aux radiations médicales, ces dernières mettent en danger les techniciens en radiologie et les physiciens ainsi que les patients examinés par radiologies répétées à des fins diagnostiques (**Fonds anticancer, 2013**). Sachant que les radiations causent des dommages à l'ADN par fois irréversible ce qui entraîne une augmentation du stress oxydatif (**Shaya et al., 2018**).

Les allergies constituent l'antécédent médical le plus répandu à 44.66% des cas c'est-à-dire ces patients étaient sous traitement par les immunosuppresseurs, peu d'études ont exploré les facteurs de risque liés à la LMC, selon **Nejab (1981)** qui a démontré qu'un immunosuppresseur peut être un facteur provoquant de la LMC mais par des mécanismes encore méconnues.

Les pesticides et les engrais ont enregistré un pourcentage de 28.57% similaire à celui des produits chimiques (construction urbain, réparation automobile et production du plastique.) Ce qui semble représenter un risque accru et des facteurs de risque non négligeables, tous ces facteurs peuvent influencer l'hygiène de vie et perturbent l'hémostase redox. Les pesticides sont considérés comme des facteurs de risque pour la santé chez l'homme. De nombreuses études épidémiologiques montrent en effet une association entre l'exposition professionnelle aux pesticides et l'apparition de certaines pathologies (**Payrastra, 2019**). Les produits chimiques tel que le benzène un polluant environnemental classé comme cancérigène avéré, voire leucémogène son pouvoir leucémogène repose sur sa métabolisation dans la moelle osseuse en métabolites réactifs. La benzoquinone (BQ) est le métabolite toxique principal du BZ et son hématotoxicité repose principalement sur des réactions d'adduction des macromolécules et par l'induction de stress oxydatifs (**Duval, 2016**).

La capacité du corps à produire des antioxydants pour neutraliser les dommages des radicaux libres est contrôlée par la constitution génétique d'un individu est également affectée par les choix alimentaires et l'exposition aux polluants environnementaux (**Newson**). Alors une alimentation doit être équilibrée avec un apport suffisants en antioxydants pour prévenir toutes pathologies et plus particulièrement le cancer, cette pauvreté en antioxydants a été mise en évidence dans notre série.

# Conclusion

En conclusion de notre travail sur l'exploration des altérations biochimiques observées chez les malades atteints de la LMC dans quelques travaux de recherches suivant des approches plutôt descriptives, nous avons constaté lors de la préparation de la synthèse bibliographique que certains auteurs estiment que les altérations biochimiques, les dommages métaboliques et l'altération de l'état général sont des événements très fréquents et connues lors d'un cancer et qui l'amplifient en l'absence d'une bonne hygiène de vie et saine, selon ces littératures, Les altérations en question peuvent être dues à l'anomalie comme elle peuvent être dues à un traitement non toléré par les patients, comme le cas dans notre étude ou le traitement et malgré son efficacité, représente une des causes des altérations biochimiques hépatiques puisque le métabolisme des médicaments s'effectue au niveau du foie, l'intensité de ces événements indésirables dépend de l'état sanitaire des patients, L'association entre un traitement sévère et un mode de vie déséquilibré dont une alimentation malsaine dépourvue des micronutriments essentiels responsables d'une défense antioxydante, ainsi qu'une exposition aux polluants environnementaux qui sont des facteurs de risque accros qui touchent les macromolécules ainsi que l'ADN, déclenchent par la suite une cascade des dommages à des conséquences mortelles.

Bien qu'en phase avancée d'une LMC ou tous autres types de cancer le traitement est obligatoire, mais aussi une dénutrition des sujets cancéreux joue un rôle crucial à l'efficacité du traitement ou à l'accroissement d'une atteinte sanitaire.

Alors en terme de prévention reste l'alimentation en chef de file des facteurs protecteurs tel que des nutriments a effets miraculeux offerts à l'organisme comme (glutathion, vitamines, oligoéléments et les éléments traces), qui agissent en retardant le phénomène du vieillissement et l'élimination de tous excès en oxydants qui sont à l'origine d'une induction d'un stress oxydatif, cause principale d'un cancer. Le renforcement du système immunitaire plus particulièrement les NK a activité anti-tumorale avec des micronutriments appropriés, garantie à l'organisme une prévention meilleure.

Les travaux précédents sur ce sujet, nous ont inspiré dans la réalisation de nos dits-travaux notamment dans la phase de la sélection des cas et des témoins à étudier de part et d'autres, dans le choix des méthodes et procédés de collecte d'informations à étudier ainsi que dans la méthodologie d'interprétations des résultats.

Les résultats qui concordent avec ceux des études précédentes viennent confirmer ces dernières, par contre, les autres résultats, qui ne s'alignent pas ou peu avec les précédents, maintiennent la voie ouverte aux travaux plus approfondis de recherche sur le sujet afin de mettre

en évidence l'impact de la nutrition sur la LMC à l'instar d'autres études réalisées sur les hémopathies malignes et leurs interactions avec la nutrition, ainsi que l'impact de celle-ci sur l'évolution des altérations biochimiques et le développement global de cette pathologie.

Il y va du vif du sujet de dire que le thème étudié est de nature expérimentale passant par plusieurs étapes allant du prélèvement sanguin, dosage des paramètres tumoraux et détermination des teneurs en oxydants et antioxydants, or nos travaux ont été en premiers perturbé par les mesures prises dans le cadre du covid-19 ensuite arrêtés définitivement et remplacée par une étude rétrospective réalisée a partir des dossiers médicaux et interrogatoires réalisés dans le cadre de cette étude et qui consiste en l'analyse et la comparaison de ces résultats a fin mettre en évidence les altérations biochimiques chez les cas LMC.

# **Références bibliographiques**

**An. X, Tiwari, A. K, Sun. Y, Ding. P.R, Ashby. C. R, & Chen. Z.-S.2010.** BCR ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia [Revue]*Leukemia Research.*(34): 1255-1268.

**Anticancer fonds.** leucémie myéloïde chronique.2013. *European society for medical oncology ESMO.*Basé sur les recommandations de l'ESMO - v.2013.1.

**Andreelli.F & C.Amouyal.2011.** Insulinorésistance et cancers.*Médecine des maladies Métaboliques.*5 (1) : 23-28. Doi : MMM-02-2011-5-1-1957-2557-101019-201100872.

**Abou Mayaleh.H & Portmann.D.2004.** L'acouphène : signe d'appel d'une leucémie myéloïde chronique.*REV LARYNGOL OTOL RHINOL.*2004;125 (3):163-164.

**Bardina.C, Tafzi.N, Declèves.X, Huet.E & Chast.F.2007.** Pharmacocinétique des inhibiteurs de tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique *revue Francophone Des Laboratoires.*2007 (395) :31-35.

**Benmensour.M.2016.** Etude épidémiologique des syndromes myéloprolifératifs chroniques dans l'Oeust Algérien : caractérisation moléculaire. *Université de tlemcen.*

**Block.G, Patterson.B & Subar.A.1992.** Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutrition and cancer.* 18 (1): 1-29.

**Benabdellah.K & meghni.CH.2018.** etude de la quantification du transcrits moléculaire BCR/ABL au diagnostic et dans le suivi des patients atteints de la leucémie myéloïde chronique LMC et traitement par les inhibiteurs de la tyrosine kinase ITK .*thèse doctorat en pharmacie. Université MOULOUD MAMMERI Tizi-ouzou département de pharmacie.*

**Breccia.Massimo, Cannella.Laura, Diverio.Daniela, Streponi.Paola, Nanni.Mauro, Stefanizzi. Caterina, Natalino.Fiammetta, Mecarocci.Sergio & Alimena.Giuliana. 2008.** Isolated Thrombocytosis as First Sign of Chronic Myeloid Leukemia With e6a2 BCR/ABL Fusion Transcript, JAK2 Negativity and Complete Response to Imatinib. *Leuk Res.*32(1) :177-80.doi : 10.1016/j.leukres.2007.05.022.

**Bruno.Raynard, Zelek.Laurent, Senesse.Pierre & Latino-Martel.Paule.2015.**Jeûne et thérapie du cancer. Colloque“*Nutrition,microbiote,métabolismeetcancer*”NACRe,Oct2015,Paris,France. hal-02743303 . - 2015.

**Camille.Carles, Verdun.Esquern, Catherine.Leclerc & Isabelle Baldi.2018.**Les cancers professionnels :risque et prevention. *Société Française du Cancer.* 106 (7-8):665-677.

**Catherine.H, MacLean.M.D, Ph.D.Sydne, J.Newberry, PhD.Walter, A.Mojica, M.PH.Puja, Khanna, M.D.Amalia, M.Issa, Marika.J, Suttorp.M.S, Yee-Wee.Lim, MD.PhD.Shana, B. Traina, MA.Lara Hilton, B.A.Rena Garland, BA.Sally & C.Morton.2006.** Effects of Omega-3 Fatty Acids on Cancer Risk. *American Medical Association.* 295 (4).

**Catherine.Nisse, Nadege.Lepage, Lynda.Larabi, Serge.Brunel, Natalie.Vongmany, Juliette. Bloch, Isabelle.Vanrullen & Les membres du RNV3P3.2018.** Leucémies myéloïdes et expositions professionnelles : donnes du RNV3P 2001–2016. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement.* 2018 (79) :407-477.

**Cayuela.J-M & Huguet, F.2012.** chronic myeloid leukemia diagnosis. Laboratoire central d'hématologie, hôpital Saint-Louis, avenue Claude-Vellefaux, F-75475 Paris cedex 10, France

Service d'hématologie, CHU Purpan, place du Docteur-Baylac, F-31000 Toulouse, France. *Oncologie*. 2012 (14) : 561–568.DOI 10.1007/s10269-012-2211-4.

**Chomel.J.C, Sorel.N, Mayeur-Rousse.C, & Turhan.A.G.2009.** Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*. 2009 (24): 69-85. DOI: 10.1016/j.immbio.2008.10.007.

**Christopher.T, Hensley.Ajla, T.Wasti, Ralph.J & De.Berardinis.2013.** Glutamine and cancer: cell biology, physiology, and clinical opportunities. *Children's Medical Center Research Institute and Department of Pediatrics*, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA. 123(9): 3678–3684.doi.org/10.1172/JCI69600.

**Curtit.E, Mansi.L, Kim.S & Borg.C.2014.** Jeûne et Cancer.*Oncologie Médicale, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Besançon ; 2 INSERM, Unité 645, Université de Franche-Comté, Besançon, France*. Ref Gynecol Obstet 15: 1-1.

**Couic-Marinier.Françoise & Pillon.françois.2015.** Une leucémie myéloïde chronique a été diagnostiquée chez un homme âgé de 49 ans à la suite d'une prise de sang de contrôle effectuée après qu'il se soit plaint d'une légère fatigue. *Actualités pharmaceutiques*. (547):12-14.// <http://dx.doi.org/10.1016/j.actpha.2015.03.026>. - 2015.

**Chomel.J.C, Sorel.N, Mayeur-Rousse.C & Turhan.A.G .2008.** Les syndromes myéloprolifératifs.doi:10.1016/j.immbio.2008.10.007. - 2008.

**Cayuella.J.M, Huguet.F.2012.**Le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique (LMC) en 2012 . *Oncologie* (2012) 14: 561–568.doi10.1007/s10269-012-2211-4.

**Chomela.Jean-Claude.2017.**Biologie moléculaire de la leucémie myéloïde chronique : dernières avancées.*REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* .2017 (492) :33-40.

**Druker.B.J, Talpaz.M, Resta.D.J, Peng.B, Buchdunger.E, Ford.J.M, Lydon.N.B, Kantarjian .H, Capdeville.S, Ohno-Jones.C & Sawyers.L.** 2001.Efficacy and Safety of a Specific Inhibitor of the BCR-ABL Tyrosine Kinase in Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJM200104053441401.

**Debras.C.F, Chazelas.E, Srouf.B, Zelek.L, Kesse-Guyot.E, Julia.C, Druesne-Pecollo.N, Galan .P, Hercberg.S, Latino-Martel.P, Deschasaux.M & Touvier.M.** Consommation de sucre et risque de cancer du sein dans la cohorte NutriNet-Santé. *Nutrition clinique et métabolisme* 34 (2020) 11–92.doi:10.1016/j.nupar.2020.02.189. - 2020.

**Dagallier.Cécile.2009.**Nutrition et cancer, le point en 2009.*Sciences pharmaceutiques*. 2009.<dumas-01084603>.archives ouvertes.

**Deininger.M.W, Goldman.J.M & Melo.J.V.2000.** The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 96 (10) : 3343–3356. <https://doi.org/10.1182/blood.V96.10.3343>.

**Demarquet.M, Labussière-Wallet, H.Nicolas-Virelizier & Nicolini.F.2011.**une innovation thérapeutique : les inhibiteurs de tyrosine kinase de deuxième génération (ITK 2) dans le traitement de la LMC. *Bulletin du cancer*. 98 (8) :859-866.doi :10.1684/bdc.2011.1408.

- Dine.G, Rehn.Y, Brahimi.S, Ali.Ammar, N.Gaillard, B.Bocq, & Fumagalli.G.2013.** Maladie résiduelle et leucémie myéloïde chronique. *Département EMV, école centrale de Paris, Grande-Voie-des-Vignes, 92295 Chatenay-Malabry, France* .28(4):201-206.
- Dominique.Bories, Agnès.Devergie, Martine.GardembasPain, Mathieu.Kuentz, Laurence.Legros, FrançoisXavier.Mahon, Franck.Nicolini, Claude.Preudhomme, Sophie.Raynaud, François.Rigal- Huguet, Philippe.Rousselot, Ali.Turhan, Jacqueline.Van.Den.Akker & François.Guilhot.2003.** stratégies thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de leucémie myéloïde chronique. *John libbey eurotext*.9 (6): 497-512- 2003.
- Dorota.Skrajnowska & Barbara.bobrowska-korczak.2019.** Role of Zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients*. 22: 11(10):2273.doi: 10.3390/nu11102273.
- Duval.Romain.2016.** Benzène et leucémies : étude de l'effet des métabolites réactifs du benzène sur l'histone acétyltransférase CBP. Université Paris Diderot-Paris. *theses.fr*.
- Dine.G, Rehn.Y, Brahimi.S, Ali Ammar.N, Gaillard.B, Bocq.Y & Fumagalli.G.2013.** Residual disease in chronic myeloid leukemia. *Immunoanalyse et biologie spécialisée*.28 (4):167-277.
- Djouadi-Lahlou.2009.** Etude épidémiologique nationale de la leucémie myéloïde chronique en Algérie : travail coopératif et multicentrique sur une période de 16 ans. *Revue algérienne d'hématologie*. 2170 - 0729.
- Diallo.I, Mbaye.S.B, Gning.F, Fall.B, Ndiaye.B, Fall.D, Irambona.M & Mbengue.P.S. 2011.** Hépatotoxicité tardive à l'imatinib chez une patiente de 44 ans. *J. Afr. Hépatol. Gastroentérol*. (2011) 5:214-216. DOI 10.1007/s12157-011-0273-3.
- Emira.Mehinagic, Erwan.Bourles & Frédérique.Jourjon.2011.** Composés des fruits d'intérêt nutritionnel: impact des procédés de transformation sur les polyphénols. *Revue suisse Viticulture, Arboriculture, Horticulture* .364 43 (6): 364–368.
- Eclache.Virginie & Lejeune.Françoise. 2002.** Détection du chromosome Philadelphie chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique, places respectives de la cytogénétique de l'hybridation in situ en fluorescence et de l'analyse moléculaire par RT-PCR. *Revue Française des Laboratoires*.2002 (339):27-31.
- Fraga.C.G, Motchnik.P.A, Shigenaga.M.K, Helbock.H.J, Jacob.R.A & Ames.B.N.1991.** Ascorbic acid protects against endogenous oxidative DNA damage in human sperm. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 88(24): 11003–11006.doi: 10.1073/pnas.88.24.11003.
- Francia.T, Hanna.J, & Herault.O.2013.** Apport du laboratoire d'analyses de biologie médicale à l'exploration des hyperleucocytoses. *Immuno-Analyse & Biologie Spécialisée*.28 (4):216-222.
- Foulon.S, Cony-Makhoul.P, Guerci-Bresler.B, Delord.M, Solary.E, Monnereau.A, Bonastre.J, & Tubert-Bitter.P.2019.** Prévalence de la leucémie myéloïde chronique en 2014 en France à partir des données du Système national des données de santé. *EPICLIN 2019 13e Conférence francophone / Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 67 (2019) S121–S140. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2019.03.082>. - 2019.
- Guilhot.F.1995.** Diagnostic et traitement des hémopathies malignes comportant un réarrangement bcr-abl. *John libbey eurotext*.1(2):44-133.

- Gaascht.F, Teiten.M.H, Schumacher.M, Dicato.M & Diederich.M.2010.** Approche végétale dans le traitement des leucémies. *Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire du Cancer,hôpital Kirchberg, Luxembourg.Correspondances en Onco-hématologie -5 (2) : 102-108.*
- Gilles.Aulagne, Jean-Louis.Cazin, François.Lemare & Samuel.Limat.2016.** Pharmacie clinique pratique en oncologie.chapitre 29 ,page 247.
- Goldman.J. 2009.**chronic myéloid leukemia.
- Goldman.J.M & Melo.J.V. 2003.**Chronic myeloid leukemia-advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med.* 349(15):1451-64.doi: 10.1056/NEJMra020777.
- Guyotat, D. 2003.**Cellules souches hématopoïétiques. *Transfusion Clinique et Biologique.*10 (7) :103-262.
- Gendron.Nicolas, Belhouachi.Nabila, Morel.Véronique, Azgui.Zahia, Maloum.Karim, Nguyen-Khac.Florence, Cayuela.Jean-Michel, Davi.Frédéric, Merle-Béral.Hélène, Chapiro. Elise. 2014.** Leucémie myéloïde chronique avec transcrite de fusion variant BCR-ABL1 e19a2 :intérêt de l'identification moléculaire au diagnostic pour le suivi de la maladie résiduelle. *Annales de biologie clinique.*72(3) : 359-66 doi:10.1684/abc.2014.0960.
- Gao.Ning, Budhraj.Amit, Cheng.Senping, Yao.Hua, Zhang.Zhuo & Shi.Xianglin.2009.** Induction of Apoptosis in Human Leukemia Cells by Grape Seed Extract Occurs via Activation of c-Jun NH2-Terminal Kinase. *Clin Cancer Res.* 1; 15(1):140-9.doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1447.
- George.Q.2015.** Chronic Myeloid Leukemia: Reminiscences and Dreams. *Haematologica.* 2016 May; 101(5): 541–558.doi:10.3324/haematol.2015.139337.
- Hanlon.K & Copland.M.2017.** Chronic myeloid leukaemia. *Medicine.* 45, 287-291.
- Jean.Baptiste.Coulon, Edmond.Rock & Noël.Y .2003.** Caractéristiques nutritionnelles des produits laitiers et variation selon leur origine Productions animales, *Institut National de la Recherche Agronomique*,2003, 16 (4), pp.275-278. hal-02681643.
- Jean-Claude.Chomel, Aggoune.Djamel, Nathalie.Sorel & Ali.G.Turhan .2014.** Leucémie myéloïde chronique,un modèle de dialogue entre la cellule souche leucémique et la niche hématopoïétique. *médecine/sciences.* 30 : 452-61.doi: 10.1051/medsci/20143004022.
- Jourde-Chichea.N, Dussola.B & Danielb.L. 2010.** Les atteintes rénales au cours des hémopathies malignes. Stratégie diagnostique. *La Revue de médecine interne* 31 (2010) 685–696.
- Klein.De, A.van, Kessel.AG, Grosveld.G, Bartram.CR, Hagemeijer.A, Bootsma.D, Spurr.N.K ,N.Heisterkamp, J.Groffen & J.R.Stephenson.1982.** cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature.* 300(5894):765-7.doi: 10.1038/300765a0.
- La Société Française d'hématologie.2009.**leucémie myéloide chronique.*Fiche d'information.* - 2009.
- Labussière.H, Hayette.S, Tigaud.I, Michallet.M & Nicolini.FE .2007.** Le traitement de la leucémie myéloide chronique.*bull cancer.*22 (3) : 307-11.

**Lecerf, Jean-Michel. 2018.** Glucides : de la théorie à la pratique. *Médecine des maladies Métaboliques -Service de nutrition & activité physique Institut Pasteur de Lille.* 12 (5) : 432-435.

**Lecerf, Jean-Michel. 2014.** La place de la viande dans la nutrition humaine. *Institut Pasteur de Lille, Service de Nutrition.* Viandes & Produits Carnés. 2014(30) :6-5.

**Ledoux.MP & Natarajan-Ame.S .2013.** Leucémie myéloïde chronique : des réponses et des questions. *mt2013.19 (2) :* 128-38.doi:10.1684/met.2013.040.

**Legros.L. 2006.** Leucémie myéloïde chronique. *Correspondances en Onco-hématologie.* 2 (1) : 46-50.

**Loiseau.Clémence. 2018.** Traitement de maintenance par des doses alternées de dasatinib dans la leucémie myéloïde chronique. *Médecine humaine et pathologie.* dumas-02293085 . - 2018. - p. 8.

**Lacroix.R, Sabatier.F, Dignat-George.F & Sampol.J.** Tome 2, Hématologie clinique La leucémie myéloïde chronique. *Laboratoire d'immunologie et d'hématologie, UFR de pharmacie, Aix-Marseille Université.*

**Leguay.T, Mahon.F.-X. 2005.** Leucémie myéloïde chronique. *EMC-Hématologie.* 2 (2005) 187–205.doi: 10.1016/j.emch.2005.07.001. - 2005.

**Li.Tan, Wang.Wei, Chen.Hong, Li.Tong & Ye.Lu. 2010.** Evaluation of anti-leukemia effect of resveratrol by modulating SATA3 signaling. *International Immunopharmacology.* 10 (2010) 18–25.doi:10.1016/j.intimp.2009.09.009. - 2010.

**Maynadié.Marc. 2017.** Épidémiologie des syndromes myéloprolifératifs chroniques. *REVUE FRANCO-PHONE DES LABORATOIRES.* 2017 (492) : 29-32.

**Maiani.milano, Diederich.Marc & Gonfloni.Stefania. 2011.** DNA damage response: The emerging role of c-Abl as a regulatory switch?. *Biochem Pharmacol.*15; 82(10):1269-76.doi: 10.1016/j.bcp.2011.07.001.- 2011.

**Mounie.Michaël.2019.** Les évaluations économiques en population dans les prises en charge des cancers : évaluation des coûts des lymphomes et de la leucémie myéloïde chronique. *Cancer. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2019.* Français. ffNNT : 2019TOU30057ff. fftel-02896471f

**Mota.Oliveira.j, Tounian.P, Guillou.S & Pierre.F .2019.** Risque et bénéfice nutritionnels associés à la consommation de viande rouge en FranceRisque et bénéfice nutritionnels associés à la consommation de viande rouge en France. *Nutrition clinique et métabolisme.* 33 (2019) 4–114. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.01.430>.

**Mughal.Tariq, Jerald.P.Radich, Deininger.Michael.W, Apperley.Jane.F, Hughes.Timothy.P, Harrison.Christine.J, Gambacorti-Passerini.Carlo, Saglio.Giuseppe, Cortes.Jorge, Daley. George.Q.2015.** Chronic Myeloid Leukemia: Reminiscences and Dreams. *Haematologica.* 2016 May; 101(5): 541–558.doi:10.3324/haematol.2015.139337.

**Najab. A.1981.** LMC de l'enfant. Thèse en médecine à la faculté de rabat.1981.

**Nachi.M, Kihel.I, Guella.M.D, Zendjabil.M, Abed.A, Moussaoui.R, Entasoltan.B, Dali-Ali.A, Boukhatmi.Y, Bekadja.M.A & Abou.O .2019.** Suivi des transcrits de fusion BCR-ABL1 chez des

patients algériens atteints de leucémie myéloïde chronique. *RSMO Rev. Sc. Med. Orn* N°1 - Dec. 2019. - 2019. - p. 37.

**Nachi.Mourad. 2017.** interet de la quantification.thèse doctorat en sciences médicales.*Université Ahmed Ben bella d'Oran.*

**Newson.Jackie.**Le guide complet de l'acide alpha lipoiique. *ABUNDANCE & HEALTH* .

**Noothan, Jyothi., Satheesh, Samson., Mathews, Samuel., & Dietrich Büsselberg.** Combination Therapy with Vitamin C Could Eradicate Cancer Stem Cells. - 2020. - *Biomolecules* 2020, 10(1), 79; <https://doi.org/10.3390/biom10010079>.

**Nasr.R & Bazarbachi.A.2012.** Leucémie myéloïde chronique :« archétype » de l'impact des traitements ciblés. *pathologie biologie*.60(2012):239-245. doi:10.1016/j.patbio.2012.05.010.

**Orkin, S. H., & Zon, L. I. 2008.** Hematopoiesis: An Evolving Paradigm for StemCell Biology. *Cell*. 2008 Feb. 22; 132(4): 631–644.doi: 10.1016/j.cell.2008.01.025.

**Padaro.E, Magnang.H, Layibo.Y, Agbétiafa.K, Mawussi.K, Kuéviakoé.IMD & Vovor.A.2019.** Syndrome Hyperéosinophilique Clonal:A propos de quatre cas colligés au Togo. *European Scientific Journal* March 2019 ISSN: 1857. Doi: 10.19044/esj.2019.15 (9) :p18.

**Payrastre.Laurence.2019.** Impact des mélanges de pesticides. *Innovations Agronomiques*. INRA, 2019, 73, pp.51-59. [ff10.15454/3WKNA9ff.fhal-02282298f](https://doi.org/10.15454/3WKNA9ff.fhal-02282298f).

**Pierre-Édouard.Debureau & Matteo.Guerra.2019.** Les syndromes myéloprolifératifs, hors leucémie myéloïde chronique chronique. *Hématologie*. 2019 ; 25(4) :213-222. doi:10.1684/hma.2019.1477.

**Pilatova.M, Sarissky.M, Kutschy.P, Mirosšay.A, Mezencevb.R, Curillov.Z, Suchy'b.M, Mondec.K, Mirossaya.L & Mojzi. 2005.** Cruciferous phytoalexins: antiproliferative effects in T-Jurkat leukemic cells. *Leukemia Research*. 29 (2005) 415–421. doi:10.1016/j.leukres.2004.09.003.

**Pophali.PA & Patnaik.MM. 2016.**The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer J*. Jan-Feb 2016; 22(1):40-50.doi: 10.1097/PPO.000000000000165.

**Preetha.Anand, Ajaikumar.B, Kunnumakara.Chitra Sundaram, Kuzhuvélil.B, Harikumar. Sheeja, Tharakan.T, Oiki.S, Lai.Bokyung Sung, & Bharat.B.Aggarwal.2008.** Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes. *Pharmaceutical Research*, 25 (9) : 2079-2116.DOI: 10.1007/s11095-008-9661-9.

**Quintás-Cardama.A & Cortes.J.2009.** Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *blood*. (2009) 113 (8): 1619–1630.

**Réa.Delphine, Antoine.Toubert, Ali.Turhan, Agnès.Guerci-Bresler & Nicolas.Dulphy.** Lymphocytes NK :un rôle majeur dans le contrôle immunologique de la leucémie myéloïde chronique.2018. *médecine/sciences* .2018 ; 34 : 540-6.

**Rousselot.P, Rochant.H, Turhan.A.G, Bernheim.A, Bories.D, Recher.C, Brière.J, Najman.A, Sutton.L, Buzyn.A & Devergie.A.2000.** Mise au point sur la leucémie myéloïde chronique. *John libbey eurotext*. 6 (2) :129- 40.

**Rae, cj, D.** leucémie myéloide chronique. *EMC-hématologie*. - 2014.

- Rea, Delphine.**, effets secondaires des inhibiteurs de tyrosine kinase. *Hémato-horizons*.5 (1):29-30.
- Reboul.Emmanuelle.2011.**Absorption intestinale des vitamines liposolubles. *OCL - Oilseeds and Fats, Crops and Lipids*. 18(2) :53-58.
- Rémésy.C.2008.** Sucres simples purifiés versus sucres des fruits,ont-ils les mêmes effets métaboliques.*Article de synthèse,Nutrition-diététique.Phytothérapie*. (2008) 6 : 91–95.DOI 10.1007/s10298-008-0297-z.
- Salman.H, Bergman.M, Djaldetti.M & Bessler.H .2007.** Lycopene affects proliferation and apoptosis of four malignant cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 61 (2007) 366-369.doi:10.1016/j.biopha.2007.02.015.
- Société de leucémie et lymphome canada.** leucémie myéloïde chronique. 1 866 637-0281 I slcanada.org. - 2018.
- Sorel.Émilie.Nathalie, Cayssials.Franc, Brizard.oise & Chomel.Jean-Claude.** 2017.Actualisation des traitements et du suivi moléculaire dans la prise en charge de la leucémie myéloïde chronique. *anales de biologie clinique*.75(2) : 129-45. doi:10.1684/abc.2017.1233. - 2017.
- Segbena, A.Y., Kueviakoe I.M.D., Agbetiafa, K., Padaro, E., Layibo, Y., Dorkenoo, A., Agbo, Y., Bories, D.** Leucémie myéloïde chronique et imatinib,expérience du CHU Campus de Lomé au Togo. *Médecine et Santé Tropicales*. 2012 ; 22(3) :307-311. doi:10.1684/mst.2012.0083.
- Society American Cancer.** What are the risk factors for chronic myelogenous leukemia. - 2016.
- Soverini.S, De Benedittis.C, Mancini.M & Martinelli.G.2016.** Best Practices in Chronic Myeloid Leukemia Monitoring and Management. Published Ahead of Print on March 31, 2016 as 10.1634/theoncologist.2015-0337. doi:10.1634/theoncologist.2015-0337. - 2016.
- Spechbach.Hervé.2016.** Troubles du rythme liés à l'administration des inhibiteurs de la tyrosine kinase dans la leucémie myéloïde chronique. *archives ouverte unige* . Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2016 - Méd. 10832 - 2016/12/06. DOI: 10.13097/archive-ouverte/unige:90965.
- Shaya.W, KrishnaLuite.pane, Boze.laRonald, Aadil.mana, sania.Kai, Bum.Sang, Summer .Kima, James.Barrona & Richardsonb.A.Jerry.2018.** Proton radiation-induced cancer progression. *Life Sciences in Space Research*. 19 (2018) : 31-42.https://doi.org/10.1016/j.lssr.2018.08.002. - 2018.
- Tulliez.M .2003.** Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique : l'imatinib (glivec\*) *.Revue française des laboratoires*. 2003 (358) : 45-50.
- Teffei.A & vardiman.J.2008.** classifications and diagnosis of myeloproliferative neoplasms. *worlds health organisation. Leukemia*. 22 : 14–22(2008).
- Teillet–Thiebaud.1986.** Leucémie myéloïde chronique : étiologie, épidémiologie, physiopathologie. - 1986. EMC 13011B67 -1986.
- Treuil.P. 2008.** La leucémie myéloïde chronique et son traitement par l'imatinib. Actualités Pharmaceutiques. *ACTUALITÉS PHARMACEUTIQUES*. 47 (473) :25-30.

**Tulliez.M. 2003.** Un nouveau traitement pour la leucémie myéloïde chronique :L'imatinib (glivec®) implications pour l'approche diagnostique et le suivi biologique de la maladie. *Revue Française Des Laboratoires*.2003 (358) : 45-50.

**Villasante.A, Araneda.O.F, Behn.C, Galleguillos.M & Adarmes.H. 2010.** Antioxidant capacity and oxidative damage determination in synovial fluid of chronically damaged equine metacarpophalangeal joint. *Veterinary Research Communications* . 34(2) : 133–41.

**Walkowicz.Magali.2019.** Combattre le cancer avec le régime cétogène.ISBN 978-2-36549-331-4. [Livre]. - *la région toulousaine* : couverture Le Petit Atelier.

**Walter, John. 2005.**Société de leucémie et lymphome du canada. Toronto (Ontario) 416 661-9541 416 661-7799 (télécopieur) Centre de ressources et d'information (CRI) 1 800 955-457.

**World Cancer Research Fund International. 2002.**Aliment, Nutrition et Prévention des cancers, une perspective Mondiale, application au contexte Français .*NACRe*. - 2002.

**Xua.B, Bernard.Monsarrat, Jean.Edouard, Gairina Elisabeth & Girbal-Neuhausera.2004.** Effect of ajoene, a natural antitumor small molecule, on human 20S proteasome activity in vitro and in human leukemic HL60 cells. *Fundam Clin Pharmacol*. 18(2) :171-80.

# **Annexes**

## QUESTIONNAIRE DE BASE

**SERVICE:**.....

**DATE DE L'ENTREVUE :**...../...../.....

**CODE D'IDENTIFICATION :** .....

### A. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1. Quelle est votre date et lieu de naissance ? ...../...../.....
2. Quel est votre lieu de naissance ? .....
3. Nombre d'années passées dans ce lieu après naissance .....
4. Quel est votre lieu de résidence ?.....
5. Nombre d'années passées dans ce lieu .....
6. Quel est votre plus haut degré de scolarité complété ?.....
7. Est-ce que vous avez fait un mariage consanguin ?

### B. CARACTERISTIQUES CORPORELLES

1. Quelle est votre taille (cm)? .....
2. Quel est votre poids actuel (kg)? .....
3. Quel est votre groupe sanguin ? .....

A  B  O  AB

### C. SITUATION MATRIMONIALE.

- Etes-vous ?

Célibataire  Marié (e)  Divorcé (e)  Séparé (e)  Veuf (ve)

**D. OCCUPATION ACTUELLE / REVENUS MENSUELS**

Vous avez un emploi stable  vous êtes sans emploi

Durée d'exercice en années

Avez-vous un revenu financier ?

Sans .....

Faible : ≤10 000,00 DA.....

Moyen : ]10 000,00 – 40 000,00DA] .....

Elevé : ]40 000,00 – 60 000,00DA].....

Très élevé : > 60 000,00DA.....

**E. exposition professionnelle**

1. Avez-vous déjà travaillé dans une usine ?

✓ Oui  non

2. Si oui, dans quel type d'activité :

Activité	En quelle année ?	Emploie
1. Production de Plastique caoutchouc		
2. Production de produits chimiques et solvants		
3. Agriculture, pesticides ...		
4. Mines souterraines		
5. Industrie de nucléaire		
6. Laboratoire de chimie		
7. Autres		

3. avez-vous déjà travaillé dans une de ces métiers ?

Activité	Année	Durée
1. la réparation automobile		
2. la construction		
3. Le métier de peintre		
4. l'activité de soudure		

3. Y'a-t-il un membre de votre famille au premier degré qui a été touché par la LMC ?

✓ Oui  non

**F. expositions aux radiations**

1. Avez-vous déjà été exposé à des radiations à haute dose (comme être un survivant d'une explosion de bombe atomique ou d'un accident de réacteur nucléaire) ?

✓ Oui  non

2. Si oui, pour chaque année, dites-nous en quelle année vous l'avez eu ?

Lieu	Année

**I. ANTECEDANTS MEDICAUX(Les immunosuppresseurs)**

1. Avez-vous déjà pris des médicaments de type immunosuppresseurs au cours de votre vie sur une base régulière ?

✓ Oui  non

- Médicaments.....de.....(année) à .....(année)  
Raison.....

- Médicaments.....de.....(année) à .....(année)  
Raison.....

2. Avez-vous déjà eu des problèmes médicaux qui ont nécessité une hospitalisation ?

Problème médical	Année
01 :.....	
02 :.....	

**J. EXPOSITION A CERTAINS PRODUITS**

**J.1. Tabac**

1. Avez-vous déjà fumé la cigarette régulièrement ?

✓ Oui  non

2. Si oui, à quel âge avez-vous commencé à fumer régulièrement ?.....

3. Fumez-vous actuellement ?

✓ Oui  non

4. Sinon, à quel âge avez-vous cessé ?.....

5. Si oui, combien de paquet de cigarettes fumiez-vous par semaine ?.....

6. Etes-vous en contact d'un membre de la famille fumeur ?

Permanent

Non permanent

**J.2. Alcool**

1. Buvez-vous des boissons alcoolisées ?

✓ Oui  non

2. Si oui, actuellement en moyenne à quelle fréquence buvez-vous par semaine

**K. Les radiations médicales**

1. avez-vous déjà travaillé dans un cabinet de radiologie ?

✓ Oui  non

2. avez-vous déjà effectué les radiographies répétées à des fins diagnostiques ?

✓ Oui  non

3. avez-vous déjà subi une radiothérapie ?

✓ Oui  non

**L. DECOUVERTE DE LA MALDIE**

Premiers-symptômes

.....  
.....  
.....  
.....

## N. CRITERES ALIMENTAIRES

### 1. Fréquence alimentaire

Aliments	Nombre de fois /jour	Nombre de fois /semaine
Viande, poissons, œufs (protides confondus)		
Poissons		
Lait et produits laitiers		
Fromages		
Céréales et dérivés, légumineuses		
Oléagineuses		
Pâtisserie		
Sucres et Produits sucrés		
Fruits et Légumes crus (riche en aliments fonctionnels : vitamines, fibres)		
Fruits et Légumes cuit (riche en aliments fonctionnels : vitamines, fibres)		
Fritures		
Matières grasses		
Boissons gazeuses		
Eau		

1. Avez-vous des préférences alimentaires particulières ?

✓ Oui  non

Si oui, lesquelles ?.....

2. est-ce que vous lavez bien vos fruits et légumes ?

Avec l'eau seulement  avec du vinaigre  non

3. quel type de source d'eau que vous consommez ?

Robinet  eau de source  bouteilles commercialisées

4. si c'est l'eau de robinet, d'où ?.....

**عنوان:** استكشاف التغيرات البيوكيميائية عند فئة مصابة بسرطان الدم النخاعي المزمن يُعد سرطان الدم النخاعي المزمن أحد متلازمات التكاثر النقوي التي تؤثر بشكل أساسي على سلالة الخلايا المحببة، عدد قليل من الدراسات التي تطرقت على وجه التحديد للتغيرات الكيميائية الحيوية خلال سرطان الدم النخاعي المزمن بصرف النظر عن الاضطرابات الدموية المعروفة. يتكون عملنا من استكشاف هذه الاضطرابات المختلفة وعوامل الخطر والأثر الغذائي. تتعلق الدراسة الحالية بـ 14 حالة و42 مجموعة مراقبة في مركز مكافحة السرطان في شتوان. توضح النتائج التي تم الحصول عليها حالة ضعف في العديد من الوظائف البيولوجية وفشل نخاع العظم والخلل الكلوي والاضطرابات الألكتروليتية بسبب متلازمة تحلل الورم. بالإضافة إلى ذلك، فإن الآثار الجانبية الناتجة عن العلاج بـ TKI هي سبب تلف الكبد. من ناحية أخرى، الملوثات البيئية الآتية من خلال الغذاء (الأسمدة والمبيدات الحشرية) تعد من العوامل التي تؤدي إلى تفاقم المرض؛ الإشعاع المؤين والأدوية المثبطة للمناعة التي يشتبه في أنها من مسببات بروز هذا النوع من الأمراض. إن تواتر التغذية الذي يفترق للعناصر الغذائية الوقائية للجسم ذات تأثيرات مضادة للأكسدة لموات للحفاظ على الإجهاد التأكسدي وتمديد استواء السرطان. الكلمات المفتاحية: للتغيرات الكيميائية الحيوية، سرطان الدم النخاعي المزمن، عوامل الخطر، تواتر التغذية، التغذية الوقائية.

**Titre:** Exploration des altérations biochimiques chez une population atteinte de la leucémie myéloïde chronique

La LMC est l'un des syndromes myéloprolifératifs qui touche principalement la lignée granulocytaire, peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux altérations biochimiques lors d'une LMC hors les désordres hématologiques qui sont connues. Notre travail consiste en l'exploration de ces différentes altérations, des facteurs de risque et l'impact nutritionnel. La présente étude porte sur 14 cas et 42 témoins au niveau du centre anti cancer de chetouane. Les résultats obtenus illustrent un état d'altération de plusieurs fonctions biologiques, une insuffisance médullaire, disfonctionnement rénal et un désordre électrolytique dû au syndrome de lyse tumorale. Par ailleurs, des manifestations indésirables dues au traitement par ITK sont à l'origine d'une atteinte hépatique. D'autre part, des polluants environnementaux rapportés par l'alimentation (engrais, pesticides) voire, des facteurs aggravant l'installation de l'anomalie ; des radiations ionisantes et des médicaments de type immunosuppresseurs soupçonné d'avoir être des facteurs déclenchants de la pathologie. Une fréquence alimentaire pauvre en nutriments protecteurs de l'organisme et à effets antioxydants s'avèrent favorables au maintien d'un stress oxydatif et prolongeant l'installation du cancer.

**Mots clé :** altérations biochimiques, leucémie myéloïde chronique, facteurs de risque, fréquence alimentaire, nutrition préventive.

**Title:** Exploration of biochemical alterations in a population affected by chronic myeloid leukemia Chronic myeloid leukemia is one of the myeloproliferative syndromes that mainly affects the granulocyte lineage; few studies have specifically looked at the biochemical alterations during CML apart from the hematological disorders, which known. Our work consists of exploring these different alterations, risk factors and nutritional impact. The present study concerns 14 cases and 42 controls at the anti-cancer center of chetouane. The results obtained illustrate a state of impairment of several biological functions, bone marrow failure, renal dysfunction and electrolyte disorder due to tumor lysis syndrome. In addition, adverse events due to treatment with TKI are the cause of liver damage. On the other hand, environmental pollutants reported through food (fertilizers, pesticides) are factors aggravating the installation of the anomaly; ionizing radiation and immunosuppressive-type drugs suspected of being triggers of the pathology. A food frequency low in protective nutrients for the body and with antioxidant, effects are satisfactory to the upkeep of oxidative stress and persisting the onset of cancer.

**Key words:** biochemical alterations, chronic myeloid leukemia, risk factors, food frequency, preventive nutrition.