

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université 08 Mai 45 Guelma
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre
et de l'Univers
Département de Sciences de la Nature et de la Vie



Mémoire de MASTER

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Biologie

Spécialité/Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire, Biologie Moléculaire
des Procaryotes

L'implication du stress oxydant chez les leucémiques aigues myéloïdes

Présenté par :

- Guerroudj Zeineb
- Kharoubi Nabila

Devant le jury composé de :

Promoteur : Melle Merabet Rym (M.A.A Université Guelma)
Président : Mr Younsi (M.A.A Université Guelma)
Examineur : Mr Moukhtari (M.A.A Université Guelma)

Mémoire présenté Juin 2013

Remerciement

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce Modeste travail.

En second lieu, nous tenons à remercier notre encadreur Melle MERABET, ces précieux conseils et son aide durant toute la période du travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Mr YOUNSSI et Mr MOUKHTARI pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail Et de l'enrichir par leurs propositions.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Enfin, on remercie tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.

GUERROUDJ Zeineb, KHAROUBI Nabila.

Conclusion et perspectives

Les anthracyclines, incontournables dans la plupart des protocoles de chimiothérapie, ont permis de grands progrès dans le traitement et la prise en charge des leucémies. Cependant, l'association de plusieurs antitumoraux augmente le nombre des effets indésirables.

C'est dans ce contexte, que nous avons évalué l'ampleur des dégâts toxiques causés par une combinaison de Daunorubicine et de Cytosine Arabinoside sur le tissu sanguin, le foie et les reins de cas leucémiques (LAM).

A la lumière des résultats obtenus, nous pouvons conclure que ce traitement n'as pas eu d'effet marquant sur le foie peut être grâce à ces puissantes capacités détoxifiantes. Des niveaux de toxicités élevés ont été rapportés dans le sang et dans les reins, traduits par une forte anémie ferriprive et une insuffisance rénale aigue. Les mécanismes moléculaires expliquant ces toxicités incrimineraient l'installation d'un statut oxydatif généralisé avec seuil de sévérité différent d'un tissu à un autre.

La prévention de ces toxicités repose sur l'évaluation de la fonction rénale et cardiaque et l'adaptation de la posologie avant chaque cure de traitement anticancéreux. Une supplémentation en molécules antioxydants pourrait potentialiser les résultats du traitement et minimiser ces effets indésirables. Mieux encore, la recherche de nouvelles molécules non toxiques avec un effet antitumoral et une activité pharmacoprotectrice est primordiale dans la prévention des toxicités répétées des traitements conventionnels

Des échantillons plus larges sont nécessaires afin de mieux déterminer l'implication des effets cytotoxiques de la chimiothérapie dans la genèse du statut oxydatif. L'introduction de méthodes spécifiques et sensibles mais adaptées pour des dosages de routine permettra aux laboratoires d'analyses de proposer au monde médical, une large batterie de tests permettant d'évaluer le statut antioxydant d'un individu. Ceci permettra de déceler la présence éventuelle d'un déficit en antioxydants et de le corriger avec un apport complémentaire approprié.

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I Stress oxydant	2
I.1.Stress oxydant.....	2
I.1.1.Définition	2
I.1.2. Origine du stress oxydant.....	2
I.1.3. Les radicaux libres	3
I.1.4. Le stress oxydatif et ses conséquences	6
I.1.5. Principaux marqueurs biologiques du stress oxydant.....	10
I.2. Mécanismes antioxydants.....	11
I.2.1. Les Enzymes	11
I.2.2. Les molécules antioxydantes	13
I.3. Implication des ERO dans le développement du cancer	17
I.3.1. L'étape d'initiation.....	17
I.3.2. La promotion.....	17
I.3.3. La dernière phase de propagation (progression).....	18
Chapitre II Cancer	20
II.1. Cancers	20
II.1.1. Définition.....	20
II.1.2. Classification des tumeurs	20
II.1.3. Les étapes du développement du cancer.....	21
II.1.4. Types des cancers	22
II.2. Le cancer du sang ou leucémie	24
II.2.1. Définition.....	24
II.2.2. Types de leucémie	25
II.2.3. Les leucémies aigue myéloblastique.....	25
Matériel et Méthode	31
Résultats	37
Discussion	45
Conclusion	50

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Les références bibliographiques

- Banci L , Benedoto M , Bertini I , Del cont R, picciolim , Viezzoli M. Solution structure of reduced monomeric Q133M2 copper, zinc superoxide dismutase (SOD), Why is SOD a dimeric enzyme?. *Biochemistry*. 1998. 37(34):11780-11791.
- Barondeau D, kassmann C, Bruns C, Tainer J.A, Getzoff E.D. Nickel superoxidisedismutase structure and mechanism. *Biochemistry*. 2004. 43(25):8038-8047.
- Baur A. Anderson M. Pathophysiology: Functional alterations in human health. 2eme edition. Troy D. USA. 2007. 490 p.
- Beaudeau J, Vasson M. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. *In Delattre J, Beaudeau J, Bonnefont-Rousselot, D.*2005. 45-86.
- Beauvieux M, Peuchant E. Le stress oxydant et ses marqueurs biologiques. *Cahiers denutrition et de diététique*. 2002. 37 (1): 45-51.
- Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: A review. *Environmental Health Perspectives*. 2007, 115(1):138-145.
- Bonnefont D, Thérond P, Beaudeau J, Peynet J, Legrand A. Delattre Vieillissement et stress oxydant, Quels marqueurs potentiels ?. *Ann Biol Clin*. 2001, 59 (4): 453-459.
- Bowen D. Etiology of acute myeloid leukemia in the elderly. *Seminars in Hematology*. 2006. 43(2): 82-88.
- Brizel D, Wasserman T, Henke M, Strnad V, Rudat V, Monnier A. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2000.18:3339-45.
- Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*.2011. 29(5):487-494.
- Carr A, Zhu B. Frei B. Potential antiatherogenic mechanisms of ascorbate (vitamin C and alpha-tocopherol (vitamin E)). *Circ Res*. 2000. 7(5):349-354.

- Chen K, Suh J, Carr A, Morrow J, Zeind J, Frei B. Vitamin C suppresses oxidative lipid damage in vivo, even in the presence of iron overload. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000. 279(6):1406-1412.
- Corey S. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. *Nature Reviews Cancer.* 2007. 7(2):118-129.
- Defraigne J. Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ?. *Rev Med Liege.* 2005. 60: 472-478.
- Delemasure S, Vergely C, Zeller M, Cottin Y, Rochette L. Prévention de la cardiotoxicité des anthracyclines : approche fondamentale des mécanismes mis en jeu ; relations avec les données cliniques. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie.* 2006. 55 :04–112.
- Deschler B, Lübbert M. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology, *Cancer,* 2006, 107(9):2099-2107.
- Dizdaroglu M. Chemical determination of free radical-induced damage to DNA. *FreeRadic Biol Med.* 1991. 10 (3-4): 225-242.
- Döhner H. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia. *Net Blood.* 115(3):453-474.
- Draper H, Hadley M. MDA determination as an index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* 1990. 186:421–430.
- Echtay K, Esteves T, Pakay J, Jekabsons M, Lambert A, Portero-Otin M, Pamplona R, Vidal-Puig A, Wang S, Roebuck N , Brand M. A signalling role for hydroxynonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *Embo J.* 2003. 22: 4103- 4110.
- Eishenauer E, Twelves C, Buyse M. Clinical trials in cancer. Oxford university press. 2006.
- Favier A. Le stress oxydant. Intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin.* 1997. 55 (1) : 9-16.

- Favier A. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. 2003. 108-115.
- Fogli S, Nieri P, Maria cristina breschi. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity
Fridovich I. The trail to superoxide dismutase. *Protein Sci*. 1998. 7(12): 2688-2690.
- Garth L, Nicolson. Lipid Replacement Therapy: A Functional Food Approach with New Formulations for Reducing Cellular Oxidative Damage, Cancer-Associated Fatigue and the Adverse Effects of Cancer Therapy. *Functional Foods in Health and Disease*. 2009. 4:135-160.
- Godley L. Larson R. Therapy-related myeloid leukemia. *Seminars in Oncology*. 35(4):418-429.
- Gueye M. Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge. Université louis pasteur Strasbourg I. 2007.
- Halliwell B, Gutteridge J. Free Radicals in Biology and Medicine. *In Halliwell B, Gutteridge J*. 1999. 1-543.
- Hammouda A, Khalil M, Salem A. Lipid peroxidation products in pleural fluid for seperation of transudates and exudates. *Clin.Chem*.1995. 41:1314–1315.
- Henry M. Thomson Chirurgie clinique : technique et pratique .2eme edition. Saunders .France. 2001. 734 p.
- Hong J, Kim M, Park M, Kwag O, Lee I, Byun B, Lee S, Lee K , Rhee S .Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta*. 2004. 340: 107-115.
- Hulbert A. On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J Theor Biol*. 2005. 234: 277-288.
- J Pincemail, Meurisse M, Limet L, Defraigne J. Espèces oxygénées activées. *Antioxydants et cancer*. 1999(4) : 1-7.

- Januel C. Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines étude du glutathion de glutathion peroxydase 4. Université Lyon I/INSA-Lyon .2003.
- khalil A. Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin e against atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2002. 80(7):662-669.
- Khan I, Malinge S , Crispino J. Myeloid leukemia in Down syndrome. *Critical Reviews in Oncogenesis*. 2011.16 (1-2):25-36.
- Langsjoen P, Langsjoen A .The clinical uses of HMG CoA – reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10 - A review of animal and human publications. *Biofactors*. 2003. 18: 101-111.
- Langsjoen P, Langsjoen A. The clinical use of HMG CoA – reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q10. *A review of animal and human publications Biofactors*. 2003.18:101-111.
- Laubach J, Rao A. Current and emerging strategies for the management of acute myeloid leukemia in the elderly. *The Oncologist*. 2008.13(10):1097-1108.
- Le bail D. le stress oxydatif. *Nature rev. Bimol*.111 :60-63.
- Levine R. Carbonyl modified proteins in cellular regulation aging, and disease. *Free Radic Biol Med*. 2002. 32:790-796.
- Levy R, Andrieu J, Colonna R. Cancers: guide pratique d'évaluation de traitement et de surveillance. 2eme edition. Chapman. France. 1997, 1137p.
- Marnett L. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res*.1999. 424:8395.
- Matés J. Perez-gomez C, Nunez de castro I, Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*. 1999. 32(8):595-603.
- Matthews D, farewell V .Using and understanding medical statistics.2eme edition. Karger. new York. 1988.270p.

- McHale C. Zhang, Luoping , Smith M. Current understanding of the mechanism of benzene-induced leukemia in humans: implications for risk assessment. *Carcinogenesis*.2012. 33(2):240-252.
- Meek M, Klaunig J. Proposed mode of action of benzene-induced leukemia: Interpreting available data and identifying critical data gaps for risk assessment. *Chemico-Biological Interactions*. 2010, 184(1-2):279-285.
- Miranda A, Portillo F, Araujo V, Estevanato L, Mezzomo B, de Almeida M. The protective effects of nutritional antioxidant therapy on Ehrlich solid tumor-bearing mice depend on the type of antioxidant therapy chosen: histology, genotoxicity and hematology evaluations. *J Nutr Biochem*. 2011. 22:1091–1095.
- Morere J, Mornex F, Soulieres D. Thérapeutique du cancer.2eme edition. Springer-verlag. France. 2011. 1023 p.
- Mornex F, Crard G, Ramuz I, Van Houtte P. Effets tardifs des radiations sur le foie. *Cancer/Radiother*.1997. 1: 753-9.
- Moumen R., Nouvelot A, Duval D, Lechavalier B, Viader F. Plasma Superoxide dismutase and glutathione peroxidase activity in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 1997.151(1):35-39.
- Nakanishi M.Chromosomal instability in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. *Journal Radiation Research*. 1999.40(2):159-167.
- Nicole Morel. Généralités sur le cancer. *Formation continue AS en cancérologie Nicole* 2008. 17 :65-70.
- Odile, Pastre. Intérêt de la supplémentation en antioxydant dans l'alimentation des carnivores domestiques, vétérinaire. L'université Paul Sabatier de Toulouse. 2005.
- OMS, Classification internationale des maladies et des problèmes de santé. Dixième révision, vol.1.

- Pamplona R , Portero-Otin M, Ruiz C , Gredilla R , Herrero A ,Barja G. Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev.* 2000.112: 169-183.
- Peng J, Jones L, Watson K. Stress proteins as biomarkers of oxidative stress: effects of antioxidant supplements. *Free Radic Biol Med.* 2000, 28: 1598-1606.
- Piantadosi S. Clinical trials.a methodologic perspective. 2eme edition, johnwiley. New York. 2005. 1120p.
- Pierce D. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990, *Radiation Research*, 1996,146 (1):1-27.
- Piedfer M. Identification de nouvelles cibles pro-apoptotiques dans les leucémies aiguës myéloblastiques.these. Université rené descartes-paris V. 2012.
- Poulsen H. Erythropoitin in cancer patients. *Eur J Cancer Prev* .1998. 7: 9-16.
- Reichheld J, Meyer E, Khafif M, Bonnard G, Meyer Y, NTRB is the major mitochondrial thioredoxin reductase in Arabidopsisthaliana. *FEBS Lett.* 2005. 579(2):337-342.
- Richter C, Park JW. Ames BN Normal oxidative damage to mitochondrial and nuclear DNA is extensive. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988. 85: 6465-6467.
- Sonis S, Elting L, Keefe D, Peterson D, Schubert M, Hauer-Jensen M. Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004. 100:1995–2025.
- Souza H, Laurindo F, Ziegelstein R, Berlowitz C, Zweier J. Vascular NAD(P)H oxidase in distinct from the phagocytic enzyme and modulates vascular activity control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001. 280 (2): H658 H667.
- Spencer A, Horvath N, Gibson J, Prince HM, Herrmann R, Bashford J. Australasian Leukemia and Lymphoma Group. Prospective randomized trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005. 35:971–7.

- Stanley M, Bear P. Soins infirmiers en gériatrie : vieillissement normal et pathologique. 2eme edition. Davis S .USA. 2005.306 p.
- Thérond P, Denis B. Cibles lipidiques des radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote: effets biologiques des produits d'oxydation du cholestérol et des phospholipides. *In Delattre J, Beaudeau JL, Bonnefont-Rousselot, D.*2005. (7):114-167.
- Vesile Duzguner, Sule Kaya. Effect of zinc on the lipid peroxidation and the antioxidant defense systems of the alloxan-induced diabetic rabiits. *Free Radical Biol. & Med.* 2007. 42: 1481-1486.
- Vincent H, Taylor AG. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int J Obesity.* 2006. 30: 400–418.
- Welch W. Mammalian stress response: cell physiology, structure/function of stress proteins, and implications for medicine and disease. *Physiol Rev.* 1992. 72: 1063-1081.
- William H, Fishman. Alkaline Phosphatase Isozymes: Recent Progress. *Clin biochem.* 1990. 23:99-104.
- Wolters M, Hermann S, Golf S, Katz N, Hahn A. Selenium and antioxidant vitamin status of elderly German women. *Eur J Clin Nutr.* 2005. 24: 220-145.
- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y. Free radicals in chemistry. *Biology and medecine,ed, Oica International.* 2000. 17:198-230.
- Yoshinaga S. Cancer risks among radiologists and radiologic technologists: review of epidemiologic studies. *Radiology.* 2004. 233(2):313-321.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principaux marqueurs biologiques du stress oxydant.....	11
Tableau 2 : Les différences entre les tumeurs malignes et bénignes.....	20
Tableau 3 : La classification des tumeurs.....	21
Tableau 4 : Variation du taux des globules rouges, blancs et plaquettes ($\times 10^6/\text{ul}$) chez les sujets sains et leucémiques	37
Tableau 5 : Variation de la concentration sérique d'hémoglobines (g/dl) chez les sujets témoins et malades.....	37
Tableau 6 : Variation de la concentration sérique du fer (ug/dl) chez les groupes contrôles et cancéreux	38
Tableau 7 : Variation de l'activité de l'ASAT (UI/l) chez les sujets sains et leucémiques ...	38
Tableau 8 : Variation de l'activité de l'ALAT (UI/l) chez les sujets témoins et leucémique...39	
Tableau 9 : Variation de l'activité de la phosphatase alcaline (UI/l) chez les groupes contrôles et malades	39
Tableau 10 : Variation de la concentration sérique de l'urée (g/l) chez les sujets sains et leucémique.....	40
Tableau 11 : Variation de la concentration sérique de la créatinine (mg/l) chez les sujets témoins et malades.....	40
Tableau 12 : Variation de la concentration sérique du sodium (mmol/l) chez les sujets sains et leucémiques.....	41
Tableau 13 : Variation de la concentration sérique de potassium (mmol/l) chez les groupes contrôles et cancéreux.....	41
Tableau 14 : Variation de la concentration sérique de MDA chez les deux groupes étudiés.....	42
Tableau 15 : Traitement statistique de l'analyse effectuée	43

Listes des figures

Figure 1 : Mécanismes en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés.....	7
Figure 2 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acide des protéines après attaques radicalaires.....	8
Figure3 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire	9
Figure 4 : Les conséquences du stress oxydant sur la santé.....	10
Figure 5 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques.....	13
Figure 6 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle (OH.) sur la guanine.....	18
Figure 7 : Induction de la cancérogenèse via l'activation du facteur transcriptionnel NF-κB induite par le stress oxydatif.....	18
Figure 8 : Les étapes de la cancérogenèse.....	21
Figure 9 : Les types de leucémie.....	25
Figure 10 : Production de radicaux O ₂ ⁻ – par réaction d'oxydoréduction de la fonction quinone des anthracyclines et formation de (ONOO ⁻), issus de la production concomitante d'O ₂ ⁻ et de (NO)	46

Liste des abréviations

.OH	:	Radical hydroxyle RO ₂
1 O₂	:	Oxygène singulet
4-HNE	:	4-hydroxynonanal
ADN	:	Acide désoxyribonucléique
AGPI	:	Acide gras polyinsaturé
ALAT	:	Alanine aminotransférase
ALP	:	Phosphatase alcaline
AREB	:	Anémie réfractaire avec excès de blastes.
ARN	:	Acide ribonucléique
ASAT	:	Aspartate aminotransférase
ATP	:	Adénosine triphosphate
CEBP α	:	CAAT/enhancer binding protein.
CSH	:	Cellules souches hématopoïétiques
CSL	:	Cellules souches leucémiques
Cu	:	Cuivre
ERN	:	Espèces réactives de l'azote
ERO	:	Espèces réactives de l'oxygène
Fe	:	Fer
FNS	:	Formule numération sanguine
G6PDH	:	Glucose 6 phosphate deshydrogénase

GPX 3	:	Glutathion peroxydase 3
GPx	:	Glutathion peroxydase
GR	:	Glutathion réductase
GSH	:	Glutathion
GSSG	:	Glutathion oxydé
H₂O₂	:	Peroxyde d'hydrogène
His	:	Histidine
HPGPx	:	Glutathion peroxydase membranaire
HSP	:	Heat shock protein
K⁺	:	Potassium
LAM	:	Leucémie aiguë myéloblastique.
LDL	:	Low density lipoprotein
LMMC	:	Leucémie myélo-monocytaire chronique.
LPS	:	Lipopolysaccharides
MDA	:	Malonedialdéhyde
MLL	:	Mixed lineage leukemia.
Na⁺	:	Sodium
NADPH	:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
Ni	:	Nickel
O₂	:	Oxygène
O₂^{•-}	:	Radical superoxyde

ONOOH	:	Nitroperoxyde
RO₂•	:	Radical peroxyde
RPE	:	Résonance para-électronique
SOD	:	Superoxyde dismutase
TBA	:	Acide thiobarbiturique
TRX	:	Thiorédoxine
Zn	:	Zinc
WBC	:	White blood cells
DC	:	Courant continu
FR	:	Fréquence radio

Introduction

Chaque année, plus de 12 millions de nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués dans le monde et 7,6 millions d'individus meurent. (Deschler et Lübbert, 2006). En Algérie, après les maladies cardiovasculaires, les cancers représentent la deuxième cause de mortalité (OMS, 2008).

La leucémie aiguë myéloblastique (LAM) est une des hémopathies malignes caractérisées par une prolifération incontrôlée de précurseurs myéloïdes bloqués à divers stades de différenciation (Laubach et Rao, 2008).

Le traitement de cette pathologie reste difficile à cause des résistances et des rechutes aux traitements chimiothérapeutiques conventionnels. Ces traitements, malgré leur efficacité, ont des effets secondaires sur de nombreuses fonctions et fragilisent, en particulier, le système immunitaire.

La chimiothérapie à base d'anthracyclines a largement prouvé son efficacité dans le traitement du cancer du sang et des tumeurs solides et est devenue le traitement de référence. L'utilisation des anthracyclines est cependant limitée dans certains cas par l'apparition d'une cardiotoxicité chronique cumulative se traduisant par une cardiomyopathie engageant parfois le pronostic vital alors même que la maladie tumorale est guérie ou contrôlée (Delemasure, 2006). Le mécanisme d'action de ces cytotoxiques antitumoraux incrimine la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) réduisant l'efficacité des défenses naturelles antioxydantes de l'organisme et induisant ainsi, un stress oxydatif qui augmente avec la progression de la maladie (Wallace, 2005).

La présente étude vise à vérifier l'apparition d'une éventuelle hématotoxicité, atteinte hépatique et/ou néphrotoxicité induites par le traitement anti-tumoral (l'association de la Daunorubicine et la Cytosine Arabinoside) administré aux patients atteints de leucémies aiguës myéloblastiques ; et de prouver, ensuite, l'implication des radicaux libres produits dans la genèse du statut oxydatif responsable de ces toxicités.

I.1. Stress oxydant

I.1.1. Définition

Le stress oxydant se définit comme un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'ERO, en faveur de ces dernières. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents pro oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons Gamma, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Favier, 1997).

Ce déséquilibre entre les systèmes de défense et de production des radicaux libres entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Gueye, 2007).

I.1.2. Origine du stress oxydant

La découverte d'espèces chimiques radicalaires présentes normalement dans l'organisme a bouleversé notre compréhension des mécanismes biologiques. Ces radicaux libres sont produits par divers mécanismes physiologiques car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable; mais la production peut devenir excessive ou résulter de phénomènes toxiques exogènes et l'organisme va devoir se protéger de ces excès par différents systèmes antioxydants.

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense, et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau des radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé «stress oxydant».

Cette rupture d'équilibre, lourde de conséquence, peut avoir de multiples origines. Elle est observée dans les intoxications aux métaux lourds, dans l'irradiation, dans les ischémies/reperfusions suivant des thromboses. La rupture d'équilibre peut provenir d'une défaillance nutritionnelle ou de la carence en un ou plusieurs antioxydants apportés par la nutrition comme les vitamines ou les oligo-éléments.

Enfin, la mauvaise adaptation peut résulter d'anomalies génétiques responsables d'un mauvais codage d'une protéine soit enzymatiquement antioxydante, soit synthétisant un antioxydant (comme le gamma glutamyl synthétase produisant le glutathion), soit régénérant un antioxydant, soit couplant la défense à l'énergie, soit d'un promoteur de ces mêmes gènes que la mutation rendra incapable de réagir à un excès de radicaux. Généralement, le stress oxydant sera la résultante de plusieurs de ces facteurs et se produira dans un tissu et un type cellulaire bien précis, objet de la défaillance et non pas dans tout l'organisme (Favier, 2003).

I.1.3. Les radicaux libres

a. Définition

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe et capables d'existence indépendante (Halliwell et Gutteridge, 1999). Ils peuvent être dérivés de l'oxygène (ERO) ou d'autres atomes comme l'azote (ERN). La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. Cette instabilité rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques (Bonnetfont-Rousselot *et al.*, 2003).

b. Origine des radicaux libres

Parmi les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer celles dites "primaires", qui jouent un rôle particulier en physiologie, et celles dites "secondaires" qui dérivent des premières par réaction avec des composés biochimiques de la cellule. Les radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde ($O_2\cdot^-$) et le radical hydroxyle $OH\cdot$ (Yoshikawa *et al.*, 2000). D'autres espèces dérivées de l'oxygène comme l'oxygène

singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ou le nitroperoxyde (ONOOH) ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux libres (Favier, 2003).

Les origines cellulaires des ERO sont essentiellement enzymatiques et découlent de plusieurs sources. Deux sources majeures sont principalement concernées. La première résulte d'imperfections de la chaîne respiratoire mitochondriale qui produit par réduction monoélectronique des ERO. La deuxième source majeure de production des ERO est constituée par la NAD(P) H oxydase, essentiellement localisée au niveau de la membrane plasmique. L'orientation de cette enzyme au niveau de la membrane plasmique lui permet d'interagir avec le substrat intracellulaire (NADH, H^+ , ou NADPH, H^+) et de libérer l'ion superoxyde de façon préférentielle à l'extérieur ou à l'intérieur de la cellule en fonction de son caractère phagocytaire ou pas (Souza *et al.*, 2001; Beaudoux et Vasson, 2005).

A côté de ces deux sources majeures d'ERO, d'autres sources cytosoliques ou présentes dans divers organites cellulaires peuvent jouer un rôle dans la modulation de la signalisation cellulaire, telles que la xanthine oxydase, les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochromes P₄₅₀), les NO synthases et les enzymes de la voie de l'acide arachidonique. L'auto-oxydation des monoamines (dopamine, épinéphrine et norépinéphrine), des flavines et de l'hémoglobine, en présence de traces de métaux, peut également être à l'origine de la production d'ERO (Therond et Denis, 2005).

❖ *Formation des dérivés actifs de l'oxygène*

Les espèces réactives de l'oxygène ou ERO (Espèce réactive Oxygénée), issues de la réduction incomplète de l'oxygène, dont le précurseur est l'anion superoxyde il est à l'origine de la formation d'autre ERO tel que le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle l'oxygène singulet est aussi une entité oxydant. Certains ERO sont considérés comme plus important que d'autre, comme les radicaux superoxydes, hydroxyle ou les peroxydes (Odile et Pastre, 2005).

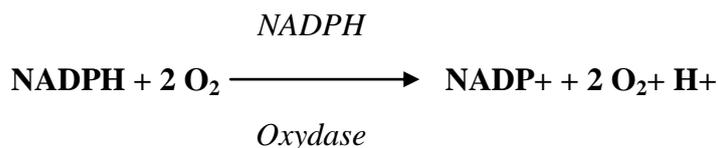
• *L'oxygène singulet : 1O_2*

Lorsque de l'énergie est apportée à l'oxygène, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules.

Il est formé à partir de l'ion superoxyde selon la réaction suivante (Odile et Pastre, 2005):

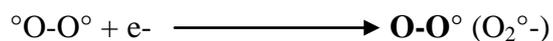


La principale source étant la réduction d'une molécule d'O₂ en radical anion superoxyde (O₂^{•-}). Cette réaction semble surtout être catalysée par des NADPH oxydases membranaires, qui sont généralement des chaînes de transport d'électrons constituées de flavoprotéines, cytochromes et quinones. La réaction globale est la suivante (Januel, 2003):



- ***Ion Superoxyde : O₂^{•-}***

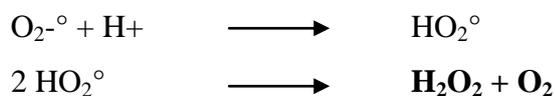
L'ion Superoxyde (O₂^{•-}) est un dérivé très réactif de l'oxygène. Il est produit au cours du métabolisme mitochondrial à la suite de la réaction suivante :



Relativement stable, il n'est pas très toxique pour l'organisme (Odile et Pastre 2005). L'O₂^{•-} peut également être formé dans certains organites cellulaires tels que les peroxysomes, via la conversion de l'hypoxanthine en xanthine, puis en acide urique, catalysée par la xanthine oxydase. Une fois formé, l'O₂^{•-} peut être neutralisé par un H⁺ et transformé en radicalhydroperoxyde (HOO[•]) ou réagir avec le NO pour former l'anion peroxynitrite (ONOO⁻) (Januel, 2003).

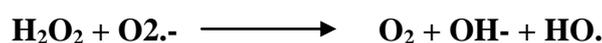
- ***Le radical peroxyde : H₂O₂***

Le radical peroxyde est considéré comme une espèce réactive dérivée de l'oxygène (EOA) même s'il n'a pas une structure radicalaire, car il est capable d'initier ou de propager des dommages oxydatifs et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est formé secondairement par la dismutation de l'anion superoxyde (Odile et Pastre, 2005):

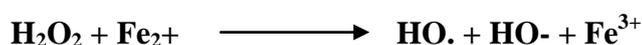


La dismutation d'O₂⁻ spontanée ou catalysée par les superoxydes dismutases est la source majeure de H₂O₂. De plus, H₂O₂ est aussi produit *in vivo* par différentes oxydases, incluant les aminoacides oxydases et la xanthine oxydase (Januel, 2003).

Le H₂O₂ peut être réduit suivant la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion OH⁻ inoffensif et un radical hydroxyle HO, plus agressif.

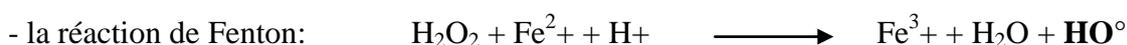
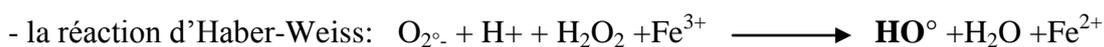


Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. En revanche, la réaction de Fenton, qui nécessite l'intervention d'ions Fe²⁺, se produit *in vivo*. Elle met en jeu la capacité du peroxyde d'hydrogène à oxyder des composés aromatiques en présence de fer (Januel, 2003):



- **Radical libre hydroxyle : OH°**

Le radical libre hydroxyle (OH°) est très réactif. Son temps de demi-vie en milieu aqueux est de 10⁻⁶ secondes. Il peut réagir avec de nombreuses molécules comme l'ADN, les glucides, les nucléotides, les protéines et être à l'origine de lésions de nécrose. C'est un dérivé de l'ion superoxyde. Il peut être produit à la suite de diverses réactions. Nous en citerons deux à titre d'exemple, comme (Odile et Pastre, 2005):



I.1.4. Le stress oxydatif et ses conséquences

a. Au niveau moléculaire

En absence de systèmes anti-oxydants suffisamment efficaces, une surproduction de radicaux libres est capable de provoquer des lésions directes de molécules biologiques telles que l'oxydation des acides nucléiques, des lipides, des glucides et des protéines, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites issus du stress Oxydant, notamment de l'oxydation des lipides (Favier, 1997).

Ces différentes altérations biochimiques peuvent être utilisées pour évaluer le stress oxydant (Flater, 1984).

❖ Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ERO sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires. Les membranes riches en acides gras polyinsaturés (AGPI) sont très sensibles à l'oxydation en raison de leur degré élevé d'insaturation (Hulbertl, 2005; Pamplona *et al.*, 2000).

L'oxydation des lipides génère des peroxydes lipidiques qui sont eux-mêmes très réactifs. La peroxydation de lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (Hong *et al.*, 2004). Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN (Marnett, 1999). Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), les acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique (Echtay *et al.*, 2003).

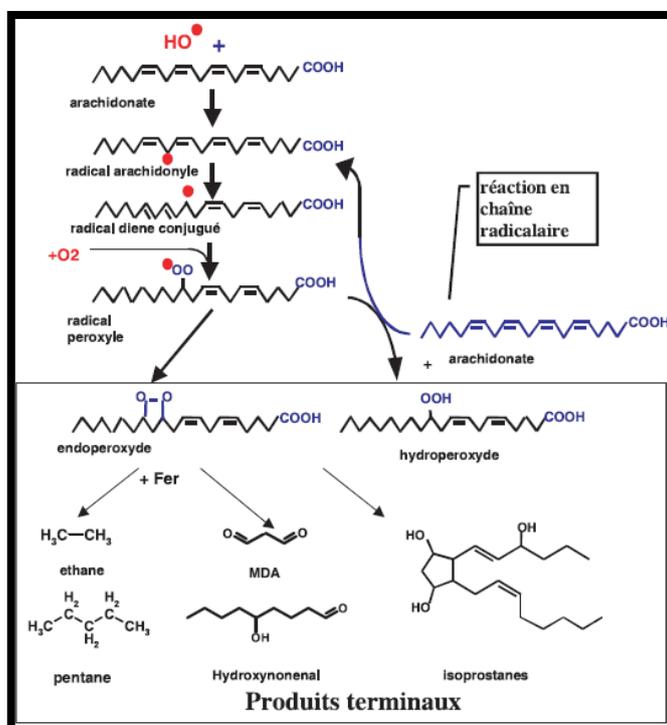


Figure 01: Mécanisme en chaîne de la peroxydation des acides gras polyinsaturés et nature des produits terminaux formés (Favier, 2003).

❖ Oxydation des protéines

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ERO. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine (Levine, 2002; Peng *et al.*, 2000).

Ces réactions d'oxydation, fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} , peuvent être classées en deux catégories : 1°) celles qui cassent les liaisons peptidiques et modifient la chaîne protéique, 2°) les modifications des peptides par l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique. Ces changements sont tels qu'ils conduisent à une modification structurale des protéines dont les conséquences sont majeures (perte de fonction catalytique, augmentation de la sensibilité aux protéases...) (Levine, 2002). L'oxydation des protéines peut être un signal pour les "protéines de stress" (Heat Shock Protein, HSP) connues pour leur rôle cytoprotecteur (Welch, 1992).

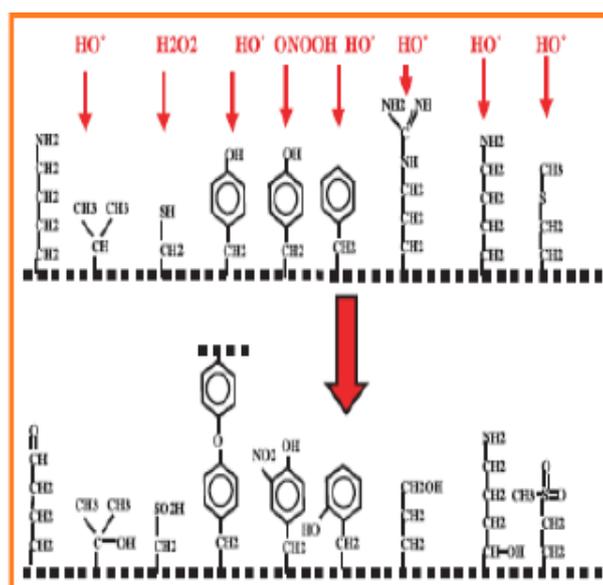


Figure 02: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acide aminé des protéines après attaques radicalaires (Favier, 2003).

❖ Dommages de l'ADN

Les acides ribo- et désoxyribonucléiques (ARN et ADN) constituent des cibles cellulaires importantes pour les attaques radicalaires (Dizdaroglu, 1991; Halliwell et Gutteridge, 1999). Les lésions induites par les radicaux libres au niveau de ces molécules peuvent consister en des modifications de bases, des cassures simple-brin ou double-brin

de la chaîne oligonucléotidique, ou des pontages avec des résidus protéiques (Favier, 1997).

Les modifications observées après action du radical hydroxyle sont très nombreuses et peuvent consister en une conversion des bases ou oxydation du désoxyribose entraînant une coupure des brins (Halliwell et Gutteridge, 1999). Ces dénaturations peuvent avoir de graves conséquences sur la réplication du génome.

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ERO. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant qui est 10 fois supérieure à celle du génome nucléaire (Richter *et al.*, 1988).

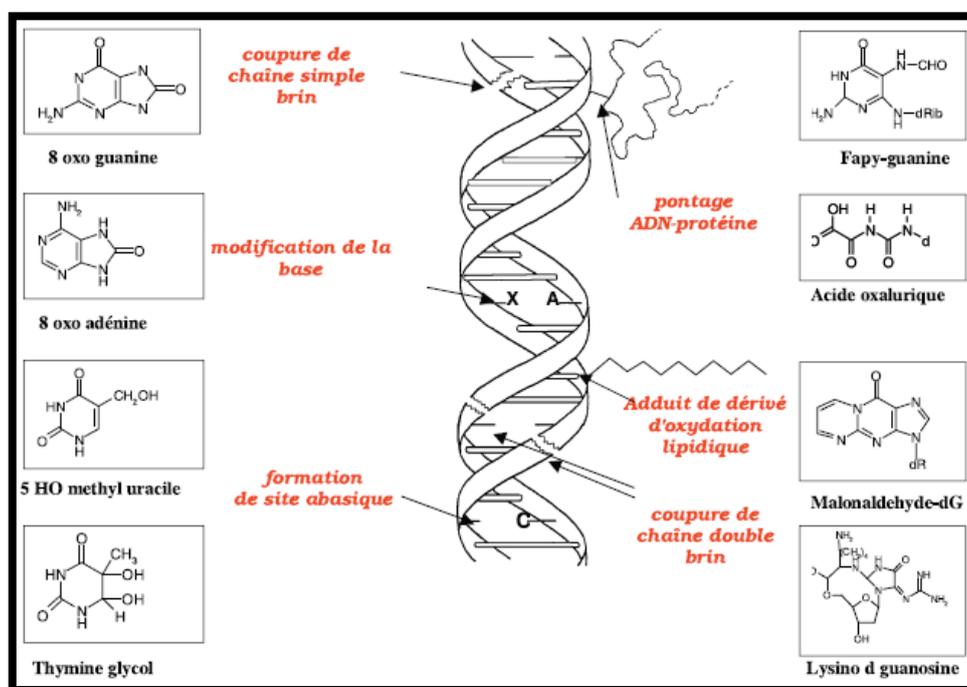


Figure 03: Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003).

b. Les conséquences à long termes

Une production excessive chronique de radicaux libres accélère le vieillissement de l'organisme et favorise la survenue ou l'aggravation de nombreuses pathologies, surtout de type inflammatoire ou dégénératif.

Voici une liste non exhaustive de maladies où le stress oxydatif joue un rôle indéniable: Cancers, diabète, maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer), maladies de peau (vitiligo, psoriasis), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn), maladies rhumatismales (arthrite rhumatoïde), maladies de l'œil (cataracte), maladies respiratoires (asthme), maladies cardio-vasculaires (athérosclérose). À ce jour, on relie plus d'une centaine de maladies à l'action néfaste des radicaux libres.

Plus on avance en âge, plus les dommages causés par les radicaux libres deviennent apparents: rides, taches brunes sur la peau, perte de mémoire, perte de vitalité, essoufflement rapide, raideurs articulaires, fibroses, scléroses, autant de manifestations de l'activité de plus en plus destructrice des radicaux libres (Le bail, 2009).

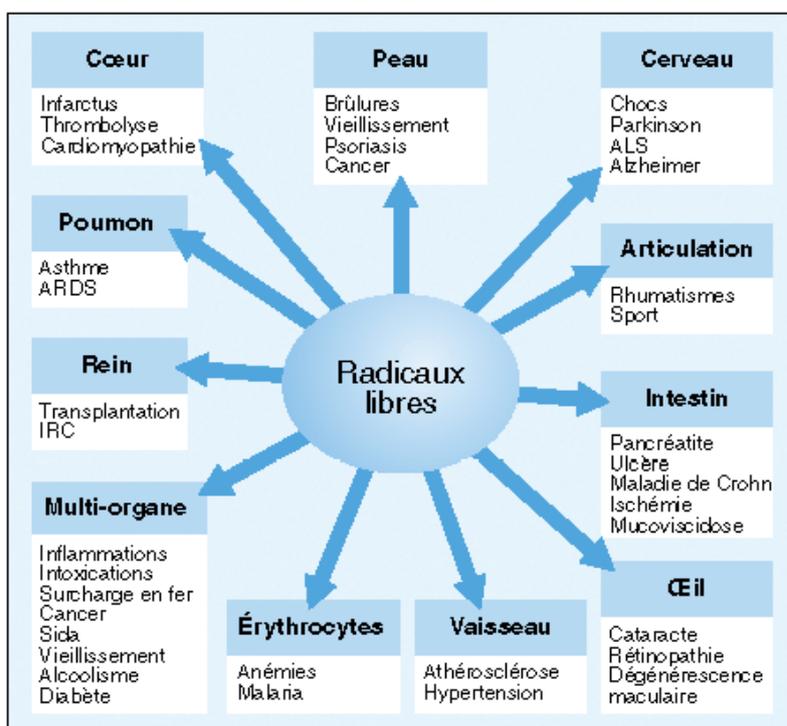


Figure 04: Les conséquences du stress oxydant sur la santé (Le bail, 2009).

I.1.5. Principaux marqueurs biologiques du stress oxydant

En raison de la demi-vie très courte des radicaux libres, il est très difficile de déterminer directement leur existence et d'en conclure un lien de cause à effet avec une pathologie. Ainsi, le stress oxydant est habituellement estimé par des méthodes indirectes (Beauvieux et Peuchant, 2002).

Tableau 01: Principaux marqueurs biologiques du stress oxydant (Favier, 1997).

Marqueurs	In vitro	Cellule	Animal	Homme
Mesure directe des ERO et ERN				
ESR directe	x			
ESR spin trapping	x	x	x	±
Luminescence	x	x	x	
Mesure chimique H ₂ O ₂	x	x		
Mesure chimique O ₂ [•]	x	x		
Mesure chimique OH [•]	x	x		
Nitrates-Nitrites		x		
Dérivés d'oxydation des lipides				
Peroxydes organiques	x	x	x	x
Diènes conjugués	x	x	x	x
Réaction au TBA	x	x	x	x
Aldéhydes : MDA, hydroxynonéal, hexanal	x	x	x	x
Cholestérol oxydé			x	x
Hydrocarbures aliphatiques			x	x
Diminution des acides gras polyinsaturés	x	x	x	x
Phospholipides hydroperoxydes	x	x	x	x
Acide cis 9-trans-11 octadécadiénoïque			x	x
8 épi-prostagladine F2 α			x	x
LDL oxydées	x		x	x
Dérivés d'oxydation de l'ADN				
Bases oxydées (HPLC, CG-MS)		x	x	x
Dérivés d'oxydation des protéines				
Méthionine sulfoxyde	x			
Echange boro hydure tritié	x		x	x
Nitrotyrosine	x	x	x	x
Thiols protéiques	x	x	x	x
Ortho-tyrosine	x		x	±
Carbonyles (DPNH)			x	x
Bi-tyrosine	x			
Dérivés d'oxydation des "scavengers"				
GSH, rapport GSH/GSSG		x	x	x
Tocophérol, tocophérylquinone			x	x
Ascorbate, radical ascorbyl			x	x
Dérivés d'oxydation des composés exogènes				
Dimethylsulfoxyde	x	x		
Aspirine			x	x
Dérivés de conjugaison				
Lipofuschines			x	x
MDA-protéine			x	x
Tyrosine-thymine	x	x		
MDA-guanine	x	x		
Auto-anticorps				
Anti-LDL oxydés			x	x

I.2. Mécanismes antioxydants

I.2.1. Les Enzymes

a. Les superoxyde dismutases (SOD)

Le SOD est un enzyme antioxydant primaire essentiel qui réagit en défense de l'organisme contre les produits toxiques du métabolisme cellulaire. Il est capable d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation. Son rôle est de transformer dans les mitochondries, les radicaux superoxydes en peroxydes d'hydrogène, ce dernier, étant beaucoup moins réactifs (Moumen *et al.*, 1997). Il existe différents cofacteurs sur son

site actif, qui sont classés par isoenzymes, dont la structure d'ensemble est très bien conservée lors de l'évolution (Banci *et al.*, 1998).

b. Les catalases

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus mais sont particulièrement abondantes dans le foie et les globules rouges. Parmi les enzymes connus c'est un des plus efficaces. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH, avec une masse moléculaire de 240 kDa. Elles catabolisent les peroxydes d'hydrogène en molécules d'eau pour prévenir la formation de radicaux hydroxyles (Mates *et al.*, 1999).

c. Les peroxydases

❖ Glutathion peroxydase à sélénium (GPx)

Ces enzymes ont en commun une structure tétramérique, chaque tétramère possédant un atome de sélénium dans son site actif, très fortement fixé à la chaîne peptidique, puisque incorporé sous forme de sélénocystéine dans la séquence primaire. L'introduction du sélénium se faisant selon un mécanisme particulier dit pérित्रaductionnel.

La GPx est inactivée par H₂O₂, le *tert*-butylhydroperoxyde, et HO⁻ quand elle est incubée sans glutathion.

L'enzyme natif n'est pas sensible à la trypsine ni à la chymotrypsine. Cet enzyme fait 80 kDa, sa sensibilité à la protéolyse augmente après traitement par des radicaux ou des peroxydes. Le rôle de la glutathion peroxydase à sélénium est très important dans la plupart des tissus où elle réalise la quasi-totalité de l'élimination de H₂O₂ comme dans les globules rouges ou les plaquettes (Mates *et al.*, 1999).

❖ La glutathion peroxydase cytosolique

Il s'agit d'un tétramère dont chaque sous unité porte une molécule de sélénocystéine sur son site actif. Le fonctionnement de l'enzyme nécessite un flux de glutathion recyclé par la coopération de plusieurs enzymes dont la glutathion réductase (GR) qui réduit le glutathion oxydé en consommant du NADPH, lui-même régénéré grâce à la glucose 6 phosphate déshydrogénase (G6PDH) alimentée par le shunt des pentose phosphates (Mates *et al.*, 1999).

❖ La thiorédoxine (TRX)

Cet enzyme a une structure proche de celle de la glutathion réductase. Il consomme aussi du NADPH dans son fonctionnement. Il joue un rôle protecteur contre une grande variété de stress oxydatifs grâce à ses propriétés de capture des radicaux libres. Des données biochimiques montrent que les thiorédoxines réduisent des protéines clés pour le développement, la division cellulaire ou la réponse au stress oxydatif (Reichheld *et al.*, 2005), et la figure 05 explique le mode d'action de ces antioxydants.

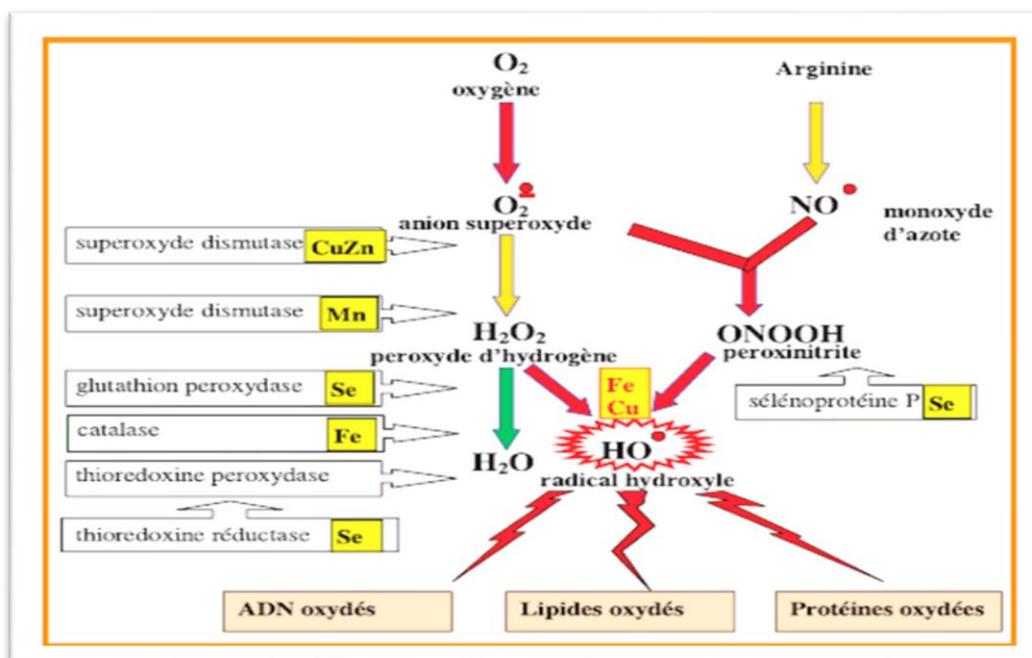


Figure 05: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Favier, 2003).

I.2.2. Les molécules antioxydantes

a. Les vitamines

❖ La vitamine C

La vitamine C (ou acide ascorbique) n'est pas synthétisée par l'organisme. Elle est hydrosoluble à la concentration physiologique. La vitamine C empêche l'oxydation des LDL produites par divers systèmes générateurs d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase). Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire

(radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée (Chen *et al.*, 2000).

❖ *La vitamine E*

La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celles de la famille des tocophérols. La forme naturelle de la vitamine E inclut quatre tocophérols isomères α , β , γ , δ , avec une activité antioxydante variable. L' α -TocH est la forme la plus active de la classe des tocophérols. Sa structure moléculaire comporte une extrémité hydrophile et une extrémité hydrophobe.

Il est admis que les radicaux tocophérols sont régénérés par l'acide ascorbique et que, sans cette synergie, les tocophérols sont inactifs (Carr *et al.*, 2000). Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suit à une attaque radicalaire, l' α -TocH, connu comme inhibiteur de la propagation lipidique, cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical RO₂, et constitue par ce biais le seul antioxydant liposoluble assurant cette protection (Khalil, 2002).

b. Les oligoéléments

❖ *Le sélénium*

Le sélénium est un constituant de la glutathion peroxydase, enzyme qui joue un rôle intracellulaire antioxydant, voisin de celui de la vitamine E. Cet effet antioxydant est capital dans la détoxification des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire. Cet effet de détoxification serait responsable des effets anticancéreux et antiviellissement, attribués au sélénium (Wolters *et al.*, 2005).

❖ *Le zinc*

Le zinc joue un rôle de cofacteur pour de nombreux enzymes et intervient ainsi dans de nombreuses fonctions comme le métabolisme des nucléotides, la synthèse des prostaglandines, le fonctionnement de l'anhydrase carbonique. Comme le cuivre, le zinc est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Il protège également les groupements thiols des protéines et il peut inhiber les réactions de formation d'ERO induites par des métaux de transition comme le fer ou le cuivre. Le rapport Cu / Zn, (normalement inférieur à 1,5) sera

un excellent indicateur de l'état de stress oxydant d'un individu. Les aliments les plus riches en zinc sont les viandes et les poissons, les céréales complètes et les légumes secs; les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 20 mg (Defraigne, 2005).

❖ *Le cuivre*

A concentration physiologique, le cuivre est le cofacteur d'enzymes comme la SOD, le cytochrome C oxydase, la dopamine β -hydroxylase. Cependant, en tant que métal de transition, il joue un rôle important dans le déclenchement de réactions de production d'ERO (réactions de Fenton) et peut – lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant. Les apports journaliers recommandés sont de l'ordre de 2,5 mg. Il est présent dans le son, l'avoine, le seigle, le foie de veau (Defraigne, 2005).

c. L'acide urique

Produit terminal majeur du métabolisme des purines chez l'homme, il est à pH physiologique majoritairement ionisé sous forme d'urate, un piègeur puissant de radicaux ($\text{OH}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{NOO}\cdot$...). Ces réactions conduisent à des espèces radicalaires qui seront à leur tour réduites (notamment par la vitamine C). Les propriétés antioxydantes de l'urate in vivo peuvent être appréciées indirectement par le fait qu'un produit de réaction de l'urate avec les ERO, l'allantoïne, est présent à des taux élevés lors d'un stress oxydant (Defraigne, 2005).

d. La bilirubine

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Composé non hydrosoluble, elle se lie à l'albumine dans un rapport stœchiométrique 1/1, ce qui empêche sa pénétration dans des tissus riches en lipides tels que le cerveau. La bilirubine est capable de piéger $\text{ROO}\cdot$ et l'oxygène singulet. Ainsi, elle protège l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (Defraigne, 2005).

e. Les polyphénols

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les

agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des ERO et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Vincent et Taylor, 2006).

f. Le glutathion et les protéines-thiols

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer.

Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses: cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire. L'apport recommandé journalier est d'environ 300 mg (agrumes). La plupart des protéines dont l'albumine contiennent des groupements «thiols» qui possèdent des propriétés réductrices et piègent facilement les espèces oxygénées activées (Langsjoen et Langsjoen, 2003).

g. Les caroténoïdes

Plus de 600 caroténoïdes différents ont été isolés à partir de sources naturelles, mais seul un petit nombre d'entre eux se retrouvent dans le sang et les tissus animaux. Les fruits et les légumes en sont les principales sources alimentaires.

De façon formelle, tous les caroténoïdes dérivent d'une structure linéaire (C₄₀H₅₆) avec de nombreuses doubles liaisons, le lycopène pigment rouge présent notamment dans la tomate et le pamplemousse. Le chef de file des caroténoïdes est cependant le β-carotène, également appelé provitamine A car, après hydrolyse hépatique, il donne naissance à deux molécules de vitamine A. Tous les caroténoïdes ne possèdent toutefois pas cette propriété particulière. Le β-carotène se retrouve dans l'abricot, le melon, la carotte, les légumes verts (épinards, laitue...): l'apport journalier recommandé est de 1 à 5 mg (Langsjoen et Langsjoen, 2003).

h. Le Coenzyme Q10

Le coenzyme Q10, appelé ubiquinone en raison de son ubiquité dans les cellules, est un dérivé benzoquinolique avec une longue chaîne latérale isoprénique. Cette chaîne latérale confère à la molécule un caractère lipophile qui lui permet de s'insérer dans les membranes et les lipoprotéines. Il joue un rôle essentiel dans la chaîne mitochondriale de transport d'électrons et est un puissant inhibiteur de peroxydation lipidique, en synergie avec la vitamine E. S'il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour cet antioxydant, il semble toutefois qu'il soit nécessaire d'en ingérer au moins 30 mg par jour (Langsjoen et Langsjoen, 2003).

I.3. Implication des ERO dans le développement du cancer

Le cancer se présente habituellement comme une tumeur formée d'une masse cellulaire qui est l'aboutissement d'une série de transformations pouvant se dérouler sur une période de plusieurs années. La cancérogenèse est donc un processus complexe multi-séquentiel menant une cellule de l'état sain à un état précancéreux et, finalement, à un stade précoce de cancer. Le développement du cancer se divise en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles le stress oxydatif est impliqué (Pincemail *et al.*, 1999).

I.3.1. L'étape d'initiation

Début lorsque des agents chimiques carcinogènes se fixent sur l'acide désoxyribonucléique (ADN). Des lésions peuvent également se produire sous l'effet de radiations ionisantes ou de rayonnements ultraviolets. Dans ce cas, les espèces oxygénées activées (ERO), dont font partie les radicaux libres et l'oxygène singulet, jouent un rôle important dans l'altération du matériel génétique des cellules.

Comme le montre la figure 8, le radical hydroxyle s'attaque à la guanine, base purique constitutive de l'ADN, qui se transforme en 8 hydroxy-2' déoxyguanosine (POULSEN *et al.*, 1998). Ceci a comme conséquence l'apparition d'une mutation au niveau de l'ADN (Fig.8). L'oxygène singulet réagit aussi avec la guanine pour former un autre dérivé oxydé, la 8-oxo-7, 8-dihydroguanine.

Les ERO peuvent aussi agir comme messagers secondaires (Palmer et Paulson, 1997) en modifiant dans la cellule la régulation rédox du glutathion (GSH) qui est un agent

antioxydant important. Il en résulte une activation de la thiorédoxine (TRX) qui active le facteur de transcription qu'est le NF-KB normalement dans un état inactif dans le cytoplasme.

Une fois activé, le NF-KB migre dans le noyau de la cellule où il peut transactiver des gènes cibles. Il participe de la sorte à la synthèse de nombreux médiateurs comme des protéines d'adhésion impliquées dans le processus du développement du cancer (Fig.9) (Pincemail *et al.*, 1999).

I.3.2. La promotion

La promotion est un processus pouvant se prolonger pendant plusieurs décades au cours duquel la cellule initiée se transforme en cellule pré-néoplasique. La promotion peut se produire spontanément ou être induite par un promoteur tumoral comme les lipides alimentaires, les hormones ou même une inflammation (une source importante de production d'ERO).

Ces facteurs vont permettre le maintien du caractère immortel de la cellule lors de sa multiplication. Les cellules pré-néoplasiques ont une apparence externe modifiée, perdent leur fonction originale, et se différencient en adoptant de nouvelles propriétés ((Pincemail *et al.*, 1999). Voir fig 06 .

I.3.3. La dernière phase de propagation (progression)

Au cours de laquelle les cellules pré-néoplasiques évoluent en cellules néoplasiques ou cancéreuses correspond à un emballement du processus tumoral dû à l'incapacité de l'organisme de reconnaître comme anormales les cellules cancéreuses, à la persistance du facteur causal ou à des perturbations dans les mécanismes de défense (systèmes de réparation de l'ADN permettant, par exemple, l'excision des bases oxydées) induites par une augmentation du stress oxydatif. Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus avoisinants ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases (Pincemail *et al.*, 1999). Voir fig 07.

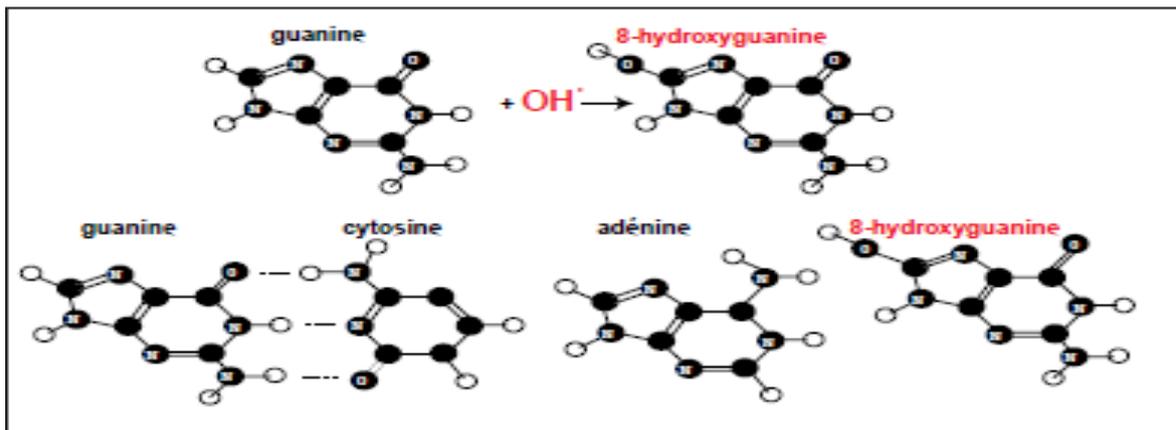


Figure 06: Effet de l'attaque du radical hydroxyle ($\text{OH}\cdot$) sur la guanine, base constitutive de l'ADN (Pincemail *et al.*, 1999).

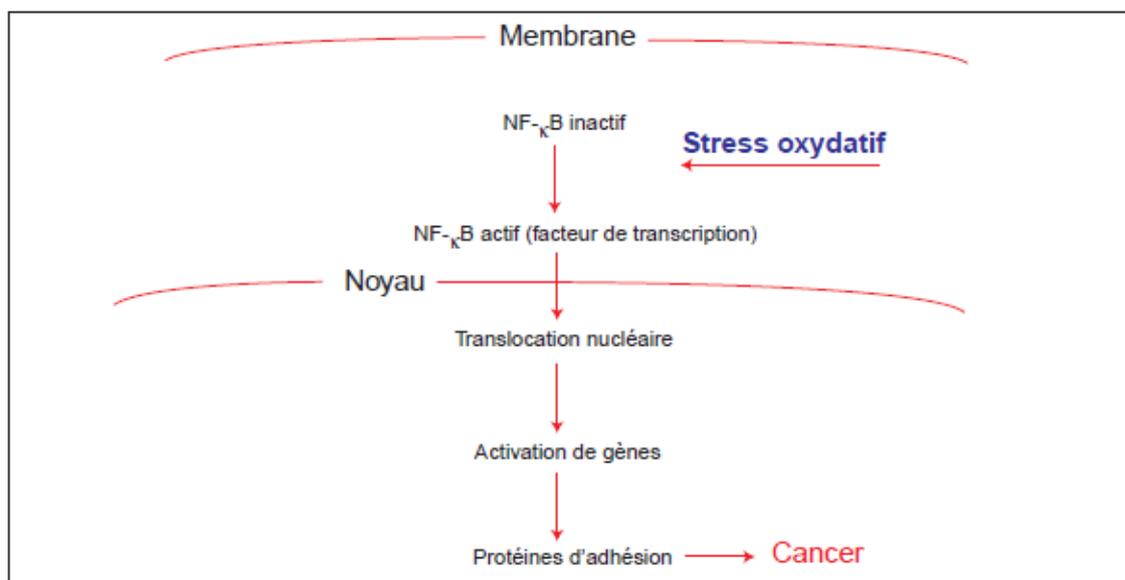


Figure 07: Induction de la cancérogenèse via l'activation du facteur transcriptionnel NF- κ B induite par le stress oxydatif (Pincemail *et al.*, 1999).

II.1. Cancers

II.1.1. Définition

Le cancer est une maladie caractérisée par la multiplication de cellules dont la morphologie et le comportement est anormal. Perte de contrôle accidentelle de la régulation des cellules qui aboutit à leur prolifération anarchique. Une tumeur est le résultat de la multiplication désordonnée des cellules d'un tissu ou d'un organe qui envahissent les tissus voisins en détruisant les capsules de séparation provoquant ainsi des métastases (Nicole Morel, 2008).

II.1.2. Classification des tumeurs

Les tumeurs sont deux types : des tumeurs bénignes et d'autres malignes, et le tableau 02 illustre la différence entre ces deux types et le tableau 03 montre ses classifications.

Tableau 02: Les différences entre les tumeurs maligne et bénigne (Nicole Morel, 2008).

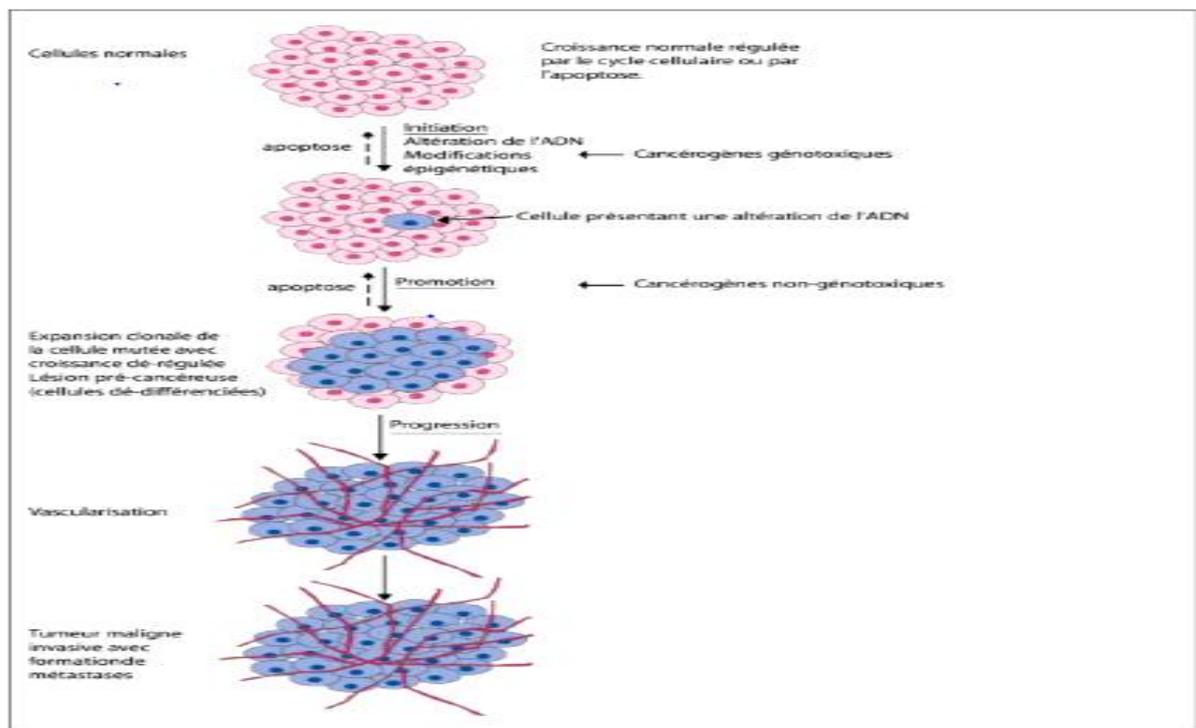
Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Bien limité	Mal limité
Encapsulée	Non encapsulée
semblable au tissu d'origine	Plus ou moins semblable au tissu d'origine
pas de destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
cellules régulières	Cellules atypiques
croissance lente	Croissance rapide
pas de récurrence locale	Récurrence possible
pas de métastase	Métastase possible

Tableau 03: La classification des tumeurs (Nicole Morel, 2008).

Tissu d'origine	Tumeurs de l'épithélium	Tumeurs des tissus conjonctifs	Tumeurs des cellules sanguines	Tumeurs mélaniques
Bénigne	Papillome Adénome	Fibrome Lipome Leiomyome Angiome		Nævus Naevocellulaire
Maligne	Carcinome Epidermoïde Basocellulaire Adénocarcinome	Fibrosarcome Liposarcome Leiomyosarc Angisarc	Lymphomes Synd- myeloprolif	Mélanome

II.1.3. Les étapes du développement du cancer

Les expériences de cancérogenèse chimique réalisées montrent que cette dernière peut être schématiquement divisée selon trois phases: l'initiation, la promotion et la progression tumorale (Fig.08).

**Figure 08:** Schéma des étapes de la cancérogenèse (Baur et Anderson, 2007).

a. L'initiation

C'est une étape ponctuelle correspondant à l'altération du génome d'une cellule lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires. Dans les cellules somatiques, des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) d'origine endogène (erreurs au cours de la réplication de l'ADN ou de la mitose, effet des radicaux libres produits par le métabolisme cellulaire sur l'ADN, hypo- ou hyper-méthylation de l'ADN) ou induites par des facteurs environnementaux cancérigènes apparaissent fréquemment au cours de la vie. Une altération de l'ADN n'est transmise aux cellules dérivant de la cellule «initiée», que si elle n'est pas létale et n'est pas réparée (Baur et Anderson, 2007).

b. La promotion

La promotion tumorale est une phase relativement longue (pouvant durer plusieurs années chez l'Homme) au cours de laquelle la cellule initiée va proliférer et conduire progressivement au développement d'un clone de cellules mutées. La multiplication cellulaire étant exponentielle, un nombre limité de divisions cellulaires suffit à engendrer un nombre considérable de cellules tumorales.

Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains mécanismes qui contrôlent la multiplication cellulaire (Baur et Anderson, 2007).

c. La progression

La progression tumorale est une phase complexe qui consiste en l'accumulation de nouvelles anomalies du génome, la vascularisation de la tumeur (angiogénèse) et l'acquisition de la Capacité d'invasion conférant ainsi à la tumeur une plus grande malignité (Baur et Anderson, 2007).

II.1.4. Types des cancers

Le cancer n'est pas une maladie unique, il existe de nombreux types de cancers touchant pratiquement tous les organes et tissus. Les cancers présentent d'une part des caractéristiques communes liées aux mécanismes fondamentaux intervenant dans la cancérogenèse, et d'autre part des caractéristiques spécifiques liées aux propriétés

de l'organe ou du tissu, ou aux facteurs de risque associés la probabilité d'apparition d'un cancer augmente avec l'âge. On considère actuellement que la plupart des cancers résulte de l'interaction gènes environnement qu'il s'agisse de cancers sporadiques ou à composante héréditaire (Henry et Thompson, 2001).

a. Cancer du poumon

Il est le type le plus commun de cancer et est causé par une croissance incontrôlée des cellules dans les tissus pulmonaires. La croissance, si elle se produit dans les poumons, conduit à des métastases, ce qui provoque la pénétration au-delà des poumons. Le cancer du poumon est la principale cause de décès chez les hommes, et la deuxième cause chez les femmes (Henry et Thompson, 2001).

b. Cancer du sein

Le deuxième type le plus fréquent des cancers, le cancer du sein commence par les cellules de la poitrine d'un individu. Bien que les femmes soient généralement plus enclines à ce type de cancer, les hommes ne font pas exception. Pourtant, le pourcentage d'hommes atteints d'un cancer du sein est beaucoup moins élevé par rapport aux femmes (Stanley et Bear, 2001).

c. Cancer de la prostate

Ce type de cancer ne touche que les hommes. Il se développe dans la prostate, une glande du système reproducteur masculin, et peuvent se propager à d'autres parties du corps, surtout les os et les ganglions lymphatiques. Le cancer de la prostate cause la douleur et la difficulté à uriner, aussi des problèmes lors des rapports sexuels et la dysfonction érectile (Henry et Thompson, 2001).

d. Cancer de la vessie

Dans ce type de cancer, les cellules anormales se multiplient, sans contrôle, dans la vessie. Plusieurs types de croissance de ce cancer pourraient se produire dans la vessie. Certains des symptômes du cancer de la vessie sont la douleur pendant la miction, miction fréquente ou besoin d'uriner sans aucun résultat (Stanley et Bear, 2005).

e. Cancer du pancréas

Ce cancer provoque une douleur dans l'abdomen supérieur, avec une perte d'appétit, perte de poids significative et un ictère indolore. Près de 95% des tumeurs du pancréas sont des adénocarcinomes, tandis que le reste de 5% sont d'autres tumeurs du pancréas exocrine, les cancers des cellules acineuses et tumeurs pancréatiques neuroendocrines (Henry et Thompson, 2001).

f. Cancer de l'ovaire

Exclusivement chez les femmes, cancer de l'ovaire est la cinquième cause de décès par cancer chez les femmes. Dans ce type de cancer, une des formes de croissance dans la paroi de l'ovaire ou dans les ovocytes. Douleurs abdominales ou d'inconfort, masse abdominale, le ballonnement, douleur dorsale, miction impérieuse, la constipation et la fatigue sont quelques-uns des symptômes du cancer de l'ovaire ((Henry et Thompson, 2001).

g. Autres types de cancer

Cancer du côlon, maladie de Hodgkin, le myélome multiple, cancer de la peau, cancers de la tête et du cou, cancer de l'œsophage, cancer de l'estomac, cancer du foie cancer anal, cancer du rein, cancer du testicule, cancers gynécologiques, choriocarcinome, tumeurs cérébrales, cancer des os, tumeur carcinoïde, cancer nasopharynx, sarcomes rétropéritonéaux, tumeurs des tissus mous (Stanley et Bear, 2005).

II.2. Le cancer du sang ou leucémie

II.2.1. Définition

Les leucémies sont des hémopathies malignes caractérisées par l'accumulation et/ou la prolifération de cellules hématopoïétiques dans la moelle osseuse et le sang; il existe des leucémies chroniques et des leucémies aiguës.

Les leucémies chroniques sont caractérisées par une évolution lente et par la prolifération et l'accumulation de cellules originaires de la moelle osseuse à un stade avancé de leur différenciation. Dans le cas où cette prolifération concerne des cellules lymphocytaires (cellules lymphoïdes de la lignée B) on parlera de leucémies lymphoïdes

chroniques, s'il s'agit de cellules myéloïdes (lignée granulocytaire essentiellement) de leucémies myéloïdes chroniques.

Les leucémies aiguës sont, elles caractérisées par une évolution rapide et par la prolifération dans la moelle osseuse et dans le sang de cellules immatures. Suivant l'origine des blastes, lymphoblastes ou myéloblastes, on parle de leucémies aiguës lymphoblastiques ou de leucémies aiguës myéloblastiques (LAM). Les leucémies doivent être distinguées des lymphomes, qui sont aussi des tumeurs de cellules dont le foyer initial de la maladie est aussi la moelle osseuse mais dont le passage dans le sang est faible ou nul (Piedfer, 2012).

II.2.2. Types de leucémie

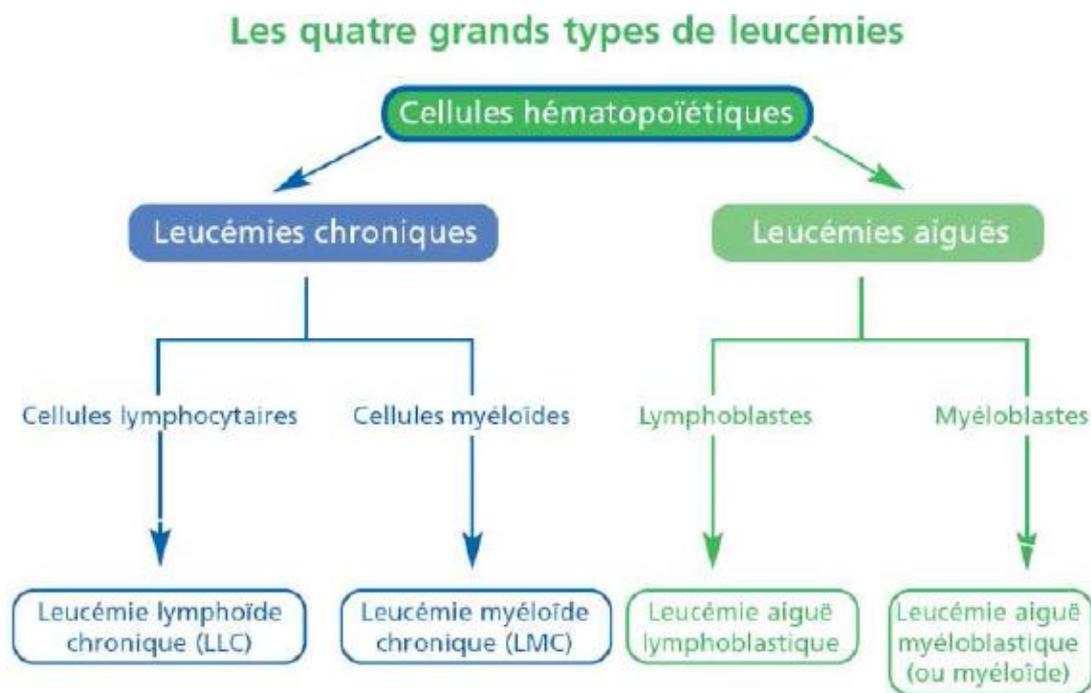


Figure 09: Les types de leucémies.

II.2.3. Les leucémies aigue myéloblastique

a. Epidémiologie

Les LAM sont les formes les plus fréquentes des leucémies (25% des leucémies sont des LAM dans le monde occidental (Deschler et Lübbert, 2006). Les LAM constituent un groupe hétérogène de leucémies caractérisé par la prolifération clonale de précurseurs myéloïdes, appelés blastes leucémiques, plus ou moins engagés dans leur différenciation,

devenus anormaux par l'accumulation de réarrangements chromosomiques et de mutations génétiques multiples. Ces cellules, bloquées dans leur différenciation, ne sont plus capables de répondre aux régulateurs de la prolifération et/ou de l'apoptose. Ces anomalies entraînent une altération de l'hématopoïèse normale, une accumulation dans la moelle osseuse, puis dans le sang de ces cellules anormales, et à terme une anémie, une neutropénie et une thrombocytopenie (Piedfer, 2012).

b. Etiologie

L'étiologie des LAM n'est pas connue, même si certains facteurs de risques ont été identifiés tels que l'exposition au benzène, aux radiations d'origine industrielle, militaire ou thérapeutique, aux solvants industriels et aux chimiothérapies cytotoxiques. Certaines maladies génétiques ont aussi été reconnues comme étant un facteur de risque concernant ces leucémies. Mais ces facteurs de risques sont responsables d'un petit nombre de cas.

- ✓ Facteurs de risques: prédisposition
 - Age

La biologie des LAM montre une évolution des anomalies génétiques selon l'âge. En effet, comparés aux patients plus jeunes, les patients âgés ont une plus grande incidence d'anomalies caryotypiques aux pronostics sévères, plus fréquemment une phase myélodysplasique précédant le déclenchement de la LAM et une plus grande expression de protéines impliquées dans la résistance aux chimiothérapies (Laubach et Rao, 2008). Une des explications est qu'une partie des LAM des personnes âgées sont des LAM secondaires à des traitements chimiothérapeutiques mais dans les autres cas l'étiologie de ces LAM reste incomprise. La potentialité que des dommages intrinsèques soient associés à des souches hématopoïétiques vieillissantes semble très réelle (Bowen, 2006).

- Maladies génétiques

Certaines maladies génétiques sont associées à un risque élevé de développer une LAM chez l'enfant. C'est le cas de la trisomie 21, du syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi et de la neurofibromatose. Ces maladies sont caractérisées par des défauts dans la réparation de l'ADN, un nombre anormal de chromosomes ou encore des translocations chromosomiques (Belson *et al.*, 2007). Ainsi, les enfants atteints de trisomie

21 ont un risque 10 à 20 fois plus élevé de développer une leucémie aiguë lymphoblastique ou une leucémie aiguë myéloblastique que des enfants non atteints. Tout d'abord une région de ce chromosome code pour des oncogènes entraînant la prolifération des mégacaryocytes et d'autre part la trisomie entraîne la surexpression de gènes impliqués dans le métabolisme oxydatif et de l'uracile provoquant ainsi une incorporation dérégulée d'uracile dans l'ADN. Ceci entraîne des mutations telles que celle du gène GATA1, retrouvé muté uniquement dans les cas de leucémies aiguës mégacaryoblastiques associées à une trisomie 21 et codant pour un facteur de transcription responsable du développement des lignées érythroïde et mégacaryocytaire (Khan *et al.*, 2011).

➤ Les maladies préleucémiques

Certaines hémopathies peuvent évoluer vers une leucémie aiguë myéloblastique. C'est le cas de syndromes myéloprolifératifs telles que la leucémie myéloïde chronique dont l'acutisation est l'évolution inéluctable en absence de traitement, et de la splénomégalie myéloïde, de la thrombocytémie essentielle ou la maladie de Vaquez qui peuvent également, bien que plus rarement, se transformer en LAM. Ces maladies sont caractérisées par une prolifération de cellules d'une ou plusieurs lignées myéloïdes (polynucléaires pour les leucémies myéloïdes chroniques, globules rouges pour la maladie de Vaquez, plaquettes pour la thrombocytémie essentielle et augmentation du volume de la rate avec implication préférentielle de la lignée mégacaryocytaire dans la splénomégalie myéloïde.

Les myélodysplasies telles que les anémies réfractaires avec excès de blastes ou les leucémies myélomonocytaires chroniques peuvent aussi se transformer en LAM. Ces syndromes sont caractérisés par des anomalies de la cellule souche hématopoïétique qui entraînent des dysplasies dans une ou plusieurs lignées myéloïdes. Les différences avec les LAM sont le taux de blastes dans la moelle osseuse (moins de 20%) et une apoptose accrue qui explique l'impossibilité des cellules à maturer (alors que dans la LAM il s'agit d'un blocage de la maturation qui entraîne une accumulation des cellules anormales). L'accumulation de nouvelles anomalies génétiques dans la cellule souche hématopoïétique et une subséquente augmentation de la survie cellulaire explique l'évolution vers une LAM (Corey *et al.*, 2007).

✓ Facteurs de risques: Les toxiques

➤ Exposition chimique

Le benzène a une action leucémogène connue depuis longtemps en raison de l'observation de l'augmentation de la fréquence des leucémies aiguës dans les cas d'exposition professionnelle chronique. En conséquence, son utilisation obéit à des règles strictes publiées dans le code du travail et une pathologie développée à son exposition peut être reconnue maladie professionnelle. L'exposition au benzène a été associée à l'apparition de nombreuses aberrations chromosomiques dans les lymphocytes du sang circulant des individus fortement exposés au benzène. Il est très probable que l'apparition de ces aberrations soit responsable de l'induction de LAM chez ces individus (McHale *et al.*, 2012). Les actions leucémogènes du benzène sont dues à sa métabolisation par les cytochromes qui produit des molécules dangereuses pour l'organisme. En effet, ces métabolites du benzène sont capables d'induire des mutations dans l'ADN soit par leurs interactions directes avec l'ADN et la formation d'adduits, soit par leurs interactions indirectes via la modification de la topoisomérase II ou les mécanismes de réparation de l'ADN. Les métabolites du benzène pourraient aussi modifier la différenciation cellulaire par des changements de méthylation de certains gènes. Enfin l'augmentation du stress oxydatif qu'il induit peut entraîner une prolifération cellulaire (Klaunig, 2010).

➤ Radiation

Le rôle des radiations ionisantes est également bien démontré notamment chez les survivants d'explosion atomique (Pierce *et al.*, 1996). En effet, il a été observé que certaines aberrations chromosomiques, notamment sur les chromosomes 5 et 7, étaient beaucoup plus répandues chez les patients qui avaient survécu à Hiroshima ou Nagasaki que chez les patients nés avant 1945 (Nakanishi *et al.*, 1999). Les individus exposés professionnellement aux radiations ionisantes peuvent aussi avoir un risque augmenté de leucémies, mais les protocoles et les systèmes de protection utilisés de nos jours diminuent fortement ces risques. Et aujourd'hui il n'y a plus de corrélation entre l'incidence des cancers et le fait de travailler avec des radiations ionisantes. Par ailleurs, les malades traités par radiothérapie ont un risque accru de LAM. Ces LAM induites par les traitements sont appelées LAM secondaires (Yoshinaga *et al.*, 2004).

➤ Chimiothérapies

Il existe deux types de LAM induites de façon secondaire par les chimiothérapies selon le type de traitement administré. Les caractéristiques cytogénétiques, morphologiques et le temps de développement après exposition de ces deux types sont différents.

- Le premier type concerne les patients traités par des agents alkylants (melphalan, cyclophosphamide) ou ayant subi des séances de radiothérapie. Ces leucémies secondaires concernent des précurseurs hématopoïétiques précoces, sont souvent associées avec des aberrations des chromosomes 5 et /ou 7 (retrouvées aussi dans les LAM de novo, c'est-à-dire dans les leucémies non secondaires) et précédées dans un grand nombre de cas par une phase myélodysplasique préleucémique. Leur temps de latence est d'environ 5 à 7 ans et la médiane de survie 8 mois.

- Le deuxième type de LAM induite par les chimiothérapies est celui des leucémies dues à des expositions aux agents qui inhibent la topoisomérase II (étoposide, teniposide et les anthracyclines). Ces LAM ont un temps de latence plus court (2 à 3 années), sont généralement associées avec des anomalies du bras long du chromosome 11 (à la localisation du gène MLL (Mixed Lineage Leukemia), anomalie retrouvée aussi dans les LAM de novo et ne sont généralement pas précédées d'un syndrome myélodysplasique. Le pronostic est plus sévère que les LAM de novo mais moins sévère que le premier type de leucémie secondaire (Qian *et al.*, 2010).

c. Traitements conventionnels

Depuis 30 ans, le traitement des LAM a généralement consisté en une combinaison d'une anthracyclines, telle que daunorubicine ou idarubicine et de la cytarabine. Cette thérapie se déroule en deux phases; une première phase d'induction et une phase de consolidation. La phase d'induction a pour but d'atteindre une rémission complète définie par moins de 5% de blastes dans la moelle osseuse avec un retour des fonctions normales de celle-ci. Il est maintenant connu que dans de nombreux cas cette phase d'induction seule ne suffit pas et que de nombreux patients rechutent. Ainsi, une phase de consolidation est ensuite amorcée, réduisant de 50% le risque de rechute (Burnett *et al.*, 2011).

✓ *Phase d'induction*: Le traitement d'induction consiste en 3 jours d'anthracyclines (daunorubicine au moins 60mg/m² ou idarubicine, 10-12 mg/m² ou anthracenedione mitoxantrone, 10-12 mg/m²) et 7 jours de cytosine arabinoside (nommée également cytarabine; en intraveineuse, 100-200 mg/m²) (Döhner *et al.*, 2010). Cette combinaison est préconisée depuis plus de 40 ans et aucune autre thérapie n'a encore montré une efficacité supérieure au point de la détrôner. Des doses plus importantes de cytarabine peuvent être pratiquées avec un espoir de phases de rémission plus longues, mais la survie globale n'étant pas modifiée, ces hautes doses ne sont pas recommandées formellement en induction. Plusieurs études ont comparé la daunorubicine *versus* d'autres anthracyclines sans mettre en évidence un bénéfice particulier. De même, l'ajout d'un troisième agent cytotoxique ou modulateur de la pompe d'efflux (PgP: glycoprotéine P) n'a pas montré d'augmentation du taux de réponse (Burnett *et al.*, 2011).

✓ *Phase de consolidation*: plusieurs types de stratégies peuvent être appliqués: plusieurs cycles de chimiothérapie intensive ou une thérapie à hautes doses suivie d'allogreffe ou d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- Chimiothérapies intensives

Il s'agit généralement de hautes doses de cytarabine. Le nombre de cycles de traitement, la dose appropriée, le calendrier d'administration ainsi que l'intérêt de combinaison entre plusieurs agents restent des questions en suspens.

- Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Plusieurs essais cliniques ont évalué le bénéfice d'une allogreffe de cellules souches et si cette stratégie a un meilleur effet anti-leucémique que la chimiothérapie, elle n'augmente pas la survie globale des patients. Ces greffes font partie des traitements standards depuis 25 ans mais leurs bénéfices en terme de survie restent en débat en raison de risque de réaction du greffon contre l'hôte. La décision se fait au cas par cas et porte sur le bénéfice-risque pour le patient au regard de l'agressivité de la chimiothérapie nécessaire à la greffe (elle entraîne une aplasie importante) et l'efficacité de cette greffe (Burnett *et al.*, 2011).

Annexe II

Appareillage :

- Centrifugeuse
- Balance de précision
- Photomètre à émission de flamme
- Micropipettes réglables
- Embouts pour micropipettes
- Portoir pour tube à sec et EDTA
- Tubes EDTA
- Bain Marie
- Spectrophotomètre

Le cancer est un problème majeur de santé publique. Lorsqu'une tumeur apparaît chez un sujet, le diagnostic du cancer exige toujours une biopsie et un examen anatomopathologique. Une fois le diagnostic posé, le bilan avant traitement permet d'apprécier certaines particularités liées au malade (âge, autres maladies, état général,...), l'extension du cancer, son retentissement sur l'organisme et son pronostic. Les traitements anticancéreux incluent, suivant le type et le degré d'évolution, la chirurgie, l'irradiation et/ou la chimiothérapie. La discussion pluridisciplinaire conduit à la mise en place d'une thérapeutique concertée, intégrant toutes les possibilités thérapeutiques en disposition et éventuellement les combinant (Belson *et al.*, 2007).

La chimiothérapie cytotoxique isolée n'est indiquée que dans de très rares cas: métastases ou de cancers non localisés touchant le sang. Cette thérapie consiste à injecter, le plus souvent par voie intraveineuse, des substances chimiques cytotoxiques. Le but de la chimiothérapie est d'enrayer ou de ralentir l'évolution de la prolifération des cellules tumorales. Néanmoins, la chimiothérapie ne fait pas de différence entre le patient et son cancer, et les stratégies thérapeutiques se sont toutes heurtées aux toxicités argues et cumulatives des chimiothérapies (Khan *et al.*, 2011).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'éventuel statut oxydatif créé chez les leucémiques traités par une combinaison de Daunoribucine (anthracycline) et de Cytosine Arabinoside pendant 10 jours, en guise de chimiothérapie. Dans un premier temps, nous avons estimé l'existence d'une éventuelle hématotoxicité, d'une atteinte hépatique et/ou d'une néphrotoxicité suite à l'utilisation de ces agents antitumoraux. Dans un deuxième temps, nous avons essayé d'expliquer les mécanismes conduisant à ces toxicités par l'implication des radicaux libres générés lors du traitement.

Certains auteurs suggèrent que des leucémies aiguës secondaires peuvent également être le résultat de complications tardives de traitements chimiothérapeutiques. Ces leucémies sont considérées comme étant une conséquence directe des événements mutationnels induits par la chimiothérapie mais les mécanismes rentrant en jeu ne sont pas encore bien définis (Godley et Larson, 2008).

En ce qui concerne les résultats obtenus après l'analyse qualitative et quantitative des éléments figurés du sang (FNS), une diminution accrue dans le nombre des globules rouges, blancs, et des plaquettes a été rapportée. Aussi, une diminution du taux d'hémoglobine et du fer sérique a été notée chez les cas traités. Ces résultats pourraient être dus à l'installation d'une anémie au cours du traitement. En effet, selon le travail de (Coriat, 2012) sur

l'application d'une modulation pharmacologique des dérivés des forme réactives de l'oxygène pour l'optimisation thérapeutique des patients traités par chimiothérapie, l'anémie a été considérée comme l'effet secondaire retardé ou persistant de la suite de chimiothérapie. Des résultats concordant à ceux rapportés dans la présente recherche ont été expliqués par le fait que cette anémie pourrait être induite par les agents cytotoxiques, essentiellement par leur effet myélosuppresseur mais aussi par une destruction directe des hématies (Matthews, 1988 ; Eishenauer *et al.*, 2005)

Dans une étude rétrospective chez 616 patients, le cisplatine et les anthracyclines sont les cytotoxiques les plus significativement associés aux transfusions pour anémie. Ces médicaments par leur effet toxique sur les tubules rénaux, lieu de production de l'érythropoïétine, diminueraient sa production et induisent une anémie (Jean *et al.*, 2011). Ainsi, la diminution de l'hémoglobine chez le groupe des leucémiques (tableau 05) pourrait avoir trois origines: la chimiothérapie, la maladie rénale et le cancer. Ce dernier peut causer ou aggraver une anémie déjà préexistante de différentes façons : les cellules tumorales produisent l'interleukine 6 (IL-6), cytokine qui régule la synthèse de l'hepcidine au niveau du foie. L'hepcidine est un peptide qui induit la dégradation de la ferroportine d'où une diminution de l'absorption du fer, au niveau du tractus gastro-intestinal et une diminution de la production des hématies (Matthews, 1988). Effectivement, d'après les résultats obtenus dans ce travail, la teneur du fer sérique a diminué de façon très significative. La moyenne des taux ferreux des cancéreux est 2 fois inférieure à celle des sujets sains. La sécrétion par la tumeur d'autres cytokines (TNF-alpha, l'interféron gamma et l'interleukine-1) peut provoquer l'anémie par une suppression des érythroblastes et une diminution de la réponse à l'érythropoïétine. Le cancer peut aussi induire une anémie par infiltration directe de la moelle osseuse par les cellules tumorales (Eishenauer *et al.*, 2005).

Concernant les transaminases, les résultats obtenus jugés statistiquement non significatifs ($p < 0.05$) éliminent la suspicion d'une atteinte hépatique, qui dans le cas contraire se traduit par un taux et une activité sériques en ASAT et ALAT relativement élevé témoignant d'une lésion cellulaire dans le foie. Cet organe est connu pour le rôle clé qu'il joue dans les processus de biotransformation et de détoxification de l'organisme. Il métabolise la plupart des médicaments ingérés en sous-produits plus ou moins actifs et soluble qui peuvent aisément être éliminés par les voies naturelles (Mornex *et al.*, 1997).

Face à l'augmentation de l'activité sérique de la phosphatase alcaline, enzyme spécifiquement présente dans le foie, les reins et les globules blancs; on se voit confronté à identifier son origine. Vu que l'analyse de la variation des taux sériques des transaminases n'a pas été

significative, l'hypothèse d'une origine hépatique est exclue. Donc, l'augmentation du taux des phosphatases dans le sang (3 fois supérieure à celle des sujets sains) pourrait être le reflet d'une atteinte rénale. Fishman (1999) a démontré que le mécanisme impliqué dans l'entrée de cette enzyme dans la circulation sanguine est dû aux dommages des surfaces cellulaires riches en microvillosités qui recouvrent les lumières des intestins, reins et foie.

La fonction rénale a été explorée par l'analyse des paramètres suivants : urée, créatinine, sodium et potassium. L'analyse biochimique a, tout d'abord, révélé une hyperkaliémie. En effet, la concentration du potassium a pratiquement doublé chez les sujets traités par chimiothérapie en comparaison à la référence. Effectivement, il a été démontré que l'élimination urinaire de nombreuses drogues anticancéreuses rend le rein particulièrement exposé lors des chimiothérapies. Les perturbations observées peuvent aller de la simple élévation modérée de la créatininémie à l'insuffisance rénale aiguë anurique nécessitant le recours à l'hémodialyse (Levy *et al.*, 1997). Des études ultérieures (Piantadosi, 2005), ont affirmés que l'atteinte rénale la plus fréquente au cours du traitement anticancéreux est l'insuffisance rénale aiguë (IRA) caractérisée par une élévation rapide de l'urémie et la créatininémie; comme c'est le cas pour leur variations démontrées dans les tableaux 10 et 11. Ceci a en particulier, été référencié pour les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérasés ou anthracyclines (Delemasure *et al.*, 2006). Le mécanisme de la néphrotoxicité n'est toujours pas parfaitement élucidé. Des chercheurs ont schématiquement expliqué la physiopathologie de la toxicité rénale des anthracyclines par l'implication du stress oxydatif. Ces drogues sont filtrées sous forme non métabolisée et réabsorbés par les tubules rénaux. Après fixation sur des récepteurs membranaires phospholipidiques, ils pénètrent dans les cellules tubulaires où ils induisent des modifications structurales ou fonctionnelles (inhibition des phospholipases, libération de radicaux libres, anomalie de fonction mitochondriale...) aboutissant à la mort cellulaire (Swan *et al.*, 1997).

L'hypothèse du développement d'un stress oxydatif induit par un traitement aux anthracyclines a été largement documentée. L'augmentation de la production des radicaux libres associée à une diminution des systèmes de défenses antioxydantes serait, en partie, à l'origine des atteintes irréversibles observées suite à la chimiothérapie.

C'est pour la vérification de cette hypothèse, qu'une mesure sérique du produit final de la peroxydation lipidique a été effectuée. En effet, une augmentation de la concentration en MDA a été remarquée dans le sérum de tous les malades en comparaison avec ceux des témoins (tableau 14). Cette élévation, probablement due à une surproduction des ERO / ENO est générée comme principale effet secondaire de la chimiothérapie.

Dans leur étude portant sur l'approche nutritionnelle des aliments fonctionnels afin de réduire les dommages oxydatifs cellulaires et les effets indésirables du traitement du cancer, Nikolson et Settineri (2011), ont trouvés que les niveaux les plus élevés du stress oxydatif sont surtout générés par les anthracyclines. Le site primaire de production des ERO/ENO durant la chimiothérapie anticancéreuse est le système cytochrome P450 monoxygénase dans les microsomes hépatiques. Les systèmes, xanthines-xanthines oxydases, et non enzymatiques (la réaction de Fenton), aussi jouent un rôle prépondérant dans la création du stress oxydatif durant la chimiothérapie. Ces niveaux élevés du stress oxydatif causés par la chimiothérapie sont aussi dus à leur capacité de déplacer le coenzyme Q10 (la Q10) de la chaîne de transfert d'électron de la mitochondrie cardiaque; résultant dans la formulation des radicaux superoxydes. Cela explique que le tissu cardiaque, dont les défenses antioxydantes sont amoindries par la présence de l'anthracycline, soit particulièrement sensible au stress oxydatif engendré par cette dernière (Peng *et al.*, 2005).

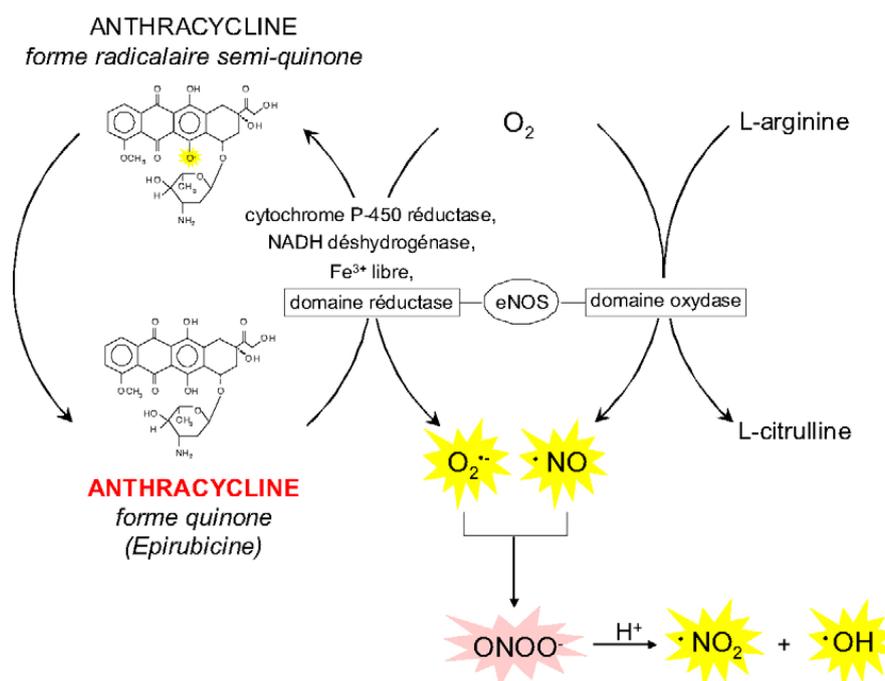


Figure 10: production de radicaux O₂⁻ par réaction d'oxydoréduction de la fonction quinone des anthracyclines et formation de (ONOO⁻), issus de la production concomitante d'O₂⁻ et de (NO) (Peng *et al.*, 2005).

Rappelons l'étude de Fogli, Nieri et Breschi (2004) qui rapportent que le stress oxydatif, induit par chimiothérapie, génère des aldéhydes hautement électrophiles possédant la capacité de se lier au site nucléophile active des caspases et au domaine extracellulaire du récepteur CD95. Ceci inhibe l'activité des caspases et la liaison du ligand CD96L,

se traduisant par l'incapacité d'initier l'apoptose.

Néanmoins, l'élévation du taux sérique des substances réactives de l'acide thiobarbiturique n'a pas été, statistiquement parlant, significative ($p < 0.05$). Cela pourrait être lié, d'une part, à l'échantillonnage étudié. En effet, l'effectif de la population étudié est relativement étroit ($n_{\text{leucémiques}}=6$), ($n_{\text{sains}}=8$). Aussi, la non-homogénéité de l'âge de la population pourrait être impliquée dans cette insignifiance statistique. Du moment qu'un grand nombre d'études ont démontré que les défenses antioxydantes de l'organisme diminuent avec l'âge. D'autre part, cette modeste augmentation en MDA pourrait être expliquée par le fait que l'attaque radicalaire des ERO produits par les anthracyclines a pour cible majeure le muscle cardiaque et les reins par rapport aux autres organes et tissus (Peng *et al.*, 2005).

Une corrélation statistique significative en ce qui concerne l'amélioration de toxicités a été trouvée entre les patients avec les plus hauts niveaux sériques de suppléments d'antioxydants après une audience de trois cycles de chimiothérapie (Garth *et al.*, 2009). Des auteurs ont conclu que l'utilisation d'antioxydants s'est avérée bénéfique pour protéger les cellules saines de la thérapie anticancéreuse. Ils agissent comme des capteurs de radicaux libres et ont été démontrés pour réduire les niveaux de cytokines pro-inflammatoires (Sonis, 2004 ; Garth *et al.*, 2009).

Une étude très récente visait à déterminer si les vitamines C, E, et l'huile de pulpe de fruits pequi (huile riche en caroténoïdes extraits de pequi (*Caryocar brasiliense Cam*), un fruit typique du Cerrado brésilien utilisé dans la médecine traditionnelle, peut fournir une protection individuelle et / ou être utilisé par la suite comme adjuvant dans le traitement du cancer. Les résultats suggèrent que l'efficacité et l'applicabilité des antioxydants dans la clinique médicale peuvent compter non seulement sur la nature de l'antioxydant, le type et le stade du cancer être traitée, mais aussi sur le type de traitement antioxydant choisi (Miranda, 2011).

I.1 Résultats biochimiques

Tableau 04: Variation du taux des globules rouges, blancs et plaquettes ($\times 10^6/\text{ul}$) chez les sujets sains et leucémiques.

Echantillons	Témoins			Leucémiques		
	Globules rouges	Globules blancs	Plaquettes	Globules rouges	Globules blancs	Plaquettes
1	4.96	7.4	230	2.93	1.2	27
2	4.23	5.4	193	3.28	2.5	12
3	5.06	10.1	262	1.75	0.9	3
4	5.49	5.6	194	2.68	2.2	33
5	4.21	4.9	174	3.61	0.7	56
6	4.17	6.2	242	2.67	4.5	46
7	3.98	5.5	247			
8	5.15	6.0	217			

Tableau 05: Variation de la concentration sérique d'hémoglobines (g/dl) chez les sujets témoins et malades.

Echantillon	Témoins	Leucémiques
	1	14.9
2	11.7	10.1
3	15.1	5.5
4	16.2	8.1
5	12.0	12.6
6	12.5	7.8
7	12.0	
8	12.9	

Tableau 06: Variation de la concentration sérique du fer (ug/dl) chez les groupes contrôles et cancéreux.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	133.17	29.21
2	115.26	17.70
3	74.23	77.06
4	151.56	77.46
5	57.23	70.47
6	90.37	30.96
7	79.81	
8	82.34	

Tableau 07: Variation de l'activité de l'ASAT (UI/l) chez les sujets sains et leucémiques.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	30.6	25.7
2	13.2	12.6
3	29.3	21.8
4	26.8	28.4
5	16.9	23.8
6	15.1	21.6
7	17.5	
8	29.1	

Tableau 08: Variation de l'activité de l'ALAT (UI/l) chez les sujets témoins et leucémique.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	16.6	7.1
2	7.1	7.2
3	38.4	22.1
4	11.1	20.8
5	12.5	20.3
6	10.6	7.7
7	9.1	
8	49.9	

Tableau 09: Variation de l'activité de la phosphatase alcaline (UI/l) chez les groupes contrôles et malades.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	127	554
2	60	159
3	80	103
4	63	179
5	60	104
6	59	385
7	136	
8	134	

Tableau 10: Variation de la concentration sérique de l'urée (g/l) chez les sujets sains et leucémiques.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	0.17	0.50
2	0.12	0.23
3	0.29	0.26
4	0.15	0.53
5	0.22	0.26
6	0.27	0.36
7	0.22	
8	0.26	

Tableau 11: Variation de la concentration sérique de la créatinine (mg/l) chez les sujets témoins et malades.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	4.80	11.20
2	4.30	5.70
3	5.00	6.00
4	6.70	14.70
5	3.40	6.00
6	4.40	8.40
7	3.60	
8	4.50	

Tableau 12: Variation de la concentration sérique du sodium (mmol/l) chez les sujets sains et leucémiques.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	134	137
2	136	143
3	137	131
4	137	151
5	135	136
6	137	148
7	136	
8	134	

Tableau 13: Variation de la concentration sérique de potassium (mmol/l) chez les groupes contrôles et cancéreux.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	4.73	4.31
2	3.86	4.56
3	3.78	11.58
4	4.38	5.05
5	3.96	11.89
6	4.09	5.01
7	4.13	
8	4.16	

Tableau 14: Variation de la concentration sérique de MDA chez les deux groupes étudiés.

	Témoins	Leucémiques
Echantillon		
1	0.079.10 ⁻⁵	0.0871.10 ⁻⁵
2	0.052.10 ⁻⁵	0.146.10 ⁻⁵
3	0.062.10 ⁻⁵	0.109.10 ⁻⁵
4	0.087.10 ⁻⁵	0.078.10 ⁻⁵
5	0.092.10 ⁻⁵	0.090.10 ⁻⁵
6	0.082.10 ⁻⁵	0.119.10 ⁻⁵
7	0.073.10 ⁻⁵	
8	0.062.10 ⁻⁵	

I.2. Traitement des données et analyses statistiques

L'analyse des données, effectuée à l'aide des logiciels SPSS version 18. A permet de comparer les moyennes des paramètres étudiés pour chaque individu (sain et cancéreux).

L'objectif de cette analyse est de répondre à la question suivante :

« Y a-t-il une différence significative entre individu sain et cancéreux selon les critères analysés ».

Le test le plus approprié est le test T de student pour deux échantillons indépendants .

Tableau 15: Traitement statistique de l'analyse effectuée.

Paramètres	Sain	Cancéreux	P	sig
Globule rouge	4,69± 0,54 ^x	2,82± 0,63 ^y	p = 0,01 (p<0.05)	S
Globule Blanc	6,32± 1,57 ^x	2,00± 1,41 ^y	p = 0,000 (p<0.05)	S
Hémoglobine	13,58± 1,69 ^x	8,86± 2,39 ^y	p = 0,01 (p<0.05)	S
Plaquettes	227,00± 35,81 ^x	25,50± 20 ^y	p = 0,000 (p<0.05)	S
Urée	0,22 ± 0,00 ^x	0,35 ± 0,13 ^y	p = 0,018 (p<0.05)	S
Créatinine	4,58 ± 0,98 ^x	8,66 ± 3,63 ^y	p = 0,006 (p<0.05)	S
Asat	22,43 ± 0,62 ^x	22,31± 5,40 ^x	p = 0,973 (p>0.05)	N.S
Alanine transférase	19,87 ± 14,85 ^x	14,20± 7,54 ^x	p = 0,407 (p>0.05)	N.S
Phosphatase alcaline	95,22 ± 37,19 ^x	247,33 ± 182,67 ^y	p = 0,028 (p<0.05)	S
Fer	98,45 ± 30,16 ^x	50,47 ± 27,35 ^y	p = 0,008 (p<0.05)	S
Sodium	136,00 ± 1,41 ^x	141,00 ± 7,66 ^x	p = 0,074 (p>0.05)	N.S
Potassium	4,12 ± 0,28 ^x	7,47± 3,89 ^y	p = 0,021 (p<0.05)	S
MDA	8,78. 10 ⁻⁷ ± 0,000 ^x	1,04. 10 ⁻⁶ ± 0,000 ^x	p = 0,417 (p>0.05)	N.S

NS : signifie qu'il n'y a pas une différence significative entre les patients sains et cancéreux (différence qui n'est pas jugée significative).

S : signifie qu'il y a une différence entre les patients sains et cancéreux.

Pour chaque paramètre, les valeurs portant les mêmes lettres sont statistiquement égales (absence d'effet significatif) et celles portant des lettres différentes sont significativement différentes (présence d'un effet significatif).

Glossaire

Alkyle : Un composé capable d'ajouter des groupements alkyle à divers groupes électronégatifs dans des conditions présentes au sein des cellules.

Anthracyclines : Familles de médicaments anticancéreux d'origine naturelle.

Antioxydants : Molécule qui diminue ou empêche l'oxydation d'autres substances chimiques.

Carcinogène : Un agent capable de provoquer le cancer.

Cytarabine : Une forme raccourcie de cytosine arabinoside, est généralement utilisée comme produit de chimiothérapie pour le traitement des leucémies et des lymphomes non hodgkinien.

Cytokines : Des substances solubles de signalisation cellulaire synthétisées par les cellules du système immunitaire (les lymphocytes T) agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Cytosine arabinoside : Un antimétabolite, lorsqu'elle s'incorpore à l'ADN, elle en bloque la synthèse.

Daunorubicine : Une anthracyclines extraite en 1962 à partir de la fermentation de *Streptomyces caerulobidus*.

Erythroblastes : Cellule de la moelle osseuse, spécialisée dans la synthèse de l'hémoglobine et donnant naissance au globule rouge.

Érythropoïétine : Une hormone dénaturée glycoprotéique. Cette hormone est un facteur de croissance des précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse.

Grefe : Ou transplantation est une opération chirurgicale consistant à remplacer un organe malade par un organe sain, appelé « greffon » ou « transplant » et provenant d'un donneur.

Hématopoïèse : Le processus physiologique permettant la création et le renouvellement des cellules sanguines ou hématocytes.

Hyperkaliémie : Un trouble hydro-électrolytique défini par un excès de potassium dans le plasma sanguin.

Idarubicine : Ou 4-déméthoxydaunorubicine est un anticancéreux de type anthracycline. Elle s'insère dans l'ADN et l'empêche de se dérouler en interférant avec l'enzyme topoisomérase II.

Mégacaryocyte : Une cellule géante de la moelle hématopoïétique responsable de la production des plaquettes sanguines lorsque son cytoplasme se fragmente en milliers de plaquettes sanguines.

Melphalan : Un médicament de chimiothérapie utilisé seul ou en complément d'autres thérapeutiques dans le traitement du myélome multiple, des lymphomes malins, des leucémies aiguës...etc.

Métastase : Foyer tumoral issu à partir d'un foyer primitif de la migration de produits pathologiques par voie lymphatique ou par voie sanguine (cellules cancéreuses : métastase cancéreuse).

Mitoxantrone : Agent antinéoplasique utilisé dans le traitement de certains types de cancer, principalement la leucémie myéloïde aigüe, et le lymphome non-hodgkinien.

Pré-néoplasique : Etat précancéreux.

Pro oxydants : Pro-oxydants sont des substances chimiques qui provoquent le stress oxydatif, soit en générant des espèces réactives de l'oxygène ou en inhibant les systèmes antioxydants.

Xérostomies : Un état de sècheresse de la bouche, lié à un manque de salive autrement dit à une hyposialie.

Xanthies-oxydases : Une enzyme qui catalyse l'oxydation de l'hypo xanthine en xanthine et qui d plus catalyse l'oxydation de la xanthine en acide urique.