

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Dr.Moulay Tahar Saïda**

**Faculté des Sciences**  
**Département de Biologie**



**Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Filière : Biologie**

**Option : Biochimie Appliquée**

**Thème :**

**Réévaluation de quelques paramètres du statut oxydant  
chez une population atteinte de syndromes  
myéloprolifératifs dans la wilaya de Saïda.**

**Présenté par : Aimer Mohamed Zakaria**

**Session Mai 2016**

**Présidente de jury : Mme Labani noura**

**Maitre assistant A.**

**Examinatrice : Mme Hassani maya**

**Maitre de conférences A.**

**Promotrice : Mme Hachem yassmin**

**Maitre assistant A.**

**Année Universitaire : 2015-2016**

## ***Remerciement***

*Je présente mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui m'ont aidé et ont contribué à l'élaboration de ce mémoire, en particulier à Mme Hachem Y.*

*Qui m'a consacré tout son temps à mon écoute et la collaboration de la réalisation de ce mémoire.*

*Sans oublier tous mes professeurs.*

*Enfin je m'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et mes amis, qui m'ont toujours soutenus et encouragés au cours de la réalisation de ce mémoire.*

*Merci à toutes et à tous.*

## **DEDICACE**

Je dédie ce travail à mon chère père et ma chère mère pour leur soutien, moral et financier jusqu'à la fin de mes études.

A ma femme :Ibtissem .

A mes frères : Ahmed, Younes, Fouad et Yacine , Benameur.

A mes sœurs : Soumia, Lelila et Fatima.

A tous mes amis : Yahia Cherif ,Berahimi , Asemouni ,Mahenane .Imed Moussaab , Kada ,Bentata ,Hanifi ,Zakaria ,Abbes , et bien sur Si youcef qui a mené ce travail avec moi avec abnégation,

Patience et persévérance, ainsi qu'à toute sa famille.

A tous les étudiants de ma promotion.

A tous ceux qui m'ont soutenu moralement et qui m'ont facilité la réalisation de ce modeste travail, et au médecin chef des services d'EPH Ahmed Medagheri de SAIDA le docteur TAIR - DAHMANI et HAOUARI et à toute l'équipe du laboratoire d'hémobiologie.

**ZAKARIA**

# Sommaire

Introduction.....	2
<b>Synthèse Bibliographie</b>	
1-Le Stress Oxydant : .....	4
1-1 Généralités :.....	4
1-2 Définition : .....	4
1-3 Origines du stress oxydant: .....	5
1-4Les pro oxydants : .....	5
1.4-1 Définition des radicaux libres :.....	5
1.4-2 Conséquences du stress oxydant : .....	6
1-5 Les Antioxydants: .....	7
1.5-1 systèmes enzymatiques : .....	7
1.5-2 systèmes non enzymatiques : .....	9
1-6 Marqueurs biologiques du stress oxydant :.....	11
2- les syndromes myéloprolifératifs : .....	13
2-1Leucémie myéloïde chronique (LMC) :.....	14
2-2Maladie de Vaquez (PV):.....	14
2-3 Myélofibrose primitive (MFP) : .....	14
2-4La thrombocytémie essentielle (TE): .....	14
3-Epidémiologie : .....	14
3-1Dans le monde :.....	14
3-2 En Algérie : .....	15
4 -Classification : .....	16
4-1Révision des critères diagnostiques de l’OMS pour les PV, TE et MPF :.....	16
4.1-1Critères diagnostiques de la maladie de Vaquez (PV) : .....	16
4.1-2Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (TE) : .....	17
4.1-3Critères diagnostiques de myélofibrose primitive (MFP) : .....	17
5-Etiologie :.....	18

## **Matérielle et Méthodes**

1- Population étudiée :.....	19
2-Etude épidémiologique : .....	19
2-1 Le questionnaire individuel :.....	19
2-2 Les prélèvements sanguins :.....	19
3- Paramètres et techniques de dosage :.....	20
3-1 Dosage colorimétrique du glucose :.....	20
3-2 Dosage de l'urée plasmatique :.....	20
3-3 Dosage de la Créatinine : .....	21
3-4 Dosage du TGO :.....	21
3-5 Dosage du TGP :.....	22
3-6 Dosage du malondialdéhyde plasmatique (Nourooz-Zadeh et coll., 1996) :.....	22
3-7 Dosage des hydroperoxydes plasmatiques (Nourooz-Zadeh et al., 1996) :.....	23
3-8 Dosage d'acide urique :.....	23

## **Résultats et Interprétations**

1-Etude Epidémiologique :.....	25
1-1 Profil Epidémiologique : .....	25
1-2 Répartition de la population étudiée selon le type de SMP : .....	26
1-3 Conditions socio-économiques chez la population étudiée :.....	26
2-Etude biochimique : .....	28
2-1 Teneurs plasmatiques en glucose:.....	28
2-2 Teneurs plasmatiques en créatinine : .....	28
2-3 Teneurs plasmatiques en urée : .....	29
2-4 Teneurs plasmatiques en TGO :.....	30
2-5 Teneurs plasmatiques en TGP :.....	30
2-6 Teneurs des hydroperoxydes plasmatiques :.....	31
2-7 Teneurs plasmatiques en acide urique :.....	32
2-8 Teneurs en malondialdéhyde plasmatique: .....	33

## **Discutions**

## **Conclusion**

## **Annexe**

1-Questionnaire SMP :.....	39
----------------------------	----

2-Méthodes de dosage:.....	42
2-1Méthodes de dosage du glucose :.....	42
2-2Méthodes de dosage du l'acide urique : .....	43
2.2-1 Dosage enzymatique:.....	43
2.2-2Dosage chimique (colorimétrique) :.....	43
2-3 Méthodes de dosage de la créatinine : .....	44
2-4Méthodes de Dosage des hydroperoxydes plasmatiques : .....	44
2.5Dosage du malondialdéhyde plasmatique .....	45
2-6Méthodes de dosage du TGP et TGO : .....	45

## **Bibliographie**

## Liste des figures

Figure 1:Le déséquilibre entre les antioxydants et les pros oxydant .....	5
Figure 2: Formation des Espèces Oxygénée (Adachitohta et coll., 1991).....	6
Figure 3 : Principaux acteurs du stress oxydant et conséquences d'un déséquilibre de la balance pro-oxydants/antioxydants (D'après Delattre et al., 2007).....	11
Figure 4: Classification des hémopathies malignes (Delattre et coll., 2003).....	16
Figure 5: anatomopathologique des SMP de la population étudiée.....	26
Figure 6: Teneurs en glucose plasmatique chez la population étudiée.....	28
Figure 7: Teneurs plasmatiques en créatinine de population étudiée.....	28
Figure 8: Teneurs en urée plasmatique chez la population étudiée.....	29
Figure 9: Teneurs en TGO plasmatique chez la population étudiée.....	30
Figure 10: Teneur en TGP plasmatique chez la population étudiée.....	30
Figure 11 : Teneur en hydroperoxydes plasmatique chez la population étudiée.....	31
Figure 12 : Teneur en acide urique plasmatique chez la population étudiée.....	32
Figure 13 : Teneur en MDA plasmatique chez la population étudiée.....	33

## Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des hémopathies malignes.....	13
Tableau 2 : caractéristique de la population étudiée .....	25
Tableau 3 : Caractéristiques socio-économiques et culturelles de la population étudié.....	27

## Liste d'abréviations

AIT : Accident ischémique transitoire.

ALT : Alanine Amino Transferase.

AST : L'Aspartate Amino Transferase.

EOR : espèces oxygénés réactives

EOA : espèces oxygénées activées.

EPH : établissement public hospitalier.

GPX : glutathion peroxydase.

GPT : Glutamopyruvate Transférase.

GOT : Glutamoxaloacétate Transférase.

JAK2: Janus kinase 2.

LDL : lipoprotéines de basse densité ou (Low density lipoprotein).

LA : Leucémie aiguës

LMC :Leucémie myéloïde chronique.

MDA : malondialdéhyde.

MPE : Myélofibrose primitive.

Mn-SOD : superoxyde dismutase a manganèse.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PV : Polyglobulie de Maladie de Vaquez.

Phi : chromosome Philadelphie.

SOD : superoxyde dismutase.

TBA : l'acide thiobarbiturique.

TE :Thrombocytémie essentielle.

TRX : thiorédoxines.

TRXR : thiorédoxine réductase.

UV : Ultra violet.

Ubi : ubiquinone.

VIT : vitamine.

# INTRODUCTION

Les syndromes myéloprolifératifs sont un ensemble de pathologies s'étalant dans le temps et se caractérisant par une prolifération d'allure cancéreuse de cellules provenant de cellules matures issues de l'hématopoïèse. Ce syndrome se caractérise essentiellement par l'absence d'insuffisance médullaire. Il s'agit d'une insuffisance de fonctionnement des composants du sang (Thiele et coll., 2007).

Ces maladies véhiculent encore beaucoup de peur et restent craintes par la majorité des malades car le nombre de décès par cancer de sang a augmenté : de 73000 à 145000 en 2001. (Goubin et Clavel, 2004). En effet, l'incidence du cancer du sang a doublé entre 1980 et 2005 (Jaffe et Harris, 2006).

L'incidence en Algérie des différentes hémopathies a été pendant de nombreuses années impossibles à estimer en raison du nombre insuffisant des structures spécialisées dans le pays.

Actuellement, de nombreux services se sont développés au niveau national ce qui permet un meilleur accès des patients au diagnostic et au traitement.

En effet une étude menée à Sétif entre 1990 et 1997, montrait que les tumeurs du système hématopoïétique représentaient 6,7% des tumeurs chez l'homme et 5,6% des tumeurs chez les femmes (Registre du cancer de Sétif, 2000).

Par ailleurs, des dommages oxydatifs au niveau de diverses cibles moléculaires (lipides, protéines, ADN) sont impliqués dans la survenue de nombreuses pathologies, tel que le cancer, par l'intermédiaire d'un stress oxydatif cellulaire, consécutif à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Sajous et coll., 2008).

Divers arguments sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (Médart, 2005).

Nous essayons à travers cette étude d'établir une approche épidémiologique et biochimique de ces affections à la wilaya de Saïda en déterminant :

- la prévalence des SMP ;
- les critères anthropométriques et les conditions socio-économiques ;
- les paramètres biochimiques.

# Synthèse Bibliographique

## 1-Le Stress Oxydant :

### 1-1 Généralités :

Le stress oxydatif n'est pas une forme nouvelle du stress psychique tel que nous le connaissons tous.

Il s'agit d'une agression, une oxydation, des constituants de notre organisme dû à un excès de molécules particulièrement nocives que l'on appelle les radicaux libres et qui viennent de l'oxygène que nous respirons pour vivre.

Cette oxydation dénature nos protéines, nos lipides, nos sucres et même notre ADN, et par là nos membranes cellulaires et nos cellules.

Nos cellules et leurs constituants les plus nobles "rouillent" de la même façon qu'un morceau de métal abandonné à l'air libre.

Cette agression de nos cellules est une des causes essentielles de notre vieillissement. En quelque sorte nous vieillissons parce que nous nous oxydons...

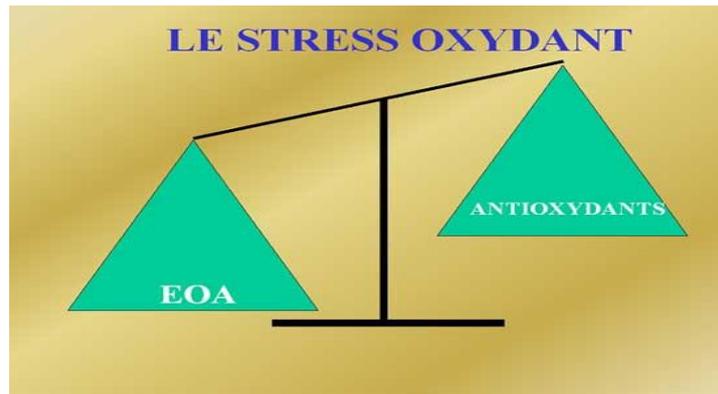
Cette "rouille" permanente de notre organisme est le prix que nous payons à la toxicité de l'oxygène que nous inhalons dès notre naissance mais qui est pourtant indispensable à notre vie, c'est le paradoxe de l'oxygène (Lamour et Bergeron, 2009).

### 1-2 Définition :

La première définition du stress a été donnée par "SLYE" en 1950 «il s'agit de réponse de l'organisme aux agressions physiologiques qui nécessitent la mise en jeu des processus d'adaptation » (Pincemail et coll., 1999).

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faibles quantités 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, adaptatifs par rapport au niveau de radicaux (Droge et coll., 2002).

De manière général , le stress oxydant est défini comme un déséquilibre de la balance entre les antioxydants et les pro oxydants ,ces derniers résultent soit d'une production excessive des radicaux libres , soit par un déficit des mécanismes de destruction qui se manifeste par une activité enzymatique insuffisante ou par un manque de vitamines (A ,C et E) ou d'oligoéléments (zinc, cuivre) (Simon, 1998) (Fig1).



**Figure 1:Le déséquilibre entre les antioxydants et les pros oxydant.**

### **1-3 Origines du stress oxydant:**

Il existe diverses causes qui mettent en place l'apparition du stress oxydatif, parmi lesquels, on peut citer : les Intoxications aux métaux lourds (mercure, plomb, cadmium), les irradiations (UV, rayons X...), les phénomènes d'ischémies/reperfusions (thromboses), les carences nutritionnelles (vitamines, oligo-éléments) et les anomalies génétiques (mauvais codage pour une protéine).

### **1-4 Les pro oxydants :**

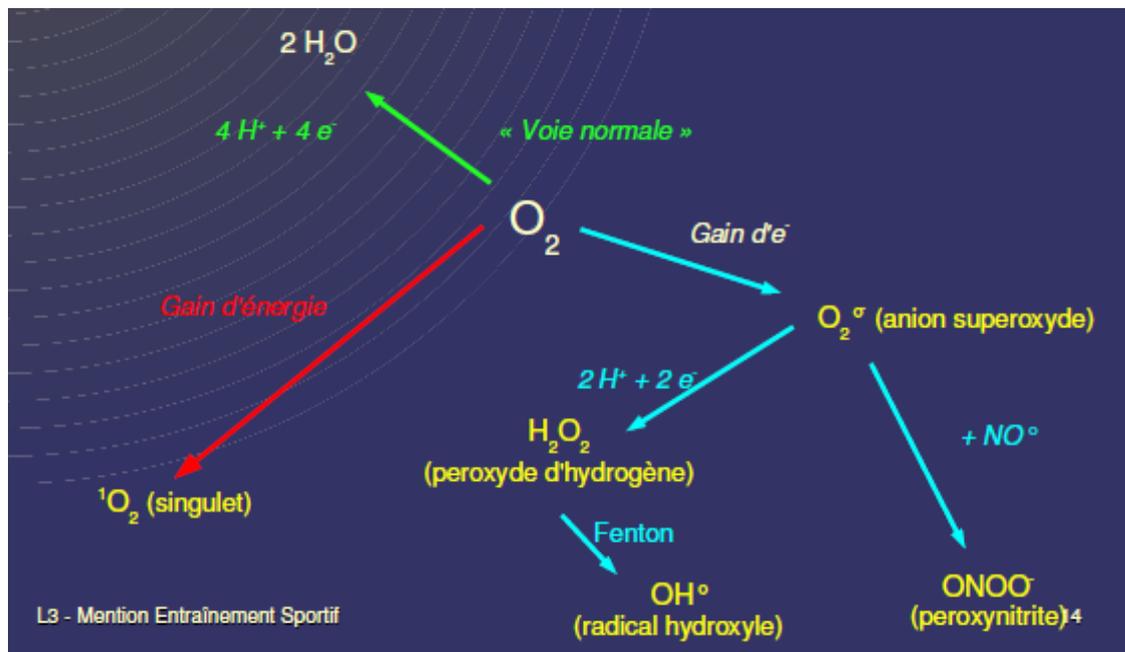
En condition physiologique, l'oxygène est un élément indispensable à la vie, et peut être toxique lui-même mais la majeure toxicité de l'oxygène provient de la formation de radicaux libres qui ont de nombreux effets délétères (Delattre et coll., 2003).

#### **1.4-1 Définition des radicaux libres :**

Les radicaux libres sont connus par les chercheurs chimistes depuis les années 1930, mais c'est grâce à la découverte en 1969 par Maccord et Fridovich de la première enzyme anti-radicalaire, le superoxyde dismutase (SOD), qui a permis la lutte contre les radicaux libres (Leborgne, 2002).

Un radical se définit comme tout atome ou groupes d'atomes possédant un électron non apparié (célibataire) sur l'orbitale externe, cette caractéristique lui confère une réactivité importants : ces radicaux libres réagissent avec des molécules plus stables pour capter un autre électron (c'est un radical oxydant), soit à le céder (c'est radical réducteur) (Yoshikawa et coll., 2000) (Fig 2).

Ces radicaux libres, molécules instables, portent différents noms à savoir : espèces oxygénées réactives (EOR) (Pincemail et coll., 1999) (Fig2).



**Figure 2: Formation des Espèces Oxygénée (Adachitohta et coll., 1991).**

Il existe deux classes de ROS.

- La première classe concerne les radicaux oxygénés caractérisés par un électron non apparié : l'anion superoxyde  $O_2^{\bullet -}$ , les radicaux hydroxyles  $HO^{\bullet}$ , hydroperoxydes  $HOO^{\bullet}$ , peroxyde  $ROO^{\bullet}$ , oxyde de nitrique  $NO^{\bullet}$ .
- La deuxième classe concerne des dérivés de l'oxygène non radicalaire comme le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ , Hydro peroxyde  $ROOH$ , peroxynitrite  $ONOO^-$ .  
L'utilisation de l'oxygène qui conduit à la production des radicaux libres se fait grâce à deux mécanismes. (Lecers, 1997).

### 1.4-2 Conséquences du stress oxydant :

Ces derniers agissent à plusieurs niveaux :

- Les radicaux libres peuvent agir sur les acides aminés aromatiques au niveau desquels ils vont entraîner une ouverture du cycle aromatique. Ce mécanisme est invoqué dans l'arthrose et la dégénérescence musculaire de la rétine (Moloney, Mars 2009).
- Ils peuvent également entraîner des mutations de l'ADN impliquées dans le mécanisme du cancer (Halliwell, 1994).

- Leur action sur l'oxydation des lipoprotéines est à l'origine des LDL oxydés du paradigme moderne de l'athérosclérose (Lecers, 1997).
- Ils ont une action sur la destruction de la membrane endothéliale des vaisseaux par l'oxydation lipidique.

Il faut cependant garder à l'esprit que si les radicaux libres peuvent détruire les molécules et les cellules, ils ont également un rôle positif :

- Ils peuvent avoir un rôle d'information par exemple, la présence d'eau oxygénée sur des vaisseaux sectionnés stimule en effet la sécrétion des facteurs de croissance. (Durtez, 2000).
- Ils régulent le phénomène d'apoptose qui est un suicide programmé des cellules.
- Ils activent les facteurs de transcription. : ils modulent l'expression des gènes qui codent les enzymes antioxydants (Curtain, 2002).

### 1-5 Les Antioxydants:

Les cellules possèdent des mécanismes de défense endogènes enzymatiques et non enzymatiques qui suffisent à renverser le stress oxydant résultant du métabolisme aérobie. Ce système de défense que l'on appelle antioxydant est capable de neutraliser et de dégrader les radicaux libres toxiques pour les tissus (Muzykantov, 2001).

#### 1.5-1 systèmes enzymatiques :

##### a-Superoxyde dismutase (SOD) :

La superoxyde dismutase ou SOD est une enzyme ubiquitaire qui catalyse la dismutation des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène selon la réaction :



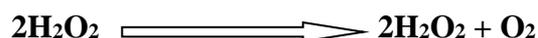
Cette enzyme est présente dans la plupart des espèces au niveau du cytoplasme sous forme d'un dimère dont chaque unité est d'un poids moléculaire de 16 000 daltons, elle possède un atome de cuivre et un atome de zinc (Fridovich, 1996).

La superoxyde dismutase à manganèse (Mn-SOD) est située dans les mitochondries, elle a un poids moléculaire de l'ordre de 80000 daltons, et comprend 4 sous-unités contenant chacune un atome de manganèse (Hassan, 1988).

### **b-Catalase :**

C'est une enzyme tétramérique, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule NADPH. La dissociation des sous unités résulte en une perte de l'activité de la catalase (Delattre et coll., 2003).

Elle est présente dans un grand nombre de tissus mais est particulièrement abondant dans le foie, et les hématies, la fonction de la catalase est de décomposer le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en eau et en oxygène selon la réaction suivante :

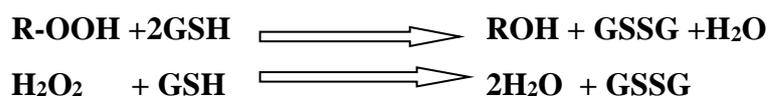


La catalase fonctionne par l'oxydation du fer dans son groupe d'hème (Favier, 2003).

### **c-Glutathion peroxydase (GPX) :**

Le glutathion peroxydase, présent dans la plupart des tissus des mammifères, catalyse au moyen du glutathion la réduction du peroxyde d'hydrogène et des divers hydro peroxydes lipidiques.

Les réactions mises en jeu sont les suivantes :



L'activation de cette enzyme, elle nécessite un coenzyme qui est le sélénium, cette enzyme travaille de concert avec la vitamine E pour protéger les membranes cellulaires contre l'oxydation provoquée par les radicaux libres (Pincemail, 2004).

### **d-Thiorédoxines (TRX) et thiorédoxine réductase (TRXR) :**

Les thiorédoxines sont des enzymes à activité antioxydantes intrinsèque comme les protéines à groupement thiol (SH) elles jouent un rôle important dans la régulation du système immunitaire (Hattori et coll., 2003).

Une fois oxydée, la thiorédoxine est réduite par la thiorédoxine réductase (TRXR) qui est une enzyme possédant un groupement séléno-cystéine dans son site actif. La TRXR intervient aussi dans la dégradation des peroxydes lipidiques et du peroxyde d'hydrogène et dans la régénération du radical ascorbyl en acide ascorbique.

L'augmentation de la synthèse de ces protéines doit être considéré comme une adaptation au stress oxydant induit par différentes conditions : régulation thermique (hypothermie et hyperthermie), infection virale et exercice physique (Kregel, 2002).

### 1.5-2 systèmes non enzymatiques :

Les systèmes non enzymatiques renferment de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque, les protéines chélatrices de métaux de transitions, .....et d'autres substances exogènes apportées par l'alimentation, telles que les vitamines : E (tocophérol), C (acide ascorbique), l'ubiquinone , ou les caroténoïdes (Ahmad et al., 2010).

De tous les composés endogènes, le plus important est sans :

#### ➤ **Glutathion :**

Glutathion ( $\gamma$ glutamyl-cysteinyl-glycine ou GSH) est un tri peptide qui joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant.

Le glutathion peut intervenir directement avec les espèces oxygénées activées mais il est principalement utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés .Il joue également un rôle clé dans l'expression des gènes pour des protéines pro et anti-inflammatoires (Pincemail, 2004).

#### ➤ **L'acide urique :**

Constitue le produit terminal du métabolisme des purines chez les primates, possédant des propriétés, il peut interagir avec les espèces oxygénées activées, et tout particulièrement avec le radical hydroxyle.

Il apparait comme étant l'antioxydant plasmatique le plus efficace en terme de réactivité avec les EOA (Alleva, 1997).

En ce qui concerne les antioxydants exogènes :

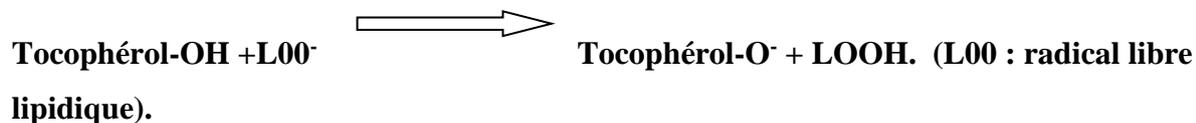
#### ➤ **Vitamine C :**

Vit C ou acide ascorbique n'est pas synthétisée par l'organisme, sa concentration plasmatique dépend fortement de l'alimentation.

C'est un excellent piègeur des EOA qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est capable d'empêcher l'oxydation des LDL produite par divers systèmes générateurs d'EAO (neutrophiles activées, cellules endothéliales activées).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 (Gey et coll., 1987).

### ➤ Vitamine E :

Vit E ou tocophérol est une vitamine lipophile. Elle a la capacité de capter et de stabiliser l'électron célibataire des radicaux libres, suivant la réaction suivante :



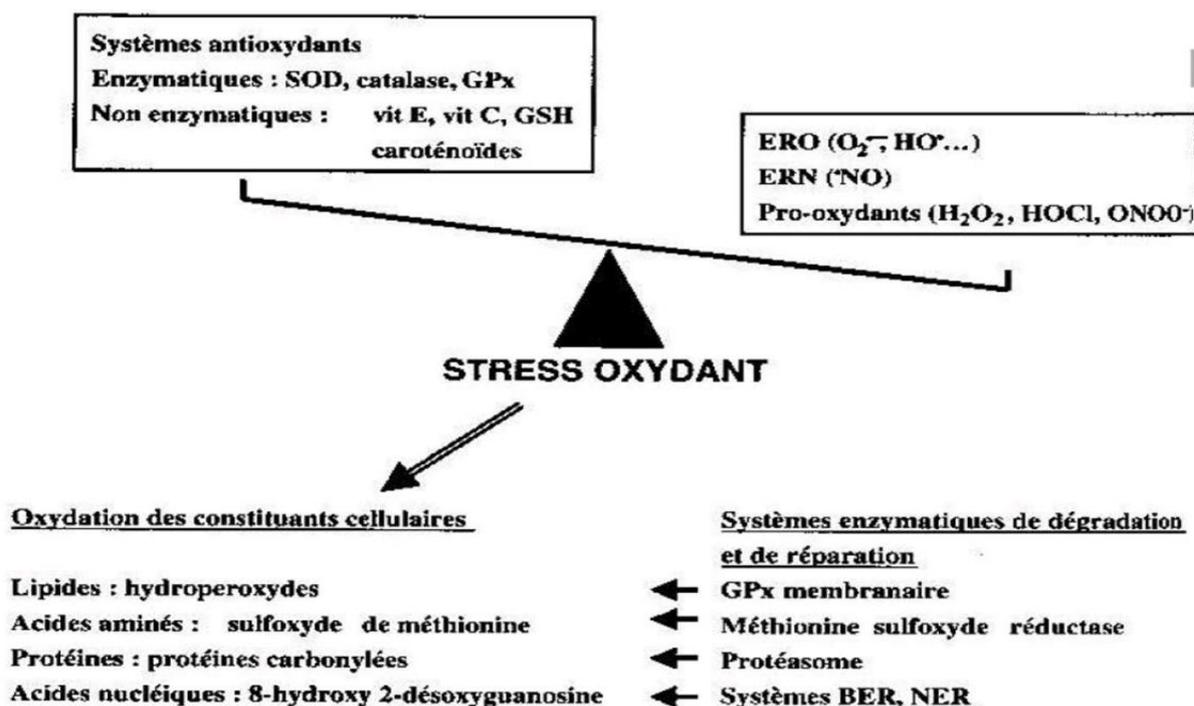
La vitamine E joue principalement son rôle d'antioxydant dans les membranes biologiques car la chaîne isoprénoïde de cette vitamine lui facilite l'accès et les mouvements en milieu hydrophobe. Les mitochondries, qui sont génératrices de radicaux libres, contiennent de forts taux de vitamine E dans leur membrane lipidique constituée d'acides gras poly insaturés, donc elle joue un rôle protecteur empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par le stress oxydant (Pryor, 2000).

### ➤ Vitamine A :

La vitamine A est apportée par l'alimentation sous forme estérifiée ou sous forme de caroténoïde (Murry et coll., 2003).

Certains minéraux agissant comme cofacteurs pour assurer l'activité des enzymes antioxydants sont apportés également par voie alimentaire comme le sélénium, le zinc, le manganèse, le cuivre et le fer.

Lorsque ces différents systèmes de gestion des ERO sont dépassés en raison d'un excès de production d'ERO et/ou d'une diminution des systèmes antioxydants, un stress oxydant apparaît (Figure 3).



**Figure 3 : Principaux acteurs du stress oxydant et conséquences d'un déséquilibre de la balance pro-oxydants/antioxydants (D'après Delattre et al., 2007).**

Ce déséquilibre dans la balance métabolique cellulaire entre les ERO et les antioxydants en faveur des premières peut avoir diverses origines, citons la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un effort physique intense, une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicaments, rayons gamma, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques), un déficit nutritionnel en antioxydants, une mutation ou un polymorphisme de gènes codant pour les enzymes antioxydants (Pincemail et al., 2002 ; Sorg, 2004 ; Koechilin-Ramonatxo, 2006

### 1-6 Marqueurs biologiques du stress oxydant :

Les EOA réagissent avec toute une série de substrats biologiques comme les protéines, les lipides ou l'acide désoxyribonucléique (ADN), la mise en évidence de dérivés d'oxydation de ces différents substrats est le reflet de la présence des marqueurs d'un stress oxydants (Pincemail, 2004).

#### Au niveau lipidique :

Les lipides membranaires et tout particulièrement les acides gras polyinsaturés (AGPI), sont la cible privilégiée de l'oxydation par les ERO. Les réactions d'oxydation concernent aussi bien les acides gras non estérifiés tels que les acides (linoléique, linolénique et arachidonique) qu'estérifiés (les triacylglycérols), les lipoprotéines circulantes, esters de

cholestérol ou encore le cholestérol libre (Favier, 2003 ; Belkhiri, 2006) à l'origine de la formation de très nombreux produits primaires (hydroperoxydes) ou secondaires (aldéhydes) dont les activités biologiques sont multiples. Ce phénomène est connu sous le terme de peroxydation lipidique.

Les aldéhydes les plus étudiés sont 4-hydroxynonéal (4-HNE) et le dialdéhyde malonique (MDA), ils apparaissent dans le sang et l'urine et sont souvent utilisés comme des marqueurs de stress oxydant (Ahmad et al., 2008).

### **Au niveau des lipoprotéines :**

L'oxydation du mauvais cholestérol aboutit à la formation de LDL oxydés qui seront à l'origine de l'athérosclérose. La mesure de cette oxydation s'effectue par le dosage d'anticorps LDL oxydés.

### **Au niveau des protéines :**

Leur oxydation favorise leur fragmentation et leur dégradation, et les deux principaux marqueurs biologiques de l'oxydation des protéines sont la formation des protéines carbonylées et de groupes nitrotyrosine. Les protéines carbonylées sont formées quand les espèces réactives à l'oxygène attaquent les résidus d'acides aminés l'histidine, l'arginine et lysine (Lean, 2002).

### **Au niveau de l'ADN du noyau cellulaire :**

Les EOA ont une grande affinité de réaction avec certaines bases constitutives de l'ADN.

La guanine est ainsi facilement transformée en 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OH-dG) qui normalement éliminée par des enzymes de réparation de l'ADN. Si ces systèmes sont défectueux, la 8-OH-dG s'accumulera au sein de l'ADN, causant ainsi des mutations impliquées dans le développement du cancer (Borek, 1997).

### 2- les syndromes myéloprolifératifs :

En effet de très nombreuses études démontrent la place prépondérante du stress oxydant dans l'initiation et le développement des cancers qui sont des maladies complexes, présentant de nombreuses formes selon l'étiologie et les tissus atteints, ils se caractérisent par la prolifération anarchique de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes formant ce qu'on appelle des métastases, ces métastases sont la principale cause de décès par cancer, lorsque cette pathologie touche l'homéostasie du système hématopoïétique elle est définie par le terme d'hémopathies malignes (OMS, 2011). Le système ou tissu hématopoïétique est un ensemble de cellules ancestrales appelées cellules souches hématopoïétiques (CSH) qui en se divisant donnent naissance à des cellules capables de se différencier en toute catégorie de cellules de sang au cours d'un processus biologique appelé hématopoïèse au niveau de la moelle osseuse. Ce processus comprend la myélopoïèse des lignées myéloïdes : érythroïde, granuleuse, monocyttaire et mégacaryocytaire qui aboutit à la production respectivement des érythrocytes (ou globules rouges), des granulocytes (ou polynucléaires), des monocytes et des plaquettes, et la lymphopoïèse de la lignée lymphoïde qui aboutit à la production des lymphocytes (Ito et al., 2006)

Un excès ou un défaut de production de certaines cellules sanguines, conduit à l'apparition des hémopathies malignes appelées communément cancers du sang. La classification des hémopathies malignes tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde et le degré de sévérité aigu ou chronique (Sinenko et al., 2010) (tableau 1)

	Aigue	Chronique
Lymphoïde	-Leucémie lymphoblastique aigue (LLA) et sous types	-Leucémie lymphocytaire chronique (LLC) et variantes. -Lymphome non hodgkinien (LNH). -Lymphome de hodgkin (LH) Myélome multiple et variantes.
Myéloïde	-Leucémie myéloïde aigue (LMA) et sous types	-Leucémie myéloïde chronique (LMC) et Variantes . -Syndromes myélodysplasiques (SMD). -Syndromes myéloprolifératifs (SMP).

**Tableau 1. Classification des hémopathies malignes (Falanga et Marchetti, 2009).**

### **2-1 Leucémie myéloïde chronique (LMC) :**

La leucémie myéloïde chronique se définit par une prolifération prédominante sur la lignée granuleuse due à une anomalie chromosomique spécifique, retrouvée dans 95% des cas (Mrabti et Chelghoum, 2008).

### **2-2 Maladie de Vaquez (PV):**

La maladie de Vaquez se définit comme un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une expansion clonale du tissu myéloïde ayant pour conséquence une augmentation de la production érythrocytaire (Odier et coll, 2008).

### **2-3 Myélofibrose primitive (MFP) :**

La myélofibrose n'est pas en elle-même une maladie mais un état se rencontrant au cours de plusieurs types de pathologies hématologiques. Elle est caractérisée par une transformation anormale chez un adulte de la moelle osseuse en substance fibreuse. Autrement dit, la myélofibrose correspond à un envahissement de la moelle osseuse par du tissu ayant perdu toute élasticité (tissu fibreux) empêchant le déroulement normal du métabolisme des composants sanguins de la moelle osseuse (fonctionnement, développement anormal des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes entre autres) (Thiele et coll., 2007).

### **2-4 La thrombocytémie essentielle (TE):**

La thrombocytémie essentielle se définit par l'augmentation franche et permanente du taux des plaquettes. Elle doit être distinguée des thrombocytoses, parfois importantes, associée aux autres syndromes myéloprolifératifs. Elle survient à tout âge avec un maximum de fréquence après 50 ans (Jaffe et Harris, 2006).

## **3-Epidémiologie :**

### **3-1 Dans le monde :**

Une enquête épidémiologique rétrospective, faite par l'OMS pendant les années 2006 et 2007 a permis le calcul de l'incidence et la détermination de la prévalence :

La leucémie Représente 2,2% de l'ensemble des cas de cancers. En 2006, les taux D'incidences standardisés dans le monde étaient les suivants :

- hommes : 8,9 pour 100 000 personnes/année.

- femmes : 5,5 pour 100 000 personnes/année.

Parmi les leucémies : les leucémies aiguës représentent 41,5% des cas, les leucémies lymphoïdes chroniques représentent 34,8% des cas et les autres types de leucémies représentent 23,7% des cas.

L'incidence des syndromes myéloprolifératifs était de 3,18 nouveaux cas pour 100 000 habitants et de 0,62 pour la LMC (Goubin et Clavel., 2004).

La TE se situe entre 0.1 et 2.4 cas pour 100.000 habitants par an. Un début souvent précoce (second pic de fréquence aux alentours de 30 ans) et l'absence d'incidence de la maladie sur l'espoir de vie rendent sa prévalence relativement importante. Un recensement en 2001 a permis de dénombrer plus de 2000 cas répertoriés dans 78 centres d'hématologie en France (Guizard et coll, 2003).

### **3-2 En Algérie :**

La LMC représente 7 à 15 % des leucémies chez l'adulte, sa prévalence absolue en 2004 était de 472 cas, le taux de prévalence relative est de 1,8 /100 .000 habitants par an. Son incidence est en progression puisqu'elle passe de 0.19/100.000 habitants en 1994 à 0,4/100,000 habitants en 2004 (Abdennebi et coll, 2009).

Ce taux fait de l'Algérie une zone d'incidence relativement faible comparée aux séries publiées ou l'incidence rapportée varie de 1 à 2/100.000 habitants /an.

La Thrombocytémie essentielle est une affection relativement rare en Algérie, nous avons en moyenne 15 nouveaux cas par an, son incidence en 2005 était de 0.1/100.000 habitants ce qui est très en deca des chiffres rapportés dans la littérature, en effet l'incidence annuelle des TE rapportée à la population standard européenne est de 1,55 pour 100.000 habitants/an.

Contrairement à la LMC, la TE est une maladie à prédominance plutôt féminin (62%) avec un sexe ratio H/F=0,61. L'âge moyen est de 55 ans, la répartition des patients selon l'âge retrouve une fréquence équivalente pour les tranches d'âge allant de 30 à 60 ans. Sa fréquence reste très faible entre 20 et 30ans (Zouaoui, 2009).

## 4 -Classification :

La classification des hémopathies malignes tient compte du tissu d'origine de la prolifération, lymphoïde ou myéloïde et le degré de sévérité aigu ou chronique (Figure 4).

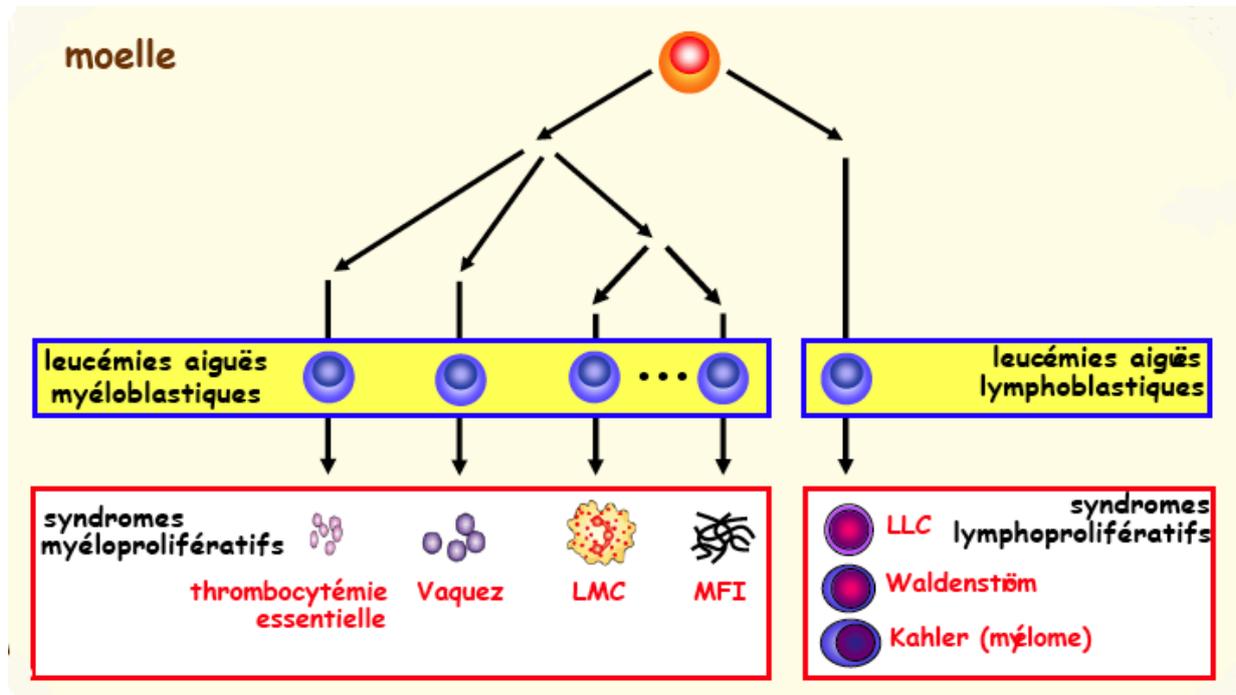


Figure 4. Classification des hémopathies malignes (Delattre et coll., 2003).

### 4-1 Révision des critères diagnostiques de l’OMS des syndromes myéloprolifératifs :

#### 4.1-1 Critères diagnostiques de la maladie de Vaquez (PV) :

Ces nouveaux critères prennent avant tout en compte le fait (apparemment reconnu par tous les experts participant à cette révision) que virtuellement tous les patients ayant une PV manifeste (avec un taux d'hématocrite élevé) ou inapparente (dont l'hématocrite n'excède pas la limite supérieure de la valeur normale de référence) sont porteurs de la mutation JAK2V617F ou d'autres mutations fonctionnellement similaires par exemple la mutation de JAK2 exon 12 (Dupriez, 2008).

### **4.1-2 Critères diagnostiques de la thrombocytémie essentielle (TE) :**

La disponibilité nouvelle d'un marqueur de maladie clonale (JAK2V617F), présent chez environ la moitié de ces patients, a tout d'abord permis de réviser la valeur du nombre de plaquettes au-dessous duquel il n'est pas facile d'évoquer le diagnostic de thrombocytose associée à un syndrome myéloprolifératif. Le chiffre normal de plaquettes ne dépassant pas  $400.10^9/L$ .

Cette nouvelle limite permet ainsi d'inclure les formes « débutantes » de TE. Toutefois, comme la mutation de JAK2 utilisée comme marqueur de maladie clonale manque tout à la fois d'exhaustivité (son absence ne permet pas d'éliminer le diagnostic de TE) et de spécificité (toutes les hyperplaquettooses accompagnant la mutation ne sont pas des TE) la biopsie médullaire reste une nécessité (Collignon et Troussard, 2008).

### **4.1-3 Critères diagnostiques de myélofibrose primitive (MFP) :**

Les nouveaux critères de 2007 ne font que confirmer les avancées anatomopathologiques introduites depuis 2001 par l'OMS dont l'un des principaux aspects est la reconnaissance d'une phase cellulaire, préfibrotique de MPF, identifiée par les anomalies morphologiques de la mégacaryocytopoïèse considérées comme spécifiques. (Heron, 2008).

### **4.1-4 Critères diagnostiques de Leucémie myéloïde chronique LMC :**

Le chromosome Philadelphie associé à la LMC, décrit en 1960 est le résultat d'une translocation chromosomique réciproque entre les chromosomes 9 et 22, cette translocation fusionne le gène BCR situé sur le chromosome 22 avec le gène ABL situé sur le chromosome 9. Le gène de fusion BCR-ABL code une protéine tyrosine kinase constitutivement active responsable de la maladie (figure 9) (Naughton et al., 2009 ; Nowell, 2007 ; Rowley, 1973).

### 5-Etiologie :

La leucémie myeloïde chronique LMC, physiopathologie moléculaire bien connue, identification du chromosome de Philadelphie (translocation réciproque entre les chromosomes 9-22 formant le gène BCR-ABL) .

Les 3 autres : PV .TE .LMC sont dits a 'Philadelphie négatif'.

Certaines professions exposées aux radiations ionisantes et au benzène font l'objet d'une attention particulière (James, 2006).

La maladie de vaquez reste probablement d'origine génétique. Alors que la TE reste d'étiologie inconnue.

Pour la MFP, les causes sont peu nombreuses mais qu'il n'est pas toujours aisé de les distinguer (Ayalew, 2007).

# Matériel et Méthodes

### **1- Population étudiée :**

Cette étude a inclus 12 patients (femmes et hommes) suivis dans le service d'hématologie (EPH de Saida) et 12 témoins, la source d'information est représentée essentiellement par les dossiers médicaux et les fiches de consultation des patients. La collecte d'information est réalisée grâce à l'établissement d'une fiche diffusée au niveau du service d'hématologie (EPH de SAIDA).

Durant la période d'étude [Janvier -Mars] 2016,

Toutes les personnes (cas et témoins) ayant participé à cette étude ont été informées du but de l'étude et ont donné leur consentement.

### **2-Etude épidémiologique :**

#### **2-1 Le questionnaire individuel :**

Un questionnaire individuel est présenté aux patients et aux témoins pour recueillir les données pertinentes à cette étude à savoir :

- Les habitudes alimentaires.
- Le niveau socio-économique et culturel.
- Les antécédents médicaux.

#### **2-2 Les prélèvements sanguins :**

Les prélèvements du sang se font le matin à jeun, au niveau de la veine du pli du coude, le sang est recueilli dans des tubes à EDTA, identifiés préalablement.

Tous les échantillons sanguins collectés après centrifugation à 3000 trs/min pendant 15min, sont conservés dans l'EDTA di sodique ( $\text{Na}_2\text{EDTA}$ ) à 0,1 % et dans l'azide de sodium ( $\text{NaN}_3$ ) à 0,02%.

Ces réactifs sont ajoutés dans les sérums à raison de 10  $\mu\text{l/ml}$ , puis congelés à  $-18^\circ\text{C}$

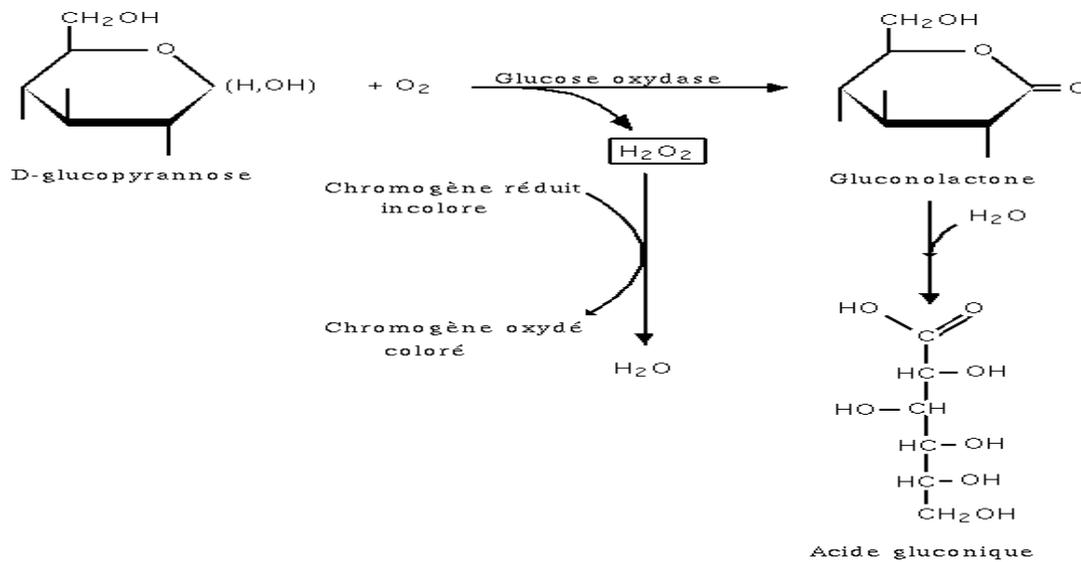
3- Paramètres et techniques de dosage :

3-1 Dosage colorimétrique du glucose :

➤ Principe :

Il s'agit d'un dosage colorimétrique à la suite de deux réactions enzymatiques couplées. Une réaction enzymatique étroitement spécifique (glucose-oxydase) oxyde le glucose présent dans l'échantillon en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène.

Ce dernier sert de substrat à la peroxydase dans une réaction couplée conduisant à l'oxydation de l'o-dianisidine en un produit coloré. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose (Kit Glucose Trinder, ref : 220 32).

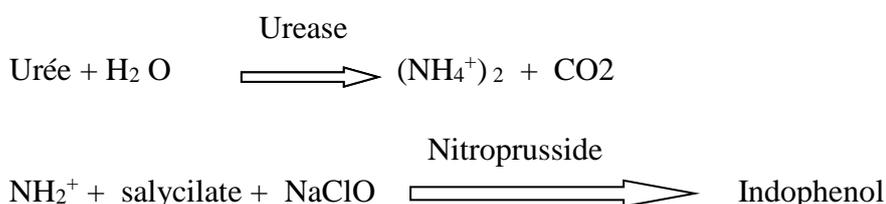


3-2 Dosage de l'urée plasmatique :

➤ Principe:

L'urée dans l'échantillon est hydrolysée enzymatiquement en ammoniac ( $\text{NH}_4^+$ ) et le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ).

L'ion ammoniac formé réagit avec le salicylate et d'hypochlorite ( $\text{NaClO}$ ), en présence du catalyseur nitroprussiate, pour former un indophénol vert:



L'intensité de la couleur obtenue est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon 1, 2,3 (Kit Biomghreb, ref : 20 146).

### 3-3 Dosage de la Créatinine :

#### ➤ Principe :

La créatinine réagit avec le picrate alcalin pour produire un composé rougeâtre (réaction de Jaffé). La spécificité du dosage a été améliorée par l'introduction d'une méthode cinétique, cependant, les antibiotiques à céphalosporine sont toujours les principaux interférant.

La couleur rouge obtenue est directement proportionnelle à la concentration en créatinine, elle se mesure par spectrophotométrie à 500 nm (Kit Biomghreb, ref : 20 153).

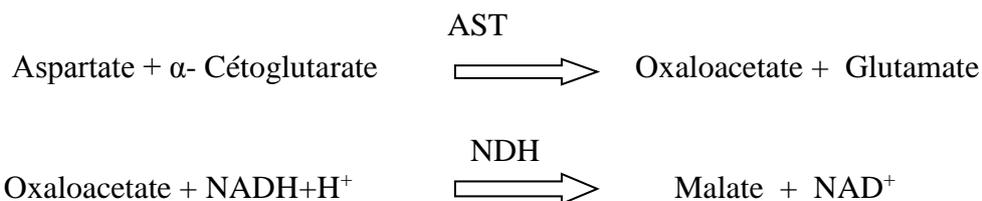
### 3-4 Dosage du TGO :

#### ➤ Principe :

L'Aspartate Amino Transferase (AST) anciennement appelé Glutamate Oxaloacetate (GOT).

Catalyse un transfert réversible de d'un groupe amino du l'aspartate vers un alpha-Ketoglutarate formant ainsi du glutamate et oxalacetate.

L'Oxalacetate produit est ainsi réduit en malate par l'action du malate deshydrogenase (MDH) et NADH :



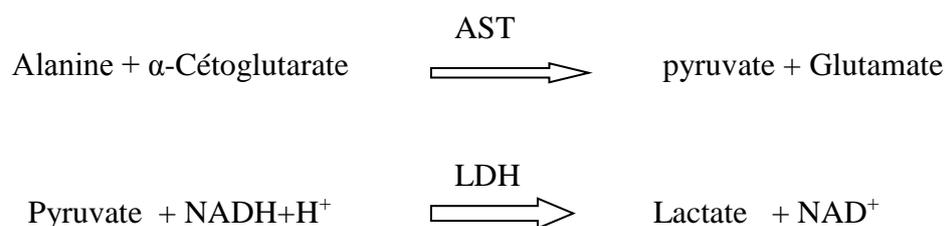
Le taux de diminution de la concentration de NADH, mesurée par photométrie, est proportionnel à la concentration catalysante d'AST contenu dans l'échantillon (Kit Biomghreb, ref : 200 492).

### 3-5 Dosage du TGP :

#### ➤ Principe :

Alanine Amino Transferase (ALT) ou bien Glutamate Pyruvate Transaminase (GPT) Catalyse le transfert réversible d'un groupe amino de l'Alanine à un  $\alpha$  ketoglutarate formant glutamate et pyruvate.

Le Pyruvate produit est réduit vers du Lactate par l'action du Lactate deshydrogenase (LDH) et NADH.



Le taux de diminution de la concentration de NADH, mesurée par photométrie, est proportionnel à la concentration catalysante d'ALT contenu dans l'échantillon (Kit Biomghreb, ref : 200 462).

### 3-6 Dosage du malonldialdéhyde plasmatique (méthode de NOUROOZ-Zadeh et call., 1996) :

#### ➤ principe :

Le malonyldialdehyde (MDA) est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de dosage.

Après traitement acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule MDA.

L'absorption intense de ce chromogène se fait à 532 nm, la concentration en MDA plasmatique donnée par  $\mu$  mol/l, analysé sur le plasma, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  à 530 nm).

### 3-7 Dosage des hydroperoxydes plasmatiques (Nourooz-Zadeh et al., 1996) :

#### ➤ Principe :

Les hydroperoxydes, marqueurs de l'oxydation des lipides, sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange [(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis(methyliminodiaceticacid sodium)].

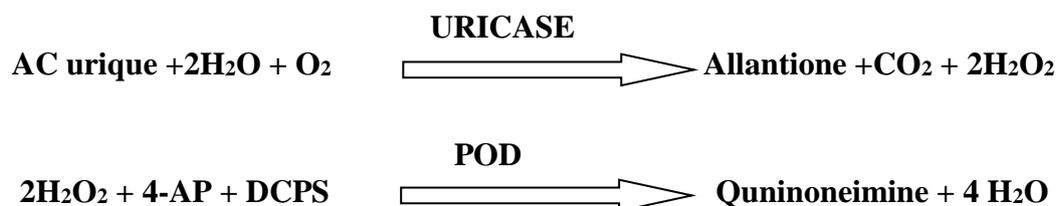
La méthode de Nourooz-Zadeh et al est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> en milieu acide. Les ions Fe<sup>3+</sup> en présence du xylénol orange, forment un complexe coloré Fe<sup>3+</sup>-xylénol orange. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration plasmatique en hydroperoxydes (exprimée en µmol/l) à une longueur d'onde de 560 nm.

### 3-8 Dosage d'acide urique :

#### ➤ Principe :

C'est une méthode enzymatique. L'uricase agit sur l'acide urique pour produire de l'allantionne, du dioxyde de carbone et du peroxyde d'hydrogène. En présence de peroxyde, le peroxyde d'hydrogène. Réagit avec un chromogène pour former une Quinoneimine, complexe de couleur rouge.

L'absorbance mesurée a 520 nm (490 – 530), est proportionne a la quantité d'acide urique dans l'échantillon (Kit Chronolab).



#### Remarques

Les résultats obtenus sont représentés sous forme de moyenne ± erreur standard. Ainsi, pour Comparer les résultats, nous avons appliqué le test de Student « t ». La valeur « t » donne le degré de signification « p » lu sur la table de Student. La différence entre deux moyennes est :

- Non significative si  $p > 0.05$
- Peu significative si  $p < 0.05$  (\*)
- Significative si  $p < 0.01$  (\*\*)

# Résultats et Interprétation

### 1-Etude Epidémiologique :

#### 1-1Profil Epidémiologique :

Cette étude a inclus 12 patients SMP et 12 témoins, dont l'âge varie de 24 à 78 ans. La collecte d'information est effectuée grâce aux fiches techniques. L'IMC chez les malades est de  $24,61 \pm 1,6 \text{ Kg/m}^2$  et de  $23,88 \pm 0,99 \text{ Kg/m}^2$  chez les témoins. Les différents paramètres anthropométriques sont représentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : caractéristique de la population étudiée.**

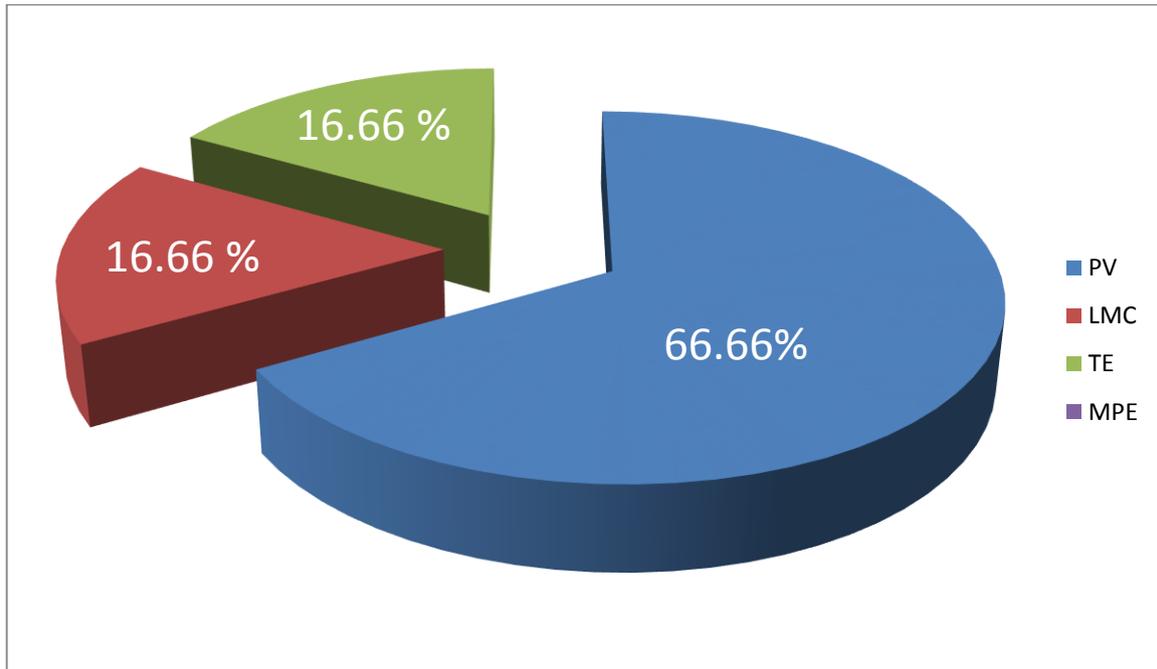
Caractéristiques	Cas		Témoins	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Effectifs (n)	12		12	
	04	08	04	08
	59,3 $\pm$ 3,34.		58,4 $\pm$ 4,72	
Age (ans)	58,2 $\pm$ 7.52	60,2 $\pm$ 8.79	57,6 $\pm$ 5.58	59,2 $\pm$ 8.24
	66,4 $\pm$ 4,27		71,3 $\pm$ 4,49	
Poids (Kg)	70,04 $\pm$ 7,49	62,4 $\pm$ 5,24	70,6 $\pm$ 7,28	72 $\pm$ 6,13
	1,64 $\pm$ 0,029		1,72 $\pm$ 0,043	
Taille (cm)	1,69 $\pm$ 0,051	1,604 $\pm$ 0,027	1,68 $\pm$ 0,075	1,77 $\pm$ 0,052
	24,61 $\pm$ 1,6		23,88 $\pm$ 0,99	
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )				

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ET

L'âge médian est de 59,3 ans avec des extrêmes allant de 24 ans à 78 ans pour les malades et de 58,4 ans avec des extrêmes allant de 22 ans à 76 ans pour celui des témoins.

### 1-2 Répartition de la population étudiée selon le type de SMP :

La répartition des malades selon le type de SMP est représentée dans la figure 5.



**Figure 05: Répartition anatomopathologique des SMP de la population étudiée.**

Notre étude révèle que 16.66% de la population étudiée est atteinte de leucémie myéloïde chronique (LMC), 16.66% de thrombocytémie essentielle (TE), 66.66% de polyglobulie de Vaquez(PV). Notons aussi aucun cas de myélofibrose (MPE) n'est recensé.

### 1-3 Conditions socio-économiques chez la population étudiée :

La répartition de la population selon les conditions socioéconomiques et culturelles est représentée dans le tableau 3.

La fréquence des personnes analphabètes est marquée chez les cas malades avec 70%, la vie de couple représente la grande majorité chez les deux cas soit 70%-90% avec une prédominance chez les cas cancéreux.

La consanguinité est légèrement différente entre les deux cas (entre cousin du II degré) .

L'activité physique faible à moyenne se fait plus prononcée au niveau de toute la population. Il ya plus de salariés chez les témoins que chez les sujets malades.

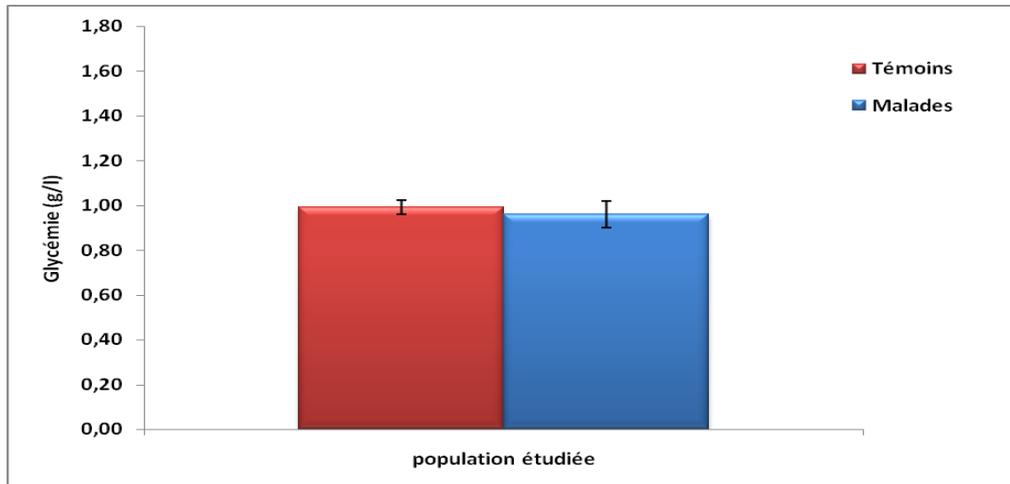
**Tableau 3: Caractéristiques socio-économiques et culturelles de la population étudiée.**

Caractéristiques	Témoins	Cas
<b>Salariés (%)</b>	<b>80</b>	<b>50</b>
<b>Activité physique (%)</b>		
- Faible	<b>60</b>	<b>40</b>
- Moyenne	<b>30</b>	<b>40</b>
- Intense	<b>10</b>	<b>20</b>
<b>Consanguinité (%)</b>	<b>30,67</b>	<b>36,98</b>
<b>Situation matrimoniale (%)</b>		
-Célibataire	<b>10</b>	<b>10</b>
-Marié	<b>90</b>	<b>90</b>
-Divorcé	<b>0</b>	<b>0</b>
-Veuf	<b>0</b>	<b>0</b>
-Indéterminé	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Niveau d'instruction (%)</b>		
-Analphabète	<b>50</b>	<b>70</b>
-Primaire	<b>0</b>	<b>10</b>
-Moyen	<b>0</b>	<b>0</b>
-Secondaire	<b>20</b>	<b>10</b>
-Supérieur	<b>30</b>	<b>10</b>

## 2-Etude biochimique :

### 2-1 Teneurs plasmatiques en glucose:

Les teneurs plasmatiques en glucose chez la population étudiée sont représentées dans la figure 6.

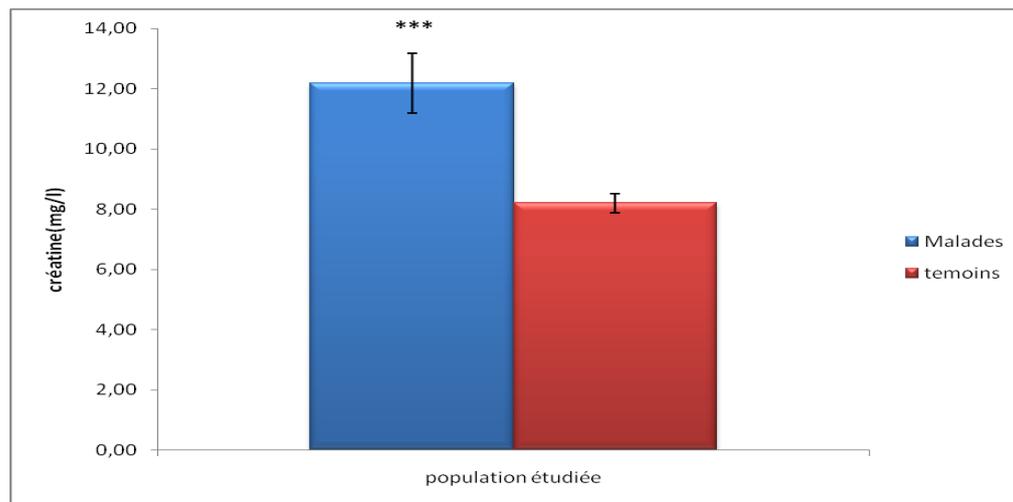


**Figure 06 : Teneurs en glucose plasmatique chez la population étudiée.**

La concentration plasmatique en glucose exprimé en g/l, se trouve à un taux normal chez les malades et les témoins respectivement  $0,1 \pm 0,22$  versus  $0,98 \pm 0,20$  g/l.

### 2-2 Teneurs plasmatiques en créatinine :

Les teneurs plasmatiques en créatine chez la population étudiée sont représentées dans la figure 7.



**Figure 07 : Teneurs plasmatiques en créatinine de population étudiée**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ET.

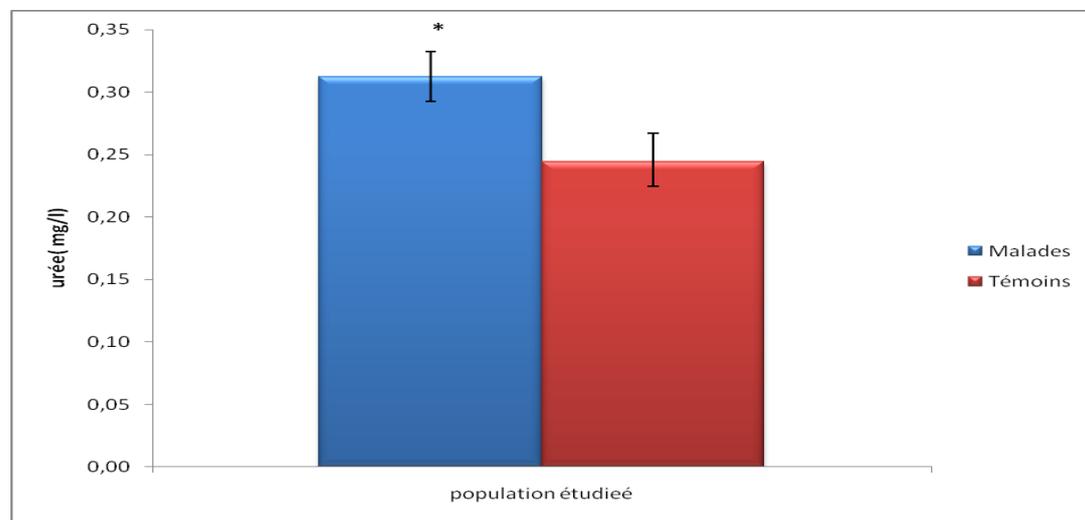
La comparaison des moyennes entre les témoins et les cas est effectuée par le test «t» de Student. \*\*\* très significatif=  $p \leq 0,001$ .

La concentration plasmatique en créatine exprime en mg/l, est significativement élevée chez les malades comparée aux témoins.

La créatine est susceptible de produire des mutations génétiques et des cancers (Delattre et coll., 2003).

### 2-3 Teneurs plasmatiques en urée :

Les teneurs plasmatiques en urée chez la population étudiée sont représentées dans la figure 8.



**Figure 08 : Teneurs en urée plasmatique chez la population étudiée.**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ET.

La comparaison des moyennes entre les témoins et les cas est effectuée par le test «t» de Student.\* peu significatif=  $p \leq 0,05$ .

Une élévation en urée peu significative est notée chez les malades comparée aux témoins.

### 2-4 Teneurs plasmatiques en TGO :

Les teneurs plasmatiques en TGO chez la population étudiée sont représentées dans la figures 9.

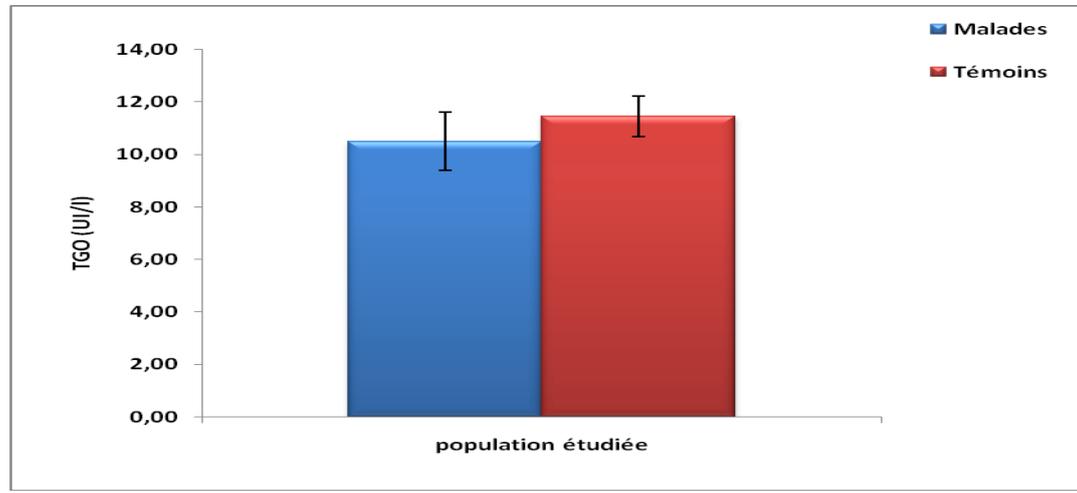


Figure 09 : Teneurs en TGO plasmatique chez la population étudiée.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ET.

La concentration plasmatiques en TGO exprime en UI/l, se trouve à un taux normal chez les malades et les témoins respectivement ( $10,3 \pm 2,5$  versus  $11,1 \pm 2$  UI/l).

### 2-5 Teneurs plasmatiques en TGP :

Les teneurs plasmatiques en TGP chez la population étudiée sont représentées dans la figure 10.

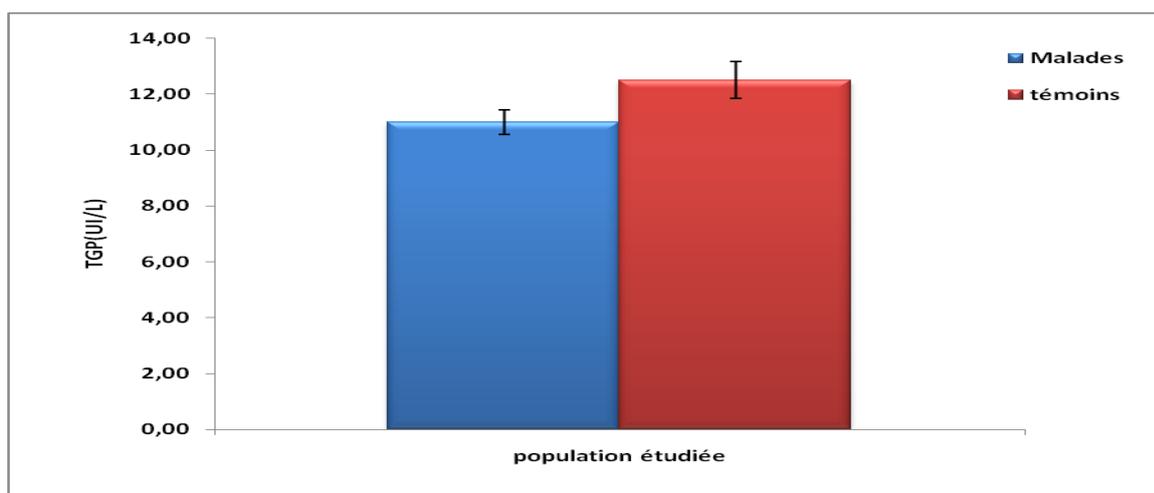
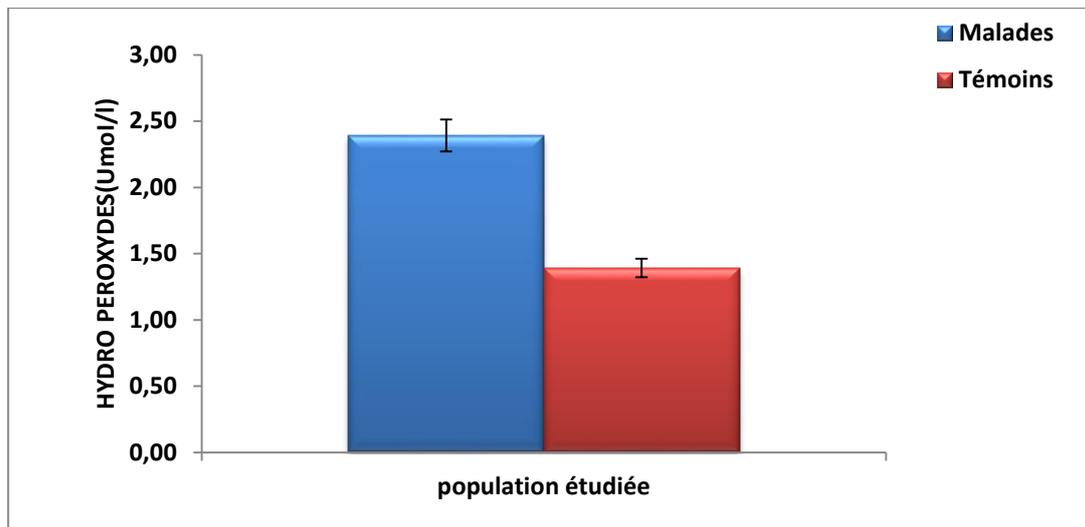


Figure 10 : Teneur en TGP plasmatique chez la population étudiée.

Les mêmes résultats sont obtenus concernant les concentrations plasmatiques en TGP ( $11.2 \pm 2,5$  versus  $13,1 \pm 2,1$  UI/l).

### 2-6 Teneurs des hydroperoxydes plasmatiques :

Les teneurs des hydroperoxydes plasmatiques chez la population étudiée sont représentées dans la figure 11.



**Figure 11 : Teneur en hydroperoxydes plasmatique chez la population étudiée.**

Une augmentation non significative des concentrations en hydroperoxydes plasmatiques exprimées en  $\mu\text{mol/l}$  est notée chez les cas comparés aux témoins avec  $2.55 \pm 0.79$  contre  $1.48 \pm 0.70$ .

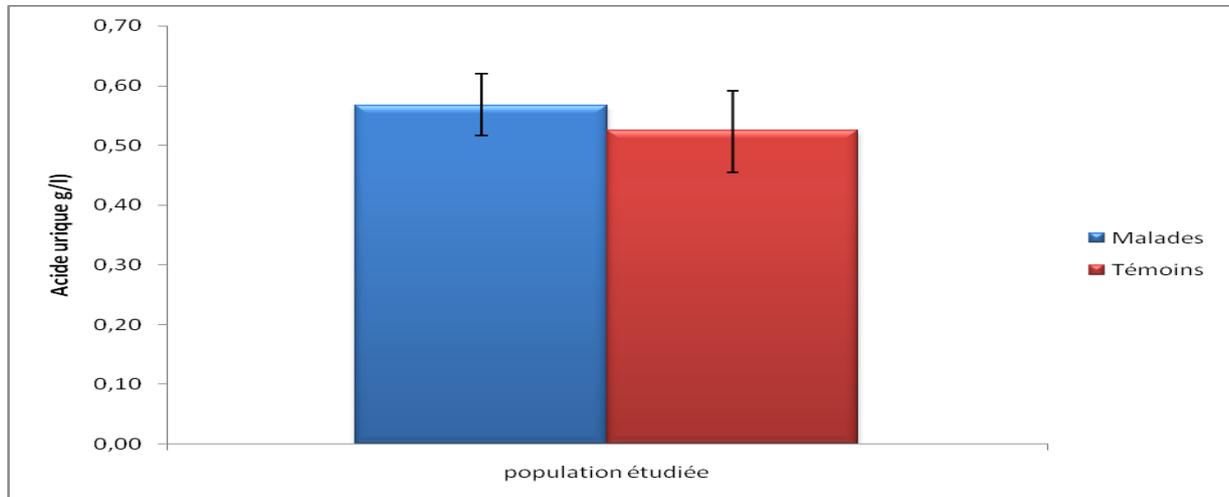
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  ES.

La comparaison des moyennes entre les témoins et les cas est effectuée par le test « t » de Student.

$P > 0,05$  : non significatif

### 2-7 Teneurs plasmatiques en acide urique :

Les teneurs plasmatiques en acide urique chez la population étudiée sont représentées dans la figure 12.



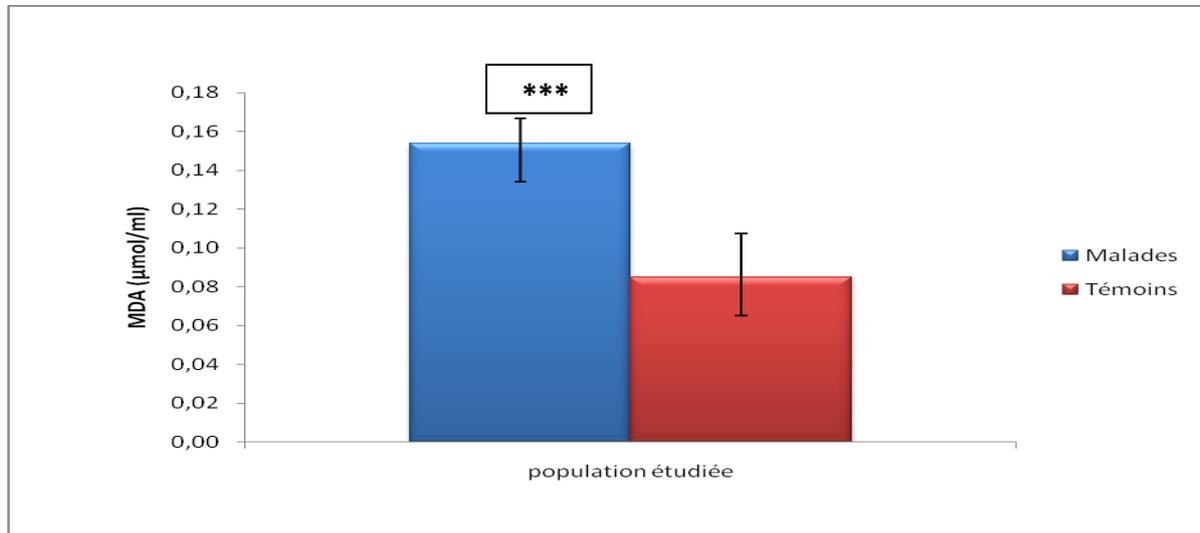
**Figure 12: Teneurs en acide urique plasmatique chez la population étudiée.**

Une augmentation non significative en acide urique est notée chez les cas comparée aux témoins ( $0,59 \pm 0,01$  versus  $0,53 \pm 0,03$  g/l).

Par comparaison à l'étude effectuée par augmentation de la concentration de l'acide urique est relative à la dégradation de la ADN et ARN Leur augmentation est responsable de lithiase rénale. (Pincemail et coll., 1999).

### 2-8 Teneurs en malondialdehyde plasmatique:

Les teneurs plasmatiques en acide urique chez la population étudiée sont représentées dans la figure 13.



**Figure 13 : Teneurs en MDA plasmatique chez la population étudiée.**

La concentration plasmatique en MDA exprime en  $\mu\text{mol/L}$ , est élevée de façon très significative chez les malades par rapport aux témoins :  $0,15 \pm 0,02$  versus  $0,08 \pm 0,02$   $\mu\text{mol/l}$  ;

L'augmentation de la concentration plasmatique du MDA est en relation avec l'augmentation de l'oxydation des lipides tissulaires par un processus mutagène, ceci est prouvé lors d'une étude réalisé par Simon, 1998.

# Discussion

Le stress oxydatif est impliqué dans de nombreuses maladies, il en est pour certaines la ou l'une des causes, pour d'autres l'une des conséquences (Tanguy et coll., 2009).

Il n'y aura plus de stratégie de prévention des maladies dégénératives qu'elles soient rhumatismales, métaboliques et cardiovasculaire ou cancéreuses sans une lutte acharnée et impitoyable contre le stress oxydatif.

Les lipides qu'ils soient circulants ou structuraux des membranes cellulaires, les protéines et l'ADN, sont les premières cibles de cette agression radicalaire (Medart, 2005).

Différentes analyses biologiques permettent de mesurer les défenses antioxydantes et l'ampleur du stress oxydatif (Médart, 2005).

Dans notre étude, l'évaluation des paramètres biochimiques montre principalement une augmentation des taux de MDA et hydroperoxydes plasmatiques et l'acide urique chez les cas malades en comparaison avec témoins.

Sachant que le MDA réagit essentiellement avec les résidus lysine des protéines et interagit également avec l'ADN, surtout avec la désoxyguanosine et désoxyadénosine pour former des composés d'addition. Toutefois le réarrangement de fragments d'ADN induit par la formation des adduits peut causer des translocations de chromosomes responsable de la cancérogénèse (Cote, 2003).

Le MDA est aussi un des marqueurs de la peroxydation lipidique résultant des dégradations des acides gras (Zazzo, 2003).

Nos résultats montrent également une augmentation des concentrations en urée et créatinine chez les cas comparées aux témoins, ceci se traduit sur le plan physiopathologique d'une atteinte rénale chez ces derniers dus probablement aux effets secondaires des traitements de chimiothérapies que subissent les malades.

Et par contre les autres concentrations en glucose et TGO et TGP qui se trouve à un taux normal chez les malades et les témoins.

Cependant l'organisme possède plusieurs mécanismes de défenses antioxydantes contre les espèces oxygénés réactives, enzymatiques et autres tel que les vitamines apportés par l'alimentation.

Depuis plusieurs années, les essais randomisés pour mesurer l'efficacité des vitamines dans la prévention du cancer, se sont multipliées, les protocoles ciblant soit des populations à risque particulier soit une population générale (Pincemail et coll., 1999).

Les vitamines peuvent agir sur une ou plusieurs des nombreuses étapes et sur la carcinogenèse, soit comme antioxydants en prévenant l'excès de radicaux libres carcinogènes soit par d'autres mécanismes liés directement à la régulation du cycle cellulaire ou à la différenciation (Simon, 1998).

La vitamine A agit de manière spécifique sur le cycle cellulaire par son métabolite l'acide rétinoïque, qui manifeste un effet antiprolifératif et un effet inducteur sur la différenciation cellulaire (Leborgne, 2002).

Le  $\beta$ -carotène est lui aussi un excellent piègeur de l'oxygène singulet et des radicaux peroxyyles son effet protecteur dans la phase de promotion et/ou de progression de la carcinogenèse a été montré dans de nombreuses études in vivo (Murry et coll., 2003).

Le  $\beta$ -carotène inhibe aussi la peroxydation lipidique par blocage des peroxydes.

La vitamine E protège in vivo les structures sensibles à l'oxydation ; les lipides essentiellement sous forme condensées (dans les membranes et les lipoprotéines), les bases nucléotidiques de l'ADN et des protéines (Pryor, 2000).

L'acide ascorbique est mis en jeu dans les fonctions immunologiques et bactéricides des leucocytes en augmentant leurs mobilités et en protégeant leurs membranes des attaques oxydatives. L'acide ascorbique stimule aussi la formation de l'interféron (Gey et coll., 1987).

Du fait de sa capacité à donner des électrons, l'ascorbate est un antioxydant puissant. Il piège les espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO), tel que le radical hydroxyle (OH), l'anion super oxyde ( $O_2^-$ ) et les espèces réactives dérivés de l'azote(ERN).

L'ascorbate joue aussi ce rôle d'antioxydant indirectement en régénérant d'autres antioxydants tels que le glutathion et la vitamine E (Pincemail, 2004).

# Conclusion

Le cancer du sang est l'un des cancers les plus répandus au monde. Son épidémiologie est largement étudiée (taux de prévalence relative est de 1,8 /100 .000 habitants par ans. Dans le monde), et on dénombre plusieurs facteurs liés à l'apparition de cette maladie.

Cette étude ne représente qu'une approche scientifique du syndrome myéloïde prolifératif en Algérie ; les données scientifiques de cette affection restent encore très insuffisantes et méritent d'être développées d'où l'intérêt de mener des études prospectives permettant une démarche scientifique plus fine de cette affection.

Saida est une wilaya agro-pastorale (Nord : culture céréalière-Steppe : élevage), et le seul pesticide utilisé est un organo phosphoré, Parmi la population étudiée 80% d'entre eux sont agriculteurs qui utilisent ces pesticides d'une façon permanente ce qui résume le déclenchement du syndrome myéloïde prolifératif.

La population étudiée présente une tranche d'âge caractéristique de la wilaya de Saïda. La fréquence des personnes analphabètes est assez marquée chez la population malade.

Des variations significatives sont donc notées sur le plan socio-économique et culturel (niveau d'étude bas, sédentarité).

Ces travaux orientent vers une initiative préventive ainsi qu'une meilleure prise en charge en se basant sur les profils génétiques, socio-economiques et alimentaires.

# Annexe

## ANNEXE 1

**1-Questionnaire SMP :**

Service : Hématologie clinique

**QUESTIONNAIRE SYNDROME MYELOPROLIFERATIF****Le sujet concerné**Nom : ..... prénom : ..... sexe : M ( ) ; F ( )  
type SMP: ..... date d'hospit : .....

Date et lieu de naissance : ..... groupe sanguin : .....

Adresse : .....  
.....Commune : ..... wilaya : ..... nbre  
d'année : .....**Situation socioeconomique****Situation familiale** : célibataire ( ), marié(e) ( ), divorcé(e), veuf (ve) ( ), indéterminé ( )

Nombre d'enfants : .....

Scolarité : analphabète ( ), primaire ( ), moyen ( ), secondaire ( ), supérieur ( ), indéterminé

**Historique professionnel :**

Profession actuelle : ..... nbre d'année .....

Profession antérieur : ..... nbre d'année : .....

Secteur d'activité : industrie chimique ( )      laboratoire chimique ( )

Secteur agricole ( )      autre ( )

Retraite : oui ( ) ; non ( ) ; Revenu mensuel : ..... dinars

Mode d'habitation : rural ( ) ; urbaine ( ) ; autre ( )

**Facteurs de risque :**

Poids (kg) : ..... taille(cm) : ..... IMC : .....

Régime alimentaire : pauvre en sel ( ) ; anticholesterol ( ) ; antidiabétique ( ) amaigrissant ( ) ; végétarien ( ) ; viandes ( ) ; variés ( ) .

Boisson : alcool ( ) ; jus industrielle ( ) ; soda ( ) ;

eau de boisson : minérale ( ) ; du robinet ( ) ; du puit ( ), volume : .....L/ jour.

Tabagisme : oui ( ), non ( ), nbre d'année : .....

Exposition professionnelle à des agents  
cancérogènes:.....  
.....

Durée  
d'expositions :.....  
.....

Exposition hormonale :.....type  
d'exposition :.....  
.....

Exposition médicamenteuse :.....type  
d'exposition :.....

Consanguinité : 1ère degré ( ) ; 2ème degré ( ) ; 3ème degré ( ) .

Antécédants familiaux  
cancer :.....  
.....

**Antécédents**

Antd pers med :

Antd pers chir :

**Autres pathologies  
associées :**.....  
.....  
.....  
.....

**Evaluation du niveau d'activité physique :** Oui ( ) / Non ( ) . Si oui : régulièrement ou occasionnellement

**Paramètres Biologiques**

**Formule sanguine :**

G.R. 10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup>		<b><u>Equilibre leucocytaire</u></b>		<u>Erythroblaste acidophile</u> (%)
G.B.10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>		polynucléaires	Neutrophiles %	Erythroblaste polychromatophile
H.b.g/100 ml			Eosinophiles %	<u>promylocytes</u>
H.t.%			Basophiles %	<u>myelocytes</u>

V.G.M.fl		<u>Lymphocytes %</u>		
C.C.M.H.g/100ml		<u>Monocytes %</u>		
T.C.M.Hpg		<u>Plaquettes 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup></u>		
		Réticulocytes		
VS 1 heure mm				
2 heure mm				

**Paramètres biochimiques :**

Protéines g/l		Ac urique mg/l	
Gly g/l		Cholestérol total g/l	
Urée g/l		TG g/l	
Créatinine mg/l		calcémie	
ASAT (TGO) UL/l		Gamma GT	
ASAT (TGP) UL/l		Phosphatase alcaline UI/l	
Bilirubine totale mg/dl		LDH UI/l	
Bilirubine directe mg/dl			
Bilirubine indirecte mg/dl			

**Echographie**

Splénomégalie ; oui ( ) ; non ( ) ; stade : .....

Hépatomégalie ; oui ( ) ; non ( )

**Myélogramme / Biopsie ostéomédullaire**

richesse : .....cellularité : .....

Mégacaryocytes : nombre : .....aspect

morphologique : .....

.....  
.....  
**Biologie moléculaire**

Détection des transcrits **BCR-ABL** : oui( ) ; non( ) ; valeur : .....

Détection mutation **JAK2 V617F** : oui ( ) ; non ( ) ; valeur : .....

**Sérologie :**

Ag H.B.S( ) ; Ac : anti H.C.V( ) ; Ac anti HIV ( )

**Traitements actuels:** .....

**Traitement**  
**santérieurs** : .....

**2-Méthodes de dosage:**

**2-1 Méthodes de dosage du glucose :**

- Matériel

Spectrophotomètre ou module PHOTOCOLOR et interface Orphy (MICRELEC), cuvettes standard, micropipette automatique 30 µL ou pipettes Pasteur, kit Glucose Trinder (SIGMA).

Le module PHOTOCOLOR réglé sur le bleu (470 nm) est connecté à l'entrée EA4 (prise B) sur la façade de l'interface GTS ou GTI.

Les interfaces Orphy portables reconnaissent directement les capteurs. Voie : une voie, EA4  
Etalonnage : 100 mv =100% de transmission (T 100 mV = 100 % de transmission (T : Transmittance).

Absorbance =  $\log 100/T$

Acquisition au clavier en fonction de la concentration.

- Protocole
  - Préparation des réactifs

Dissoudre une capsule d'enzymes (peroxydase-glucose oxydase) dans 100 mL d'eau.  
Ajouter 1,6 mL de solution d'o-dianisidine. Le réactif est prêt à l'emploi et peut être conservé quelques jours au réfrigérateur.

NB L'évolution des techniques peut conduire à une modification du protocole de préparation des réactifs. Si c'est le cas, suivre les indications fournies avec le kit.  
Préparer une solution de glucose (0,1 g/100 mL soit 5,5 mmol/L).

### **2-2 Méthodes de dosage de l'acide urique :**

#### **2.2-1 Dosage enzymatique:**

Acide urique : méthode Randox = Manuelle, Express et Mira méthode Chimie sèche = Vitros 250.

L'uricase ou urate oxydase provoque la formation d'allantoïne avec dégagement de  $\text{CO}_2$  et  $\text{H}_2\text{O}_2$ .

Suivie d'une réaction à la peroxydase. Par action de la peroxydase,  $\text{H}_2\text{O}_2$  est réduit en  $\text{H}_2\text{O}$  alors qu'un chromogène (4-aminoantipyrine + dérivé phénolique), incolore à l'état réduit, devient coloré à l'état oxydé (quinone-imine à 500 nm).

Attention la deuxième réaction n'est pas spécifique : la peroxydase catalyse l'oxydation de la vitamine C et de la bilirubine. Aussi l'oxydation de l'acide urique donc il faut réaliser la première réaction avant la seconde réaction.

#### **2.2-2 Dosage chimique (colorimétrique) :**

L'acide urique est oxydé en  $\text{CO}_2$  et en allantoïne en solution alcaline alors que l'acide phosphotungstique est réduit en un dérivé tungstényle (bleu de tungstène) de degré d'oxydation inférieur, lecture à 700 nm.

Attention le sérum doit être déprotéinisé avant la réaction colorimétrique. Aussi cette méthode est sujette à plusieurs substances interférentes (glucose, vitamine C, salicylates,...).

## 2-3 Méthodes de dosage de la créatinine :

Créatinine : Méthode de dosage Randox = Manuelle, Express et Mira Méthode = DimensionXpand Méthode chimie sèche = Vitros 250.

Le dosage peut se faire dans le sérum à jeun et/ou dans les urines de 24 h. Le jeûne doit être modéré car les corps cétoniques interfèrent dans la plupart des dosages, ainsi que les céphalosporines (antibiotiques). Il y a des méthodes HPLC et colorimétriques.

Méthode Jaffé : Est basé sur la réaction de la créatine avec l'acide picrique dans un milieu alcalin, on obtient un composé rouge-orangé absorbant à 505 nm. La mesure est effectuée par méthode cinétique en deux points (minimise les interférences).

Clairance de la créatinine :

C'est une bonne estimation du débit de filtration glomérulaire :

Créatininurie / créatininémie \* diurèse = clairance de la créatinine. On calcule une clairance corrigée par rapport à la surface corporelle moyenne d'un adulte (1,73 m<sup>2</sup>) donc clairance mesurée \* 1,73 / S = clairance corrigée. Attention les concentrations doivent avoir les mêmes unités.

## 2-4 Méthodes de Dosage des hydroperoxydes plasmatiques :

### A/Réactifs nécessaires :

.Réactif de Fox

### B/Préparation :

1. Mettre 9.8 g de sulfate d'ammonium ferrique dans 100 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>
2. Ajouter 90 ml de méthanol
3. Ajouter 79.2 mg de BHT.

### C/Mode opératoire :

- 1- Préparer deux tubes : blanc et test.
- 2- Introduire dans les deux tubes 90µl de plasma
- 3- Ajouter 10µl de méthanol dans le test et 10µl de TPP dans le blanc
- 4- Laisser à température

ambiante pendant 30 min 5- Ajouter 900 µl de réactif de Fox et laisser à température ambiante pendant 30 min 6- Centrifuger à 6000 trs/min pendant 10 min 7- Récupérer le surnageant 8-Lire la Do à 560 nm 9-Calculer la concentration des hydroperoxydes plasmatiques tel que :

Do test –Do blanc

### **2.5 Dosage du malondialdéhyde plasmatique**

#### **A/Réactifs nécessaires :**

1. Acide thiobarbiturique (TBA) à 0.67%
2. Acide trichloracétique (TCA) à 20%
3. Eau distillée

#### **B/Solutions à préparer :**

1. Solution TBA à 0.67%

Peser 0.67 g de TBA et le mettre dans 100 ml d'eau distillée.

2. Solution de TCA à 20%

Peser 20 g de TCA et le mettre dans 100 ml d'eau distillée.

#### **C/Mode opératoire :**

1- Introduire 100 µl de plasma dans un tube à essai 2- Ajouter 1 ml de TBA à 0.67% 3- Ajouter 0.5 ml de TCA à 20% 4- Vortexer 5-Incuber dans l'étuve à 100°C pendant 20 min 6- Laisser refroidir 7- Centrifuger pendant 10 min à 6000 trs/min 8- Récupérer le surnageant qui contient le MDA dans un tube 9- Lire la DO au spectrophotomètre à 532 nm contre un blanc qui contient 1 ml de TBA à 0.67% et 0.5ml de TCA 0 20% 10- Calculer la concentration du MDA plasmatique exprimée en µmol/l selon la formule  $[MDA] = DO / \epsilon$

Tel que  $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$

### **2-6 Méthodes de dosage du TGP et TGO :**

Les transaminases sont des enzymes qui interviennent dans la synthèse et la dégradation des acides aminés. Les deux transaminases les plus étudiées en biologie sont les suivantes :  
- alanine aminotransférase (ALT ou ALAT), également appelée transaminase glutamique-

pyruvique (TGP ou GPT, ou encore SGPT) ;  
- aspartate aminotransférase (AST ou ASAT), également appelée transaminase glutamique oxalo-acétique (TGO ou GOT ou encore SGOT).

Ces deux transaminases ont un taux légèrement plus élevé chez l'homme que chez la femme, ainsi que lors d'un effort musculaire important et prolongé. On voit leur taux monter, de façon très importante, en cas d'hépatite (10 à 100 fois les valeurs usuelles), d'obstruction des voies biliaires (index, Néphro-urologie) ou d'intoxication alcoolique (index, Toxicomanie). Leur taux augmente également au cours de l'infarctus du myocarde ou de la pancréatite aiguë.

Taux normaux : - ALAT/SGPT : 5 à 23 U / l ; - ASAT/SGOT : inférieur à 14 U / l.

# Références Bibliographiques

-A-

-Abdennebi, Boukhemia et Hamladji, Sept 2009 ; la LMC en Algérie ; Revue algérienne d'hématologie ; N°1 /P19.

-Adachitochta, Gann et Rimm, 1991; Formation des Espèces Oxygénée ; Blood; 100 ; 1123-32.

-Alleva, 1997; L'acide urique ; Rev Rhum ; 83:491-7.

- Ayalew T, 2007 ; Etiologie de PV ; New Eng J Med ; 7 : 387-97.

-B-

-Borek, 1997; les Marqueurs du stress oxydant Au niveau de l'ADN du noyau cellulaire ; Rev Rhum ; 92 : 857-66.

-C-

-Collignon A et Troussard X, Février 2008 ; Critères diagnostiques de thrombocytémie essentielle ; Blood ; 124(7):1862-5.

-Cote, 2003 ; la désoxyguanosine et désoxyadénosine ; réseau français des registres du cancer ; 13-011-B-60.

-Curtain, 2002 ; phénomène d'apoptose ; Hematologie ; 12 (5) 345-356.

-D-

-Delcorse, Najean et Yet Rain, 2000 ; Les oligoéléments sont indispensables ; Leukemia ; 90:3370.

-Delattre, Hak et Ugo, 2003 ; les prooxydants ; Rev Rhum ; pp1648-60.

-Dupriez B, Février 2008 ; Critères diagnostiques de maladie de Vaquez ; Blood ; 111(4):1862-5.

-Durtez, 2000 ; l'oxydation lipidique ; Leukemia ; 23: 602-604 .

-Droge, Kiladjian et Chomienne, 2002 ; radicaux libres ; Rev Prat ; 48:1141-1145.

-E-

-Elio, 1996; les cause de stress oxydatifs ; Hématologie ; 68:996-1002.

-F-

-Favier, 2003; la Catalase C'est une enzyme tétramérique ; Rev Rhum ; 73 (1) 124-125.

-Falanga A, Marchetti M ,2009; classification de OMS ; J Clin Oncol;10 :27(29):4848-57.

-Fridovich, 1996 ; Le superoxyde dismutase ; Rev Rhum ; 73 (1) 124-125.

-G-

-Gey, Borel et Heittonen, 1987 ; la synthèse de l'acide ascorbique ; Hématologie ; (3) 208-215.

-Goubin et Clavel, 2004 ; L'incidence des syndromes myéloprolifératifs ; Hématologie; 72 (12) 1353-1354.

-Guizard, Carli et Troussard, Octobre 2003; Evolution de l'incidence de la TE en France ; réseau français des registres du cancer, 13-011-B-60.

-H-

-Hallwell, 1994; mutations de l'ADN ; Haematol ; 92 : 857-66.

-Hattori, Faure et Fayol, 2003; Les thiorédoxines ; Rev Mal Respir ; 26 (6) 655-665.

-Hassan, 1988 ; la structure de (Mn-SOD) ; Hématologie ; 8 : 187-96.

-Heron, Février 2008; Critères diagnostiques de myélofibrose primitive ; Blood ; 167(9)1862-5.

-J-

-Jaffe E, Harris N, 2006 ; Quelques données récentes concernant les thrombocytémies essentielles ; Rev Rhum ; 51 : 189-94.

-James C, 2006 ; Etiologie de LMC; Leukemia ; 434 : 1144-8.

-K-

-Kregel, 2002; systèmes enzymatiques ; Rev Med Int ; 29 (7) 573-576.

-L-

- Lamour C, Bergeron A ,2009 ; les syndromes myéloprolifératifs ; Rev Mal Respir ; 26 (6) 655-665.
- Lean, 2002; les Marqueurs biologiques du stress oxydant ; Rev Med Int ; 2 : 418-23.
- Leborgne, 2002 ; radicaux libre ; Rev Prat ; 98 :1141-1145.
- Lecers, 1997; Les dérivés de l'oxygène non radicalaire ; Semin Hematol ; 28 :1144-8.

-M-

- Maccord et Fridovichde, 1969 ; Définition des radicaux libres ; Leukemia ; 5 : 93-102.
- Meagher, Tefferi et Berlin, 2000; le rôle de Les acides gras poly insaturés ; Leukemia ; 270 : 7304-10.
- Mezzetti, Smith et Fan, 1998 ; les caractéristique de zinc ; Rev Rhum ; 145 : 181-6.
- Médart ,2005 ; les paramètres du stress oxydant ; Hématologie ; 130:1144-50.
- Moloney W, Mars 2009 ; Les Conséquences du stress oxydant ; Revue algérienne d'hématologie ; N°00 /P18.
- Mrabti H, Chelghoum M, 2008 ; généralité sur leucémie ; Rev Med Int ; 29 (7) 573-576.
- Murry, Levine et Gilliland, 2003 ; La vitamine A d'origine alimentaire ; Rev Mal Respir ; 28 :1144-8.
- Muzykantov, 2001; Les Antioxydants ; Annu Rev Cell Biol ; 6 : 597-641.

-N-

- Nourooz, Rando et Ross ,1996 ; Dosage du malonldialdéhyde plasmatique ; Rev Rhum ; 12 (s2) 47-50.

-O-

-Odier L, Chassagne-Clément C, Pavic M, Devaux Y, 2008 ; Définir une polyglobulie; Hématologie; 23 : 8520-30.

-P-

-Pincemail, Lemoine, Najman et Baillou ,1999; définition du stress ; Rev Rhum ; 245:295-300.

-Pincemail, 2004 ; Le glutathion peroxydase ; Hematologie ; 12 (5) 345-356.

-Pryor, 2000 ; le rôle de La vitamine E ; Leukemia ; 5 : 93-102 .

-S-

-Sajous, Brière et Barbui, 2008 ; le stress oxydatif cellulaire ; Blood ; 15:159-166.

-Slye P, 1950 ; définition du stress oxydant ; Leukemia ; 23: 602-604 .

-Simon, 1998 ; origine du stress oxydant ; Hématologie ; 11:695-720.

-T-

-Tanguy, Semba et Wolf, 2009 ; Le stress oxydatif ; Blood ; 17 : 2954-70.

-Thiele J, Zankovich R, Steinberg T ; 2007 ; Les maladies myéloprolifératives et des syndromes myélodysplasiques ; Rev Rhum ; 7 : 327-43.

-Y-

-Yoshikawa, Prouty et Barbui, 2000 ; Les radicaux libres ; Rev Prat ; 191:535-48.

-Z-

-Zazzo, 2003 ; Le MDA est aussi un des marqueurs de la peroxydation lipidique ; réseau français des registres du cancer ; 13-011-B-60.

-Zouaoui Z, Sept 2009 ; La TE en Algérie ; Revue algérienne d'hématologie N°1/P35.