

## TABLE DES MATIÈRES

Résumé	iii
Abstract	iv
Avant-propos	v
Table des matières	vi
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
<b>1. Introduction</b>	<b>1</b>
<b>2. Bibliographie</b>	<b>3</b>
2.1 Définition du lymphome non hodgkinien	3
2.2 Classification des LNHS.	5
2.2.1 Base des classifications	5
2.2.1.1 Histogenèse	5
2.2.1.2 Morphologie	5
2.2.1.3 Immunophénotype	6
2.2.1.4 Biologie moléculaire	6
2.2.1.5 Cytogénétique	7
2.2.2 Description des principales entités anatomocliniques selon la classification OMS	7
2.3 Epidémiologie	10
2.3.1 Influence de l'âge	10
2.3.2 Influence du sexe	10
2.3.3 Influence de la race	10
2.4 Etiologie des LNHS	10
2.4.1 Conditions de vie	11
2.4.1.1 Régime alimentaire	11
2.4.1.2 Données anthropomorphiques et activité physique	12
2.4.1.3 Tabac et alcool	12
2.4.2 Consommation de drogues et de médicaments	13
2.4.2.1 Les drogues	13
2.4.2.2 Les médicaments	13
2.4.3 Environnement	14
2.4.3.1 Les pesticides	14
2.4.3.2 Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques	15
2.4.3.3 Activité professionnelle	15
2.4.3.4 Exposition aux radiations	16
a. Radiations ionisantes	16
b. Radiations ultraviolettes: UV	16
2.4.4 Associations Pathologiques	17
2.4.4.1 Les maladies à médiation immune	17
2.4.4.2 Lymphomes et allergies	18
2.4.4.3 Immunosuppression congénitale et lymphomes	18
2.4.4.4 Autres maladies.	19
a. Cancers	19
b. Maladie de Hodgkin	19
2.5 Métabolisme lipidique	19
2.5.1 Lipoprotéines du plasma humain	19
2.5.2 Apolipoprotéines du plasma humain	20
2.6 Stress oxydatif	24
2.6.1 Définition du Stress oxydatif	24
2.6.2 Les prooxydants	25
2.6.2.1 Définition des radicaux libres	25
2.6.2.2 Mode d'action des radicaux libres	25

---

2. 6.3 Les antioxydants	26
2. 7 L'électrophorèse des protéines sériques	27
<b>3. Matériels et méthodes</b>	<b>33</b>
3.1 Sujets et patients	33
3.2 Questionnaire et enquête alimentaire	33
3.3 Prélèvements sanguins	33
3.4 Description des méthodes utilisées	35
3.4.1 Isolation de la fraction HDL des LDL et VLDL à partir de sérum	35
3.4.2 Dosage des lipides et lipoprotéines	35
3.4.2.1 Dosage du cholestérol : Kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De 10 Bas, GI, Spain):CHOD-POD	35
3.4.2.2 Dosage des triglycérides : Kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De 14 Bas, GI, Spain : GPO-POD	36
3.4.2.3 Electrophorèse des lipoprotéines $\alpha$ , $\beta$ et pré- $\beta$	36
3.4.3 Dosage du paramètre du stress oxydatif	36
3.4.3.1 Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)	36
3.4.3.2 Dosage des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (sr-TBA)	37
3.4.3.3 Mesure des taux d'oxydation des LDL (LDL -BCD)	37
3.4.4. Dosage de CRP par technique d'immunoagglutination (kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De Bas, GI, Spain)	37
3.4.5 Détermination du niveau des protéines sériques	37
3.4.5.1 Dosage des protéines totales par la méthode de Biuret	37
3.4.5.2 Electrophorèse des protéines sériques	38
3.5 Traitements statistiques	38
<b>4. Résultats et interprétation</b>	<b>39</b>
<b>5. Corrélation entre les différents paramètres</b>	<b>45</b>
<b>6. Discussion</b>	<b>50</b>
<b>7. Conclusions et perspectives</b>	<b>56</b>
<b>8. Références Bibliographiques</b>	
<b>Annexes</b>	

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 2.1 Risques génétiques intrinsèques durant le développement lymphoïde	4
Tableau 2.2 Situations favorisant la survenue de lymphome et mécanismes de lymphomagenèse	4
Tableau 2.3 Liste des entités de LNHS T et B selon la classification OMS	7
Tableau 2.4 Classification anatomo-clinique de Ann-Arbor	8
Tableau 3.1 Caractéristiques cliniques des patients avec LNH	34
Tableau 4.1 Caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH et contrôles sains	39
Tableau 4.2 Consommation journalières moyenne en nutriments et micronutriments chez les patients par apports aux contrôles (enquête alimentaire Rétrospective)	40
Tableau 4.3 Taux des lipides et lipoprotéines sériques chez les patients atteints de LNH et contrôles sains.	41
Tableau 4.4 Taux des protéines et proportions sériques de l'albumine et des globulines chez les patients atteints de LNH et contrôles sains	44
Tableau 5.1 Relation entre les taux des lipides et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.	45
Tableau 5.2 Relation entre les taux des lipoprotéines et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.	46
Tableau 5.3 Relation entre les taux des protéines ou de la CRP et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH	46
Tableau 5.4 Relation entre la proportion de l'albumine ou des globulines et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH	47
Tableau 5.5 corrélation entre les fractions protéiques chez les patients atteints de LNH	49

## I. Introduction

Le lymphome non hodgkinien est un groupe hétérogène des Cancers du système lymphatique (Antoin, 2006), ces tumeurs ayant des caractéristiques biologiques différentes basées sur une combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques (Hardivilliers, 2006).

Le lymphome non Hodgkinien se développe aux dépens des cellules lymphocytaires B ou T, rarement à partir des cellules naturel killer (NK) (Jaffe et al., 1999), mais environ 95% des lymphomes sont du type B (Rbeyron, 2007). Le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB) est la forme non hodgkinien la plus courante (Mesli, 2006) ; il représente plus de 50% des lymphomes de haut grade de malignité (Bouabdallah et Gastaut, 2005), de localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire : tube digestif, testicules, thyroïde, peau, seins, os ou cerveau. Le premier symptôme du LDGCB est souvent une excroissance rapide indolore, voire douloureuse, apparaissant au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne (Bouabdallah et Gastaut, 2005).

L'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens n'a cessé d'augmenter ces dernières années, ils progressent de 10 à 20% tous les 5 ans (Sylvian, 2007) surtout dans les pays développés où il occupe le 6ème rang des cancers les plus répandus (Hardivilliers, 2006). Aux Etats-Unis (54 370 nouveaux cas et 19 410 morts en 2004) (Muller et al., 2005). En Afrique, les données sont difficiles à obtenir du fait de la faible médicalisation, des difficultés de diagnostic et d'obtention des données épidémiologiques. Cependant, mis à part le lymphome de Burkitt, les lymphomes sont assez rares en Afrique ; en Côte d'Ivoire, Guinée, Gambie et au Mali, l'incidence est de 2,3 à 3 cas pour 100 000 par an (Muller et al., 2005). En Algérie L'incidence moyenne de LMNH est de 5/100000 habitats (Mesli, 2006).

Cette augmentation est due à différents facteurs et reste en grande partie inexpliquée : le changement des conditions de vie, Les polluants environnementaux (métaux lourds, pesticides, hydrocarbures) ; Régime alimentaire, etc. (Hardivilliers, 2006).

Nous savons aujourd'hui qu'il est possible de diminuer le risque de certains cancers à travers des choix alimentaires pertinents et une bonne hygiène de vie (Sénémaud, 2006). L'explication d'association entre l'alimentation et le LNH est l'intérêt de plusieurs études épidémiologiques, la consommation quotidienne des viandes rouges frites est associée avec le risque de divers types de LNH dans les deux sexes et la consommation des fruits et légumes est inversement associé avec le risque du LNH (Chang et al., 2005) contrairement, dans d'autres études, le type de cuisson des viandes influe sur le risque de LNH , les viandes rouges ou blanches qui sont bouillées à haute température ne sont pas corrélé au risque de LNH (Ammanda et al., 2007) et la consommation des légumes verts est lié à l'augmentation de risque de LNH est spécialement de type B ; les légumes

verts contient une grande quantité de nitrate, est spécialement qui sont cultivée dans les serres ; le nitrate est le précurseur de la formation de radical N-nitroso, qui peuvent augmenter le risque de cancer (Sabine et al., 2007). Pour cela, il est difficile de conclure une association définitive entre les aliments et le risque de LNH ; donc les études qui examinent la relation entre le LNH et les macro/micronutriments sont préférables pour déterminer le processus biologique et divers réactions métaboliques intracellulaires (Ellen et al., 2006).

Nous savons que la chimiothérapie est associée avec une augmentation de la formation des espèces oxygénées réactives et la déplétion du plasma et ces antioxydants, Il existe un nombre limitée des études qui examinent le stress oxydatif chez les patients soumis à la chimiothérapie (Clements, 1990 ; Meister, 1991 ; Cetin et al., 2004).

Dans ce travail nous essayons d'évaluer le régime alimentaire chez les patients avec LNH soumis à la chimiothérapie de première ligne (CHOP) dans une étude rétrospective et la mise en évidence des perturbations métaboliques des lipides et lipoprotéines, le stress oxydatif et le niveau des protéines sériques.

## 2.1 Définition du lymphome non hodgkinien

Le lymphome non hodgkinien n'est pas une maladie isolée. Il constitue un groupe de cancers qui ont en commun de se développer à partir du système lymphatique, il survient habituellement au sein des ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse. Mais ils peuvent survenir également dans pratiquement tous les tissus. Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont : le tube digestif (estomac, intestin grêle), la cavité buccale et le pharynx, la peau, le système nerveux central, les testicules (Antoin, 2006); Il se développe quand une erreur survient au niveau de la fabrication des lymphocytes, conduisant à la production de cellules anormales.

La malignité des LNH est définie par leur monoclonalité : toutes les cellules de la prolifération dérivent par mitoses successives d'une seule cellule lymphoïde dans laquelle est survenue l'événement oncogène initial. Néanmoins, cette malignité cellulaire s'exprime d'une manière très hétérogène sur le plan clinique, avec une évolutivité clinique tantôt très modérée (Lymphomes dites « indolents »), parfois plus élevée Lymphomes dites (Lymphomes dites « agressifs ») (Najman et al., 1994).

Au cours de leur développement les lymphocytes vont traverser plusieurs étapes à risque de transformation maligne. Une importante instabilité génétique accompagne les étapes de réarrangement V(D)J au niveau de la moelle osseuse (pour les lymphocyte B) ou du thymus (pour les lymphocyteT) mais aussi les étapes d'hypermutation somatique et du commutation isotypique pour les lymphocytes B au cours de la maturation d'affinité dans le centre germinatif. Les précurseurs lymphoïdes ainsi que les lymphocytes matures au moment du contact avec l'antigène sont aussi soumis à une intense prolifération cellulaires (expansion clonale).L'homéostasie lymphocytaire implique donc un contrôle très précis des mécanismes régulant le cycle cellulaire et l'apoptose (Chatenoud et Bach, 2008).

Tous les phénomènes qui contribuent à augmenter la prolifération lymphocytaire de manière soutenue dans le temps ou qui interfèrent avec le processus de réparation de l'ADN, entraînent par conséquent un risque accrue de transformation malignes (tableaux 2.1 et 2.2) (Chatenoud et Bach, 2008).

**Tableau 2.1 Risques génétiques intrinsèques durant le développement lymphoïde (Chatenoud et Bach, 2008).**

	<b>Mécanismes</b>
<b>Réarrangement des gènes des immunoglobulines et du récepteur T</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération cellulaire</li> <li>- Expansion des gènes RAG, Ligase 4, Artemis, gènes de réparation de l'ADN</li> </ul>
<b>Réaction du centre germinatif</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération accrue</li> <li>- Hypermutations somatiques</li> <li>- Commutation isotypiques</li> <li>- Expression Bcl-6 et répression du p53</li> </ul>
<b>Prolifération lymphoïde au cours de l'inflammation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation du risque génotoxique associé au stress oxydatif</li> </ul>
<b>Infection chronique, auto-immunité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prolifération dépendante de l'antigène chronique et transformation indirecte.</li> </ul>

**Tableau 2.2 Situations favorisant la survenue de lymphome et mécanismes de lymphomagenèse (Chatenoud et Bach, 2008).**

<b>Déficits immunitaires</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anomalie de la réparation de l'ADN (ataxie-télangiectasie), déficit immunitaire combinée sévère par mutation hypomorphe d'Artemis.</li> <li>- Susceptibilité aux agents infectieux transformants (Pubtilo et EBV)</li> <li>- auto-immunité/immunopathologie(déficit immunitaire commun variable.</li> <li>- Prolifération chronique (infection/inflammation)</li> </ul>
<b>Photologie de la réparation de L'ADN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ataxie-télangiectasie.</li> </ul>
<b>VIH</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hyperplasie lymphoïde chronique.</li> <li>- Infections chroniques</li> <li>- Déficit immunitaire.</li> </ul>
<b>Défaut d'Apoptose</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome lymphoprolifératif avec autoimmunité (ALPS par mutation de Fas/FasL).</li> </ul>
<b>Pathologies auto-immunes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Syndrome de Sjögren</li> <li>- Polyarthrite rhumatoïde</li> <li>- Lupus</li> </ul>
<b>Infections par des virus oncogéniques (EBV, KSHV, HTLV1)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Immortalisation et transformation des lymphocytes infectés par l'expression d'oncogènes viraux.</li> </ul>
<b>Infections chroniques liées à des pathogènes non directement transformants</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gastrite à Hélicobacter pylori</li> <li>- Hépatite C chronique avec cryoglobulinémie.</li> </ul>

## 2.2 Classification des LNHS

### 2.2.1 Base des classifications.

Le principe de base, support des classifications, repose sur l'histogénèse et la ressemblance morphologique des cellules lymphomateuses (l'équivalent malin des cellules lymphocytaires) avec les cellules lymphocytaires.

L'essor des techniques immunohistochimiques, le développement des anticorps monoclonaux et les avancées de la biologie moléculaire, ont abouti à de nombreux remaniements dans la conception histogénétique et la classification des lymphomes malins (Hardivilliers, 2007).

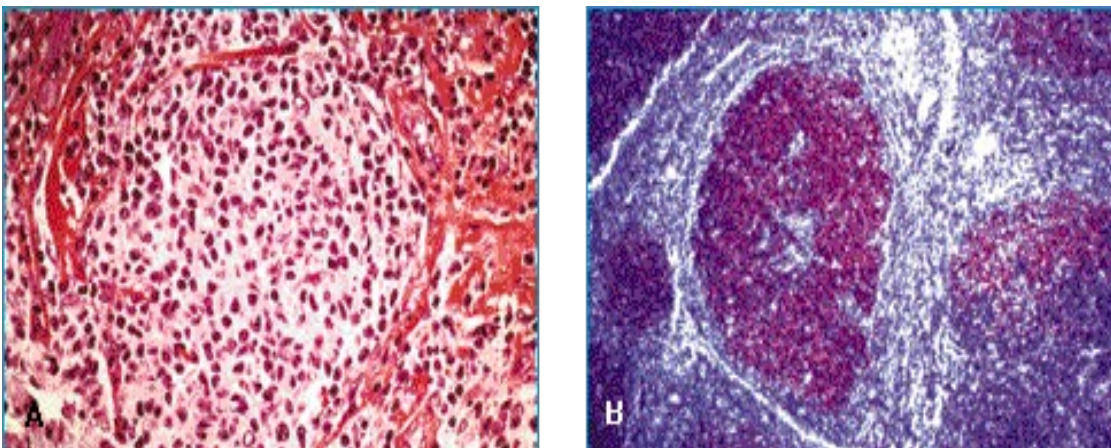
Basées sur des données histo-cytologiques et plus récemment sur des données phénotypiques, génétiques et cliniques, ces classifications ont un intérêt pronostique et thérapeutique.

#### 2.2.1.1 Histogénèse.

A la suite d'un blocage, chacune des cellules jalonnant la transformation des lymphocytes B et T peut donner naissance à un lymphome malin. Dans la majorité des cas, les proliférations lymphomateuses conservent les attributs immunologiques (marqueurs de différenciation) et morphologiques des cellules dont elles dérivent. C'est sur cet ensemble de faits que reposent l'histogénèse et les classifications actuelles (Hardivilliers, 2007).

#### 2.2.1.2 Morphologie.

Elles reposent sur deux critères fondamentaux : l'architecture de prolifération et les caractères cytologiques des cellules néoplasiques. Il existe deux types architecturaux : le type folliculaire (figure 2.1) et le type diffus.



**Figure 2.1 Lymphome folliculaire (Gaulard, 2000).**

(A) follicule tumoral constitué d'une prédominance de centrocytes ;  
(B) les cellules des follicules tumoraux expriment fortement bcl-2.

Dans le type folliculaire, la prolifération tumorale s'organise en nodules séparés par un tissu interfolliculaire réactionnel (riche en cellules réactionnelles) alors que dans le type diffus, la prolifération tumorale forme une nappe cellulaire mêlée aux cellules réactionnelles.

Ces deux types architecturaux peuvent cohabiter dans le même ganglion ou être présent au



même moment chez un même patient dans deux ganglions différents. La reconnaissance du type architectural est en général facile et c'est le critère le plus reproductible d'un pathologiste à l'autre. Il est parfois difficile à identifier et la coloration de la réticuline peut être utile pour reconnaître la nodularité de certaines proliférations qui apparaissent diffuses à la première observation (Hardivilliers, 2007).

#### 2.2.1.3 Immunophénotype.

Il est identifié par des méthodes d'immunohistochimie qui permettent de mieux caractériser une population lymphoïde et de différencier les lymphomes des autres proliférations néoplasiques ganglionnaires (Harris, 2001).

Ces techniques d'immunohistochimie se réalisent sur coupes tissulaires congelées ou sur coupe de tissus inclus en paraffine, cette dernière permettant une meilleure description morphologique des populations cellulaires. Les antigènes des cellules B et T peuvent être mis en évidence grâce à des anticorps spécifiques conjugués soit à une substance fluorescente soit à une enzyme ; les méthodes immuno-enzymatiques indirectes sont les techniques les plus utilisées dans le diagnostic des LNHS.

Un grand nombre d'anticorps monoclonaux produits reconnaissent les antigènes humains de différenciation leucocytaires regroupés en « cluster ». Certains de ces anticorps monoclonaux sont dirigés contre des épitopes préservés après fixation, permettant une étude sur tissus inclus en paraffine ; cette technique permet une bonne description morphologique, de réaliser des études rétrospectives et de déterminer le phénotype des lymphomes dans les cas où il n'y a pas de tissus congelés (Hardivilliers, 2007).

Les études immunohistochimique permettent donc la caractérisation in situ des lymphocytes B et T normaux et néoplasiques ainsi que des cellules accessoires comme les macrophages et les cellules NK. Elles permettent ainsi le diagnostic des LNHS et de déterminer leur lignée d'origine (Hardivilliers, 2007).

#### 2.2.1.4 Biologie moléculaire

L'étude des caractères génétiques d'un lymphome se fait préférentiellement sur les tissus congelés où l'ARN et l'ADN ne sont pas dégradés contrairement aux tissus fixés par le formol ou le Bouin. Les techniques permettant la mise en évidence de l'ADN ou de l'ARN sur coupes tissulaires sont nombreuses ; pour l'ADN, il y a la méthode de Southern-Blot, la PCR (Polymerase Chain Reaction) et pour l'ARN, il y a la RT-PCR, la Northern-Blot ou la Dot-Blot et Sot-Blot. Il existe également des techniques in situ comme l'hybridation in situ et la PCR in situ (Delabesse et Macintyre, 1997 ; Hardivilliers, 2007). La biologie moléculaire permet :

- d'étudier la clonalité d'une population lymphoïde grâce aux techniques de Southern- Blot et de

PCR afin de détecter les immunoglobulines ou TCR, même si cette population ne représente que 3 ou 5% de la population cellulaire totale,

- la recherche de translocations spécifiques de certaines proliférations lymphoïdes par Southern-Blot ou par PCR mais également la recherche de mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseurs de tumeur par PCR,

- la mise en évidence de certaines bactéries dont la culture est difficile (certaines mycobactéries au cours du SIDA par exemple),

- la mise en évidence de génomes viraux au sein des cellules tumorales comme le génome du virus d'Epstein-Barr.

### 2.2.1.5 Cytogénétique

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été décrites comme la translocation t(11 ; 14) dans les lymphomes du manteau, la translocation t(2 ;5)(p23 ; q35) dans les lymphomes anaplasiques, la translocation t(8 ;14)(q24 ; q32) et ses variantes dans le lymphome de Burkitt (oncogène c-myc) ou la translocation (14 ;18)(q32 ; q21) dans les lymphomes centrofolliculaires (oncogène bcl2) [Delabesse et Macintyre, 1997].

### 2.2.2 Description des principales entités anatomocliniques selon la classification OMS

Le [tableau 2.3](#) reproduit la liste des entités selon la classification OMS et le tableau 2.4 montre les différents stades du LNH selon la classification anatomo-clinique de Ann-Arbor.

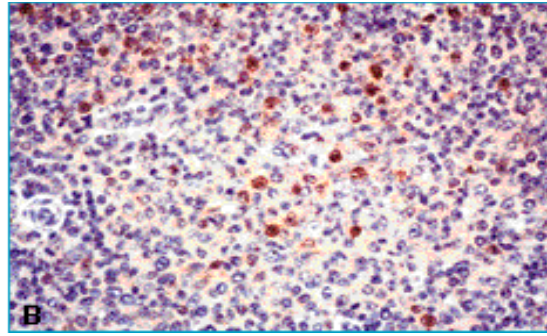
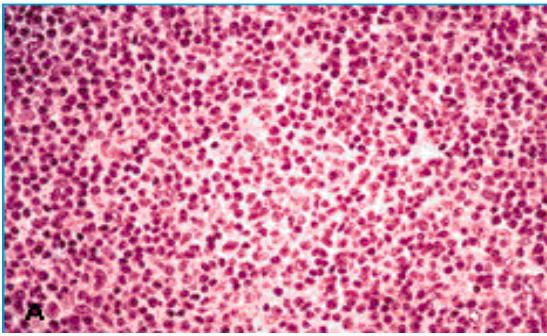
La figure 2.2 montrent quelques types de LNHs.

**Tableau 2.3 Liste des entités de LNHs T et B selon la classification OMS (Gaulard, 2000).**

Lymphomes B	Lymphomes T et NK
<b>Cellules B précurseurs</b>	<b>Cellules T précurseurs</b>
• Lymphomes/leucémies B lymphoblastiques	Lymphome/leucémie T lymphoblastiques T
<b>Proliférations B matures (périphériques)</b>	<b>Proliférations T matures (périphériques)</b>
• Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B/lymphome lymphocytiques	Leucémie prolymphocytaire T
• Leucémie prolymphocytaire B	Leucémie lymphocytaire T à grains
• Lymphome lymphoplasmocytaire	Leucémie agressive NK
• Lymphome splénique de la zone marginale (± cell. villeuses)	Leucémie lymphome T de l'adulte (HTLV1*)
• Leucémie à tricholeucocytes	Syndrome de Sézary/mycosis fongoïde
• Myélome/plasmocytome	Lymphome T angio-immunoblastique
• Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale de type MALT	Lymphome T périphérique, sans autre précision
• Lymphome de la zone marginale ganglionnaire (± monocytoïde)	Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/null), de type systémique
• Lymphome folliculaire	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
• Lymphome à cellules du manteau	Lymphome T type entéropathie
• Lymphome diffus à grandes cellules B	Lymphome T γδ hépatosplénique
Lymphome à grandes cellules B médastinal	Lymphome T sous-cutané type panniculite
Lymphome des séreuses	Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/null), cutané primitif
• Lymphome de Burkitt/leucémie de Burkitt	

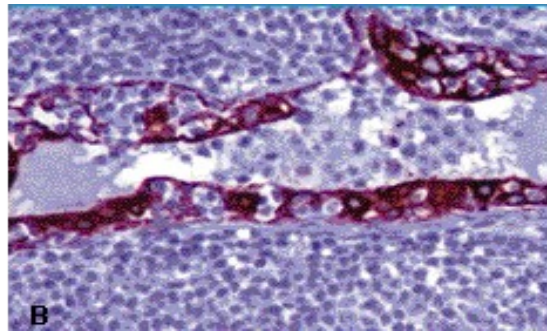
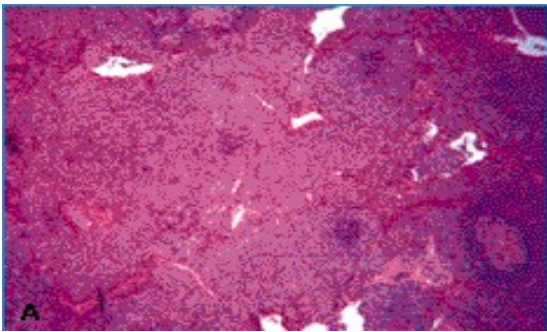
**Tableau 2.4 Classification anatomo-clinique de Ann-Arbor (Najman et al., 1994).**

<b>Stade I</b>	Un groupe ganglionnaire atteint
<b>Stade II</b>	2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
<b>Stade III</b>	Atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique : -II1 : Splénique- latéro-aortique, -III2 : Splénique- latéro-aortique et iliaque externe
<b>Stade IV</b>	Atteinte viscérale, quelque soit le nombre de groupe ganglionnaires envahis.
<b>E</b>	Extension viscérale de continuité pouvant être inclus dans un champ d'irradiation
<b>A</b>	Absence de signe clinique d'évolutivité
<b>B</b>	Présence de signe clinique d'évolutivité



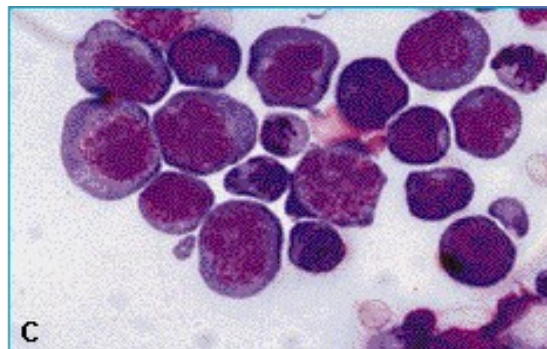
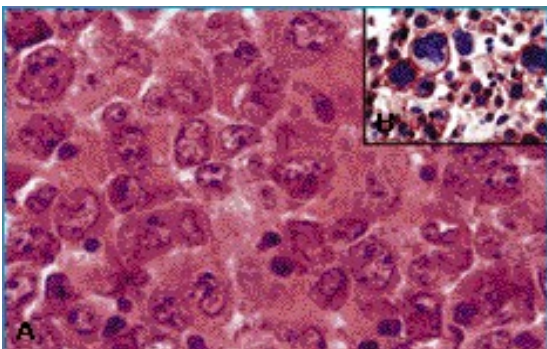
#### Lymphome du manteau :

(A) les cellules tumorales, très monomorphes, au noyau discrètement irrégulier ;  
(B) certaines présentent une expression nucléaire de la cycline D1 (bcl-1), conséquence de la translocation t(11;14).



#### Lymphome du MALT pulmonaire

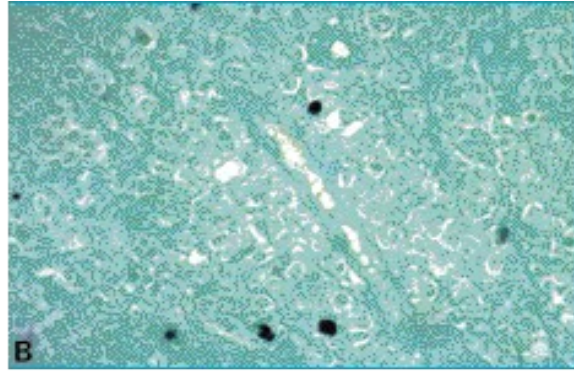
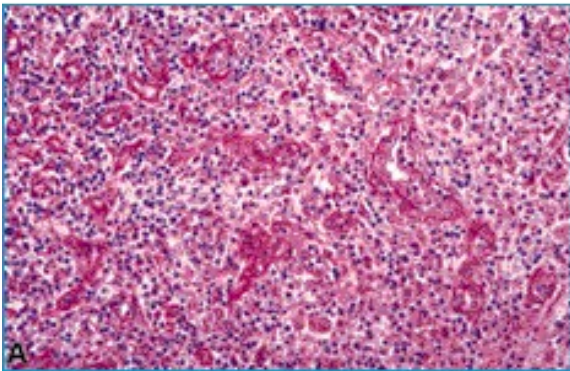
(A) faible grossissement montrant la topographie périfolliculaire/marginale de la population tumorale ;  
(B) au fort grossissement, présence de lésions lymphoépithéliales, soulignées par l'anticorps anticytokeratine.



(A) Lymphome diffus à grandes cellules B ; (B) avec expression intense membranaire de CD20 ;  
(C) lymphome des séreuses (ponction d'ascite chez un patient VIH+) : aspect cytologique d'un lymphome à grandes cellules associé au virus HHV8.

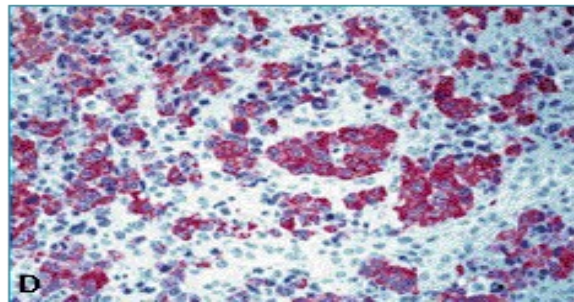
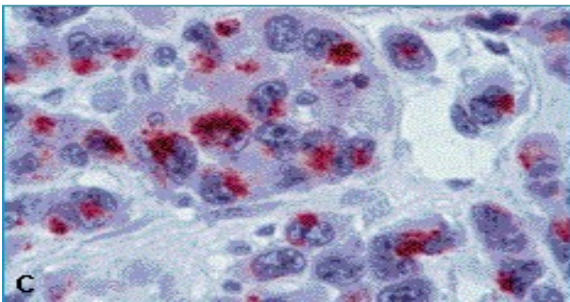
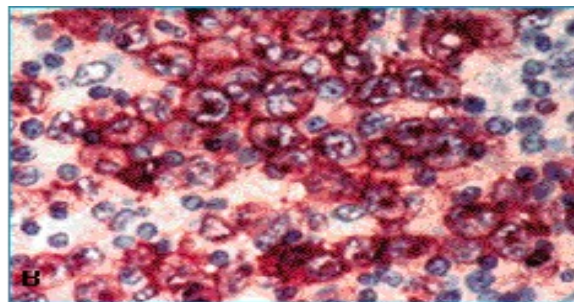
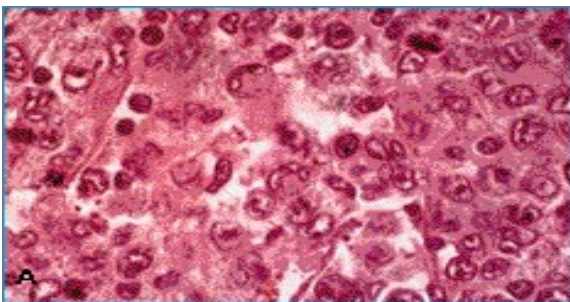
#### Figure 2.2 : quelques types de Lymphome non hodgkinien (Gaulard, 2000).

Suite de figure 2.2



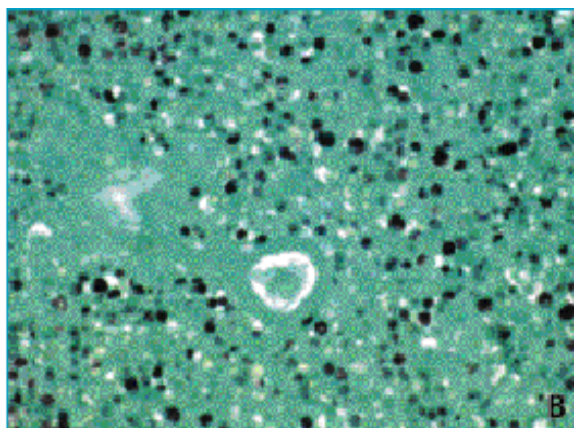
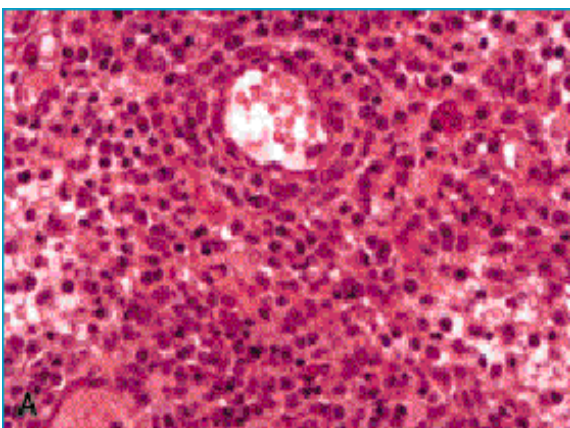
**Lymphome T type lymphadénopathie angio-immunoblastique**

(A) prolifération polymorphe avec cellules claires atypiques associée à une hyperplasie des veinules postcapillaires ; (B) démonstration, par hybridation in situ avec les sondes EBERS, de cellules positives dispersées correspondant à des immunoblastes B.



**Lymphome T anaplasique à grandes cellules (A, B, C, D)**

(A) population tumorale de très grande taille ;(B) exprimant fortement l'antigène CD30, (C) la protéine cytotoxique TIA1/granzyme B, (D) la protéine ALK, traduisant la présence d'une translocation t(2;5).



**Lymphome NK nasal**

(A) population tumorale pléomorphe angiocentrique, (B) dont les cellules tumorales renferment le génome du virus Epstein-Barr (par hybridation in situ avec les sondes EBERS).

La reconnaissance des entités anatomocliniques intégrant aspect morphologique, profil immunologique, anomalies moléculaires et comportement clinique, est essentiel à la prise en charge thérapeutique. Elle ouvre des perspectives quant à la possibilité de générer des traitements adaptés, sinon spécifiques de chaque entité. Les lymphomes gastriques de type MALT associés à *Helicobacter pylori* en sont un exemple. La mise en évidence d'anomalies génétiques spécifiques pouvant être détectées par les techniques sensibles de PCR a son application dans le diagnostic de la maladie résiduelle et donc le suivi des patients. En outre, la reconnaissance, au sein de ces entités, de marqueurs histopathologiques et biologiques d'intérêt pronostique, fournit des perspectives supplémentaires pour un traitement adapté (Gaulard, 2000).

## **2.3 Epidémiologie**

### **2.3.1 Influence de l'âge.**

L'âge médian est de 63 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme. Les lymphomes agressifs sont la forme la plus fréquente au-delà de 15 ans et plus de la moitié des lymphomes chez les patients de plus de 65 ans sont des lymphomes diffus à grandes cellules (Bosly et Coiffier, 1997). Les LNHS sont assez rares chez les enfants sauf en cas d'immunodéficience congénitale, 1% des cas diagnostiqués en 2001 été chez des enfants de moins de 15 ans (Grulich et Vajdic, 2005).

### **2.3.2 Influence du sexe.**

Les LNHS sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme dans les pays développés. Une prédominance particulièrement importante des hommes est notée chez les patients de plus de 20 ans aux Etats-Unis et en Europe. En Australie, en 2001, l'incidence fut de 16,1 pour 100 000 hommes et de 11,3 pour 100 000 femmes. Le taux de mortalité fut particulièrement haut avec 6,3 décès pour 100 000 hommes et 4,4 décès pour 100 000 femmes (Grulich et Vajdic, 2005).

### **2.3.3 Influence de la race :**

Les LNHS sont plus fréquents chez les personnes blanches que chez les personnes noires (Muller et al., 2005 ; Hardivilliers, 2007). Entre 1978 et 1995, l'incidence (pour 100 000 personnes par an) fut de 17,1 pour les hommes blancs et de 11,5 pour les femmes blanches alors qu'elle fut de 12,6 pour les hommes noirs et de 7,4 pour les femmes noires.

Au final, l'incidence totale est 40 à 70% plus forte chez les Blancs que chez les Noirs. Seuls les lymphomes T périphériques sont plus fréquents chez les Noirs que chez les Blancs (Muller et al., 2005).

## **2.4 Etiologie des LNHS**

L'étiologie des LNHS est très complexe puisque dépendant de plusieurs facteurs pouvant interagir entre eux. De plus, elle n'est que partiellement connue et comprise.

## 2.4.1 Conditions de vie

### 2.4.1.1 Régime alimentaire

Il a été démontré que les populations ayant un niveau de vie élevé ont un risque plus important un LNH, ceci est en relation avec une forte consommation de graisses et de calories. Une étude menée dans 15 pays développés a démontré une relation significative entre le taux de mortalité par lymphomes et la consommation de protéines animales, risque d'autant plus élevé qu'il s'agit de protéines d'origine bovine (Hardivilliers, 2007).

Une étude menée dans le nord-est de l'Italie montre que le risque d'avoir un LNH est augmenter lors d'une forte consommation de foie, de lait, de beurre et d'huiles (surtout les huiles polyinsaturées) et légèrement augmenter lors d'une consommation de produits salés (salami, saucisses) et de margarine mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude italienne. Pour les pâtes et le pain (en particulier le pain complet), la première étude italienne rapporte une diminution du risque de lymphome non hodgkinien lors d'une forte consommation de ces aliments alors que la seconde rapporte une augmentation du risque de LNHS lors d'une forte consommation de pâtes et de riz (Talamini et al., 2006).

De plus, une étude menée en Suède et au Danemark démontre que le risque de LNHS est augmenté lors de la consommation de produits laitiers et plus particulièrement pour le lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphocytaire chronique. De même, il y a une association significative et indépendante entre la consommation de viandes frites, en particulier de viandes rouges, et les lymphomes en général et plus particulièrement avec le lymphome diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires. Le café, quant à lui, est significativement associé au lymphome diffus à grandes cellules B contrairement au thé qui n'est associé à aucun type de lymphome (Chang et al., 2005).

Enfin, pour les fruits et légumes, toutes les études rapportent une diminution du risque de LNHS lors d'une forte consommation de ces aliments, en particulier pour les carottes et les légumes verts. Cependant, pour certaines études, le sexe du patient n'a pas d'influence sur cette diminution alors que dans une étude, les résultats sont assez surprenant : on observe une diminution du risque de LNHS, en particulier pour le lymphome diffus à grandes cellules B, lors de consommation de fruits et de légumes chez les femmes mais pas chez les hommes ; en revanche, les hommes présentent une diminution du risque de LNHS lors de consommation de jus de citron, ce qui ne se retrouve pas chez les femmes. Cette dernière étude est la seule présentant une association entre certains aliments et certains types de lymphomes et devra être confirmée par d'autres études ultérieures (Talamini et al., 2006 ; Chang et al., 2005).

Plusieurs hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action. Le régime alimentaire pourrait tout d'abord contenir des agents carcinogènes ou leurs précurseurs entraînant une altération de l'ADN et donc une altération de l'immunité. De plus, les graisses contenues dans le

régime alimentaire pourraient également avoir une influence sur la composition en phospholipides de la membrane des cellules et en particulier des cellules immunitaires, altérant alors la fonction immunitaire (Davis, 1992). Enfin, une autre étude suggère que certains aliments comme les pâtes et le riz stimulent la sécrétion d'insuline et d'IGF (insuline-like growth factor), cette dernière ayant une activité mitogène *in vitro* sur certaines cellules humaines issues de lymphome de Burkitt ainsi qu'une activité de stimulation de prolifération de cellules issues de leucémie lymphocytaire aiguë B et T (Talamini et al., 2006).

#### **2.4.1.2 Données anthropomorphiques et activité physique**

Dans l'étude menée par (Cerhan et al., 2005), la taille semble être faiblement mais significativement liée au risque de LNHS et plus particulièrement avec le lymphome folliculaire. Pour ce qui est du poids et de l'indice corporel (exprimé en kg/m<sup>2</sup>), ils ne sont pas associés aux LNHS en général, mais seulement au lymphome diffus ce qui va à l'encontre d'une étude suédoise où l'obésité apparaît comme un facteur de risque pour l'ensemble des LNHS. Dans d'autres études enfin, il n'y a pas d'association entre l'index de masse corporel et le risque de LNHS (Bosetti et al., 2005).

L'activité physique non professionnelle, quant à elle, est inversement liée au risque de LNHS contrairement à l'activité physique professionnelle qui n'est pas liée au risque de lymphome (Bosetti et al., 2005).

#### **2.4.1.3 Tabac et alcool**

De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une association entre alcool, tabac et LNHS alors que d'autres l'ont démentie. Dans une récente étude rétrospective menée en Grande-Bretagne, Willett et al. n'ont pas trouvé d'association entre les LNHS et le tabac (type de tabac, fréquence de consommation, date de début de consommation) ni avec l'alcool (type d'alcool, fréquence de consommation). Cependant, ils pensent que l'on ne peut complètement écarté cette association et qu'il faudrait mener de plus amples investigations pour les formes rares de lymphomes (Willett et al., 2004). De plus, après classification par types de lymphome, il apparaît que le risque de LNHS est significativement lié aux lymphomes folliculaires, en particulier pour les fumeurs réguliers mais également avec les lymphomes B de haut grade et certains lymphomes T (Morton, 2005;Talamini, 2005).

Pour l'alcool, un certain nombre d'études rapportent un effet protecteur de l'alcool en particulier du vin mais ces études restent équivoques pour le type d'alcool consommé ainsi que pour la fréquence et la quantité. Plus récemment, une analyse de 9 études menées aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Suède, en Italie et en Allemagne, retrouve cet effet protecteur de l'alcool (Nieters, 2006).

## 2.4.2 Consommation de drogues et de médicaments

### 2.4.2.1 Les drogues

La consommation de drogue parentale influence de façon positive le risque de cancer chez l'enfant : la consommation de marijuana par l'un des parents augmente le risque de leucémie lymphoblastique sévère chez l'enfant, risque d'autant plus élevé que les deux parents sont consommateurs (Lightfoot, et Roman, 2004).

### 2.4.2. 2 Les médicaments

#### ➤ Les traitements immunosuppresseurs:

Ces traitements (anticorps anti-lymphocytes, azathioprine, cyclophosphamide), administrés suite à des transplantations d'organe ou lors d'affection auto-immune, entraînent une augmentation du risque de lymphome.

La proportion de patients développant un lymphome est de 13% suite à une transplantation cardiaque et de 33% suite à une transplantation cœur-poumon. Le risque est multiplié par 20 à 60 lors d'une transplantation rénale et par 120 à 200 lors d'une transplantation cardiaque (Grulich et Vajdic, 2005 ; Muller et al., 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006), cette différence s'expliquant par l'utilisation de doses immunosuppressives plus fortes lors des transplantations cardiaques (Grulich et Vajdic, 2005).

Le risque semble le plus important dans l'année qui suit la transplantation puis semble se stabiliser pour les années suivantes. Deux hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action (Muller et al., 2005 ) :

- Le niveau d'immunosuppression est important et il y a une diminution de la surveillance immunitaire à l'encontre de virus oncogènes et des modifications de la cellule-hôte.
- Il y a une forte stimulation antigénique du système immunitaire suite à la greffe avec un risque de prolifération de cellules anormales.

Les lymphomes associés aux transplantations d'organes ressemblent fortement aux lymphomes associés au SIDA : environ 90% des cas sont des lymphomes B très agressifs avec 70% de lymphomes extranodaux et 20 à 50% des cas atteignent le cerveau. Les lymphomes B sont en majorité associés avec le virus d'Epstein-Barr alors que les lymphomes T y sont très rarement associés (Grulich et Vajdic, 2005, Gandhi et Khanna, 2005).

#### ➤ Autres médicaments:

L'aspirine, certains antalgiques, certains antibiotiques (pénicilline, ampicilline, tétracyclines) ou tranquillisants (Valium®) lorsque la durée d'administration dépasse 2 mois mais également des digitaliques et des corticoïdes (cortisone, prédnisone) (Hardivilliers, 2007).

Plus récemment, certaines n'ont trouvé aucune association entre ces médicaments et le risque de



LNHs alors que d'autres démontrent une association entre les deux lors d'une prise journalière. Cependant, dans de nombreux cas, il est difficile de déterminer si c'est le médicament ou la maladie qui a un rôle dans la lymphomagenèse (Ekstrom-Smedby, 2006).

De plus, les données concernant les facteurs de reproduction chez les femmes diffèrent d'une étude à l'autre. Dans deux études, les femmes ayant un traitement oestroprogestatif substitutif durant plus de 1 à 5 ans présentent une augmentation du risque de LNHs, en particulier pour le lymphome folliculaire nodal (Cerhan et al., 2002) alors que c'est un facteur de protection, tout comme les traitements lactosuppresseurs, face aux LNHs de moyen et de haut grade dans une autre étude (Nelson et al., 2001). Dans une dernière étude, ces traitements hormonaux ne sont pas associés au risque de LNHs chez la femme (Beiderbeck, 2003).

Enfin, de récentes études suggèrent une association inverse entre les grossesses, la parité (nombre de grossesses) et le risque de LNHs (Cerhan, 2002a). L'association inverse entre la grossesse, l'utilisation d'œstrogènes et le risque de LNHs est biologiquement possible puisque les traitements hormonaux permettent une diminution de la sécrétion d'interleukine 6 ; cette interleukine est une cytokine intervenant dans la différenciation et la croissance des cellules lymphoïdes et qui a un rôle important dans le développement des lymphomes de moyen et de haut grade (Zheng et al., 2004c).

### **2.4.3 Environnement**

#### **2.4.3.1 Les pesticides**

Entre 1942, date de découverte des phénoxy herbicides, et 1990, l'incidence des LNHs n'a cessé de croître (augmentation de près de 50%) ; en parallèle, l'utilisation de ces herbicides a été multipliée par quatre. Ces substances pourraient donc être en partie responsables de cette augmentation (Hardivilliers, 2007).

Les études sur les pesticides présentent de nombreuses divergences. Une partie des études réalisées prouvent qu'il existe une relation entre l'exposition aux phénoxy herbicides (auxquels appartient l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique), aux triazines, aux fongicides et les LNHs (Muller et al., 2005). Le risque est d'autant plus élevé si l'agriculteur traite ses pâtures plus de 21 jours par an, que la surface traitée est grande et qu'il ne porte pas de tenue de protection. En revanche, une étude plus récente démontre qu'il n'existe pas de relation entre le risque de LNHs et l'utilisation d'herbicides (en particulier de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) par des particuliers ; cela s'expliquerait par le fait que les doses utilisées et les fréquences d'application sont plus faibles que celles utilisées dans l'agriculture. De même, Pearce et Bethwaite ont mené des études similaires en Nouvelle Zélande et n'ont pas trouvé d'association entre l'exposition aux herbicides et les LNHs (Hardivilliers, 2007).

### 2.4.3.2 Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques

Une étude rétrospective étudia les effets de l'émission de dioxines par un incinérateur sur la population alentours. Entre 1980 et 1995, l'incidence des LNHS dans la population étudiée est de 14,9/100 000 alors qu'à l'époque cette incidence dans la population générale est deux fois moins élevée à 7,8/100 000.entre1985 et 1995, le risque de développer un LNHS est 1,3 fois plus élevé dans la population peu exposée, 1,0 fois plus élevé dans la population moyennement exposée et 2,3 fois plus élevé dans la population la plus exposée. Dans cette étude, la prise en compte des caractéristiques socio-économiques (éducation, classe sociale, travail, caractéristiques du logement) ne modifie pas les résultats (Floret et al., 2003).

Une autre étude a été menée sur les effets des émissions des incinérateurs sur la santé humaine. Les incinérateurs rejettent dans l'atmosphère différents composés chimiques comme des métaux lourds (cadmium,arsenic, chrome, cobalt, manganèse, par exemple) ainsi que d'autres substances chimiques comme du dioxyde de nitrogène, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures polyaromatiques, des arômes polycycliques et des dioxines.

Les études menées en France et en Grande-Bretagne rapportent une association significative entre la résidence à proximité d'un incinérateur et les LMNHS. Cependant, ces études sont réalisées sur des petites populations et il peut y avoir intervention d'autres paramètres comme le statut socio-économique, les habitudes alimentaires, la profession qui n'ont pas été pris en compte. Il est donc nécessaire de mener de nouvelles études prenant en compte tous ces paramètres avant de conclure définitivement sur la relation entre l'exposition aux émissions des incinérateurs et le risque de LNHS (Franchini et al., 2004).

### 2.4.3.3 Activité professionnelle

On observe un risque important de contraction de LNHS dans l'agriculture. Les agriculteurs sont exposés à de nombreux agents carcinogènes qui semblent être responsables de l'augmentation de l'incidence des LNHS dans ces professions sans connaître réellement leur mécanisme et leur part d'implication dans le phénomène (Hardivilliers, 2007):

- Les bactéries, champignons et virus animaux : il y a une forte exposition aux virus de la maladie de Marek, de la leucose aviaire, à des papillomavirus et au virus leucémogène bovin. Des études menées sur du personnel d'abattoir laissent penser qu'il existe une forte pression d'infection par des virus animaux.

- Les pesticides (2,4-D, organophosphorés) et autres produits chimiques comme les solvants, le fuel, les huiles : il y a un fort risque pour les personnes travaillant avec les chlorophénols ou les phénoxyacides contenant des impuretés de type dibenzodioxines et des dibenzofuranes ainsi qu'avec le dichlorophényltrichloroéthane, le carbofurane et le chloramben.

- Les poussières.

Il existe ensuite un risque pour les professions exposées aux solvants tels que les solvants dégraissants et nettoyeurs, les vernis, les peintures et les laques (Kato et al., 2005):

- Peintre, plasticiens,
- Agents forestiers, travail du bois et industrie papier,
- Nettoyage à sec,
- Travail des métaux,
- Coiffeurs, cosmétologues, soin des cheveux avec les teintures en particulier de couleur foncée,
- Industrie textile.

D'autres professions sont exposées à des particules fines telles que les poussières, fibres, sciures et dans lesquelles on observe une augmentation du risque de LNHS : mineurs, peintres, plasticien, charpentier, maçon, couvreur, plombier. Enfin, les professions exposées aux dérivés de l'industrie pétrochimique tels que le benzène, le styrène et ses polymères, le vinyle présentent une augmentation du risque de LNHS (Hardivilliers, 2007).

#### **2.4.3.4 Exposition aux radiations**

##### **a. Radiations ionisantes**

Le risque de LNHS après exposition à des radiations ionisantes (radiodiagnostic, radiothérapie ou explosions atomiques) ne semble pas augmenté. Cependant, il semble augmenté lorsque les radiations thérapeutiques sont associées à une chimiothérapie comme c'est le cas lors du traitement de la maladie de Hodgkin mais cela pourrait être également dû à une altération de l'immunité due à la maladie (Hardivilliers, 2007).

Pour ce qui est de l'exposition à des radiations ionisantes pendant la grossesse, les risques concernent les enfants : lors de fortes radiations ionisantes, le risque de développement de lymphomes ou de cancers juvéniles est augmenté alors qu'il est encore controversé lors de faibles radiations ionisantes (Lightfoot et Roman, 2004). Pour les personnes vivant à proximité d'une centrale nucléaire ou y travaillant, il n'existe pas de données prouvant que le risque de LNHS est augmenté (Hardivilliers, 2007).

##### **b. Radiations ultraviolettes: UV**

Il existe une véritable relation entre le LNHS et le mélanome malin, ce dernier étant dû à une trop forte exposition au soleil. D'autres études présentent quant à elles l'exposition aux UV comme un facteur de protection face aux LNHS puisqu'aux Etats-Unis, le risque de LNHS augmente lorsque l'index UV par an diminue et augmente avec la latitude (c'est-à-dire que plus l'altitude est élevée, plus le risque de LNHS est important) sans qu'il y ait de relation significative entre les deux. De plus, la couleur des cheveux ou le type de peau, marqueurs de sensibilité face au soleil, ne sont

pas associés significativement avec le risque de LNHs contrairement à la couleur des yeux clairs (Ekstrom-Smedby et al., 2005 ; Hu et al, 2004). Cependant, aux Etats-Unis, l'incidence des LNHs est plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs et est plus élevée chez les Hispaniques que chez les Noirs. Cette différence peut s'expliquer par la différence de couleur de peau (avec intervention de la mélanine) ou par la différence de statut socioéconomique entre ces différentes populations (Hu et al, 2004).

Pour ce qui est du temps d'exposition au soleil, il semble que le risque soit inversement lié à la durée, c'est-à-dire que plus la durée est importante, plus le risque diminue. Un mécanisme biologique simple pourrait expliquer ce phénomène: les UV B activent la vitamine B qui, lorsqu'elle est déficiente, peut avoir un rôle dans le développement de cancers de la prostate, du colon, des ovaires ou du sein. Lors d'une longue exposition au soleil, la quantité de vitamine B active est importante et a un rôle anti-prolifératif sur les cellules du système hématopoïétique, en particulier sur d'éventuelles cellules lymphomateuses. Le risque diminue également lorsqu'il y a une forte fréquence de coups de soleil : diminution de 40% du risque par rapport au groupe sans coups de soleil (Hughes et al., 2004).

#### **2.4.4 Associations Pathologiques**

##### **2.4.4.1 Les maladies à médiation immune**

On observe en association avec l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjogren (triade de kératoconjonctivite sèche, xérostomie et d'arthrite rhumatoïde ou lupus érythémateux systémique), la dermatomyosite ou la thyroïdite, le lymphome apparaissant plusieurs années après la maladie auto-immune (en moyenne 10 ans) (Cuttner et al 2005 ; Keller ,1992).

Une étude récente rapporte que 13% des patients présentant un lymphome sont atteints d'une maladie auto-immune, les plus fréquentes étant l'arthrite rhumatoïde et l'hypothyroïdie auto-immune. De plus, au sein de ces patients, il existe une prédominance des femmes (69% de femmes parmi les patients ayant un LNHs associé à une maladie auto-immune). Cependant, la maladie auto-immune ne semble pas la seule responsable puisque les patients ayant une arthrite rhumatoïde traitée par un traitement immuno-suppresseur ont 9,7 fois plus de LNHs que les patients ne recevant pas de traitement (Cuttner et al 2005).

Parallèlement à ces maladies, d'autres maladies à médiation immune ne sont pas associées au risque de LNHs (Colite ulcéraire, maladie de Crohn) et d'autres sont associées à une diminution de ce risque comme l'artérite à grandes cellules (Grulich et Vajdic, 2005).

Une première hypothèse suggère que l'altération du système immunitaire engendrée par la maladie offre un terrain propice au développement du cancer. D'un autre côté, la forte fréquence de maladie à médiation immune chez les personnes atteintes de cancer n'est peut-être pas une relation de cause à effet mais peut être simplement due au fait que ces personnes sont en

général âgées et ont donc tendance à être plus sensibles aux désordres immunitaires (Keller, 1992).

#### **2.4.4.2 Lymphomes et allergies**

Certaines n'ont trouvé aucune association significative entre atopie ou allergie et LNHS, d'autres ont trouvé une réduction non significative du risque pour l'asthme et le rhume des foins et pour l'eczéma, tous les cas de figure sont possibles. Pour les allergies à des substances spécifiques (aliments, plantes, animaux), une réduction non significative a été rapportée. Plus récemment, une étude rapporte une diminution significative du risque de LNHS lors d'atopies, de rhume des foins et d'allergies alimentaires (l'asthme et l'eczéma n'ayant aucune association) (Grulich et Vajdic, 2005).

#### **2.4.4.3 Immunosuppression congénitale et lymphomes**

Ces syndromes d'immunodéficience primaire comprennent le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie télangiectasie et les syndromes sévères. Environ 25% des patients atteints de cette immunodéficience congénitale développent un cancer et parmi eux 50% sont atteints d'un lymphome (Muller et al., 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006 ; Gandhi et Khanna, 2005). Pour le syndrome de Wiskott-Aldrich, le risque de LNHS atteint 100% pour les malades ayant plus de 30 ans (Grulich et Vajdic, 2005). Plusieurs hypothèses peuvent être avancées (Muller et al., 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006):

- une stimulation antigénique chronique suite à l'incapacité de ces patients à éliminer rapidement des affections respiratoires ou gastro-intestinale,
- un désordre profond avec une perte du contrôle des cellules T (cas du syndrome de Wiskott-Aldrich)
- un défaut d'apoptose (cas du syndrome lymphoprolifératif auto-immun),
- des anomalies de réparation de l'ADN (cas de l'ataxie télangiectasie),
- des interactions défectueuses entre les cellules B et les cellules T (cas du syndrome d'hyper IgM).
- la présence de co-facteurs comme le virus d'Epstein Barr.

Les lymphomes associés à cette immunodéficience congénitale sont proches des lymphomes associés au SIDA ou aux transplantations d'organes (lymphomes diffus à grandes cellules B du tube digestif et du système nerveux central, très agressifs), mise à part l'ataxie télangiectasie qui présente une plus forte proportion de lymphomes T (Grulich et Vajdic, 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006).

#### 2.4.4.4 Autres maladies.

##### a. Cancers.

Le diagnostic de cancer cutané est associé significativement avec une augmentation du risque de LNHS (Grulich et Vajdic, 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006), risque d'autant plus important pour les lymphomes T. Inversement, un risque important de mélanome malin, de carcinome épidermoïde et de carcinome des cellules basales a été noté lors d'un antécédent de LNHS (Ekstrom-Smedby, 2006). De plus, on a observé une proportion plus importante de leucémie sévère non lymphocytaire, de maladie de Hodgkin, de cancer du poumon, du rein ou de la vessie chez les malades atteints de LNHS (Grulich et Vajdic, 2005).

##### b. Maladie de Hodgkin

Un accroissement de l'incidence des LNHS est observé chez les patients traités pour une maladie de Hodgkin. Ces lymphomes apparaissent entre 1 et 15 ans après le début du traitement.

Différentes explication sont avancées : il y aurait tout d'abord une influence du type de traitement réalisé, le risque étant significativement augmenté lorsque les patients reçoivent une chimiothérapie associée à une radiothérapie. Il y aurait également une influence de l'âge du patient : pour certains auteurs, le risque est augmenté lorsque le patient a plus de 30 ans alors qu'il est augmenté avec un jeune âge pour d'autres. Enfin, le risque serait augmenté lorsque le patient est un homme et qu'il présente un stade III (envahissement des nœuds lymphatiques des deux côtés du diaphragme) au moment du diagnostic (Chassagne-Clement et al., 1999).

## 2.5 Métabolisme lipidique

### 2.5.1 Lipoprotéines du plasma humain

Raisonnier en 2004 a résumé les propriétés des lipoprotéines du plasma humain:

Lipo-protéine	Densité (nm)	% protéines	% lipides	Principaux lipides	Principales apolipoprotéine
Chylo-microns	<0,99	2	98	TG	B48, C-II, C-III, A-I, A-IV
VLDL	0,99-1,006	10	90	TG	B100, C-II, E
IDL	1,006-1,019	20	80	TG	B100, E
LDL	1,019-1,063	25	75	Chol	B100, Lp(a)
HDL2	1,063-1,125	50	50	PL	A-I, A-II
HDL3	1,125-1,21	50	50	PL	A-I, A-II

Dans un sérum normal à jeun les lipoprotéines se répartissent dans un gradient de concentration saline en trois principales zones de densité :

1. les VLDL (Very Low Density Lipoproteins) : moins de 15 % des lipoprotéines du plasma à jeun,
2. les LDL (Low Density Lipoproteins) : 55 % des lipoprotéines du plasma à jeun,
3. les HDL (High Density Lipoproteins) : 30 % des lipoprotéines du plasma à jeun.

• Les HDL sont subdivisées en trois zones d'inégale importance :

1- les HDL1 les plus légères représentent une fraction mineure contenant une entité lipoprotéinique appelée Lp(a)

2- les HDL2 plus denses ont une concentration variable. Cette fraction est habituellement beaucoup plus importante chez l'enfant et la femme que chez l'homme

3- les HDL3 représentent la fraction la plus dense et quantitativement la plus importante des HDL, de concentration à peu près identique dans les deux sexes.

• Une zone de faible amplitude appelée IDL (Intermediate Density Lipoproteins) représente une sous-fraction de densité intermédiaire entre celle des LDL et des VLDL quantitativement mineure à jeun.

• Les chylomicrons s'isolent à une densité inférieure à celle des VLDL. Ils existent chez le sujet normal pendant les périodes post-prandiales expliquant la lactescence du sérum. Les chylomicrons sont constitués à 90 % de triglycérides d'origine alimentaire.

• Les diamètres moyens (exprimés en nanomètres) des lipoprotéines, diminuent en relation inverse avec la densité. Mais dans chaque zone de densité, la taille des lipoprotéines est très hétérogène.

• Les lipoprotéines de faible densité contiennent peu de composants moléculaires de surface et beaucoup de lipides neutres :

- triglycérides dans les VLDL et IDL
- cholestérol et esters de cholestérol dans les LDL

• Les HDL possèdent très peu de lipides neutres, surtout esters de cholestérol, mais au contraire les composants de surface sont importants (phospholipides, cholestérol libre et apolipoprotéines). (Raisonier, 2004).

### **2.5.2 Apolipoprotéines du plasma humain**

Raisonier en 2004 a résumé les propriétés des Apolipoprotéines du plasma humain:

Apolipo-protéine	Mr	Nombre d'acides aminés	Chromo-some	Concentration plasmatique mg / l	pl de l' isoforme majeure
A-I	28000	243	11	1200	5.6
A-II	16500	2x77	1	400	4.9
A-IV	46000	393	11	160	5.5
B-100	560000	4536	2	900	
B-48	255000	2152	2	0	
C-I	6600	57	19	50	8.0
C-II	8800	79	19	50	4.8
C-III	8750	79	11	130	5.3
D	29000	169	3	70	5.3
E3	39000	299	19	50	5.9

Les apolipoprotéines sont des glycoprotéines de masse moléculaire très variable : de 550000 daltons pour l'apoB100 à 6500 pour l'apoC-I.

- Répartition des apolipoprotéines dans les lipoprotéines :

- Les apolipoprotéines A-I n'existent à jeun qu'au niveau des HDL où elles représentent

65 % des apolipoprotéines, leur taux sérique est de  $1,4 \pm 0,3$  g/L.

- Les apoB100 se répartissent exclusivement dans les lipoprotéines de basse densité : elles représentent 100 % des apolipoprotéines des LDL et une fraction mineure (30 %) dans les VLDL. Leur concentration dans le sérum est de  $1 \pm 0,3$  g/L correspondant principalement (90 %) à celles des apoB des LDL.

- Les apoC (C-I, C-II, C-III) et les apoE, se répartissent entre les VLDL, IDL et les HDL.

- Les chylomicrons sont constitués d'apoA-I, A-II, C, E d'origine hépatique et des apoB48 et apoA-IV d'origine exclusivement intestinale.

- Les apolipoprotéines, par leurs points isoélectriques variés, donnent aux lipoprotéines des mobilités différentes en électrophorèse :

- les HDL riches en apoA migrent parmi les  $\alpha$ -globulines, on les appelle  $\alpha$ -lipoprotéines,

- les LDL, au contraire, migrent parmi les  $\beta$ -globulines et sont appelées  $\beta$ -lipoprotéines,

- les VLDL migrent entre les  $\alpha$ -lipoprotéines et les  $\beta$ -lipoprotéines: on les désigne par  $\alpha_2$ - lipoprotéines ou pré- $\beta$ -lipoprotéines (Raisonier, 2004).

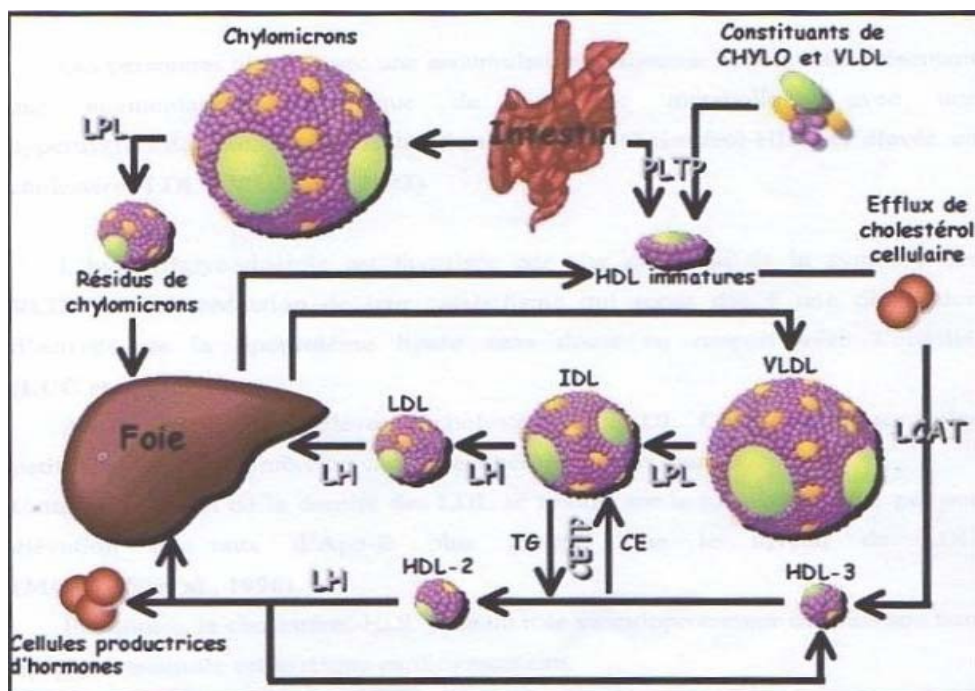
L'absorption, la synthèse et le transport des lipides vers des cibles cellulaires qui les stockent, les transforment ou les catabolisent sont effectués par un réseau complexe de voies métaboliques interconnectées. Dans l'intestin, les lipides alimentaire sont hydrolysés par des enzymes digestives, libérant ainsi du cholestérol libre, des acides gras, des mono et di-glycérides. Ces



molécules s'associent en micelles lipidiques qui sont absorbées par l'anthérocyte. Après l'absorption, le cholestérol est alors estérifié par l'ACAT et peut s'associer aux triglycérides reconstitués dans la cellule intestinale et à l'Apo B48, synthétisée par l'anthérocyte, pour former des chylomicrons natifs. Ceux-ci passent alors dans le plasma et (Hassan et Bard, 2002) subissent l'action de la lipoprotéine lipase (LPL) attaché à l'endothélium vasculaire (Luc et al., 1991), et favorise le détachement de composant de surface (phospholipides, cholestérol libre et petite apo A-I, A-II, A-IV), ce qui génère des particules HDL natives (Grimaldi, 2004). Les résidus de chylomicrons sont captés dans le foie via le R-LDL et la protéine apparentée au R-LDL (Martins et al., 2000 ; Yu et al., 2001).

En dehors des périodes postprandiales, le foie est le principal producteur de lipoprotéines. Il synthétise les VLDL, leur apolipoprotéine spécifique est l'ApoB-100 (Moussard, 2002). La dégradation plasmatiques des VLDL est identiques à celle des chylomicrons, dépendante des lipoprotéines lipases. Celles-ci sont activées par les apo C-II présentes à la surface des VLDL, et l'hydrolyse des triglycérides assure un apport régulier d'acide gras aux tissus adipeux et musculaires. Les rémanents des VLDL ainsi formés sont des édifices plus petites que les VLDL, appelés IDL ou B-VLDL hépatique. L'hydrolyse subséquente des IDL, par l'action conjointe de la lipoprotéine lipase et de la lipase hépatique, mène à la formation de lipoprotéines de taille encore plus réduite appelées lipoprotéines de faible densité ou LDL (Branchi, 2001; Raisonier, 2004). Au cours de ce métabolisme intravasculaire, les lipoprotéines VLDL et IDL échangent des lipides avec les HDL, chargées du retour du cholestérol des tissus périphériques vers le foie grâce à des protéines de transfert des lipides CETP et PLTP, ainsi que des apolipoprotéines, notamment les apo E et C-III. On comprend donc qu'un bon métabolisme des lipoprotéines VLDL, IDL et LDL soit indispensable à une bonne maturation des HDL chargées du retour du cholestérol vers le foie. Ces lipoprotéines apportent le cholestérol aux tissus utilisateurs grâce à l'interaction de l'apolipoprotéines B qu'elles contiennent avec le récepteur spécifique des LDL situés sur les cellules périphériques. Tout au long de ce métabolisme, les lipoprotéines excédentaires peuvent retourner vers le foie grâce à l'interaction de leur Apo B avec ce même récepteur situé au niveau hépatique. Le foie, lorsqu'il capte les LDL, est capable d'excréter le cholestérol dans la bile (Hassan et Bard, 2002). Les HDL sont synthétisées dans l'intestin et dans le foie sous leur forme native, elles sont discoïdales. Leurs apolipoprotéines sont les apoA (apoA-I en particulier), apoC (apoC-II en particulier) et apoE. En outre, elles sont pourvues de façon constitutive de la LCAT (Moussard, 2006). L'origine métabolique des HDL sont diverses, mais elles peuvent également provenir du remodelage intravasculaire des chylomicrons et les VLDL par la LPL. (Raisonier, 2004). Les HDL naissants sont capables de prendre en charge le cholestérol cellulaire excédentaire pour permettre au retour vers le foie à des fins de catabolisme ou une redistribution après transfert vers les lipoprotéines contenant l'apoB. Ce mécanisme, nommé transport inverse du cholestérol. Après transfert, les esters de cholestérol formés par action de la LCAT activée par

l'apo A1 migrent vers l'intérieur de la lipoprotéine qui devient globulaire et évolue vers une densité de type HDL3. L'action de la CETP permet alors aux HDL de s'enrichir en TG et de céder du cholestérol estérifié par des échanges réalisés avec les lipoprotéines contenant de l'apoB. Ces échanges lipidiques impliquent des modifications de structure et de composition des HDL3 qui deviennent moins dense (HDL2). Dans des capillaires hépatiques, les phospholipides et les TG des HDL2 sont hydrolysés par la lipase hépatique (LH). En perdant des lipides, les HDL2 reviennent à la structure de type HDL3. La LPL joue un rôle important dans ce remodelage. Enfin, les HDL peuvent directement céder des esters de cholestérol aux hépatocytes pour assurer sa dégradation (Dalattre *et al.*, 2003).



**Figure 2.3 métabolisme des lipoprotéines (KARALIS, 2002).**

*HDL*: high-density lipoprotein. *LDL*: low-density lipoprotein, *VLDL*: very low density lipoprotein, *IDL*: intermédiaire density lipoprotein. *CE*: cholestérol estérifié, *TG*: triglycéride. *LH*: lipase hépatique. *CETP*: Cholesterol Ester Transfer Protein. *LCAT*: La lécithine cholestérol acyl transférase. *LPL*: La lipoprotéine lipase. *PLTP*: Phospholipid Transfer Protein.

En plus d'un rôle de structure (lipides amphiphiles des membranes) et de stockage (essentiellement triglycérides), les lipides sont plus en plus décrits comme des médiateurs endogènes doués l'activité biologiques spécifiques (Lagard, 2003) qui peuvent exercer une influence considérable sur la réponse immunitaire, ainsi que sur les réactions inflammatoires. La prolifération des lymphocytes, étapes primordiale de la réponse immunitaire cellulaire, dépend d'un approvisionnement suffisant en cholestérol, phospholipides, et acides gras essentiels (Yvon, 1996) pour la formation de la membrane. Ainsi, l'addition de VLDL et LDL permet de normaliser la prolifération des lymphocytes préalablement carencé en cholestérol (Esfahani *et al.*, 1993). Par ailleurs, il a été récemment montré qu'une modification du contenu cholestérol intracellulaire pouvait aboutir à l'expression de certains gènes, en libérant des fragments d'une protéine attachée à membrane du réticulum endoplasmique (Wang *et al.*, 1994). Cependant, il est connu depuis longtemps que les VLDL et LDL peuvent inhiber l'activation de lymphocytes en interférents avec

les signaux envoyés par des cellules accessoires comme les monocytes (Nakayasu *et al.*, 1986). L'influence des lipides est complexe, puisqu'elle résulte d'un équilibre subtil entre les acides gras saturés et acides gras polyinsaturés et parmi ces derniers, entre ceux de la série oméga-3 et ce de la série oméga-6. Elle est déterminante dans l'inflammation qui est une réponse immunitaire non spécifique. Elle s'exerce également dans l'immunité spécifique, c'est-à-dire au niveau des lymphocytes T et des lymphocytes B. Les membranes de ces cellules sont constituées de lipides dont dépendent non seulement leur fluidité, mais également la mobilité des récepteurs dont elles sont pourvues (Youinou, 1993).

En dehors de leur effet direct sur les cellules immunitaires, les acides gras essentiels peuvent aussi intervenir via la formation d'eicosanoïdes, dont la production est exacerbée dans de nombreux états pathologiques. Par exemple, une formation accrue de prostaglandines (PG) E2 paraît responsables de la dépression immunitaire observée dans des conditions d'inflammations chroniques, d'infection chroniques, de lésions tissulaires, dans des pathologies cancéreuse (Morrow *et al.*, 1994).

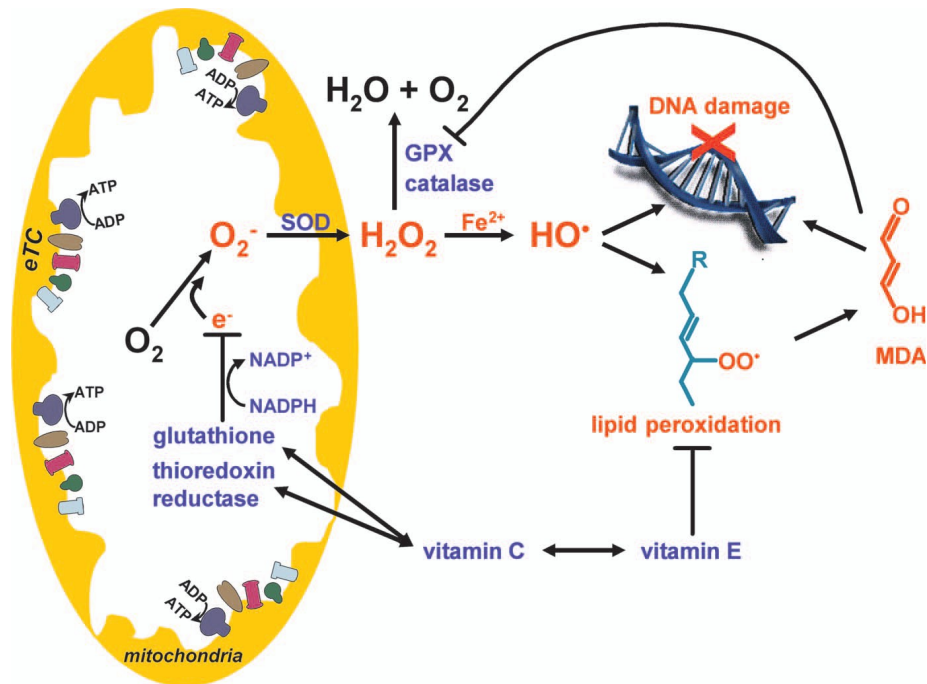
## **2.6 Stress oxydatif**

En conditions physiologiques, l'oxygène (O<sub>2</sub>) produit en permanence au niveau de la mitochondrie des espèces Oxygénés Activés (EOA) toxiques pour l'intégrité cellulaire. Ces EOA dont font partie les radicaux libres sont dotées de propriétés oxydantes qui les amènent à réagir dans l'environnement où elles sont produites avec toute une série de substrats biologiques (lipides, protéines, ADN, glucose).

### **2.6.1 Définition du stress oxydatif**

Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, induite soit par production de radicaux libres, soit par diminution de la capacité de défense antioxydant (Dfraise et Pincemail, 2008). Il se produit un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses antioxydants et la production d'EOA, qui peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydant d'origine inflammatoires, un déficit nutritionnels en antioxydant ou même une exposition environnementale à des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, herbicides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Magder, 2006).

Les espèces oxygénées réactives (EOA) sont responsables de nombreux dommages vis-à-vis des constituants cellulaires. Cette production d'espèces délétères est généralement équilibrée par leur consommation à vitesse égale par le système antioxydant endogène. La rupture de l'équilibre entre espèces pro- et antioxydant est désignée par le terme de Stress oxydant (Magder 2006).



**Figure 2.4 Métabolisme des radicaux libres (EOA) et les molécules endommagées (Christine et al., 2009).** (eTC) : chaîne de transport d'électron. Le texte en Rouge indique EOA ou les facteurs de génération des EOA; et le texte en Bleu indique les facteurs qui diminuent la production des EOA.

## 2.6.2 Les prooxydants

### 2.6.2.1 Définition des radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un ou plusieurs électrons célibataires (électron non apparié) sur leur couche externe, rendant cette espèce chimique beaucoup plus réactive que l'atome ou la molécule dont il est issu (Maritim, 2003).

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, on distingue les radicaux primaires et les radicaux libres dits radicaux secondaires, qui se forment par réaction de ces radicaux primaires sur des composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion super oxyde  $O_2^{\cdot-}$  et le radical hydroxyle  $OH^{\cdot}$  ou de l'Azote tel le monoxyde d'azote  $NO^{\cdot}$  (Yoshikawa, 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.

### 2.6.2.2 Mode d'action des radicaux libres

Les EOA sont des espèces indispensables à la vie, ils remplissent plusieurs fonctions physiologiques, les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes (moduler l'expression de gènes de structure codant pour les enzymes antioxydant (Holgrem, 2003), à la

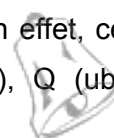
transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire (Owuor et Kong , 2003) contre les agents pathogènes ,à la destruction par apoptose des cellules tumorales ( Curtin et al., 2002), au cycle cellulaire ,à la différenciation cellulaire , à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule et à la régulation des gènes (Dalton et al., 2002). Si les EOA sont produites en quantités trop importante, elles auront des effets néfastes :

- En induisant un phénomène d'apoptose dans les cellules saines ou en activant divers gènes codant pour l'expression de cytokines proinflammatoires ou de protéines d'adhésion.
- Les EOA peuvent aussi provoquer des cassures et des mutation au sein de l'acide désoxyribonucléique (ADN) impliquées dans le mécanisme du cancer, inactiver des protéines et des enzymes, oxyder les sucres et induire des processus de peroxydation lipidique au sein des acides gras poly insaturés des lipoprotéines ou de la membrane cellulaire (Levine et Kidd, 1996).
- Les radicaux libres peuvent agir sur les acides aminés aromatiques au niveau desquels ils vont entraîner une ouverture du cycle aromatique. Ce mécanisme est invoque dans l'arthrose et la dégénérescence musculaire de la rétine.
- Leur action sur l'oxydation des lipoprotéines et à l'origine des LDL -oxydés du paradigme moderne de l'athérosclérose (Dfraise et Pincemail, 2008).
- Leur action sur l'oxydation des glucoses est également reconnue dans la genèse du diabète de type II (Bordenave et al. ,2008 ; Dfraise et Pincemail, 2008).
- Enfin ils ont une action sur la destruction de la membrane endothéliale des vaisseaux par l'oxydation lipidique (Ellis et Triggle, 2003 ; Dfraise et Pincemail, 2008).

### 2.6.3 Les antioxydants

L'organisme est doté d'un ensemble de système de défense très efficace contre la surproduction des radicaux libres .Le terme d'antioxydant désigne toute substances qui présente à faible concentration par à port à celle du substrat oxygène, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (Dfraise et Pincemail, 2008). La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on ce trouve dans le milieu intracellulaires ou extracellulaires (Bonfont-Rousselot et al ; 2003). Les cellules utilisent de nombreuses stratégies antioxydants :

- Le premier type d'antioxydants est appelé piègeur ou éboueur. En effet, certains composés antioxydants comme la vitamine C (ascorbate) et E (Tocophérol), Q (ubiquinone) ou les



caroténoïdes apportés par les aliments agissent en piégeant les RL et en captant l'électron célibataire et le transforment en molécules ou ions stables. La vitamine E est l'antioxydant le plus important dans les lipides (Vertuani, 2004), elle est considéré comme étant le principal inhibiteur de la peroxydation lipidique certains travaux ont démontré le rôle bénéfique de la vitamine E dans la prévention et la réduction de l'athérosclérose et les pathologies qui lui sont associées (Abdelouahed, 2002). Il existe de plus des composés endogènes synthétisés par les cellules et jouant le même rôle, le plus important est le glutathion réduit.

- L'autre stratégie utilisée est de nature enzymatique visant à détruire les superoxydes, ainsi les superoxydes dismutases sont capables d'éliminer l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, formant avec deux superoxydes une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène (Zelko, 2002).

Les principales enzymes capables de détruire le peroxyde d'hydrogène sont les catalases à cofacteur fer, présentes dans les hématies et les glutathion peroxydases à cofacteur sélénium (Ganther, 1999). Il existe de nombreuses autres enzymes antioxydants comme l'hème oxygénase, la glutathion transférase, les thiorédoxines réductases ou les thiorédoxines peroxydases. La plus part de ces enzymes vont utiliser un donneur d'équivalent réducteur NADPH qui constitue avec le glutathion les plaques tournantes de la défense antioxydant.

Dans les circonstances normales les radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défenses d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de 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 suites d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé stress oxydant (Favier, 2003). Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies (tel le cancer, le diabète, l'athérosclérose et l'obésité) comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution (Favier, 2003).

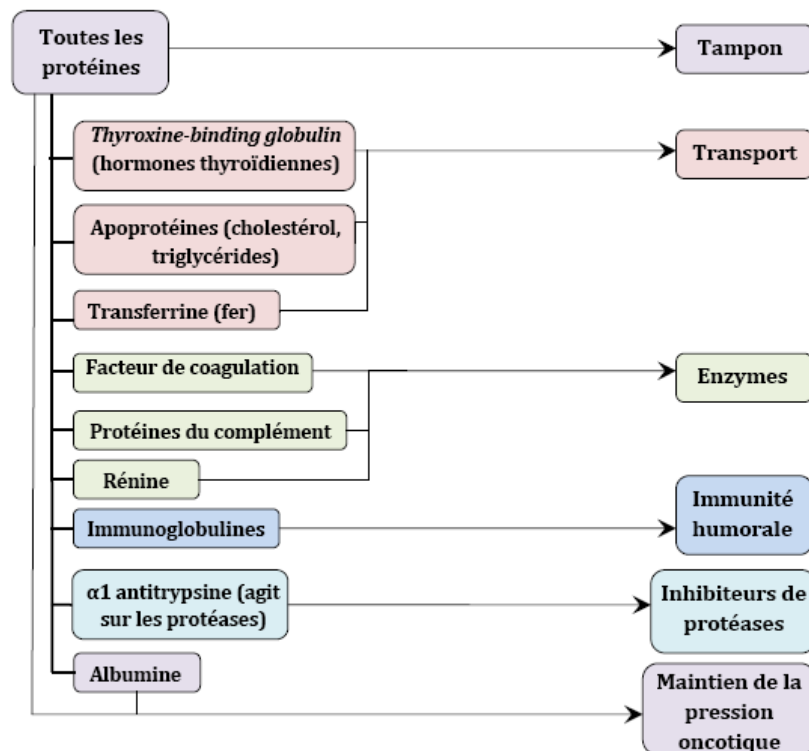
## **2.7 L'électrophorèse des protéines sériques**

Les protéines sont les constituants les plus abondants du sérum. Elles regroupent la sérumalbumine qui représente la protéine la plus abondante du sérum (55 à 60 %) et la sérumglobuline qui constitue un groupe hétérogène qui comporte un nombre considérable d'entités protéiques distinctes dont les pluparts sont des hétéroprotéines (le plus souvent des glycoprotéines). Leurs rôles biologiques sont très variés et leurs dosages dans le sérum revêt une grande importance en biologie clinique ou il contribue au diagnostic de nombreuses affections (Valdiguie, 2000). Alors que l'électrophorèse des protéines sériques est un examen biologique simple qui consiste à séparer les différentes fractions protéiques circulantes dans le sang. Elle permet une appréciation quantitative et qualitative de chacune de ces fractions à moindre coût.

Aujourd'hui la technique d'électrophorèse est largement indiquée comme premier examen clinique dans plusieurs situations pathologiques. Elle permet notamment de dépister une immunoglobulinopathie, un syndrome inflammatoire et de nombreuses autres affections. Ainsi l'électrophorèse du sérum constitue une méthode de choix pour le suivi de l'efficacité thérapeutique des patients atteints de gammopathies monoclonales.

Selon Wurman et Wunderly (1961), le foie est le principal lieu de formation et de conservation des différentes protéines du plasma ou du sérum, tel que la sérum-albumine qui est entièrement synthétisée par le foie, tandis que la synthèse des globulines qui nécessite certaines spécialisations serait effectuée par la synthèse réticuloendothéliale.

Les fonctions physiologiques principales, dont les protéines sériques et plasmatiques sont responsables, du moins pour certaines sont résumées sur la figure 2.5.



**Figure 2.5 Principales fonctions des protéines plasmatiques d'après Marshall et Bangert, 2005).**

Vue les rôles physiologiques importants dont les protéines sériques sont responsables dans l'organisme, des modifications de concentration de chacune d'entre-elle peuvent être survenues dans de nombreuses pathologies et leurs dosages ainsi peuvent nous fournir beaucoup d'informations qui sont souvent utiles pour les diagnostics.

La composition en protéines d'un sérum doit être étudiée d'abord par la détermination du taux des protéines totales, puis par l'examen de sa composition en protéines par électrophorèse. Seules les modifications en protéines les plus abondantes (albumine et immunoglobulines) ont un effet

significatif sur la concentration protéique totale. De façon très générale, les variations de concentration des protéines sériques ou plasmatiques totales sont de trois (3) ordres:

- Variation du niveau de synthèse,
- Variation du catabolisme,
- Variation du volume de distribution.

Les effets de ces variations sur la concentration des protéines totales vont se traduire, soit par une hypo protéinémie, soit par une hyper protéinémie.

- ✓ L'hypo protéinémie est souvent observée en cas d'un syndrome hépatique, d'un déficit de l'immunité humorale, d'une malnutrition, d'une malabsorption, d'une perte de sang importante, d'une fuite protéique ou d'une hyperhydratation,
- ✓ L'hyper protéinémie est souvent observée en cas d'une déshydratation importante (vomissement aiguë, diarrhées ou acidose diabétique), d'une Hypergammaglobulinémie (myélome multiple) ou d'une Para protéinémie (Marshall et Bangert, 2005).

Dans certains cas pathologiques le dosage des protéines sériques ne revêt aucune modification en concentration des protéines totales. Par contre, le profil électrophorétique montre bien qu'il y a une perturbation au niveau du pic de certaines fractions protéiques caractérisées par l'électrophorèse. Il s'agit donc de modifications au niveau des fractions des globulines à petites concentrations.

L'électrophorèse des protéines sériques n'est pas seulement utilisée en clinique comme un moyen de diagnostic, elle est aussi utilisée comme un moyen de suivi de l'efficacité thérapeutique d'un traitement donné contre une gammopathie monoclonale en suivant l'évolution du pic monoclonal de la zone des gammaglobulines.

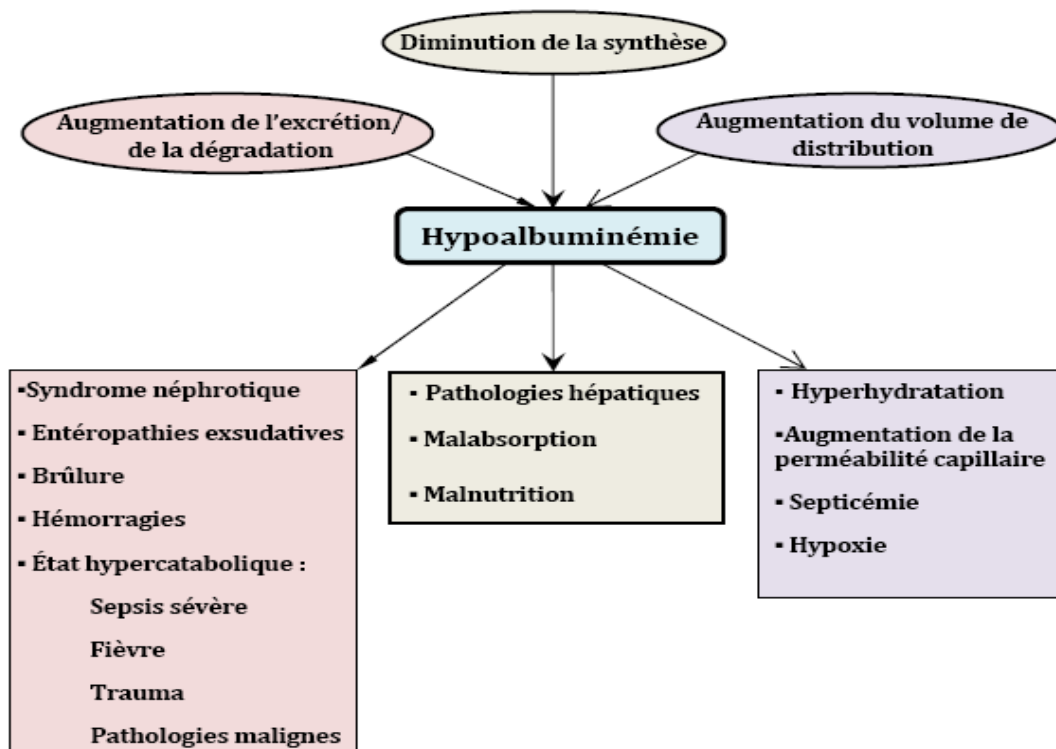
L'électrophorèse sur support d'acétate de cellulose sépare les protéines sériques en cinq (5) fractions protéiques qui sont dans l'ordre, de l'anode vers la cathode: L'albumine: c'est la protéine circulante la plus abondante environ 55 à 60 % de l'ensemble des protéines sériques. Elle est entièrement synthétisée dans le foie, son taux physiologique normal varie de 40 à 50 g/l soit 0,5 à 0,7 mmol/l (Valdiguie, 2000). Elle est le principal agent de la pression oncotique du plasma (elle participe de façon déterminante dans la distribution du liquide extracellulaire entre les compartiments intra et extracellulaire) [Marshall et Bangert, 2005].

Elle a aussi un rôle de transporteur très important, elle transporte de la bilirubine non conjuguée, d'acide gras, du calcium, des médicaments et d'hormones thyroïdiens (Valdiguie, 2000). Comme indiqué sur la figure 2.5, des perturbations en concentration de l'albumine circulant dans le sang



peuvent être observées dans de nombreuses pathologies. Ces perturbations sont souvent une diminution du taux d'albumine circulant dans le sang (hypo albuminémie). Prenant par exemple le cas d'un cas d'œdème ou l'accumulation du liquide interstitiel est un signe clinique caractéristique de la maladie, la diminution du taux de l'albumine circulant dans le sang va entraîner par conséquence une diminution de la pression oncotique plasmatique ce qui perturbe par la suite l'équilibre liquidien entre le plasma et l'espace interstitiel, de sorte qu'il y a une diminution du retour du liquide interstitiel vers le sang au niveau de l'extrémité veineuse des capillaires. Le dosage d'albumine peut nous donner un reflet général sur le fonctionnement hépatique: des concentrations abaissées en albumine sont caractéristiques des pathologies hépatiques chroniques.

Dans les cas où l'hyper albuminémie est survenue, une administration intraveineuse excessive d'albumine ou une déshydratation peut être responsable. Ainsi, une augmentation de la synthèse d'albumine est constatée dans quelques états pathologiques, mais jamais d'une hyper albuminémie. La bisalbuminémie est une situation rare, héréditaire, sans expression clinique connue à ce jour caractérisée par la synthèse d'une variante protéique à l'albumine qui présente une mobilité électrophorétique légèrement différentes de celle de l'albumine normale et qui se caractérise par un dédoublement du pic d'albumine à l'électrophorèse (Marshall et Bangert, 2005).



**Figure 2.6 Causes pathologiques possibles d'une hypo albuminémie d'après Marshall et Bangert, 2005).**

✓  $\alpha_1$  globulines : c'est un groupe hétérogène de glycoprotéines qui représente 4 % de l'ensemble des protéines sériques (Ibrahim, 2003), la plupart d'entre eux sont synthétisés au niveau du foie, le

taux physiologique normal de l'ensemble varie de 1 a 4 g/l (Daunizeu, 2003). Ce groupe hétérogène est principalement forme de l' $\alpha_1$  antitrypsine (20 %) et de l'orosomucoide ( $\alpha_1$  glycoprotéine acide).

Une diminution importante en  $\alpha_1$  globulines s'observe chez les sujets qui présentent un déficit génétique homozygote en  $\alpha_1$  antitrypsine (composant majeur des  $\alpha_1$  globulines). Une diminution modérée s'observe chez les sujets qui présentent un déficit génétique hétérozygotes, habituellement ce déficit en  $\alpha_1$  antitrypsine est associe a une atteinte pulmonaire chez l'adulte et hépatique chez l'enfant. Ainsi une diminution en  $\alpha_1$  globulines s'observe souvent en cas de dénutrition sévère, en cas des syndromes néphrotiques ou en cas d'insuffisance hépatocellulaire.

L'augmentation des  $\alpha_1$  globulines se rencontre essentiellement dans les syndromes inflammatoires, en association avec l'augmentation des  $\alpha_2$ -globulines (Szymanowicz *et al* ., 2006).

✓  $\alpha_2$  globulines: c'est un autre groupe hétérogène de glycoprotéines qui représente 7% de l'ensemble des protéines sériques (Ibrahim, 2003). Son taux physiologique normal varie de 6 a 10 g/l (Daunizeu, 2003). Il est principalement forme de l' $\alpha_2$  macroglobuline, de l'haptoglobine et de la ceruleoplasmine (Ibrahim, 2003). La diminution des  $\alpha_2$  globulines s'observe en cas d'insuffisance hépatocellulaire, de fuite protéique digestive ou rénale, de dénutrition ou d'hémolyse intravasculaire (diminution de taux de l'haptoglobine) [Marshall et Bangert, 2005]. Par contre, l'augmentation des  $\alpha_2$  globulines s'observe dans les syndromes inflammatoires (augmentation du taux de l'haptoglobine) et dans les syndromes néphrotiques (augmentation du taux de l' $\alpha_2$  macroglobuline) [Szymanowicz et al ., 2006].

✓  $\beta$  globulines : c'est un groupe hétérogène de glycoprotéines qui représente 12 % de l'ensemble des protéines sériques. Il contient principalement la transferrine ou sidérophilines et l'hémopexine (Ibrahim, 2003). Son taux physiologique normale varie de 6 à 13 g/l (Daunizeu, 2003).

On rencontre une diminution en  $\beta$  globulines en cas d'insuffisance hépatocellulaire sévère, de fuites protéiques d'origine digestive ou rénale, d'une surcharge martiale ou en cas des transfusions répétées entraînant une diminution importante de la transferrine. L'augmentation est corrélée avec l'importance de la carence martiale qui entraine un hypertransferrinémie adaptative. La transferrine peut aussi voir sa synthèse augmentée lors d'un traitement oestroprogestatif, mais dans de moindres proportions que lors d'une carence martiale, surtout quand on se situe au stade de l'anémie ferriprive ou dans les hypercomplementémies d'origine inflammatoire ou secondaire suite a une obstruction biliaire intra ou extra-hépatique. La déformation de la zone de migration des  $\beta$  globulines peut être due a la présence d'hémoglobine libérée par l'hémolyse *in-vitro*

(présence d'un double pic en  $\beta$ ) ou a la présence d'une immunoglobuline monoclonale de type IgA, Cependant, la fusion de la zone  $\beta$  avec  $\gamma$  se traduit par la présence de synthèse des immunoglobulines polyclonales de type IgA, consécutive le plus souvent a un état de cirrhose éthylique. Cette fusion des zones  $\beta$  avec  $\gamma$  donne un aspect de bloc beta-gamma.

Un aspect tout a fait semblable peut, plus rarement, être du a la synthèse accrue d'une sous classe d'IgG, les IgA étant normaux dans ce cas.

✓  $\gamma$  globulines (immunoglobulines) : C'est le groupe le moins mobile a l'électrophorèse, il représente environ 17 % de l'ensemble des protéines sériques. Ce groupe est forme principalement par les immunoglobulines (Ig) [Ibrahim, 2003]. Sa valeur physiologique normale varie de 7 à 15 g/l (Daunizeu, 2003).

Les immunoglobulines se distinguent en plusieurs types (IgG, IgA, IgM, IgE, etc.), elles sont synthétisées par les lymphocytes B qui se différencient en plasmocytes en présence de l'antigène (Raisonnier, 2002). De nombreuses pathologies telles que les tumeurs, les aplasies du système lymphoïde, les maladies parasitaires, hépatites et les déficits immunitaires perturbent très souvent, dans des sens différents et de façon tares importante, la synthèse des immunoglobulines.

L'hypergammaglobulinémie monoclonale est une anomalie qui se caractérise par la présence dans le sérum ou dans les urines d'une très grande quantité d'un type d'immunoglobuline particulier, élaboré par un seul clone cellulaire. Elle se traduit en électrophorèse des protéines sériques par l'apparition d'une bande étroite au niveau de la zone des gammaglobulines. L'hypergammaglobulinémie monoclonale se rencontre en cas de myélome multiple, de la macroglobulinémie de Waldenstrom et en cas de leucémie lymphoïde chronique (Ibrahim, 2003).

L'hypergammaglobulinémie polyclonale se traduit en électrophorèse par la présence d'un dôme au niveau de la zone des  $\gamma$  globulines, elle se rencontre dans les pathologies hépatiques, infectieuses, parasitaires ou auto-immunes (Szymanowicz *et al.*, 2006).



### 3. Matériels et méthodes

#### 3.1 Sujets et patients

La population étudiée a été composée de 30 patients atteints de LNH agressif (16 hommes, 14 femmes ; âge :  $54,3 \pm 3,0$  ans) et 30 sujets sains contrôles (15 hommes, 15 femmes ; âge de  $49,30 \pm 2,1$  ans), admis au Service d'Hématologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Tlemcen. Les caractéristiques démographiques des patients et contrôles ont été enregistrés à l'aide d'un questionnaire. Un consentement éclairé a été signé par tous les participants à cette étude, conformément aux Déclarations d'Helsinki (annexes). 21% stade I, 26% stade II, 16% stade III et 26% stade IV. Les fréquences des atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires ont été: adénopathie superficielle 35% des cas, ORL amygdalien 20% des cas, méésentérique 25% des cas, rate 10 % des cas, médiastin 10% des cas, et moelle osseuse 10% des cas, foie 10% des cas (tableau 3.1). Tous les patients ont été soumis à la chimiothérapie de première ligne (CHOP: cyclophosphamide, adriamycine, oncovin, prednisone), avec un nombre de cures compris entre un et huit.

#### 3.2 Questionnaire et enquête alimentaire

L'enquête alimentaire est basée sur un questionnaire alimentaire semiquantitative dans une étude rétrospective (Morin, 2007). Après le recueil des données, Le calcul des apports alimentaires et énergétiques est réalisé à l'aide d'un logiciel intégrant la composition des aliments consommés Regal plus.

#### 3.3 Prélèvements sanguins

Les prélèvements ont été réalisés le matin (8 : 00h-10 : 00h) à jeun, au niveau de la veine du pli du coude. Le sang est collecté dans des tubes secs, identifiés préalablement.

Les tubes ont été centrifugés dans les 20 minutes après chaque prélèvement à 3000 tours/min, pendant 15 minutes et les surnageants ont été transférés dans des tubes Eppendorf, puis congelés à  $-20^{\circ}\text{C}$  (congélateur du Laboratoire d'Immunologie).

**Tableau 3.1 Caractéristiques cliniques des patients avec LNH (n = 30).**

Patient (ordre)	Type de LNH	Localisation	SAN
1	LNH ganglionnaire type T cutané	Adénopathies	IV
2	Sous cutané primitif type T	Adénopathies	I
3	LNH de haut grade de malignité type B	Moelle osseuse	IV
4	LMNH ganglionnaire de haut grade de malignité	Cervicale	IIIB
5	LMNH ganglionnaire de haut grade de malignité	Adénopathies cervicale	II
6	LMNH bas grade type B	Médullaire, médiastin	IV
7	Lymphome du manteau	Côlon	III
8	LMNH de haut grade de malignité	Oto-rhino-laryngologique	IA
9	LMNH gastrique type MALT	Mésentère	MALT
10	Sous cutané type T	Adénopathies	IV
11	LMNH lymphoblastique type T	Adénopathies	IIIA
12	LMNH de haut grade de malignité type B	Adénopathies	II
13	LMNH ganglionnaire de bas grade de malignité	Adénopathies	IIA
14	LMNH osseux primitif	Moelle osseuse	IV
15	LMNH thyroïdien bas grade	thyroïde	IE
16	LMNH orbitaire de bas grade de malignité	Orbitaire	I
17	LMNH ganglionnaire de haut grade type B	Adénopathies	IIB
18	LMNH bas grade à petite cellules type MALT	Oto-rhino-laryngologique	MALT
19	Lymphome digestive gastrique	Tube digestif	II
20	Ganglionnaire	adénopathies	II
21	LMNH ganglionnaire de manteau	Médullaire secondaire	IV
22	pulmonaire type B	pulmonaire	IV
23	Ganglionnaire haut grade de malignité type T	adénopathies	IIB
24			IV
25	LNH osseux type B	Moelle osseuse	Malt
26	Amygdalien de type B	Oto -rhino- laryngologique	I
27	Lymphoblastique	adénopathies	IIIA
28	LNH centro-cytoproblastique cervicale	adénopathies	IIIA
29	Folliculaire de bas grade	Mésentère	IE
30	Gastrique lymphocytaire de bas grade ; Mésentère	Adénopathies	IE

LNH : lymphome non-Hodgkinien, LMNH : lymphome malin non-Hodgkinien, MALT : mucosa associated lymphoid tissue, SAN : stade anatomique.

### 3.4 Description des méthodes utilisées

#### 3.4.1 Isolation de la fraction HDL des LDL et VLDL à partir de sérum (annexe)

La séparation de la fraction HDL des autres lipoprotéines a été réalisée par la méthode de référence MONICA Manual-standardization of Lipid measurement/WHO, 1998).



#### Principe :

A pH neutre, les polyanions, en présence de cations divalents, peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopolyanions-cations). La précipitation des lipoprotéines se fait grâce aux polyanions qui se combinent aux lipides des lipoprotéines et non aux apolipoprotéines.

Généralement, les polyanions utilisés sont les sulfates ( $\text{SO}_3^-$ ), polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations sont  $\text{Ca}^{++}$ ,  $\text{Mn}^{++}$  et  $\text{Mg}^{++}$ .

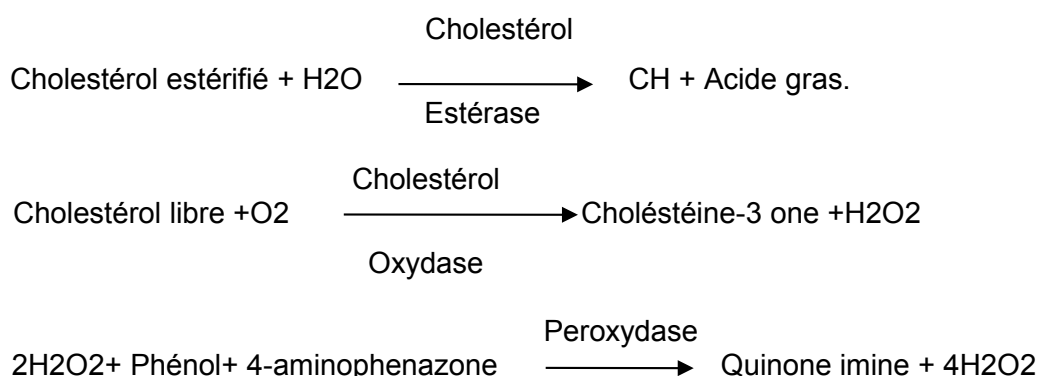
L'acide phosphotungstique est un hétéropolyacide inorganique qui possède comme les polysaccharides sulfatés, des groupes polaires à forte charge électronégative et exerce une activité de type héparinique.

Il a été constaté que la précipitation complète des LDL et VLDL ne sera atteinte que si le pH du mélange sérum et le réactif de précipitation (phosphotungstate- $\text{Mg}^{2+}$ ) soit environ 7,6.

#### 3.4.2 Dosage des lipides et lipoprotéines

##### 3.4.2.1 Dosage du cholestérol : Kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De Bas, GI, Spain) : CHOD-POD

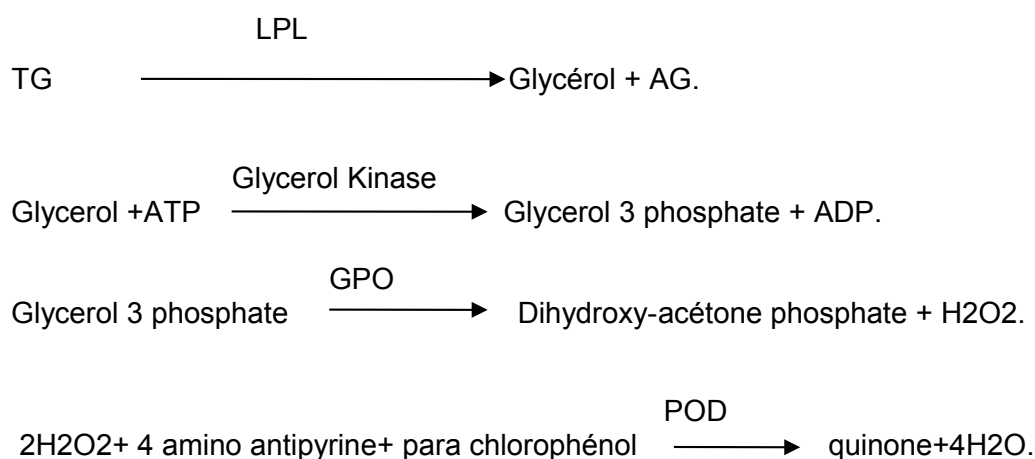
Il s'agit d'une méthode enzymatique. Les esters du cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acide gras. Le cholestérol libre produit et celui préexistant est oxydé par un cholestérol oxydase en  $\text{A}^4$  Cholestérol et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. Le schéma réactionnel est le suivant:



La lecture des densités optiques se fait par colorimètre 252 M&O à 520 nm contre le blanc réactif. La coloration est stable pendant une heure (Natio *et al.*, 1984 ; Melattini *et al.*, 1978).

### 3.4.2.2 Dosage des triglycérides : Kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De Bas, GI, Spain : GPO-POD

Le dosage des triglycérides se fait par voie enzymatique. Par l'action de lipases spécialisées, lipoprotéines lipase (LPL), les triglycérides sont hydrolysés en glycérol et en acide gras libre. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate (G3P) et adénosine diphosphate (ADP) par glycérol kinase et ATP. Le G3P est ensuite converti par glycérol phosphate déshydrogénase (GPO) en Dihydroxy-acétone (DAP) et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce dernier réagit avec 4-aminophenazone (4-AP) et p-chlorophenol en présence de peroxydase (POD) donne un composé coloré en rouge. Le schéma réactionnel est le suivant:



La concentration en quinone colorée (rose) mesurée à 505 nm (500-550) est directement proportionnelle à la quantité de TG contenue dans l'échantillon (Buccol *et al.*, 1973 ; Fossati *et al.*, 1982 ; Kaplan *et al.*, 1984).

### 3.4.2.3 Electrophorèse des lipoprotéines $\alpha$ , $\beta$ et pré- $\beta$

L'électrophorèse des lipoprotéines est une méthode d'analyse (identification et dosage) et de fractionnement, basée par la migration différentielle de particules, chargées électriquement, sous l'influence d'un courant électrique en milieu tamponné tris-barbital buffer à pH 8,8 et sur un support déterminé « acétate de cellulose ».

### 3.4.3 Détermination de quelques paramètres du stress oxydatif

#### 3.4.3.1 Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC). Estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost (1992).

Cette méthode est basée sur le suivi en fonction du temps de l'hémolyse des globules rouges induite par un générateur de radicaux libres. Il s'agit de soumettre une suspension d'hématies à une agression radicalaire dans des conditions strictement contrôlées, et standardisées, tous les systèmes enzymatiques et chimiques de l'échantillon se mobilisent pour protéger l'intégrité des cellules jusqu'à leur lyse.



L'addition d'une quantité déterminée d'un antioxydant vitamine E (Trolox) ou vit C (Acide ascorbique) permet de neutraliser une quantité de radicaux libre dans le milieu d'incubation ce qui induit la protection des globules rouges contre l'attaque des radicaux libres et l'hémolyse. La courbe de cinétique de lyse des globules rouges est donc déviée et un décalage de la courbe est observé en fonction du temps.

Le plasma contient plusieurs systèmes de défenses antioxydants et permet aussi la protection des globules rouges contre l'attaque radicalaire. En présence du plasma, un décalage de la courbe de la cinétique d'hémolyse des globules rouges et aussi observé.

#### **3.4.3.2 Dosage des malonaldéhyde (MDA)**

Les produits secondaires de l'oxydation des lipides les plus couramment dosés sont les aldéhydes. L'acide thiobarbiturique (TBA) réagit avec le malonaldéhyde (MDA) pour former un complexe de couleur rose et /ou jaune, possédant un maximum d'absorption à une longueur d'onde de 532 nm. De nombreuses adaptations de cette méthode ont été proposées (Vincke, 1970 ; Guillén-Sans et Guzmàn- Chozas, 1998 ; Wang *et al.*, 2002). D'autres aldéhydes résultant de l'oxydation des AGPI à long chaine réagissent également avec l'acide 2-thiobarbiturique pour former un complexe coloré (Sun *et al.*, 2001). La concentration en substances réactives au TBA (sr-TBA), exprimée en équivalent MDA, est évaluée par la lecture de l'absorbance au spectrophotomètre visible des sr-TBA extraites des échantillons par l'acide trichloroacétique (TCA) en milieu acide (pH 1-2) et à haute température (70°C-100°C).

#### **3.4.3.3 Mesure des taux d'oxydation des LDL (LDL-BCD)**

##### **❖ Principe**

Les diènes conjugués (DC) sont les produits primaires de l'oxydation des lipides. Elles se forment par réarrangement des doubles liaisons du radical lipoyole des acides gras polyinsaturés. Les DC possèdent un maximum d'absorption à  $\lambda=233$  nm (Klein, 1970 ; Gray, 1978 ; Corongiu et Banni, 1994).

#### **3.4.4 Dosage de CRP par technique d'immunoagglutination (kit SPINREACT, S.A.U., Ctra. Santa Coloma, 7 E-17176, Sant Esteve De Bas, GI, Spain)**

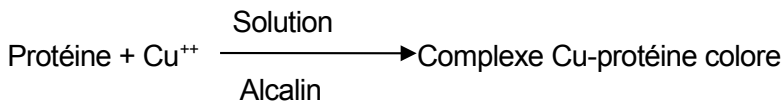
Le dosage de la CRP se fait à partir d'échantillon sanguin par une technique d'immunoagglutination associée à des dilutions sériées de deux en deux, en utilisant des anticorps anti-CRP fixés sur des particules de latex.

#### **3.4.5 Détermination du niveau des protéines sériques**

##### **3.4.5.1 Dosage des protéines totales par la méthode de Biuret**

La méthode de Biuret permet d'obtenir un dosage rapide des protéines. En milieu alcalin, les ions de cuivre ( $\text{Cu}^{++}$ ) réagissent avec les liaisons peptidiques des protéines et forment un complexe pourpre

caractéristique avec coloration violette photométrique comme explique symboliquement ci-dessous.



L'intensité de coloration du complexe Cu-protéine est proportionnelle à la concentration en protéine.

Le réactif de Biuret contient de sulfate de cuivre ( $\text{CuSO}_4$ ) qui donne la coloration bleu au réactif, de tartrate de sodium-potassium qui empêche la précipitation des ions  $\text{Cu}^{++}$ , de l'hydroxyde de cuivre et l'iodure de potassium qui empêche l'auto réduction de cuivre.

### 3.4.5.2 Electrophorèse des protéines sériques

Dés le début du vingtième siècle, les chercheurs ont pensé à se servir du champ électrique pour séparer des molécules présentes dans une solution, en fonction de leurs charges électriques et leurs volumes. Et c'est en 1937 que Tiselius a mis au point la première électrophorèse en milieu liquide, puis en 1941 la technique a évoluer vers des applications sur des supports solides : c'est l'électrophorèse de zone (Daunizeau, 2003). Parmi les techniques d'électrophorèses de zone les plus utilisés aujourd'hui, surtout pour l'étude des protéines du sérum est la technique d'électrophorèse sur acétate de cellulose.

Cette technique sert à séparer les protéines sériques humaines en cinq (5) fractions bien résolues et distinctes. Ces cinq (5) fractions sont habituellement désignées par albumine, alpha-1, alpha-2, beta et gamma.

Cette méthode a pour but de séparer les différentes fractions protéiques présentes dans le sérum en fonction de leurs charges électriques et leurs volumes, sous l'influence d'un courant électrique en milieu tamponne et sur un support détermine « l'acétate de cellulose ».

Placée dans un milieu de pH supérieur à leur pHi (la valeur de pH du milieu ou la charge de la molécule soit nulle), les protéines sont toutes chargées négativement et se comportent comme des anions. Sous l'action d'un champ électrique, elles se déplacent vers l'anode (+).

La majorité des protéines ont un pHi inférieur à 7, c'est pour cette raison qu'on utilise le plus souvent des solutions tamponnées à pH 8,6 pour permettre à toutes les protéines de se charger négativement et se déplacer vers l'anode.

### 3.5 Traitements statistiques

La comparaison de moyennes a été réalisée au moyen du test-*t* de Student. La relation entre deux variables a été effectuée par le test de corrélation de Pearson ou Spearman. Le logiciel SPSS 16.0 a été utilisé pour l'ensemble des analyses et les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées comme seuils de signification.

#### 4. Résultats et interprétation:

Les caractéristiques démographiques des patients et contrôles sont présentés dans le tableau 4.1. L'âge moyen, la proportion de sexes et l'indice de masse corporelle (IMC) sont comparables entre les deux groupes ( $p > 0,05$ ).

Une perte de poids non négligée est constatée depuis le diagnostic du LNH chez les patients atteints. En revanche, la fréquence de la consommation de tabac est plus élevée chez les malades comparés aux contrôles ( $p = 0,000$ ).

**Tableau 4.1 Caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH et contrôles.**

Variable	Patient (n=30) X ± ES	Contrôles (n=30) X ± ES	P
Age (an)	54,30 ± 3,04	49,30 ± 2,12	0,185
Sexe (M/F)	16/14	15/15	0,759
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23,67 ± 0,98	22,58 ± 0,63	0,355
Poids perdu depuis le diagnostic (kg)	3,25 ± 1,04	0 ± 0	0,003
N'ayant jamais fumé	8	30	0,000

*Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). LNH : lymphome non-Hodgkinien. IMC : indice de masse corporelle. M : masculin. F : féminin. P : rhésus positif. N: rhésus négatif*

Le tableau 4.2 illustre les apports en énergie et nutriments chez les malades et chez les témoins (avant l'apparition de la maladie) dans une étude rétrospective : L'apport journalier total en énergie, protéines, glucides, acides gras saturés et polyinsaturés, fibres, sucre et amidon est significativement diminué chez les patients par rapport aux contrôles ( $p = 0,000$ ,  $p = 0,017$ ,  $p = 0,005$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,049$ ,  $p = 0,018$ ,  $p = 0,005$ ). L'apport en acides gras monoinsaturés est diminué chez les patients atteints de LNH, mais la différence avec les contrôles n'est pas significative ( $p = 0,066$ ).

Cependant l'apport en cholestérol et en ions sodium, phosphore et calcium restent similaires dans les deux groupes ( $p = 0,670$ ,  $p = 0,906$ ,  $p = 0,215$ ,  $p = 0,602$ ), contrairement aux apports ioniques en magnésium, potassium et fer qui sont significativement diminués chez les patients par rapport aux contrôles ( $p < 0,01$ ). Concernant les vitamines : rétinol, riboflavine, vitamine B6 et vitamine B12 aucune différence n'est notée entre les deux groupes ( $p = 0,296$ ,  $p = 0,283$ ,  $p > 0,05$ ). Toutefois, les apports nutritionnels en carotènes, vitamines D, E, C, thiamine, niacine, et folate sont significativement diminués chez les patients comparés aux contrôles. ( $p = 0,013$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,000$ ,  $p = 0,032$ ,  $p = 0,013$ ,  $p = 0,001$ ,  $p = 0,005$ ).

**Tableau 4.2 Consommation journalières moyenne en nutriments et micronutriments chez les patients par apports aux contrôles.**

	<b>Patients (n = 30) X ± ES</b>	<b>Contrôles (n = 30) X ± ES</b>	<b>P</b>
Énergie (Kcal/j)	1697,40 ± 60,88	2020,70 ± 44,39	0,000
Protéine (gr/j)	69,79 ± 2,99	79,42 ± 2,51	0,017
Glucide (gr/j)	210,56 ± 9,10	246,97 ± 8,34	0,005
Sucre (gr/j)	63,77 ± 4,62	77,54 ± 5,08	0,049
Amidon (gr/j)	130,19 ± 6,04	149,22 ± 4,90	0,018
Fibre (gr/j)	110,34 ± 7,84	137,63 ± 5,27	0,005
Lipide (gr/j)	69,45 ± 3,14	85,89 ± 2,54	0,000
Acide gras saturés (gr/j)	20,71 ± 1,10	27,16 ± 0,96	0,000
Acide gras mono insaturés (gr/j)	19,73 ± 1,47	23,60 ± 1,45	0,066
Acide gras polyinsaturés (gr/j)	16,45 ± 0,85	21,09 ± 0,61	0,000
Cholestérol (mg/j)	154,47 ± 32,85	140,03 ± 7,38	0,670
Sodium (mg/j)	2754,10±132,56	2773,60 ± 96,85	0,906
Magnésium (mg/j)	477,31 ± 24,90	576,12 ± 21,16	0,004
Phosphore (mg/j)	1143,30 ± 73,14	1262,60 ± 60,70	0,215
Potassium (mg/j)	4799,90±256,42	5784,10 ± 188,91	0,003
Calcium (mg/j)	786,64 ± 76,36	839,31 ± 65,38	0,602
Fer (mg/j)	15,23 ± 0,68	18,67 ± 0,53	0,000
Rétinol (µg/j)	278,02 ± 19,36	232,75 ± 17,52	0,088
Carotène (mg/j)	1634,00 ± 82,46	2252,40 ± 228,17	0,013
Vit D (µg/j)	0,81 ± 0,13	1,76 ± 0,21	0,000
Vit E (µg/j)	7,43 ± 0,37	10,15 ± 0,34	0,000
Vit C (µg/j)	48,14 ± 2,94	59,67 ± 4,33	0,032
Thiamine (mg/j)	0,75 ± 0,04	0,85 ± 0,03	0,013
Riboflavine (mg/j)	1,31 ± 0,10	1,45 ± 0,09	0,296
Niacine (mg/j)	26,44 ± 1,42	32,87 ± 1,07	0,001
Vit B6 (mg/j)	0,87 ± 0,04	0,94 ± 0,05	0,283
Vit B12 (µg/j)	2,40 ± 0,19	2,31 ± 0,21	0,731
Folate (µg/j)	224,07 ± 9,63	266,57 ± 11,07	0,005

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). LNH : lymphome non- Hodgkinien. Vit : vitamine.

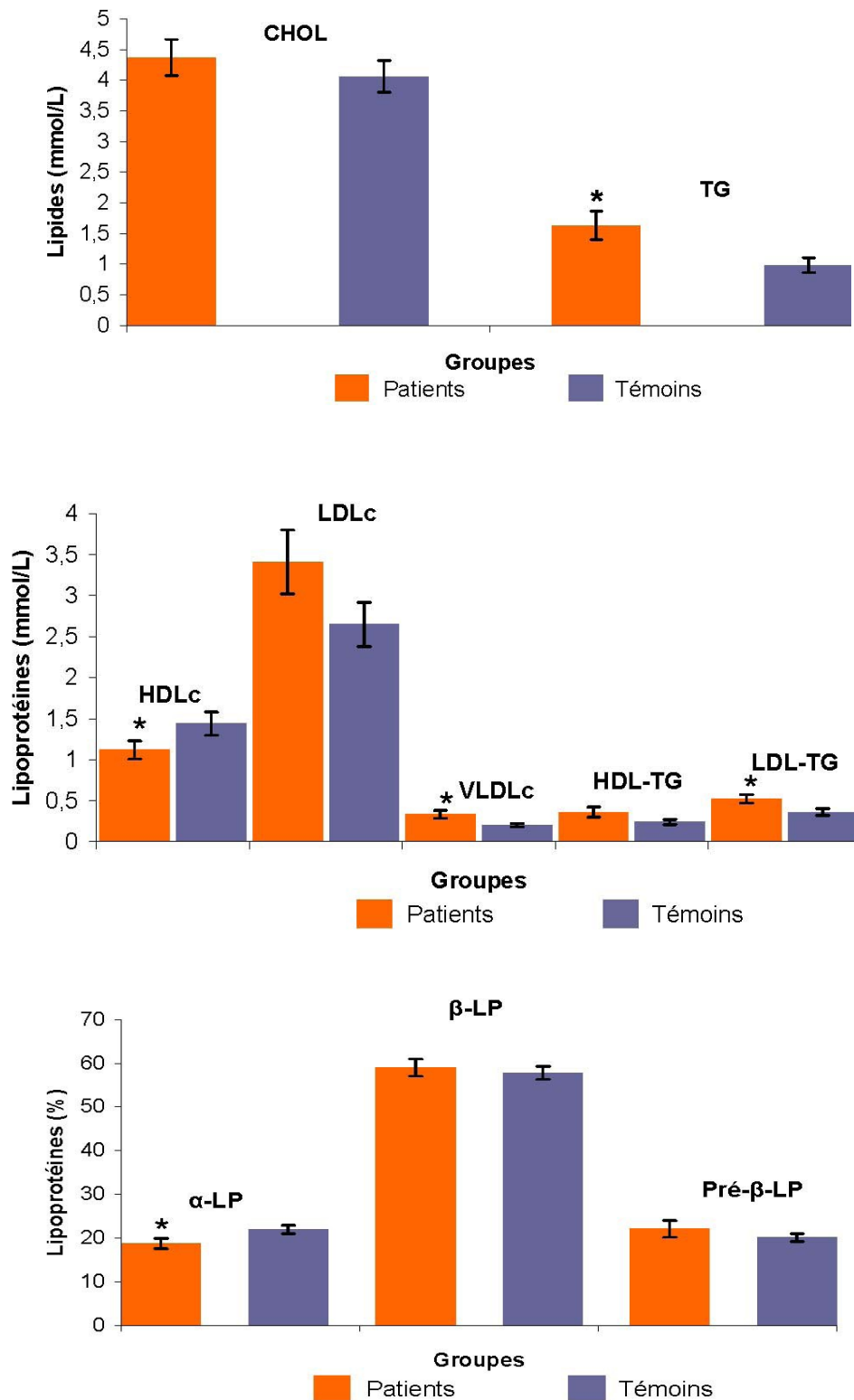
Les taux circulants des lipides et lipoprotéines sont résumés dans le tableau 4.3. Les taux circulants des TG ( $p = 0,014$ ) augmentent chez les patients par rapport aux contrôles, alors que ceux du CHOL restent similaires dans les deux groupes ( $p = 0,427$ ).

Les concentrations sériques des HDLc et le pourcentage des  $\alpha$ -LP sont significativement diminués chez les patients comparés aux témoins ( $p < 0,05$ ). Cependant, les taux des LDLc et le pourcentage des  $\beta$ -LP et des pré- $\beta$ -LP ne diffèrent pas; or ceux des VLDLc et des LDL-TG sont significativement élevés chez les patients par rapport aux contrôles. ( $p=0.016$ ,  $p=0.013$ ).

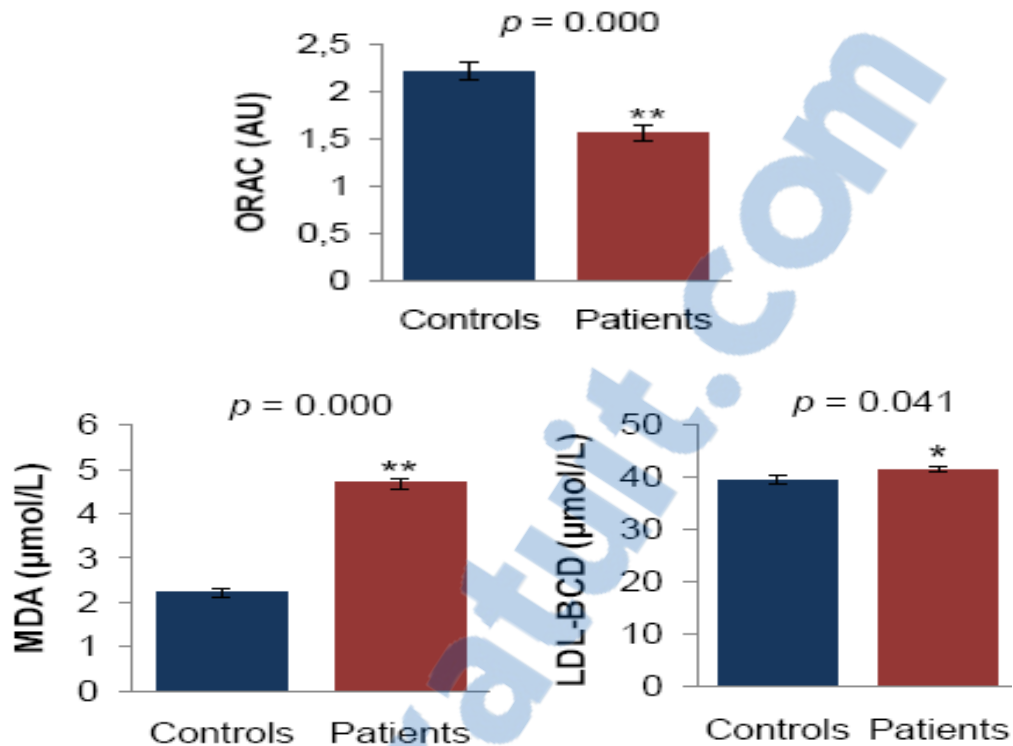
**Tableau 4.3 Taux des lipides et lipoprotéines sériques chez les patients atteints de LNH et contrôles sains.**

Variable	Patients (n = 30) X $\pm$ ES	Contrôles (n = 30) X $\pm$ ES	P
CHOL (mmol/L)	4,37 $\pm$ 0,29	4,06 $\pm$ 0,26	0.427
TG (mmol/L)	1,63 $\pm$ 0,23	0,98 $\pm$ 0,12	0.014
HDLc (mmol/L)	1,12 $\pm$ 0,11	1,44 $\pm$ 0,14	0.036
LDLc (mmol/L)	3,41 $\pm$ 0,39	2,65 $\pm$ 0,27	0.112
VLDLc (mmol/L)	0,33 $\pm$ 0,05	0,20 $\pm$ 0,02	0.016
HDL-TG (mmol/L)	0,36 $\pm$ 0,06	0,24 $\pm$ 0,03	0.077
LDL-TG (mmol/L)	0,52 $\pm$ 0,05	0,36 $\pm$ 0,04	0.013
$\alpha$ -LP (%)	18,77 $\pm$ 1,22	21,98 $\pm$ 0,97	0.041
$\beta$ -LP (%)	59,09 $\pm$ 2,01	57,87 $\pm$ 1,45	0.554
Pré- $\beta$ -LP (%)	22,14 $\pm$ 1,91	20,15 $\pm$ 0,88	0.349

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X)  $\pm$  erreur standard (ES). LNH : lymphome non- Hodgkinien,  $\alpha$ -LP : alpha-lipoprotéines = HDL,  $\beta$ -LP : alpha-lipoprotéines = HDL, 0-LP = LDL, Pré-0-LP = VLDL, CHOL : cholestérol total, TG : triglycéride, HDL : high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) ou triglycéride (HDL-TG). LDL: low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) ou triglycéride (LDL-TG). VLDLc: very low density lipoprotein cholesterol.

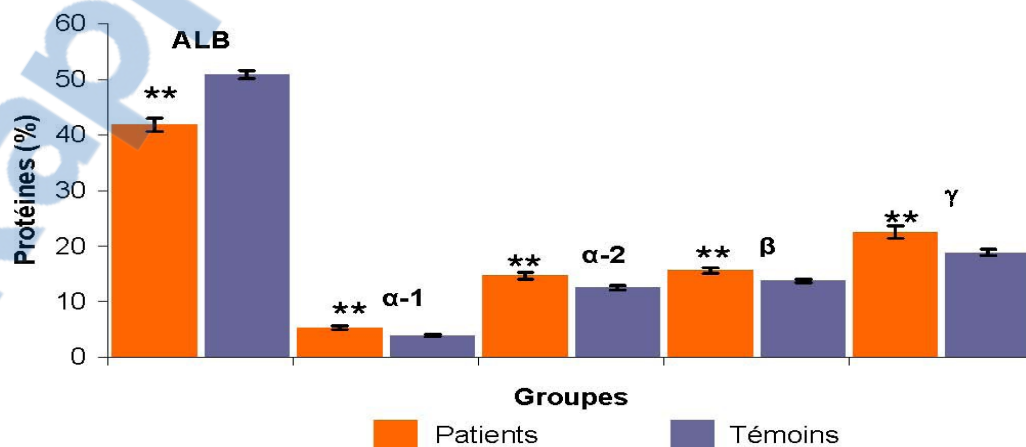


**Figure 4.1 Taux des lipides et lipoprotéines chez les malades atteints de LNH et contrôles.**  $\alpha$ -LP: alpha-lipoprotéines = HDL,  $\beta$ -LP = LDL, Pré- $\beta$ -LP = VLDL, CHOL : cholestérol total, TG: triglycéride, HDL: high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) ou triglycéride (HDL-TG), LDL : low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) ou triglycéride (LDL-TG), VLDLc: very low density lipoprotein cholesterol.

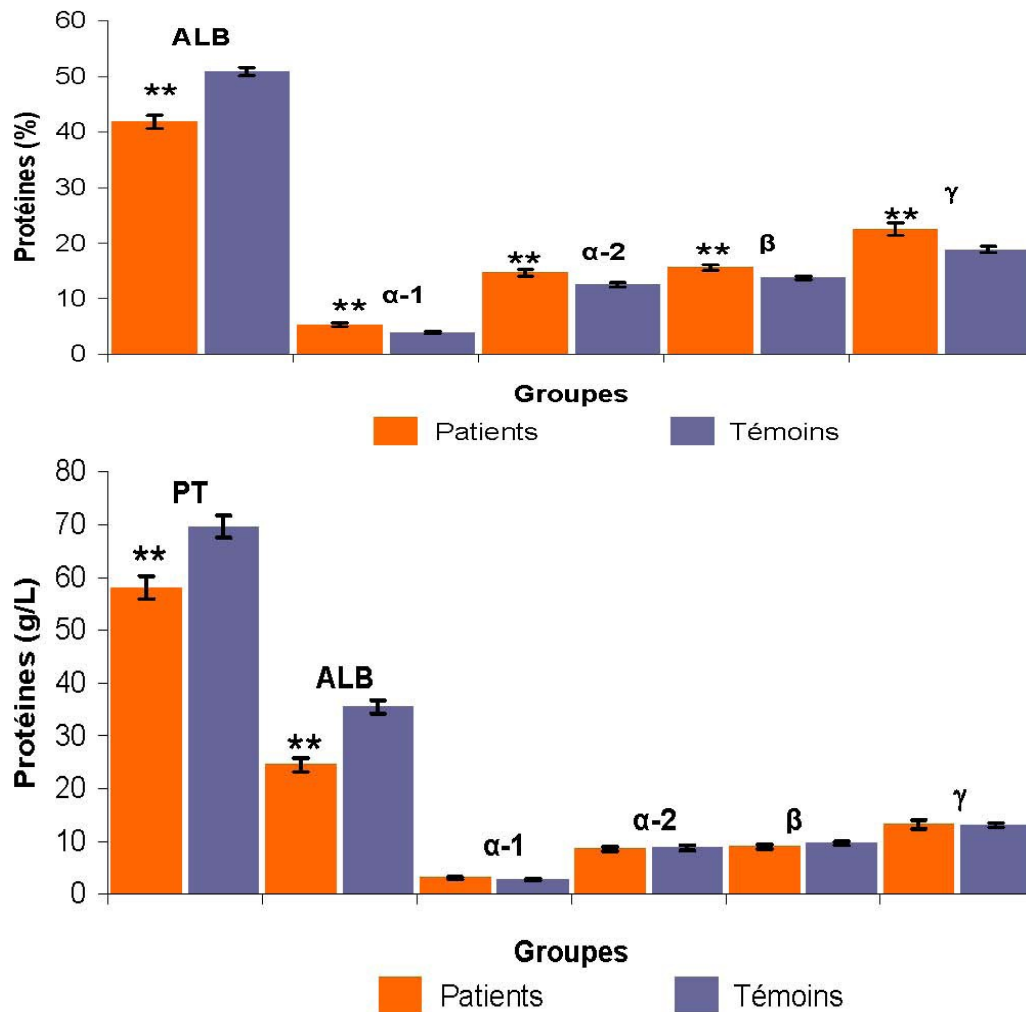


**Figure 4.2 Pouvoir antioxydant totales et la peroxydation des lipides chez les patients atteints de LNH et chez les sujets contrôles.** Les données sont présentées sous forme de moyenne ( $\bar{X}$ )  $\pm$  erreur standard (ES). LNH: lymphome non-Hodgkinien, ORAC: capacité antioxydante totale (TAC/ORAC, oxygen radical absorbance capacity), MDA: malondialdehyde, HDL: high-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein. LDL-BCD: oxidized LDL/baseline conjugated diènes in LDL lipids.

Les taux sériques des fractions protéiques et de la CRP sont présentés dans le tableau 4.4 et figure 4.3. Nous notons une diminution significative des taux des protéines totales, de l'albumine, et du rapport albumine/globulines (A/G) chez les patients ( $p = 0,000$ ). A l'inverse, le pourcentage des globulines totales, des alpha-1 et 2, des bêta, et gamma globulines et les concentrations sériques de la CRP, sont significativement élevés chez les malades ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,05$ ).



**Figure 4.3 proportions des protéines circulantes chez les patients avec LNH et contrôles: analyse électrophorétique de zone.** \*\*. La corrélation est significative à  $p < 0.01$  (2-tailed). LNH: lymphome non-Hodgkinien, A/G: albumine/globulines, ALB: albumine, PT: protéines totale



**Figure 4.3 (suite) Concentrations des protéines circulantes chez les patients avec LNH et contrôles: analyse électrophorétique de zone.** \*\*. La corrélation est significative à  $p < 0.01$  (2-tailed). LNH: lymphome non-Hodgkinien, A/G: albumine/globulines, ALB: albumine, PT: protéines totale.

**Tableau 4.4 Taux des protéines et proportions sériques de l'albumine et des globulines chez les patients atteints de LNH et contrôles sains.**

Variable	Patients (n = 30) X ± ES	Contrôles (n = 30) X ± ES	P
Protéines totales (g/L)	58,06 ± 2,19	69,63 ± 2,10	0,000
Albumine (g/L)	24,45 ± 1,31	35,46 ± 1,25	0,000
Globulines (g/L)	33,62 ± 1,30	34,16 ± 1,12	0,752
$\alpha$ -1 (g/L)	3,01 ± 0,17	2,74 ± 0,17	0,261
$\alpha$ -2 (g/L)	8,52 ± 0,46	8,79 ± 0,50	0,690
$\beta$ (g/L)	8,97 ± 0,37	9,60 ± 0,39	0,242
$\gamma$ (g/L)	13,13 ± 0,86	13,04 ± 0,43	0,925
Albumine (%)	41,86 ± 1,19	50,92 ± 0,74	0,000



<b>Globulines (%)</b>	58,17 ± 1,19	49,08 ± 0,74	0,000
<b>α-1 (%)</b>	5,31 ± 0,35	3,91 ± 0,22	0,002
<b>α-2 (%)</b>	14,69 ± 0,67	12,52 ± 0,41	0,009
<b>β (%)</b>	15,58 ± 0,51	13,77 ± 0,34	0,006
<b>γ (%)</b>	22,59 ± 1,14	18,87 ± 0,59	0,006
<b>Albumine/globulines (g/L)</b>	0,73 ± 0,04	1,05 ± 0,03	0,000
<b>CRP (mg/L)</b>	0,2 ± 0,2	5,2 ± 2,31	0,036

Les données sont présentées sous forme de moyenne (X) ± erreur standard (ES). LNH : lymphome non- Hodgkinien. CRP : C-reactive protein.

### 5. Corrélation entre les différents paramètres :

Différentes corrélations ont été calculées grâce au logiciel SPSS 16, au sein de la population étudiée, les corrélations significatives sont représentées dans les tableaux suivants :

L'analyse de corrélation entre les lipides ou lipoprotéines et les caractéristiques démographiques des patients est présentée aux tableaux 5.1 et 5.2: on a observé qu'il n'y a aucune relation entre les taux circulants du CHOL ou des TG avec les caractéristiques des patients. Par contre, il existe une relation positive significative entre les taux des LDL-TG et le tabagisme, ou entre les taux du HDLc, du HDL-TG ou de la proportion des α-LP et la perte du poids (respectivement,  $r = 0,503$ ,  $p = 0,047$ ;  $r = 0,717$ ,  $p = 0,030$ ;  $r = 0,547$ ,  $p = 0,028$ ;  $r = 0,815$ ,  $p = 0,000$ ).

**Tableau 5.1 Relation entre les taux des lipides et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.**

Variable		CHOL	TG (mmol/L)
<b>Age (an)</b>	<i>r</i>	0,168	0,011
	<i>p</i>	0,505	0,963
<b>Sexe (1/M, 2/F)</b>	<i>r</i>	-0,083	-0,358
	<i>p</i>	0,745	0,132
<b>N'ayant jamais fumé</b>	<i>r</i>	-0,018	0,284
	<i>p</i>	0,944	0,238
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<i>r</i>	-0,084	0,192
	<i>p</i>	0,741	0,431
<b>PP (kg)</b>	<i>r</i>	-0,029	0,070
	<i>p</i>	0,909	0,776

Pour réduire les biais, les points aberrants ont été supprimés. Lymphome non-Hodgkinien, GS : Groupe sanguin, IMC : indice de masse corporelle, PP : perte de poids, CHOL : cholestérol, TG : triglycérides, M : masculin, F : féminin.



**Tableau 5.2 Relation entre les taux des lipoprotéines et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.**

Variable		HDLc (mmol/L)	LDLc (mmol/L)	VLDLc (mmol/L)	HDL-TG (mmol/L)	LDL-TG (mmol/L)	$\alpha$ -LP (%)	$\beta$ -LP (%)	Pré- $\beta$ -LP (%)
Age (an)	<i>r</i>	-0,138	0,338	0,011	-0,009	0,582	-0,336	0,338	-0,141
	<i>p</i>	0,723	0,237	0,965	0,973	0,060	0,203	0,201	0,604
Sexe (1/M, 2/F)	<i>r</i>	0,387	0,066	-0,366	-0,213	-0,114	-0,149	-0,328	0,441
	<i>p</i>	0,303	0,824	0,123	0,427	0,739	0,582	0,215	0,087
N'ayant jamais fumé	<i>r</i>	-0,387	-0,061	0,291	0,213	0,114	0,149	0,328	-0,441
	<i>p</i>	0,303	0,835	0,227	0,427	0,739	0,582	0,215	0,087
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<i>r</i>	0,352	0,153	0,194	0,329	0,265	-0,001	0,072	-0,075
	<i>p</i>	0,353	0,603	0,425	0,214	0,430	0,997	0,791	0,782
PP (kg)	<i>r</i>	0,717	-0,288	0,069	0,547	0,290	0,815	-0,343	-0,160
	<i>p</i>	0,030*	0,318	0,780	0,028*	0,387	0,000*	0,193	0,554

\*\* La corrélation est significative à  $p < 0.01$  (2-tailed). \* La corrélation est significative à  $p < 0.05$  (2-tailed). Pour réduire les biais, les points aberrants ont été supprimés. LNH : lymphome non-Hodgkinien, GS : Groupe sanguin, IMC : indice de masse corporelle, PP : perte de poids, HDL : high-density lipoprotein cholesterol (HDLc) ou triglycéride (HDL-TG). LDL : low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) ou triglycéride (LDL-TG), VLDLc : very low density lipoprotein cholesterol,  $\alpha$ -LP : alpha-lipoprotéines = HDL,  $\beta$ -LP = LDL, Pré- $\beta$ -LP = VLDL, M : masculin, F : féminin

L'analyse de corrélation montre qu'il existe une relation inverse significative entre les concentrations sériques des protéines totales et l'âge ( $r = -0,454$ ,  $p = 0,044$ ) [tableau 5.3],

**Tableau 5.3 Relation entre les taux des protéines ou de la CRP et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.**

Variable		PT (g/L)	ALB (g/L)	GLB (g/L)					A/G	CRP (mg/L)
				$\alpha$ -1	$\alpha$ -2	$\beta$	$\gamma$	GLBT		
Age (an)	<i>r</i>	-0,454	-0,426	0,159	-0,146	-0,365	-0,31	-0,338	-0,25	0,215
	<i>p</i>	0,044*	0,061	0,502	0,54	0,113	0,183	0,145	0,296	0,362
Sexe (1/M, 2/F)	<i>r</i>	-0,146	0,054	-0,045	-0,373	0,011	-0,254	-0,301	0,213	0,064
	<i>p</i>	0,54	0,823	0,85	0,105	0,962	0,28	0,198	0,368	0,787
N'ayan t jamais fumé	<i>r</i>	0,262	0,113	-0,151	0,355	0,157	0,272	0,328	-0,06	-0,13
	<i>p</i>	0,265	0,636	0,526	0,125	0,51	0,247	0,158	0,8	0,583
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<i>r</i>	-0,005	-0,052	0,051	-0,194	-0,232	0,263	0,047	-0,06	0,085
	<i>p</i>	0,982	0,828	0,832	0,411	0,326	0,262	0,845	0,801	0,723
PP (kg)	<i>r</i>	0,18	0,252	0,247	0,145	0,317	-0,19	0,047	0,256	-0,01
	<i>p</i>	0,448	0,285	0,293	0,542	0,174	0,423	0,844	0,277	0,97

\* La corrélation est significative à  $p < 0.05$  (2-tailed). LNH: lymphome non-Hodgkinien, GS: Groupe sanguin, IMC: indice de masse corporelle, PP: perte de poids, A/G: albumine/globulines, GLB: globulines, TGLB: globulines totales, ALB: albumine, PT: protéines totale, CRP: C-reactive protein, M: masculin, F: féminin

**Tableau 5.4 Relation entre la proportion de l'albumine ou des globulines et les caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH.**

Variable		ALB (%)	GLB (%)				
			$\alpha$ -1	$\alpha$ -2	$\beta$	$\gamma$	GLBT
Age (an)	<i>r</i>	-0,228	0,426	0,182	0,117	-0,06	0,222
	<i>p</i>	0,333	0,061	0,442	0,623	0,803	0,348
Sexe (1/M, 2/F)	<i>r</i>	0,218	0,118	-0,342	0,185	-0,151	-0,222
	<i>p</i>	0,357	0,62	0,139	0,435	0,525	0,346
N'ayant jamais fumé	<i>r</i>	-0,076	-0,319	0,244	-0,128	0,097	0,08
	<i>p</i>	0,749	0,17	0,3	0,59	0,684	0,737
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	<i>r</i>	-0,042	0,055	-0,243	-0,282	0,304	0,049
	<i>p</i>	0,859	0,817	0,301	0,229	0,193	0,837
PP (kg)	<i>r</i>	0,254	0,157	0,074	0,081	-0,398	-0,258
	<i>p</i>	0,281	0,509	0,758	0,734	0,082	0,271

\* La corrélation est significative à  $p < 0.05$  (2-tailed). LNH : lymphome non-Hodgkinien, GS : Groupe sanguin, IMC : indice de masse corporelle, PP : perte de poids, A/G : albumine/globulines, GLB : globulines, GLBT : globulines totales, ALB : albumine, CRP : C-reactive protein, M: masculin, F: féminin.

L'analyse de corrélation entre les fractions protéiques est indiquée au tableau 5.5.

Il existe une relation positive significative entre les concentrations de l'albumine ( $r = 0,837$ ,  $p = 0,000$ ), des alpha-2 ( $r = 0,613$ ,  $p = 0,04$ ), bêta ( $r = 0,613$ ,  $p = 0,004$ ), gamma globulines ( $r = 0,622$ ,  $p = 0,003$ ), globulines totales ( $r = 0,835$ ,  $p = 0,000$ ) et les concentrations des protéines totales. Par contre, les proportions des alpha-1 globulines présentent une relation inverse significative avec les concentrations des protéines totales ( $r = -0,499$ ,  $p = 0,025$ ).

Aussi, il existe une corrélation positive significative entre les concentrations sériques des bêta globulines, le pourcentage de l'albumine ou le rapport A/G et la concentration sérique de l'albumine (respectivement,  $r = 0,613$ ,  $p = 0,004$  ;  $r = 0,766$ ,  $p = 0,000$  ;  $r = 0,784$ ,  $p = 0,000$ ). Or, les pourcentages des alpha-1 globulines et des globulines totales, et la concentration sérique de la CRP présentent une relation négative significative avec les taux circulants de l'albumine (respectivement,  $r = -0,573$ ,  $p = 0,008$  ;  $r = -0,769$ ,  $p = 0,000$  ;  $r = -0,486$ ,  $p = 0,000$ ).

De même, une relation inverse significative des proportions des gammaglobulines ou des globulines totales et de la concentration sérique de la CRP, et une relation positive significative du rapport A/G sont observées avec les proportions de l'albumine (respectivement,  $r = -0,674$ ,  $p = 0,001$  ;  $r = -1,000$ ,  $p = 0,000$  ;  $r = -0,501$ ,  $p = 0,024$ ,  $r = 0,996$ ,  $p = 0,000$ ).

En revanche, une relation négative significative existe entre la proportion des gamma globulines ou des globulines totales, ou de la concentration sérique de la CRP et le rapport A/G ( $r = -0,658$  ;  $p = 0,002$  ;  $r = -0,997$ ,  $p = 0,000$ ,  $r = -0,494$ ,  $p = 0,027$ ,

respectivement). Enfin, il existe une positive significative entre la concentration sérique de la CRP et les la concentration ou la proportion des alpha-1 globulines (respectivement,  $r = 0,505$ ,  $p = 0.023$  ;  $r = 0,659$ ,  $p = 0.002$ ). Pareillement, une relation positive significative existe entre les taux sériques de la CRP et la proportion des globulines totales ( $r = 0,500$ ,  $p = 0.025$ ). Cependant, le rapport A/G est en relation inverse significative avec la concentration de la CRP ( $r = - 0,494$ ,  $p = 0.027$ ).

Tableau 5.5 corrélation entre les fractions protéiques chez les patients atteints de LNH.

Variable		PT (g/L)	ALB		A/G	CRP (mg/L)
			g/L	%		
PT (g/L)	<i>r</i>	1,00	0,837	0,302	0,329	-0,315
	<i>p</i>	-	0,000**	0,196	0,156	0,176
ALB (g/L)	<i>r</i>	0,837	1,000	0,766	0,784	-0,486
	<i>p</i>	0,000**	-	0,000**	0,000**	0,030*
α-1 (g/L)	<i>r</i>	0,117	-0,124	-0,305	-0,301	0,505
	<i>p</i>	0,623	0,603	0,190	0,198	0,023*
α-2 (g/L)	<i>r</i>	0,613	0,328	-0,092	-0,086	-0,147
	<i>p</i>	0,004**	0,158	0,700	0,720	0,536
β (g/L)	<i>r</i>	0,694	0,613	0,203	0,224	-0,279
	<i>p</i>	0,001**	0,004**	0,391	0,343	0,234
γ (g/L)	<i>r</i>	0,622	0,193	-0,378	-0,349	0,037
	<i>p</i>	0,003**	0,414	0,100	0,132	0,878
GLBT (g/L)	<i>r</i>	0,835	0,399	-0,264	-0,236	-0,040
	<i>p</i>	0,000**	0,082	0,261	0,317	0,866
ALB (%)	<i>r</i>	0,302	0,766	1,000	0,996	-0,501
	<i>p</i>	0,196	0,000**	-	0,000**	0,024*
α-1 (%)	<i>r</i>	-0,499	-0,573	-0,389	-0,396	0,659
	<i>p</i>	0,025*	0,008**	0,090	0,084	0,002**
α-2 (%)	<i>r</i>	-0,040	-0,217	-0,274	-0,288	0,069
	<i>p</i>	0,868	0,359	0,242	0,218	0,774
β (%)	<i>r</i>	-0,369	-0,308	-0,201	-0,206	0,020
	<i>p</i>	0,110	0,187	0,395	0,385	0,935
γ (%)	<i>r</i>	0,025	-0,361	-0,674	-0,658	0,270
	<i>p</i>	0,917	0,118	0,001**	0,002**	0,250
TGLB (%)	<i>r</i>	-0,305	-0,769	-1,000	-0,997	0,500
	<i>p</i>	0,191	0,000**	0,000**	0,000**	0,025*
A/G	<i>r</i>	0,329	0,784	0,996	1,000	-0,494
	<i>p</i>	0,156	0,000**	0,000**	-	0,027*
CRP (mg/L)	<i>r</i>	-0,315	-0,486	-0,501	-0,494	1,000
	<i>p</i>	0,176	0,030*	0,024*	0,027*	-

\*\*La corrélation est significative à  $p < 0.01$  (2-tailed). \* La corrélation est significative à  $p < 0.05$  (2-tailed). LNH : lymphome non-Hodgkinien, A/G : albumine/globulines, GLBT: globulines totales, ALB : albumine, PT : protéines totale, CRP: C-reactive protein.

## 6. Discussion

L'analyse des données révèle un indice de masse corporelle (IMC) comparable entre les deux groupes ( $p = 0.355$ ). Ces résultats concordent avec ceux de Cerhan et al., 2005, qui indiquent que le poids et l'IMC ne sont pas associés au risque de développement des LNH en général (Grulich et Vajdic, 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006), mais associés seulement au lymphome diffus (Cerhan et al., 2005), ce qui va à l'encontre d'une étude suédoise où l'obésité apparaît comme un facteur de risque pour l'ensemble des LNH. Le sex-ratio est également similaire chez les deux groupes alors que les données de certaines études montrent une fréquence plus élevée de ce cancer chez l'homme dans les pays développés notamment aux Etats-Unis, en Europe et en Australie, où l'incidence en 2001 était de 16,1 pour 100000 hommes et de 11,3 pour 100000 femmes (Hardivilliers, 2007, Grulich et Vajdic, 2005). Pour les lymphomes de haut grade de malignité et les lymphomes T périphériques, seul le lymphome de la thyroïde est plus courant chez le sexe féminin (Muller et al., 2005). Par ailleurs, la perte de poids enregistrée chez nos patients depuis le diagnostic du LNH corrobore les observations antérieures. Ainsi, Dans une étude plus récente réalisée dans les centres de lutte contre le cancer français, 12 % des patients suivis pour myélome multiple, 18 % des leucémies aiguës et 24 % des lymphomes avaient un IMC inférieur à 18,5 ou un amaigrissement de plus de 10 %. La perte de poids, et en particulier la perte de masse maigre, sont des facteurs de surmorbidity et de surmortalité en cancérologie. Il en est de même en onco-hématologie. En effet, en 1890 Dewys a démontré qu'une perte de poids avant chimiothérapie réduisait de façon significative la médiane de survie des patients atteints d'un lymphome (Dewys et al., 1980). Les lymphomes agressifs avec forte masse tumorale et/ou croissance rapide, type Burkitt, sont fréquemment associés à un amaigrissement et une fonte musculaire au moment du diagnostic (Raynard, 2007).

Concernant, la fréquence de consommation de tabac, elle est nettement plus élevée chez les malades comparés aux contrôles. De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une association entre le tabac et le LNH, alors que d'autres l'ont démentie (Willet et al., 2004). Parallèlement, l'International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) ré analysa les données des études menées aux Etats-Unis, en Europe et en Australie et démontra que le risque de LNH augmente légèrement lors d'une augmentation de la durée de tabagisme et du nombre de paquets fumés par an (Talamini et al., 2005). Le tabac pourrait intervenir dans la lymphomagenèse par les effets directs d'agents carcinogènes induisant une translocation chromosomique ou un état immunosuppresseur. Cependant, cette dernière hypothèse reste en suspens, car le lymphome folliculaire n'est pas le sous-type de lymphome typiquement rencontré dans les cas d'immunodéficience (Morton et al., 2005). En revanche, la nicotine semble avoir un rôle dans l'apoptose cellulaire ; elle induirait une phosphorylation de bcl-2 et inhiberait ainsi ce processus. De fréquentes translocations du gène bcl-2 ont été observées dans les lymphomes B et une

dérégulation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire ont été récemment mises en évidence chez des fumeurs (Talamini et al., 2005).

Quant à l'évaluation de la ration alimentaire de notre échantillon, il s'avère que l'apport calorique journalier est diminué chez les patients par rapport aux contrôles ( $p = 0,000$ ) ; cette observation est cependant en contradiction avec des résultats antérieurs (Ellen et al., 2006).

La diminution de la consommation des protéines chez les patients avec LNH confirme les résultats d'une étude menée en Italie (Polesel et al., 2006), mais contrecarre ceux d'une étude réalisée en Amérique du sud qui suggérait que l'augmentation du risque de LNH pourrait être en rapport avec une augmentation de la consommation des protéines et des lipides d'origine animale. Ceci pourrait être expliquées par la différence du régime alimentaire et la forte consommation des viandes et des protéines animales dans ce continent (Polesel et al., 2006). Chiu et al. (1996) ont suggéré qu'une grande consommation de protéines pourrait augmenter le risque de LNH par leur effet sur le système immunitaire, et que l'absorption excessive des protéines animales pourrait mener à une hyperstimulation du système immunitaire et subséquemment à une diminution de la sensibilité de la défense immune (Zheng et al., 2004).

Les apports en glucides et en fibres sont diminués chez les patients de la présente étude. Il a été suggéré que les hydrocarbures, surtout l'amidon, sont associés au risque de LNH, et cela est lié à l'implication de l'amidon dans le système de sécrétion d'insuline « insulin-like growth factor (IGF) » (Augustin et al., 2002; Polesel et al., 2006). Les fibres sont inversement associées au risque de LNH (Ellen et al., 2006) parce qu'elles inhibent le développement de lymphome par la suppression d'inflammation. Des études ont ainsi montré une association inverse entre la consommation des fibres et le niveau de la CRP dans le sérum (King et al., 2003; Ajani et Ford, 2004). En effet, la fermentation des fibres alimentaires par les bactéries intestinales produit des acides gras de courtes chaînes qui ont des propriétés antioxydantes, antimutagènes et anticarcinogènes (Collins et Ferguson, 2004; Lim et al., 2005). Par ailleurs, les fibres alimentaires pourraient diminuer le risque de LNH par la modification de l'absorption intestinale des autres nutriments et/ou par l'influence bénéfique de la composition et de l'activité de la microflore intestinale (Ellen et al., 2006). D'autres hypothèses ont suggéré que les fibres alimentaires pourraient influencer sur la dilution, l'absorption et la dégradation des lipides et des protéines animales dans l'intestin, ou indirectement par leur effet sur la microflore intestinale (Zheng et al., 2004).

Il a été également rapporté que le risque d'avoir un LNH est augmenté lors d'une forte consommation d'huiles, notamment des huiles polyinsaturées, et de la margarine, mais ces résultats ne sont pas conformes à ceux observés antérieurement (Hardivilliers, 2007). De même, dans notre étude, nous avons observé une diminution significative des apports en lipides et en acides gras saturés et polyinsaturés chez les patients comparés aux témoins ; alors que les

apports en acides gras monoinsaturés et en cholestérol ne sont pas significativement différents entre les deux groupes. Plusieurs études (Polesel et al., 2006 ; Zheng et al., 2004) ont rapporté une association inverse entre la consommation des acides gras polyinsaturés, notamment les oméga-3, et le risque de développement du LNH. L'association impliquant la consommation des oméga-3 dans la pathogenèse du LNH a été attribuée à leurs effets immunomodulateurs (Ellen et al., 2006). Les oméga-3, essentiellement des dérivés des huiles de poissons, pourraient influencer l'inflammation par l'inhibition des facteurs de transcription NF-kB (Nuclear factor KB) et AP-1 (activator protein 1) ou par la suppression de la formation des prostaglandines et des leukotriènes des oméga-6 (Plat et Mensink, 2005 ; Chu et al., 2002). A l'inverse, les acides gras saturés pourraient augmenter l'inflammation par les voies COX (cyclooxygénase) et LIPOX (lipoxygénase) (Plat et Mensink, 2005). L'inflammation chronique à son tour pourrait augmenter le risque du LNH, notamment de type B (Ellen et al., 2006). Par ailleurs, l'influence des lipides alimentaires sur la fonction du système immunitaire est déterminée également par leur action sur les voies COX et LIPOX, ou par les voies de cytochrome P450 (CYP), ou bien directement sur les fonctions cellulaires par leurs effets sur la structure et les fonctions de la membrane plasmique. L'altération de la concentration des lipides alimentaires ou leur degré de saturation pourrait détériorer la composition de la membrane, surtout les phospholipides; dans le cas de la membrane des lymphocytes, elle aboutit à l'atteinte des fonctions immunitaires (Zheng et al., 2004).

Nous avons observé que les apports en sodium, phosphore, calcium et Vit B6 et B12 sont similaires chez les patients et contrôles. Cependant, les apports en magnésium, potassium, fer, Vit D, E, C, thiamine, niacine et folate sont significativement diminués chez les patients, alors que ceux en rétinol sont légèrement augmentés. Des études antérieures ont indiqué une association inverse entre la consommation des fruits et légumes et le risque de LNH chez les femmes (Chang et al., 2005), et des différents antioxydants et micronutriments, tels que la Vit C (Ellen et al., 2005), l'alpha tocophérol, le bêta carotène (Ward et al., 1994, Tavani et al., 1997), le folate et autres antioxydants (Kelemen et al., 2006), et le risque d'apparition de quelques types de LNH chez les deux sexes. Les antioxydants pourraient améliorer la réponse immunitaire par la neutralisation des radicaux libres et des espèces oxygénées réactives et leurs effets immunosuppresseurs, carcinogènes et d'endommagement de l'ADN (Ellen et al., 2005, ShKlar 1998). Le folate pourrait influencer le développement des cancers par ses effets sur la méthylation, la synthèse et la réparation de l'ADN et la régulation de la transcription génétique (Kelemen et al., 2006).

Concernant la Vit D, nos résultats concordent avec ceux enregistrés récemment (Ellen et al., 2005, Ekstrom Smedby et al., 2005), mais s'opposent aux observations n'ayant pas rapporté d'association entre cet élément et le risque de développement d'un LNH (Ellen et al., 2005). Ceci pourrait être expliqué par le fait que la Vit D est d'abord apportée par la lumière solaire avant même qu'elle ne soit apportée par l'alimentation, mais aussi par la relation inverse dose-réponse



entre l'exposition aux rayons ultraviolets et le risque de LNH (Ekstrom Smedby et al., 2005) et par la forte consommation en rétinol qui inhibe l'activité de la Vit D en se fixant sur son récepteur augmentant ainsi le risque d'apparition de la maladie (Ellen et al., 2005). Une faible consommation de la Vit D serait certainement associée au processus du déclenchement du LNH. Par ailleurs, des études expérimentales ont montré que la forme bioactive de la Vit D (1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) avait des effets antiprolifératifs, anti-pro-différentiation et anti-lymphomagénèses. Et il a été suggéré que 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> réagit avec les cellules TH1 et TH2, ce qui pourrait donner à cette vitamine des effets immunomodulateurs face aux tumeurs (Polesel, 2006).

L'évaluation de la prise alimentaire permet de proposer aux patients après chimiothérapie une alimentation équilibrée et mieux adaptée favorisant une meilleure protection contre le stress oxydatif et divers types de cancer (Bidlack, 1996). L'abaissement des niveaux de l'ORAC plasmatique observé chez notre population pourrait avoir un lien étroit avec la réduction des apports en vitamines, comme les Vit C et E. La Vit C n'est pas synthétisée par l'organisme, sa concentration plasmatique dépend fortement de l'alimentation. Dans cette étude, l'augmentation des niveaux des LDL-BCD sériques serait partiellement en rapport avec la diminution de l'apport alimentaire en Vit C, car aux concentrations physiologiques, celle-ci est capable d'empêcher l'oxydation des LDL (Dfraise et Pincemail, 2008). La Vit C est également considérée comme un inhibiteur effectif de la synthèse endogène de radical N-nitroso (sabine et al., 2007). Cependant l'action protectrice de la vitamine E au niveau des LDL riches en acides gras est matière à discussion (Steinberg et al., 1989, Princen et al., 1995). Plusieurs études in vitro n'ont pas montré de corrélation étroite entre le taux en vitamine E des LDL et la susceptibilité à l'oxydation de ces mêmes LDL. Si de la vitamine E à des concentrations physiologiques (25µM) est ajoutée dans ces expériences l'oxydation des LDL n'est pas inhibée de manière drastique. Il faut atteindre des concentrations de 4 à 10 fois supérieures pour observer des effets significatifs. Ceci est confirmé par des études chez l'homme montrant qu'un apport journalier minimum de 266mg à 330mg en vitamine E pendant 6 à 8 semaines permet d'augmenter de manière très significative la résistance des LDL à l'oxydation in vitro (Steinbrecher et al., 1990, Witztum et Steinberg, 1991). Princen et al., 1995 ; décrivent toutefois un effet identique mais pour des doses physiologiques (16,6mg par jour pendant 12 semaines), Certains auteurs (Steinbrecher et al., 1984) ont, par contre, décrit que la vitamine E pouvait accélérer l'oxydation in vitro des LDL via la formation de son radical tocophéryle mais dans des conditions assez particulières.

La relation qui peut exister entre le stress oxydatif et les affections humaines dépend de la balance oxydants/antioxydants et des taux circulants des radicaux libres oxygénés, responsables entre autres de la peroxydation des lipides et de la formation du malondialdéhyde (MDA) (Cetin et al., 2004). Les peroxydes lipidiques sont dégradés en produits de scission, certains étant suffisamment réactifs pour former des produits tertiaires tels que le MDA (Sylvie et al., 2005 ;

Doussent et al., 1983). Le devenir principal du MDA est la dégradation mais, s'il n'est pas catabolisé, son accumulation se révèle délétère. Sa toxicité est due à sa capacité à altérer ou à se fixer sur des molécules biologiques, comme les protéines et les lipoprotéines (Marnett, 1999). Outre l'augmentation des niveaux d'oxydation des LDL, nous avons observé une augmentation significative des taux plasmatiques du MDA chez les patients comparés aux contrôles ( $p = 0,003$ ). Nos observations rejoignent les résultats de Sylvie *et al.*, (2005) qui indiquent que l'équilibre entre production et dégradation du MDA est en général rompu en situation de cancer, dans laquelle on assiste à une augmentation de la concentration du MDA. Le début du LNH pourrait donc se caractériser par la diminution des capacités antioxydantes et par l'augmentation des niveaux d'oxydation des lipides et des lipoprotéines. Par ailleurs, la chimiothérapie pourrait également jouer un rôle important dans l'apparition de ces anomalies, car ses effets peuvent conduire à l'augmentation du stress oxydatif par la diminution des antioxydants (tels que la Vit C, le  $\beta$ -carotène, l'albumine, et la glutathion peroxydase) et par l'augmentation des radicaux libres (Cetin et al., 2004).

Le métabolisme lipidique est aussi perturbé au cours des LNH. Les premières descriptions des facteurs lipolytiques tumoraux, lipid mobilizing factor (LMF), ont été faites sur des souris porteuses de lymphome (Raynard, 2007). En plus de leur rôle de structure et de stockage, les lipides sont de plus en plus décrits comme des médiateurs endogènes (Lagard, 2003) qui peuvent exercer une influence considérable sur la réponse immunitaire, ainsi que sur les réactions inflammatoires. Dans notre étude, nous avons observé des anomalies quantitatives des lipides circulants chez les patients avec LNH, caractérisées par une augmentation des taux sériques des TG, des LDL-TG, des VLDLc et une diminution des taux des HDLc et des  $\alpha$ -LP. Sur le plan métabolique, l'hypertriglycéridémie pourrait être due à une diminution du catabolisme des TG avec une augmentation de leur temps de demi-vie ; ceci peut s'expliquer par la diminution de l'activité de la LPL et de LH (Grunfeld et al., 1992 ; Weinroth et al., 1995). Son association à l'abaissement des taux des HDLc représente un important facteur de risque athérogène.

L'augmentation des LDL-TG pourrait être le résultat d'une modification de la structure de l'apoprotéine E (Grunfeld et al., 1979) et de la formation des particules LDL petites et denses, où la CETP permet l'échange d'EC (ester de cholestérol) des LDL et des HDL vers les VLDL, en échange de TG, ce qui rend alors les particules LDL plus riches en TG. Plus les VLDL seront riches en TG, plus il y aura de TG pouvant être transférés aux LDL. Ainsi, la particule LDL enrichie en TG est alors un meilleur substrat pour la LH et pour la LE que les particules LDL moins riches en TG. La LH et la LE remodelent la particule LDL en hydrolysant ses TG et en la rendant alors encore plus petite et plus dense (Doi et al., 1998, Proctor et Mamo, 2003).

Les LNH se distinguent par la variation des taux des protéines sériques, augmentation ou diminution selon la protéine. Nos résultats montrent une augmentation significative chez les patients, de l'albumine et de l'alpha 1 globuline qui correspond à un syndrome inflammatoire et qui est en adéquation avec le taux élevé de CRP (protéine de l'inflammation aigue) retrouvé lors de nos dosages. Nos résultats concordent avec ceux de la littérature (Andrieu et Coloma, 1997 ; Boussarie, 2007 ; Bouvard, 2008).

Le taux de la gamma globuline par contre est nettement inférieure chez les malades, avec une différence hautement significative entre les deux groupes ( $p < 0,01$ ). La même constatation a été faite par Balcells et par Gennes qui associent respectivement l'hypogammaglobulinémie à un processus lymphoprolifératif et à une hémopathie lymphoïde (Gennes, 1996 ; Balcells, 1998).

Aucune différence significative n'a été notée entre les patients et les témoins pour les taux des protéines totales, de l'alpha 2 globuline et de la Bêta globuline.

En 2006 Tricopoulos et al ont trouvé dans un travail mené sur 496 cas de cancers et 996 contrôles un niveau plus élevé de la protéine C réactive plasmatique chez les malades, considérant ainsi le niveau de cette protéine comme marqueur potentiel d'augmentation du risque de cancers, en effet le taux élevé de CRP est le signe d'un processus inflammatoire qui pourrait favoriser l'apparition de néoplasies (Tricopoulos et al, 2006).

Mahmoud en 2002 et Wilop en 2008 rejoignent cette conclusion en associant l'augmentation de la CRP avec certains cancers (Mahmoud, 2002 et Wilop, 2008). De plus une étude danoise réalisée en 2009 rapporte que chez une population de 10.408 participants ayant un taux élevé de CRP, le risque de développer un cancer au cours de la vie augmente de 30% (Powell, 2009).

Les taux élevés de la CRP –protéine de l'inflammation aigue- chez les cancéreux s'expliquent par le fait que les néoplasies sont des pathologies à processus inflammatoire.

Cette protéine intervient en se liant à la phosphatidylcholine présente sur la paroi de nombreuses bactéries et aux phospholipides des corps apoptotiques permettant l'activation de la voie classiques du complément et de la phagocytose (Revillard, 2001). Dans le cas des pneumocoques par exemple la CRP se lie aux polysaccharides C de ces bactéries favorisant ainsi leur capture par des phagocytes et joue le rôle d'opsonine.

Plus l'augmentation de la CRP dans le sang est rapide et importante, plus l'inflammation est sévère, plus l'extension de la néoplasie est étendue et moins la chimiothérapie est efficace. (Le Deist, 2002 ; Male et Roih, 2007).

## 7. Conclusion :

Les cancers sont des affections d'une grande hétérogénéité clinique et épidémiologique, dont les tendances évolutives actuellement sont très variables. Parmi ces cancers le lymphome non hodgkinien qui est un groupe hétérogène de proliférations tumorales lymphoïdes malignes. En termes de survenance et de décès, les LNH se placent en troisième position des cancers affichant la croissance la plus rapide dans le monde et occupe le sixième rang de cause de mortalité par cancer.

Avoir des apports alimentaires adaptés aux besoins de l'organisme est un facteur essentiel de santé. En milieu hospitalier, les éléments susceptibles de perturber l'état physiologique du patient sont nombreux, ils peuvent être liés au patient et à sa pathologie (habitudes alimentaires particulières, anorexie liée à la douleur, etc.). La couverture des besoins nutritionnels quotidiens du patient doit donc être surveillée. Les enquêtes de consommation alimentaire sont nécessaires, et peuvent confirmer des informations cliniques et biochimiques sur l'état du patient. Ainsi, notre étude basée sur l'évaluation des apports nutritionnels a révélé une ration alimentaire quotidienne diminuée en calories, protéines, glucides, fibres, acides gras saturés et polyinsaturés et les vitamines E et C pouvant être à l'origine de l'abaissement des niveaux de l'ORAC plasmatique observé.

L'étude des caractéristiques démographiques de notre patientèle a mis en évidence la présence de facteurs de risque à savoir le tabagisme.

L'analyse du bilan biologique a objectivé une perturbation des profils lipidique et protéique avec notamment une augmentation des triglycérides sériques, des LDL-TG, des VLDLc et une diminution des taux des HDLc et des  $\alpha$ -LP et une augmentation significative de l'albumine et de l'alpha 1 globuline en adéquation avec le taux élevé de CRP retrouvé lors de nos dosages. En revanche le taux de la gamma globuline est nettement inférieur chez les malades.

L'altération du métabolisme des lipides et des protéines observée pourrait être en rapport avec le pronostic défavorable des patients et pose souvent le problème de prise en charge thérapeutique au cours de la chimiothérapie.

## 7. Références Bibliographiques

### A

- Abdelouahed K. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proceedings of the nutrition society*. 59 (3):337-345. 2002.
- Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Nutr*; 134:1181–5. 2004.
- Alain F. Le stress oxydant, Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des maladies et potentiel thérapeutique. *Act Chim* 2003; 108-115.
- Ammanda J. Cross et al., Meat and meat mutagen intake and risk of non Hodgkin's lymphoma: results from a NCI-SEER case-control study. 2007.
- Antoin T. Diagnostiquer un lymphome malin (164) Université médicale francophone. Polycopié nationale de cancérologie ; 2006.
- Augustin LS, Franceschi S, Jenkins DJA et al. Glycemic index in chronic disease: a review. *Eur J Clin Nutr*; 56: 1049–1071. 2002.

### B

- Batteux F, Chéreau C, Weill B. Réaction inflammatoire. In: Weill B, Bateux F, Dhainant DF. *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Boek Université. 2003.
- Baumann H, Gauldie. Regulation of hepatic acute phase plasma proteins genes by hepatocytes stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol. Biol. Med.* 1990 ; 7, 147-159.
- Beiderbeck, A.B., Holly, E.A., Sturkenboom, M.C.J.M., Coebergh, J.W., Stricker, B.H.C., and Leufkens, H.G.M., No increased risk of non-hodgkin's lymphoma with steroids, estrogens and psychotropics (Netherlands). *Cancer Causes Control*, 2003. 14: p. 639-644.
- Benlian Pascale. Les dyslipidémies familiales (2005). In : Cécile Tharaud (eds.). *Médecine clinique endocrinologie et diabète*. Endocrino- Diabetologie Sud- Franciliennes. Mars.
- Bidlack, W. R. (1996). Interrelationships of food, nutrition, diet and health: The National Association of State Universities and Land Grant Colleges White Paper. *Journal of American College Nutrition*, 15, 422–433.
- Bonfont R, Oxydation des lipoprotéines et mécanisme d'action des antioxydants : apport de la radiolyse gamma. *Annales de Biologie clinique* 1999 ; 57 (4) : 409 – 16.
- Bonfont-Rousselot D, Therond P et Dellatre J. Radicaux libres et antioxydants. In Dellatre J, Durand G, Jardillier JC. *Biochimie pathologique : aspects moléculaire et cellulaire* :59-81. Médecine sciences Flammarion Paris, 2003.
- Bordenave S, Metz L et Flavier. Training-induced improvement in lipid oxidation in type 2 diabète mellitus is related to alterations in muscle mitochondrial activity. Effect of endurance training in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*, 34, 162-168. 2008.
- Bosetti, C., Dalmaso, L., Negri, E., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., and Lavecchia, C., Re : Body mass index and risk of malignant lymphoma in scandinavian men and women. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005. 97(11): p. 860-861.
- Bouabdallah J, Gastaut A. Lymphomes malins. In : Gérard S. *Hématologie clinique et biologique*. Arnette Blackwell, 2005.

- Branchi A. Effects of low doses of simvastatin and atorvastatin on high density lipoprotein cholesterol levels in patients with hypercholesterolemia. *Clinical Chemistry* 2001; 23: 851-7.
- Bucolo G, David H. Quantitative determination of serum triglycerides by the use of enzymes. *Clin Chem* 1973; 19: 476-82.
- Burstein M, Fine A, Atger V, Wirbel E, Girard-Globa A. Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate-magnesium chloride precipitation. *Biochimie* 1989; 71: 741-6.

**C**

- Cao, G., & Prior, R. L. (1998). Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clinical Chemistry*, 6, 1309–1315.
- Catherine C, Jean-Yves B, Isabelle T, *et al.* Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens. *Bulletin du Cancer* 1999; 86: 529-36.
- Cerhan, J.R., Bernstein, L., Severson, R.K., Davis, S., Colt, J.S., Blair, A., and Hartge, P., Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*, 2005. 16: p. 1203-1214.
- Cerhan, J.R., Habermann, T.M., Vachon, C.M., Putnam, S.D., Zheng, W., Potter, J.D., and Folsom, A.R., Menstrual and reproductive factors and risk of non-hodgkin lymphoma : the Iowa women's health study (United States). *Cancer Causes Control*, 2002 a. 13: p. 131-136.
- Cerhan, J.R., Vachon, C.M., Habermann, T.M., Ansell, S.M., Witzig, T.E., Kurtin, P.J., Janney, C.A., Zheng, W., Potter, J.D., Sellers, T.A., and Folsom, A.R., Hormone replacement therapy and risk of non-hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2002. 11: p. 1466-1471.
- Cetin, T., F. Arpaci, M. I. Yilmaz, K. Saglam, B. Ozturk, S. Komurcu, M. Gunay, A. Ozet, C. Akay, S. Kilic, and C. Ulutin. *Oxidative Stress in Patients Undergoing High-Dose Chemotherapy Plus Peripheral Blood Stem Cell Transplantation*. Etlik-Ankara, Turkey. 2004.
- Chang ET, Ekstroöm Smedby K, Zhang SM, *et al.* Dietary factors and risk of non-Hodgkin lymphoma in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14: 512–20.
- Chassagne-Clement, C., Blay, J.-Y., Treilleux, I., Sebban, C., Bergeron, C., Biron, P., and Philip, T., Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées. *Bull. Cancer*, 1999. 86(6): p. 529-536.
- Chatenoud L, Bach J *et al.*, IMMUNOLOGIE (de la biologie à la clinique) 5<sup>ème</sup> édition. Flammarion Médecine sciences .Page 334-335. ISSN: 978-2-2570-0073-6.2008.
- Chiu BCH, Cerhan JR, Folsom AR, *et al.* Diet and risk of non- Hodgkin's lymphoma in older women. *JAMA* 1996;276: 1315-21.
- Christine m. Stellrecht<sup>1</sup> et varsha gandhi, Myeloma antioxidant status: the good, the bad and the reactive, Department of Experimental Therapeutics, and <sup>2</sup>Department of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA. 2009.
- Chu YF, Sun J, Wu X, *et al.* Antioxidant and antiproliferative activities of common vegetables. *J Agric Food Chem*; 50:6910–16. 2002.
- Clements M. R., C. Ladne, and G. Ehninger, Plasma vitamin E and β-carotene concentrations during radiochemotherapy preceding bone marrow transplantation, *Am. J.Clin. Nutr.* 51, 216–219 (1990).
- Collins AR, Ferguson LR. Nutrition and carcinogenesis. *Mutat Res*;551:1–8. 2004.
- Corongiu F.P, Banni S. Detection of conjugated dienes by second derivative ultraviolet spectrophotometry.

Methods in Enzymology 1994 ; 233 – 313.

-Curtin JF. , Donovan M. , Otter TG .. Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis .Immunol .methods .265:49-72. 2002.

-CUTTNER, J., SPIERA, H., TROY, K., and WALLENSTEIN, S., Autoimmune disease is a risk factor for the development of non-hodgkin's lymphoma. J. Rheumatol., 2005. 32(10): p. 1884- 1887.

#### D

-Dalton TP., Shertzer HG., Puga A. Regulation of genes expression by reactive oxygen, signalling.14:879. 2002.

-Daunizeu A. Electrophorèse des protéines du sérum. Cahier de formation N°28 BIOFORMA. Immunoglobulines monoclonales, 2003.

-Davis, S., Nutritional factors and the development of non-hodgkin's lymphoma : a review of the evidence. Cancer Res., 1992. 52(supp): p. 5492s-5495s.

-Dallatre J, Durand G, Jardillier J.C. Biochimie pathologie, Aspect moléculaires et cellulaires. Paris : Flammarion ; 2003.

-Delabesse, E. et Macintyre, E., Méthode d'étude par biologie moléculaire, in Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin, P. Solal-Céligny, et al., Editors. 1997, Frison-Riche: Paris. p. 114-124.

-Denis.F et veysier.P. vieillissement : les données biologiques. Paris : Elsevier Masson; 2005.

-Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. (1980) Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Med 69: 491-7.

-Dfraise JO ; Pincemail J, Stress oxydant et antioxydant : mythes et réalités .Rev Med Liège 2008 ; 63 : Synthèse 2008 :10-19.

-Doi H, Kugiyama K, Ohgushi M *et al.* Remnants of chylomicron and very low density lipoprotein impair endothelium-dependent vasorelaxation. *Atherosclerosis*. 1998; 137: 341-3.

-Doussent J. C.,. Trouilh, M and M. J. Foglietti, Plasma malonaldehyde levels during myocardial infarction, Clin. Chem. Acta 129(3), 319–322 (1983).

#### E

-Ekstrom Smedby K, Hjalgrim H, Melbye M, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. J Natl Cancer Inst;97:199–209. 2005.

-Ekstrom-Smedby, K., Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - a review. Acta Oncologica, 2006. 45(3): p. 199-209. 258-271.

-Ellen T. Chang, Katarina M. Ba" lter, Anna Torra ng, Karin Ekstro"m Smedby, Mads Melbye, Christer Sundstro"m5, Bengt Glimelius, and Hans-Olov Adami. nutrient intake and risque of non hodgkin's lymphoma. By the Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health All rights reserved; printed in U.S.A. 2006.

-Ellis A et triggle CR. Endotellium- derived reactive oxygene spices : their relation ship to endothelium-dependent hyperpolarisation and vascular tone.Can J Physiol Pharmacol, 81,1013-1028.2003.

-Esfahani M, Bigler RD, Alfieri JL, Lund-katz S, Baum JD, Scerbo. Cholesterol regulates monocytes. Biochim Biophys Acta 1993; 1149: 217-23.

#### F

-FAVIER A. (2003). Le stress oxydant, mécanismes biochimiques, l'actualité chimique : 108.

-Ferland JP. Immunoglobulines monoclonales : aspects cliniques ; cahier de la formation N°28 ; Bioforma, 2003.

- Finkel T, Holbrook N. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature* 2000 ; 408 :239-47.
- Flack C.P and Woollen J.W., *Clin. Chem.*, 30, 559 .1984.
- FLORET, N., MAUNY, F., CHALLIER, B., ARVEUX, P., CAHN, J.-Y., and VIEL, J.-F., Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-hodgkin lymphoma. *Epidemiology*, 2003. 14(4): p. 392-398.
- Fossati P, Prencipe L. Serum triglycerides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. *Clin Chem* 1982; 28: 2077-80.
- Foulon .T. N, Payen. P, Gros Lambert. S, Bijaoui. G, Dupont. F, Roland. F. Effets de la contraception orale et du tabac sur la répartition des lipoprotéines s Laporte, Laboratoire de biochimie A, CHU, BP 217, 38043 Grenoble Cedex 09. *Annales de Biologie Clinique* 1999; 57: 573-8.
- FRANCHINI, M., RIAL, M., BUIATTI, E., and BIANCHI, F., Health effects of exposure to waste incinerator emissions : a review of epidemiological studies. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 2004. 40(1): p. 101-115.
- Friedwald J, Levy YR, Friedrickson SD. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499–502.

## G

- GANDHI, M.K. and KHANNA, R., Viruses and lymphoma. *Pathology*, 2005. 37(6): p. 420-433.
- GANTHER H E. Selenium métabolism, lipoprotéins and mechanisms of cancer
- Gaulard P. Classification des lymphomes non hodgkiniens. [Médecine thérapeutique. Volume 6, Number 5, 343-52, Mai 2000, REVUE : Lymphomes non hodgkiniens](#)
- Giovannucci E. Dietary influences of 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D in relation to prostate cancer: a hypothesis. *Cancer Causes Control*;9:567–82. 1998.
- Goncalves RP, Hungria VT, Chiattono CS, et al. (2003) Metabolism of chylomicron-like emulsions in patients with Hodgkin's and with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Res* 27: 147-53.
- Goodwin J.F., et al, Automation in Anal. Chem, Technicon Sympolsia 1965, p.315-320.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 194:1-45.
- Gray J.I. Measurement of lipid oxidation : a review. *Journal of the American Oil Chemists' Society* 1978 ; 55 : 539 – 545.
- Grulich, A.E. and Vajdic, C.M., *The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma*. *Pathology*, 2005. 37(6): p. 409-419.
- Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Shigenaga JK, Jensen P, Feingold KR. Lipids, lipoproteins, triglycerides clearance and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1045-52.
- Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, Weisgraber KH, Jensen P, Feingold KR. Abnormalities of apolipoprotein E in the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3734-40.
- Guillén-Sans R, Guzmàn-Chozas. The thiobarbituric acid (TBA) reaction in foods : A review. *Critical Reviews in Food science and Nutrition* 1998 ; 38 : 315 – 330.



**H**

- Hardivilliers, Q. Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens humains et canins .Place particulière du virus d'epstein-barr. Ecole nationale veterinaire de lyon. 2007.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Diebold J., et al. 1999. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues : report of the clinical Advisory Meeting Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17 : 3835-3849.
- Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., et al. 1994. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the international lymphoma study group. Blood 84 : 1361-1392.
- Harris, N.L., Mature B-cell neoplasms : introduction, in World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, E.S. JAFFE, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 121-126.
- Hassan Nazih, Jean-Marie Bard, Faculté de pharmacie, Laboratoire de biochimie, 1, rue Gaston-Veil, 44035 Nantes cedex. Actualités sur le métabolisme des lipoprotéines plasmatiques Méd Thér Endocrin Rep 2002; 4: 194-8.
- Holgrem A (2003). Redox regulation of genes and cell function. in: critical review of oxidative stress and aging .RG culter and H Rodriguez Eds world scientific.2:102-111.
- HU, S., MA, F., COLLADO-MESA, F., and KIRSNER, R.S., Ultraviolet radiation and incidence of non-hodgkin's lymphoma among hispanics in the United States. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2004. 13: p. 59-64.
- Hughes, A.M., Armstrong, B.K., Vajdic, C.M., Turner, J., Grulich, A.E., Fritschi, L., Milliken, S., Kaldor, J., Benke, G., and Krickler, A., Sun exposure may protect against non-hodgkin lymphoma : a case-control study. Int. J. Cancer, 2004. 112: p. 865-871.

**J**

- Jaffe ES, Harris NL, Diebold J, Muller-Hermelink HK. World Health Organization Classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: A progress report. Am J Clin Pathol 1999; 110 : S8-S12.
- Jensen EX, Fusch C, Jaeger P, Peheim E, Horber FF. Impact of chronic cigarette smoking on body composition and fuel metabolism. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2181-5.

**K**

- Kaplan A et al. Triglycerides. Clin Chem the C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-1206 and 437.
- Karalis DG. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin and simvastatin in patients with dyslipidemia with and without coronary heart disease. Qnj Cardiol 2002; 89: 66.
- Kato, I., Loenig, K., Watanabe-Meserve, H., Baptiste, M.S., Lillquist, P.P., Frizzera, G., Burke, J.S., Moseson, M., and Shore, R.E., Personal and occupational exposure to organic solvents and risk of non-hodgkin's lymphoma (NHL) in women (United States). Cancer Causes Control, 2005. 16(10): p. 1215-1224.
- Kelemen LE, Cerhan JR, Lim U et al. Vegetables, fruit, and antioxidant-related nutrients and risk of non-Hodgkin lymphoma: a National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results population-based case-control study. Am J Clin Nutr 83:1401-1410. 2006.
- Keller, E.T., Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma. Cancer, 1992.70(9): p. 2334-2337.

- Kelley-Hedgpeath A, Lloyd-Jones DM, Colvin A et al. , SWAN Investigators. Ethnic differences in C-reactive protein concentrations. *Clin Chem* 2008; 54:1027–1037.
- King DE, Egan BM, Geesey ME. Relation of dietary fat and fiber to elevation of C-reactive protein. *Am J Cardiol*; 92:1335–9. 2003.
- Klein R.A. The detection of oxidation in liposome preparations. *Biochemistry and Biophysic Acta* 1970 ; 210 : 486 – 489.
- Kumon Y, Nakauchi Y, Kidawara K. A longitudinal analysis of alteration in lecithin-cholesterol acyltransferase and para oxonase activities following laparoscopic cholecystectomy relative to other parameters of HDL function and the acute phase response. *Scand J Immunol* 1998; 48: 419 – 424.

**L**

- Laurent G, Solar F, Mateescu B, Karaca M, Castel J, Bourachot B, Magnam C, Billaud M, Mechta-Grigoriou F. Oxidative stress contributes to aging by inducing pancreatic angiogenesis and insulin-signaling. *Cell Metabolism* 2008 ; 7 : 113-124.
- Lehucher-Michel, M. P., Lesgards, J. F., Delubac, O., Stocker, P., Durand, P., & Prost, M. Oxidative stress and human pathologies: Assessment and preventive prospects. *Presse Medicale*, 30, 1076–1081. 2001.
- Lagarde L. métabolisme des lipides bio-actifs. *Pathologie* 51. 2003 Edittion scientifique et medicals Elsevier SAS. 241-243.
- Le Deist F, 2002 ; Mécanismes de défense antipneumococcique. Laboratoire d'immunologie pédiatrique Hôpital Necker-Enfants Malades 149, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 15, France.
- Levine SA., Kidd PM. Antioxidant adaptation .its role in free radical pathology .san leandor, California, Eds A, Bio currents division allergy research group. 1996.
- Lightfoot, T.J. and Roman, E., Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxico. Appl. Pharmacol.*, 2004. 199(2): p. 104-117.
- Lim CC, Ferguson LR, Tannock GW. Dietary fibres as “prebiotics”: implications for colorectal cancer. *Mol Nutr Food Res*;49:609–19. 2005.
- Luc G, Iecerf JM, Hachula E, Fruchard JC, Devulder B. Cholesterol et atherosclérose. Paris: Masson paris; 1991.

**M**

- Magder S .Reactive oxygène species :Toxic molécules or spark of life ? *Crit care* 2006, 10,208-216.
- Mahmoud FA, Rivera NI. The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. *Curr Oncol Rep* 2002; 4: 250- 5.
- Maritim AC., Sanders RA., WATKINS JB. (2003). Diabetes, oxidative stress and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.*, 17(1): p. 24-38.
- Martins IJ, Hone E, Chi C et al. Relative roles of LDLr and LRP in the metabolism of chylomicron remnants in genetically manipulated mice. *J Lipid Res* 2000; 41: 205-13.
- Marnett LJ. Lipid peroxidation – DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999 ; 424 : 83-95.
- Marshall W J et Bangert S K. *Biochimie médicale*. Traduit par Eric Raynaud. Edition Elsevier, ISBN : 978-2-84299-674-1, 2005.
- Meiattini F, Prencipe L, Bardelli F, Giannini G, Tarli P. The 4-hydroxybenzoate/4-aminophenazone chromogenic system used in the enzymic determination of serum cholesterol. *Clin Chem* 1978; 24: 2161-5.
- Meister A., Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis and its reversal: applications in research and therapy, *Pharmacol. Ther.* 51, 155–194 (1991).

- Mesli N. Traitement des lymphomes à grandes cellules ayant échappé au CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ou rechuté après rémission. [Thèse du doctorat en sciences médicales] : Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen; 2006.
- Mikdam, Ennibi K, Bahrouch L, Benyass A, Dreyfus F, Toloune F. Localisations cardiaques du lymphome non hodgkinien : a propos de quatre cas ; Cardiac localization of non Hodgkin's lymphoma : a study on four cases ; le 7 mars 2003.
- Morin M.-C. Méthodes d'évaluation de la prise alimentaire. - Traité de nutrition artificielle de l'adulte, La Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale, Noël Cano, Didier Barnoud, Stéphane M. Schneider, Marie-Paule Vasson, Michel Hasselmann et Xavier Lerverve.. 978-2-287-33474-0 (Print) 978-2-287-33475-7 (Online) Pages 541-553.2007.
- Morrow JD, Yakoob P, Newshalme EA. Triacylglycerol métabolism by lymphocytes and the effect of triacylglycerol on lymphocytes proliferation. *Biochim J* 1994; 298: 605-11.
- Morton, L.M., Hartge, P., Holford, T.R., Holly, E.A., Chiu, B.C.H., Vineis, P., Stagnaro, E., Willett, E.V., Franceschi, S., LA Vecchia, C., Hughes, A.M., Cozen, W., Davis, S., Severson, R.K., Bernstein, L., Mayne, S.T., Dee, F.R., Cerhan, J.R., and Zheng, T., Cigarette smoking and risk of non-hodgkin lymphoma : a pooled analysis from the international epidemiology consortium (Interlymph). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14(4): p. 925-933. 2005.
- Moussa Ibrahim. These de doctorat en pharmacie, Universite de Bamako, Faculte de Medecine de Pharmacie et d'odonto-stomatologie, Mali. 2002-2003.
- Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. 3ed. 2006 Page 216.
- Moussard C. Biochimie structurale et métabolique. Médecine, pharmacie, sciences. De Boeck.18: 2002. 204-6.
- Muller, A.M.S., Ihorst, G., Mertelsmann, R., and Engelhardt, M., Epidemiology of on-Hodgkin's lymphoma (NHL) : trends, geographic distribution and etiology. *Ann. Hematol.*, 2005. 84(1): p.1-12.

**N**

- Najman A, Verdy E, Porton G et Isnard F. 1994. HÉMATOLOGIE (précis des maladies du sang), Tome II (page 106). ISBN 2-7298-4419-8.Paris.
- Nakayasu T, Macy M, Okamo Y, McCarthy BM, Harmony JAK. Plasma lipoprotéines Can suppress accessory cell function and consequently suppress lymphocytes activation. *Exp Cell Res* 1986; 103-16.
- Nakayasu T, Macy M, Okamo Y, McCarthy BM, Harmony JAK. Plasma lipoprotéines Can suppress accessory cell function and consequently suppress lymphocytes activation. *Exp Cell Res* 1986; 103-16.
- Natio HK. Cholesterol. Kaplan A *et al.* Clin Chem The C.V. Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton 1984; 1194-11206 and 437.
- Nelson, R.A., Levine, A.M., and Bernstein, L., Reproductive factors and risk of intermediate- or high- grade B-cell non hodgkin's lymphoma on women. *J. Clin. Oncol.*, 2001. 19(5): p. 1381-1387.
- Nieters, A., Deeg, E., and Becker, N., Tobacco and alcohol consumption and risk on lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany. *Int. J. Cancer*, 2006. 118(2): p. 422-430.

**O**

- Owuor E D., Kong A N. Antioxidants and oxidants regulated signal transduction pathways. *biochem.pharmacol.*64:765-770. 2003.

**P**

- Plat J, Mensink RP. Food components and immune function. *Curr Opin Lipidol*;16:31–7. 2005.
- Polesel, J .R. Talamini, M. Montella, M. Parpinel, L. Dal Maso, A. Crispo, M. Crovatto, M. Spina, C. La Vecchia & S. Franceschi. Linoleic acid, vitamin D and other nutrient intakes in the risk of non-Hodgkin lymphoma: an Italian case-control study. *Annals of Oncology* 17: 713–718, doi:10.1093/annonc/mdl054.2006.
- Proctor SD, Mamo JC. Intimal retention of cholesterol derived from apolipoprotein B100- and apolipoprotein B48-containing lipoproteins in carotid arteries of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23:1595-600.
- Princen H.M.G, Van Duyvenvoorde, W., Buytenhek, R, Van der laarse, A, Van poppel, G, Leuven, J.A.G et Van Hinsbergh, V.W.M. 1995. Supplementation with low doses of vitamin E protects LDL from lipid peroxidation in men and women. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15 : 325-33.
- Powell, 2009. Study Finds Association Between C-Reactive Protein and Cancer Risk, Mortality. Centre for Ageing Research and Development in Ireland (CARDI). 571-483-1365.

**Q**

- Quensel M, Agardh CD, Nilsson-Ehle P. Nicotine does not affect plasma lipoprotein concentrations in healthy men. *Scand J Clin Lab Invest* 1989; 49: 149-53.

**R**

- Raisonnier A. Structures fonctions. Cours. Universités PARIS-VI Pierre et Marie Curie Faculté de Médecine Pitie-Salpetriere (France), 2002 – 2003.
- Raisonnier A. Chapitre 5 le recepteur des LDL. Structure fonctions. Université paris-VI. 2002.
- Raisonnier A. Lipides et lipoprotéines Objectifs au cours de Biochimie PCEM2 Biochimie Métabolique et Régulations. Université Paris-VI ; 2004.
- Raynard, B. Nutrition et hémopathies malignes. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte* Traité de nutrition artificielle de l'adulte. 10.1007/978-2-287-33475-7\_58. La Société Francophone de Nutrition Entérale et Parentérale, Didier Barnoud, Stéphane M. Schneider, Marie-Paule Vasson, Michel Hasselmann et Xavier Leverve. Pages : 777-785.2007.
- Rebouissou S, Amessou M, Couchy G, Poussin K, Imbeaud S, Pilati C, Izard T, Balabaud C, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Frequent in-frame somatic deletions activate gp130 in inflammatory hepatocellular tumours. *Nature* 2009Jan; 457: 200-204.
- Regal micro software (INRA, AFSSA, TEC & DOC ed. distribué par Lavoisier SAS, Cachan, France) basé à la table de composition alimentaire editer par le Centre francais d'Information sur la Qualité des Aliments (CIQUAL, Maisons-Alfort, France). Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA).
- Ribeyron J. Etude de la physiopathologie du récepteur FcγRIIB dans les lymphomes B malin non hodgkiniens [thèse de Doctorat d'université Sciences & Géographie] – Nancy : Université Joseph Fourier-GRENOBLE, Faculté de médecine ; 2007.

## S

- Sabine Rohrmann .Nikolaus Becker. Jakob Linseisen Alexandra Nieters .Thomas Rudiger Ole Raaschou-Nielsen et al., Fruit and vegetable consumption and lymphoma risk n the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Germany.2007.
- Sansfeld A.G., Diebold J., Noel H., et al. 1988. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet 1 : 292-293.
- Sénémaud. Programme national nutrition sante, Des objectifs de sante publique direction générale de la sante, 14 avenue Duquesne, 75007 Paris, France.2006.
- Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol: modifications of low density lipoprotein that increase its atherogenicity. N Engl J Med. 1989;320:915-924.
- Steinbrecher UP, Zhang H, Lougheed M. Role of oxidatively modified LDL in atherosclerosis. Free Radic Biol Med. 1990;9:155-168.
- Steinbrecher UP, Parthasarathy SM, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. Proc Natl Acad Sci U S A. 1984;81:3883-3887.
- Sun Q, Faustman C, Senecal A, Wilkinson A.L, Furr H. Aldehyde reactivity with 2- thiobarbituric acid and TBARS in freeze-dried beef during accelerates storage. Meat Science 2001; 57: 55 – 60.
- Sutherland WH, Manning PJ, Walker RJ, Dejong SA, Ryalis AR, Berry EA. Vitamin E supplementation and plasma 8-isoprostane and adiponection in overweight subjects. Obesity 2007 ; 15 : 386 – 391.
- ShKlar 1998 Mechanisms of cancer inhibition by antioxidant micronutrients. Eur J Cancer 34(B):24-29.
- Sylvian C. Hématologie. Ellipses Edition marketing S.A ISBN 978-2-7298-3446-3. Paris 2007.
- Sylvie B, Chantal B, Dominique B, Hervé B, Jean D, Pierre-Henri D, Claude F. Acides gras alimentaires et cancers : mécanisme d'action cellulaire et moléculaire. Bulletin du Cancer 2005 ; 92 (7) : 697-707.
- Szymanowicz A, Cartier B, Couaillac J.-P, Gibaud C, Poulin G, Riviere H et Le Carrer D. Proposition de commentaires interprétatifs prêts a l'emploi pour l'électrophorèse des protéines sériques. Article ; Le 14 mars 2006 ; Ann Biol Clin 2006 ; 64 (4) :367-80 ; groupe de travail du CNBH.

## T

- Talamini, R., Polesel, J., Montella, M., DAL Maso, L., Crispo, A., Spina, M., Franceschi, S., Crovatto, M., and La Vecchia, C., Smoking and non-hodgkin lymphoma: case-control study in Italy. Int. J. Cancer, 2005. 115(4): p. 606-610.
- Talamini, R., Polesel, J., Montella, M., Dal Maso, L., Crovatto, M., Crispo, A., spina, M., Canzonieri, V., LA Vecchia, C., and Franceschi, S., Food groups and risk of non-hodgkin lymphoma : a multicenter, case-control study in Italy. Int. J. Cancer,. 118(11): p. 2871-2876. 2006.
- Tavani A, Pregnotato A, Negri E, et al. Diet and risk of lymphoid neoplasms and soft tissue sarcomas. Nutr Cancer ; 27:256–60. 1997.
- The non-Hodgkin's lymphoma classification project. 1982. National cancer institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. Cancer 49 : 2112-2135.
- Trichopoulos Dimitrios, Theodora Psaltopoulou, Philippos Orfanos, Antonia Trichopoulou, and Paolo Boffetta. 2006. Plasma C-Reactive Protein and Risk of Cancer: A Prospective Study from Greece.

Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; 2Department of Hygiene and Epidemiology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; and 3IARC, Lyon, France.

**V**

- Valdiguie P. Biochimie clinique. 2eme édition Tec & Doc, ISBN: 2-7430-0415-0, 2000.
- Van Lenten BJ, Hama SY, De Beer FC. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2758-2767.
- Van Lenten BJ, Hama SY, De Beer FC. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995 ; 96 : 2758-2767.
- Vertuani S., Angusti A., Manfredini S. (2004). The antioxidants proantioxydants network: an overview. *Curr. Pharm DES.* 10 (14) : 1677-1694.
- Vincke W. Direct determination of the thiobarbituric acid value in trichloroacetic acid extracts of fish as a measure of oxidative rancidity. *Fette Seifen Anstrichm* 1970 ; 72 : 1084 – 1096.

**W**

- Wang B, Pace R.D, Dessai A.P, Bovell-Benjam in A, Phillips B. Modified Extraction Method for Determining 2-Thiobarbituric Acid Values in Meat with Increased Specificity and Simplicity. *Journal of Food Science* 2002 ; 67 : 2833 – 2836.
- Wang X, Sato R, Brown MS, Hua X, Goldstein JL. SREBP-1, a membrane-bound transcription factor released by sterol-regulated proteolysis. *Cell* 1994; 77: 53-62.
- Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Characteristics of older men who lose weight intentionally or unintentionally. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 667-75
- Ward MH, Zahm SH, Weisenburger DD, et al. Dietary factors and non-Hodgkin's lymphoma in Nebraska (United States). *Cancer Causes Control*;5:422–32. 1994.
- Weinroth SE, Parenti DM, Simon GL. Wasting syndrome in AIDS: pathophysiologic mechanisms and therapeutic approaches. *Infect Agents Dis* 1995; 4: 76-94.
- WHO MONICA Project. Manual of operations - standardization of lipid measurements. WHO/MNC/ Part III: Population Survey. Section 2; May 1998.
- Wilett, E.V., Smith, A.G., Dovey, G.J., Morgan, G.J., Parker, J., and Roman, E., Tobacco and alcohol consumption and the risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*,. 15: p. 771-780. 2004.
- Wilop S, Crysandt M, Bendel M, Mahnken AH, Osieka R, Jost E. Correlation of C-reactive protein with survival and radiographic response to firstline platinum-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *Onkologie* 2008; 31: 665–70.
- Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest.* 1991;88:1785-1792.
- Wurman F. et Wunderly. Les proteines du sang humain (collection de l'institut pasteur).Edition Flammarion, Paris, 1961.

**Y**

- YOSHICAWA T., YAMAMOTO Y., NAYTO Y. (2000). Free radicals in chemistry, biology and medicine, ed Oica international ,londres.1-6.
- Yvon. Carpentier. Action immunomodulatrices des lipides. *Nut, Clin. Metabol* 1996; 10: 97-105.
- Youinou P, Menez JF, Le Goff P, Boles LM. Lipides et immunité. *Nutr Clin Metabol* 1993; 7:131-5.

-Yu KC, Chen W, Cooper AD. LDL receptor-related protein mediates cell-surface clustering and hepatic sequestration of chylomicron remnants in LDLR-deficient mice. *J Clin Invest* 2001; 107: 1387-94.

**Z**

-Zangerle R, Sarcletti M, Gallati H, Reibnegger G, Wachter H, Fuchs D. Decreased plasma concentrations of HDL-cholesterol in HIV infected individuals are associated with immune activation. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994; 7: 1149-56.

-Zazzo JF. Oxidative stress during acute inflammatory and critical states : implications for clinical practice. *Elsevier Nutrition clinique et métabolisme* 2002 ; 16 (2002) : 268 – 274.

-Zelko I N., Mariani T J. ,Folz R J . superoxide dismutase multigene family : a comparison of CuZn-SOD(SOD1), Mn- SOD(SOD2), and EC-SOD(SOD3) gene structures, evolution and expression, *free rad. biol,Med* .33(3) , 337. 2002.

-Zheng et al., Diet and Nutrient Intakes and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Connecticut Women 2004b.

-Zheng T, Theodore R. Holford, Brian Leadererl, Yawel Zhang, Shelia Hoar, Zahm, Stuart Flynn, Giovanni Tallini, Bing Zhang, Kaiyong Zhou, Patricia H. Owens', Qing Lan, Nathaniel Rothman, and Peter Boyle. Diet and Nutrient Intakes and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Connecticut Women.2004.

-Zheng, T., Zhang, Y., Morton, L.M., and Zhu, Y., Re : no increased risk of non hodgkin's lymphoma with steroids, estrogens and psychotropics (Netherlands). *Cancer Causes Control*, 2004c. 15: p. 433-434.

- Zinsou C. Introduction sur les lipides.NRC Canada. 2009. Chapitre 19. Métabolisme des lipoprotéines.





ANNEXES A

CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

M. : .....

M<sup>elle</sup>

Né (e) le : ..... à .....

Demeurant à : .....

J'autorise le Pr Mesli le Pr Aribi .....

1. à me recruter en tant que patient (e) éligible dans leur étude sur les lymphomes,
2. à effectuer des prélèvements sanguins périphériques,
3. à prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à leur étude,
4. à publier les résultats obtenus et diffuser les photographies prises dans le cadre de leur travail.

**Signature du Patient/Parent/Tuteur**

Tlemcen, le.....

**Lu et approuvé**

## ANNEXES B

## QUESTIONNAIRE

**A. DONNEES DEMOGRAPHIQUES ET ANTHROPOMETRIE**

Date de l'enquête : .....|\_|\_|\_|\_|

Service: .....|\_|\_|\_|\_|

N° du dossier medical.....|\_|\_|\_|\_|

Sexe : M O F O Nom : .....Prénom : .....

Date et lieu de naissance : .....|\_|\_|\_|\_|

Adresse actuelle : .....

Groupe sanguin : .....|\_|\_|\_|\_|

Poids (kg) : .....Taille (cm) : .....

Indice de masse corporelle : .....|\_|\_|\_|\_|

Tour de taille : .....

Tour de hanche : .....

Avez-vous eu une perte ou gain de poids marqué dernièrement ?.....

**B. CRITERES SOCIOCULTURELS**

Religion : .....

Situation matrimoniale: Célibataire (1), Mariée (2), Divorcée (3), Veuve (4 ),  
Indéterminé (5) .....|\_|\_|\_|\_|

Consanguinité : Oui (1), non (2) .....|\_|\_|\_|\_|

Niveau d'instruction : Analphabète (1), Primaire (2), Moyen (3), Secondaire (4),  
Supérieur ( 5 ), indéterminé ( 6 ).....|\_|\_|\_|\_|

Profession actuelle:.....

Revenus mensuels.....

Durée d'exercice en années:.....|\_|\_|\_|\_|

Congé de détente (mois):.....|\_|\_|\_|\_|

**C. HABITUDES ALIMENTAIRES**

Habitudes alimentaires particulières : .....

Intolérance à un aliment particulier : .....

**D. HABITUDES PARTICULIERES**

Tabagisme : oui(1), non(2).....|\_\_\_\_\_|

Nombre de cigarettes /jour :.....|\_\_\_\_\_|

Alcoolisme : oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Durée de consommation.....|\_\_\_\_\_|

Problèmes particuliers:.....

**E. ANTECEDANTS PATHOLOGIQUES ET CARACTERE HEREDITAIRE****E.1 Antécédents médicaux:**

Avez-vous déjà souffert ou souffrez-vous actuellement de :

Adénopathies : oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Lymphangite : oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Insuffisance rénale : oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Leucémie lymphoïde aigue : oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Anémie: oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Dermatose: oui(1), non(2) .....|\_\_\_\_\_|

Préciser .....

Maladies immunitaires : Dermatomyosite (1), Périarthrite noueuse (2), Lupus érythémateux disséminé (3), sclérodermie (4), Diabète (5), Autres (6).....|\_\_\_\_\_|

Infections bactériennes : Tuberculose pulmonaire (1), Maladie de Bouillaud (2),

Glomérulonéphrite (3), Endocardite subaiguë (4), Arthrite (5),Autres (6) .....|\_\_\_\_\_|

Infections virales : VIH (1), Hépatite chronique virale B ou C (2), Autres (3).....|\_\_\_\_\_|

Maladies inflammatoires aiguës ou chroniques : Maladie de Crohn (1), Pancréatite (2),

Cirrhose(3), Autres (4).....|\_\_\_\_\_|

Carences en : Zinc (1), Sélénium (2), Fer (3) .....|\_\_\_\_\_|

Problèmes liés aux phanères : oui(1), non (2) .....|\_\_\_\_\_|

Préciser.....

Problèmes de cataractes oui(1), non (2) .....|\_\_\_\_|

Préciser.....

Cancers : du pancréas (1), des voies biliaires (2), colorectal(3), de la thyroïde (4), autre (5).....|\_\_\_\_|

Antécédents cardiaques: oui(1), non(2)..... |\_\_\_\_|

Préciser.....

Maladies infectieuses et parasitaires :.....

Avez-vous déjà subi un allogreffe d'organe avec immunosuppresseur: oui(1), non(2)....|\_\_\_\_|

Autre:.....

## **E.2 Antécédents chirurgicaux**

Avez-vous déjà subi une splénectomie ou une chirurgie qui a diminué la fonction d'un organe?

.....

Autre : .....

## **E.3 Antécédents familiaux de lymphome ou de cancer hématologique**

.....

.....

**Antécédents familiaux médicaux et chirurgicaux:**.....

.....

## **F. DIAGNOSTIC**

Localisation : Adénopathies superficielles (1), ORL (amygdales ou cavum) (2), tube digestif (3), Mésentère (4), Médiastin (5), Rate (6), Autres viscères (7), Moelle osseuse (8), foie (9) ..... |\_\_\_\_|

Type de lymphome : .....

Stade Ann. Arbore (AA) : ..... |\_\_\_\_|

Rechute à distance : oui(1), non(2) ..... |\_\_\_\_|

Localisation : .....

## **G. TRAITEMENT**

Chimiothérapie (1), Autogreffe de moelle (2), Immunothérapie (3), Radiothérapie (4),

Chirurgie(5)..... |\_\_\_\_|

Type de protocole chimio thérapeutique (combinaison de traitement) : .....

Date: ..... |\_\_|\_\_|

## H. EXAMENS BIOLOGIQUES COMPLEMENTAIRES

Numération formule sanguin .....

Électrophorèse des protéines sériques .....

LDH .....

CRP.....

β2-microglobuline.....

Hémoglobine .....

Ionogramme .....

Créatinine, Uricémie .....

Sérologie virale (VIH, Hépatite B et C) .....

Date : .....

### Signature du Patient/Parent/Tuteur

#### Références

- Atul B, Mehta A, Victor H. Hématologie. De Boeck Université ; 2003.
- Brousse N. Lymphomes. Frison Roche ; 1997.
- Clavel J, Goubin A, Auclerc M, Auvrignon A, et coll. Incidence of childhood leukemia and lymphoma in France-National Registry of Childhood leukemia and lymphoma. 1990-1999, Eur JCancer Prev ; 2004.
- Coiffier B. Les lymphomes non hodgkiniens présentation clinique traitement et évolution. Roche Pharma ; 1999.
- Félix R. Les lymphomes malins non hodgkiniens. John Libbey Eurotext ; 2001.
- Gérard A, Davide K. Révision accélérée en Hématologie. 2eme édition ; 1961.
- Goubin A, Auclerc M, Auvrignon A, et coll. Survival after childhood acute leukemia and non-hodgkin's lymphoma in France. Eur JCancer ; 2004.
- Hoermi B. Cancérologie et hématologie. Masson ; 2001.
- Jean C, Smuel L, Christine F. Pharmacie clinique et thérapeutique. Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Elsevier Masson ; 2008.
- Léon P. Guide de thérapeutique. Elsevier Masson ; 2008.
- Marc B, Jérôme L. Biologie moléculaire en biologie clinique. Elsevier Masson. 1999. Article
- Catherine C, Jean-Yves B, Isabelle T, [et all]. Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens. Bulletin du Cancer. Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon. 1999 Juin ;86 (6) :529-36.
- Houchingue E, Pierre S, Isabelle S. Actualités des lymphomes. Bulletin du Cancer. 2002 Janvier; 89 (1) : 89-99.
- Legris E, Jobard E, Morice P. Généralités sur les LNH. Journal de Pharmacie Clinique. 2003 avril-mai-juin ; 22 (2) : 69-77.
- Paul C. Les lymphomes non hodgkiniens secondaires. Bulletin du Cancer. 1998 Mars ; 85 (3) : 217-31.
- Philippe G. Classification des lymphomes non hodgkiniens. Médecine thérapeutique. 2000 Mai ; 6 (5) : 343-52. Revue : Lymphomes non hodgkiniens.



Plat principale	Mangez-vous tous dans : le même plat	Chacun son assiette
	Viandes : combien de fois / semaine ?	
	Poisson : combien de fois / semaine ?	
	Légumes verts : Féculent (Pates-Pomme de terre)....	
	Pain : Combien de Baguette /jour ?	
	Quelle Cuisson faites-vous ? Normale	à la vapeur
	Desserts :-Fruits ? lesquels?	Quantité ?
	-Yaourt : Sucré	non Sucré
	Dans le couscous quels sont les légumes ajoutées ?	
	Que buvez-vous ? Eau de robinet	Eau minérale
		Boisson Gazeuse
	Mangez-vous des biscottes ? Combien ?	
	Quelle Quantité de beurre utilisez-vous/semaine ?	
	Quelle Quantité d'Huile utilisez-vous/semaine ?	
	Utilisez-vous d'autres corps gras ?	
	Margarine	« SMEN »ou beurre Salé
Combien de Gâteaux / semaine ?		
Chocolat	Pâtisserie	
Bonbon	Barres chocolatés	
Combien de Boisson gazeuses / semaine ?		
Verre	Bouteille	
Combien de jus de fruit ?		
Combien de verre d'eau /jour?		
Combien de fois de fruits de mer /semaine ?		

Description des méthodes utilisées :

## I. Isolation de la fraction HDL des LDL et VLDL à partir de sérum



### Réactifs

Acide phosphotungstique ( $12\text{WHO}_3\text{H}_3\text{PO}_4 \times \text{H}_2\text{O}$ )

Chlorure de magnésium ( $\text{MgCl}_2$ )



### Préparation

#### des solutions

#### Solution de précipitation (A) : solution phosphotungstate de sodium 40,0 g/L, pH 7,4

- On dissout 4 g d'acide phosphotungstique dans 60 mL d'eau distillée.

- On ajoute graduellement en agitant et en utilisant un pH-mètre, 1M de NaOH jusqu'à atteindre un pH de 7,4 (habituellement ce dernier est atteint avec un volume de NaOH légèrement inférieur à 16 mL).

- On ajuste le volume final à 100 mL.

#### Solution de précipitation (B) : solution de $\text{MgCl}_2$ , 2,0 mol/L

On dissout 40,6 g de  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  dans 80 mL d'eau distillée et on ajuste le volume final à 100 mL.

(Les réactifs de précipitation (A) et (B) peuvent être conservés à 4°C et à l'abri de la croissance bactériennes pendant 6 mois).

#### ❖ Mode opératoire

Le jour de la manipulation on mélange les solutions (A) et (B) [4 mL-1 mL] pour obtenir le réactif de précipitation.

On prélève 125  $\mu\text{L}$  de réactif de précipitation et on ajoute 1,0 mL de l'échantillon et on mixe énergiquement.

Après centrifugation à température ambiante ( $>15^\circ\text{C}$  et  $< 25^\circ\text{C}$ ) à 2000 x g pendant 30min. On récupère le surnageant et on le transfère immédiatement dans un tube Eppendorf. Le précipité qui contient LDL et VLDL est solubilisé.

(Les surnageant ne devrait pas présenter de trouble, sinon ont fait des dilutions. Les dosages devraient se faire dans les deux heures suivant la centrifugation).

### I.2 Solubilisation des LDL-VLDL

La solubilisation des fractions des lipoprotéines LDL-VLDL a été réalisée par la méthode de précipitation de Burstien *et al.* (1970-1989).



#### Solution de solubilisation

Tampon tris barbital- $\text{Na}_2$  « HR BUFFER » ; R-5805 HELENA :

- Tris ;
- Barbital ;
- Barbital sodique.



Un (1) Sachet est dilué dans 1000 mL d'eau distillée. (Tampon reconstitué, stable pendant deux mois lorsqu'il est conservé à la température ambiante. Le pH de la solution est de 8,6).

#### ❖ Mode opératoire

Le culot qui contient les LDL et VLDL est solubilisé dans un 1 mL de solution de solubilisation.

## II. Dosage des lipides et lipoprotéines

### II.1. Dosage du cholestérol et triglycérides circulants et des fractions des lipoprotéines

Les dosages des taux circulants et liés aux lipoprotéines ont été réalisés à l'aide des kits BIOLABO et SPINREACT qui reposent sur les mêmes principes et protocoles.

#### Réactifs Réactif R1 : tampon

PIPES pH 6, 9	90mmol/L
Phénol	26mmo/L

#### Réactif R2 : enzymes

Cholestérol estérase (CHE)	300U/L
Cholestérol oxydase (CHOD)	300U/L
Peroxydase (POD)	12500U/L
4-Aminophenazone	0,4mmol/L

**Réactif R3 : Etalon, cholestérol** 200ml/dL.

#### ❖ Mode opératoire

On dissout le contenu de flacon du réactif R2 (enzyme) dans le contenu du réactif R1 (solution tampon) pour obtenir la solution du travail .Le réactif obtenu est stable pendant 4 mois à + 2 à 8°C ou 40 jours à une température ambiante.

Dans des cuves, on introduit selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
<b>Solution de travail (mL)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Réactif R3 (étalon) [µL]</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10

Les cuves sont vortexés et laissés à une température de 37°C pendant 5 minutes. La lecture des densités optiques se fait en spectrophotomètre à 520 nm (500-550) contre le blanc (zéro de l'appareil).

#### ❖ Calculs

La concentration en cholestérol total est égale :

$$[\text{Cholestérol}] \text{ mg/dL} = \frac{\text{D.O échantillon}}{\text{D.O étalon}} \times 200 \text{ mg/dL}$$

Facteur de conversion : mg/dL X 0,0258= mmol/L.

## II.2. Dosage des triglycérides

### ❖ Réactifs

#### Réactif R1 : Tampon

GOOD pH 7,5	50mmol/l
p-chlorophenol	2mmol/L

#### Réactif R2 : Enzymes

Lipoprotéines lipase (LPL)	150000U/L
Glycérol kinase (GK)	500U/L
Glycérol-3-oxydase (GPO)	2500U/L
Peroxydase (POD)	440U/L
4-Aminophenazone (4-AP)	0,1 mmol/L
ATP	0,1 mmol/L

**Réactif R3 : Etalon, cholestérol** 200ml/dL.

### ❖ Mode opératoire

On dissout le contenu de flacon du réactif R2 (enzyme) dans le contenu du réactif R1 (solution tampon) pour obtenir la solution du travail .Le réactif obtenu est stable pendant 4 mois à + 2 à 8 °C ou 40 jours à une température ambiante. Dans des cuves, on introduit selon le tableau suivant :

	Blanc	Etalon	Dosage
<b>Solution de travail (mL)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Réactif R3 (étalon) [µL]</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µL)</b>	--	--	10

Les cuves sont vortexés et laissés à une température de 37°C pendant 5 minutes. La lecture des densités optiques se fait en spectrophotomètre à 520 nm (500-550).

Zéro de l'appareil : blanc.

### ❖ Calculs

La concentration en cholestérol total est égale :

$$[\text{Triglycéride}] \text{ mg/dL} = \frac{\text{D.O échantillon}}{\text{D.O étalon}} \times 200 \text{ (concentration de l'étalon)}$$

Facteur de conversion : mg/dL 0 ,0113= mmol/L.

### II.3 Estimation du taux des VLDLc

Les taux des lipoprotéines de très faible densité (*very low density lipoproteincholesterol*) lié au cholestérol (VLDLc) ont été calculés à l'aide de la formule de Friedwald:  $VLDLc = TG/5$  (Friedwald *et al.*, 1972).

### II.4 Electrophorèse des lipoprotéines $\alpha$ , $\beta$ et pré- $\beta$

#### ❖ Matériels

Alimentation

Densitomètre

Chambre de migration (Zip Zone)

Kit applicateur super Z pour huit(8) applications

Pipette Eppendorf

Bacs de coloration et portoir

Etuve

Bande d'acétate de cellulose

Feuille de résultats

Papier-buvards

Minuterie

Eau distillée

#### Références

R-1505 HELENA

PROCESS 24 HELLENA

R-1283 HELLENA

R-4084 HELLENA

R-5114 HELLENA

R-5117 HELLENA

R-3023 HELLENA

R-5211 HELLENA

R-5034 HELLENA

#### ❖ Réactifs

**Tampon d'électrophorèse «HR BUFFER » ; R-5805 HELENA :**

- Tris ;
- Barbitol ;
- Barbitol sodique.

Un (1) Sachet est dilué dans 1000 mL d'eau distillée (Tampon reconstitué, stable pendant deux mois lorsqu'il est conservé à la température ambiante. Le pH de la solution est de 8,6.

**Colorant lipidique O.R.O (oil-Red O).dissoudre 7mg de colorant (ORO) dans 50mLde méthanol (solution A).**

- Solution B : environ 5 min avant la fin de la migration, 35 mL de la solution A, on ajoute 10mL de NaOH 1 N.

#### ❖ Mode opératoire

- On trempe la bande d'acétate de cellulose dans la solution tampon pendant 20 min.

- En parallèle ; on distribue dans les huit(8) carités du support du kit application super Z, 10µL de sérum.
- A l'aide du kit application super Z, on exécute une application centrale de l'échantillon et on imprègne les sérums (3µL de chacun) qui seront appliqués immédiatement sur la bande d'acétate de cellulose.
- On place la bande d'acétate de cellulose dans la chambre de migration pendant 15min à 180 volt (la bande est placée vers le bas, de cathode vers l'anode) [la migration se fait dans le sens (-) -> (+)].

(La chambre de migration contient la même solution de tampon).

- On met, par la suite, la bande d'acétate de cellulose dans un bac contenant la solution B (colorant lipidique) pendant une heure [c'est une étape de coloration].
- On lave le support abondamment dans un bac contenant l'eau de robinet.

### **III. Détermination des paramètres du stress oxydatif**

#### **III.1 Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)**

Le pouvoir antioxydant total du plasma représente la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres générés in vitro (ORAC) et donc à freiner l'hémolyse des globules rouges attaqués, ce qui ralentit l'augmentation de la densité optique à 450 nm. Afin de permettre une quantification de ce pouvoir antioxydant total, l'utilisation des antioxydants purifiés (Trolox, Vit C) à concentrations connues permet l'étalonnage.

Ainsi une unité ORAC correspond à la surface de protection donnée par 1 µM de Trolox ou 2 µM de Vitamine C (concentration finale). L'ORAC de chaque échantillon de plasma est calculé en mesurant la surface nette de protection sous la courbe cinétique de l'hémolyse. Ainsi ORAC échantillon = (S Blanc – S Echantillon) / (S Blanc – S Antiox) où :

S = Aire sous la courbe cinétique de l'hémolyse ;

Antiox = Trolox (1 µM) ou Vit C (2µM).

#### **❖ Solutions préparées :**

A/ l'eau physiologique :

- 9g de chlorure de sodium (Na cl) ;
- 1 litre d'eau distillée.

B/ Solution de CuSO<sub>4</sub> à 2mM :

- 0,32 g de CuSO<sub>4</sub> ;
- 1 litre d'eau distillée.

C/ Solution d'acide ascorbique (vitamine C) à 400µM :

- 7,04 g d'acide ascorbique ;
- 1 litre d'eau distillée.

❖ **Mode opératoire :**

BLANC :

- 1ml de culot (globules rouges) ;
- 2ml de l'eau physiologique ;
- 20µl de CuSO4 (2mM) ;
- 20µl de H2O2 à 30 % ;

ETALON :

- 1 ml de culot (globules rouges) ;
- 2ml de l'eau physiologique ;
- 20µl de CuSO4 (2mM) ;
- 20µl d'acide ascorbique à 400µmol/l ;
- 20µl de H2O2 à 30 %.

ECHANTILLON :

- 1 ml de culot (globules rouges) ;
- 2ml de l'eau physiologique ;
- 20µl de CuSO4 (2mM) ;
- 20µl de plasma ;
- 20µl de H2O2 à 30 %.

Mélanger, incuber 5 min à température ambiante ; centrifuger 2000t/min pendant 3minutes ; lire la D.O à 450 nm.

Remettre le surnageant dans le tube de départ ; Mélanger, incuber 15 min à température ambiante; La centrifugation et la lecture se font toutes les 15 minutes.

❖ **Calcul :**

On calcul la moyenne des Do étalon et Do échantillons de la façon suivante :

$$\left. \begin{array}{l}
 |DO \text{ blanc } 5 \text{ min} - DO \text{ étalon } 5 \text{ min}| \\
 |DO \text{ blanc } 15 \text{ min} - DO \text{ étalon } 15 \text{ min}| \\
 |DO \text{ blanc } 25 \text{ min} - DO \text{ étalon } 25 \text{ min}| \\
 |DO \text{ blanc } 35 \text{ min} - DO \text{ étalon } 35 \text{ min}| \\
 |DO \text{ blanc } 45 \text{ min} - DO \text{ étalon } 45 \text{ min}|
 \end{array} \right\} = \frac{\sum (DO_{\text{blanc}} - DO_{\text{étalon}})_{ti}}{\quad} = \text{XE : Moyenne}_{\text{étalon}}$$

|DO blanc 55 min - DO étalon 55 min| 9  
 |DO blanc 65 min - DO étalon 65 min|  
 |DO blanc 75 min - DO étalon 75 min|  
 |DO blanc 85 min - DO étalon 85 min|

$$\left. \begin{array}{l} |DO\ blanc\ 5\ min - DO\ éch\ 5\ min| \\ |DO\ blanc\ 15\ min - DO\ éch\ 15\ min| \\ |DO\ blanc\ 25\ min - DO\ éch\ 25\ min| \\ |DO\ blanc\ 35\ min - DO\ éch\ 35\ min| \\ |DO\ blanc\ 45\ min - DO\ éch\ 45\ min| \\ |DO\ blanc\ 55\ min - DO\ éch\ 55\ min| \\ |DO\ blanc\ 65\ min - DO\ éch\ 65\ min| \\ |DO\ blanc\ 75\ min - DO\ éch\ 75\ min| \\ |DO\ blanc\ 85\ min - DO\ éch\ 85\ min| \end{array} \right\} \frac{\sum (DO_{blanc} - DO_{éch})_{ti}}{9} = \overline{XE} : \text{Moyenne}_{éch}$$

étalon : vit C

éch : échantillon.

En utilisant les densités optiques obtenus par la lecture à 450 nm en fonction du temps, L'ORAC de chaque échantillon et calculé de la façon suivante :

ORAC<sub>étalon</sub> = 1 Unité.

ORAC<sub>échantillon</sub> = Moyenne (DO<sub>blanc</sub> - DO<sub>échantillon</sub>)<sub>ti</sub> / Moyenne (DO<sub>blanc</sub> - DO<sub>étalon</sub>)<sub>ti</sub>

Avec DO<sub>ti</sub> = Densité optique lue à 450 nm à différents temps (lecture toutes les 10min).

### III.2 Dosage du malonaldéhyde (MDA)

#### ❖ Réactifs

- Acide trichloracétique (TCA)
- Acide thiobarbiturique (TBA)
- Acide chlorhydrique (HCL)
- Butylated hydroxy toluène (BHT)

#### ❖ Préparation des solutions de travail

a) On Prépare la solution de travail (une fois) de TBA/TCA/HCL, en diluant la solution mère (TBA/TCA/HCL) quatre fois dans l'eau de la solution de travail :

- 150 g d'acide trichloracétique (15% final)
- 500 mL H<sub>2</sub>O
- 20,8 mL HCL concentré (0,2 N final)

- 3,7 g d'acide thiobarbiturique (0,37% final)

On surchauffe à 70°C, et on complète par l'eau jusqu'à 1 L (Cette solution peut être conservée à température ambiante plusieurs mois).

b) Préparation de solution de BHT (butylated hydroxy-toluène) :

2 % de BHT sont mélangés avec l'éthanol (pois/volume : 2 g/100 mL), puis conservés à l'abri de la lumière à température ambiante (maximum 1 mois).

#### ❖ Procédure

En agitant continuellement, 30 µL de la solution de BHT dans l'éthanol (2 g/100 mL, p/v) est ajoutée à 100 mL de la solution de travail TBA/TCA/HCL.

2 V de cette solution est combinée à 1 V de sérum ; le mélange est homogénéisé et placé dans un bain-marie bouillant pendant 15 minutes. Les échantillons sont laissés refroidir à température ambiante, puis centrifugés pendant 10 minutes à 1000 x g.

L'absorbance de la solution est déterminée à 535 nm contre le blanc contenant tous les réactifs sauf les lipides, et la concentration de MDA est calculée selon la formule suivante :

$$[\text{MDA}] = \text{D.O} / \epsilon \cdot L, \quad \text{où : } \epsilon = 1,56 \cdot 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ le coefficient d'extinction ;}$$

L: longueur de la cuve qui égal à 1 cm ; D.O : densité optique de l'échantillon.

### III.3 Mesure des taux d'oxydation des LDL (LDL-BCD)

#### ❖ Réactifs

- Chloroforme
- Méthanol
- Isopropanol
- Heptane

#### ❖ Procédure

Les solvants chloroforme et méthanol sont purgés avec l'azote pendant 15 minutes à 0°C, puis mélangés 2 V/1 V. Ensuite 5 V de ce mélange est ajouté à un volume de sérum, l'ensemble est vortexé, puis centrifugé 10 minutes à 1000 x g à 4°C. C'est une étape de séparation des phases. La phase supérieure aqueuse est éliminée par pipetage, alors que la couche de chloroforme qui contient les lipides est récupérée et évaporée à sec avec un flux constant d'azote et maintenue à 45°C dans un bain-marie.

0,5mg d'extrait lipidique est repris dans 1 mL d'isopropanol / heptane (3/1, V/V). Le spectre d'absorption de la solution est enregistré au spectrophotomètre UV/VIS (Perkin-Elmer, Lambda 800), contre le solvant entre 200 nm et 400nm. Les absorbances des échantillons

sont lues à 233 nm.

Les DC sont calculés en utilisant le coefficient d'extinction «  $2,52 \times 10^4 \text{ m}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$  ».

#### ❖ **Calcul**

Les résultats obtenus sont multipliés par 1,125.

### **IV. Dosage de la CRP**

#### ❖ **Réactifs**

- Particules de latex fixant des anticorps de type IgG anti-CRP humain (pH 8,2, azide de sodium 0,95 g/L).
- Contrôle positif : sérum humain avec concentration de CRP > 20 mg/L. Azide de sodium 0,95 g/L.
- Contrôle négatif : sérum animal. Azide de sodium 0,95 g/L.

Les latex de CRP sont calibrés à la référence du matériel : CRM 470/RPPHS.

#### ❖ **Procédure**

##### ✓ **Test qualitatif**

50 µL du sérum est mis sur un cercle de la plaque de test, une goutte de contrôle positif sur un autre cercle, et une goutte de contrôle négatif sur un troisième cercle de la plaque de test.

Une goutte (50 µL) de réactif CRP-latex est ajoutée sur les cercles de la plaque de test.

Les gouttes sont mélangées par une strie, en utilisant toute la surface de cercle, et en utilisant une différente strie pour chaque sérum et un mouvement de rotation est réalisé à la plaque ; ensuite l'agglutination est examinée pendant une période n'excédant pas 2 minutes.

##### ✓ **Test semi-qualitatif**

Des dilutions sériées de deux en deux sont réalisées à l'aide de l'eau physiologique. Pour chaque dilution, la procédure du test qualitatif est exécutée.

#### ❖ **Interprétation de résultats**

La présence d'agglutination indique une concentration de CRP supérieure ou égale à 6 mg/L. Pour calculer la concentration de CRP dans la méthode semi-quantitative, on multiplie la valeur de la grande dilution par le seuil de détection (6 mg/L).

### **V. Détermination du niveau des protéines sériques**

#### **V.1 Dosage des protéines totales par la méthode de Biuret**

#### ❖ **Matériels**

Le matériel utilisé dans ce dosage provient du laboratoire de biologie moléculaire appliquée et d'immunologie du département de biologie de la faculté de SNV/STU. Ce matériel est constitué de :



- Une balance de précision de marque KERN&SohnGm bh, D-72336 470-36
- Agitateur –EV102
- Plaque chauffante magnétique MSHB
- Spectrophotomètre (colorimètre 252 M&O)
- Vortex
- Portoirs
- Tubes secs 5ml
- Pipette 5ml
- Micropipette (de 10 a 100µl)

#### ❖ Réactifs

- Le réactif de Biuret
- Solution d'albumine bovin 50g/L.

#### ❖ Mode opératoire

Dans un premier temps, il faut prépare 500 ml de réactif de Biuret. Le mode opératoire pour obtenir ce réactif est le suivant :

- Dans quatre (4) béchers de 250 ml qui contiennent chacun environ 50 ml d'eau distillée, on introduit les produits selon le tableau suivant :

Bécher	Produit (g)
1	0.75 g de CuSO <sub>4</sub> , 5H <sub>2</sub> O
2	3 g de tartrate de sodium-potassium
3	15 g de NaOH
4	0.5g de KI

- A l'aide d'un agitateur, on mélange chaque produit jusqu'a sa dissociation dans l'eau distillée.
- On rassemble les quatre (4) solutions dans un bécher de 500 ml, puis on complète jusqu'a la graduation de 500 ml par l'eau distillée.

La deuxième phase qui est la phase de dosage du taux de protéines totales des patients et des contrôles consiste à prendre 40 tubes a essais de 5ml codifie comme suit :

- 1 tube pour le blanc (B)
- 1 tube pour l'étalon (E)

- 19 tubes pour les patients (C1 → C19)
- 19 tubes pour les contrôles (T1 → T19)

Ensuite, les réactifs et les sérums sont repartis sur les 40 tubes selon le tableau suivant :

→→	Tube (B)	Tube (E)	Tube (C1 C30)	Tube (T1 T30)
Réactif de Biuret (ml)	2.5	2.5	2.5	2.5
Solution d'Albumine bovin 50 g/l (µl)	--	50	--	--
Sérum patients (µl)	--	--	50	--
Sérum contrôles (µl)	--	--	--	50

A l'aide du vortex, les solutions (réactifs-sérums et réactifs-étalon) sont agitées pour permettre une meilleure réaction des solutions. Les tubes sont ensuite laissés reposer à température ambiante pendant 30 minutes.

La lecture des densités optiques se fait par colorimètre 252 M&O à 520 nm contre le blanc réactif (B). La concentration finale en protéines de chaque échantillon est déterminée par la formule suivante:

$$\text{Protéines totales (g/l)} = \frac{\text{D.O échantillon}}{\text{D.O étalon}} \times \text{concentration étalon}$$

## V.2 Electrophorèse des protéines sériques

### ❖ Réactifs

Tampon d'électrophorèse « HR BUFFER » ; R- 5805 HELENA :

- Tris ;
- Barbitol ;
- Barbitol sodique.

Un (1) sachet est dilué dans 1000 ml d'eau distillée. (Tampon reconstitué, stable pendant deux mois lorsqu'il est conservé à la température ambiante). (Le PH de la solution est de 8.6).

- Rouge ponceau; R- 5526 HELENA.

Un (1) sachet est dilué dans 750 ml d'eau distillée.

- Solution éclaircissante « Clear Aid » ; R- 5005 HELENA : Polyéthylène glycol (M.W.400).

On prépare une solution contenant :

- 67% de méthanol pur ;
- 29% d'acide acétique pur ;
- 04% de solution éclaircissante.

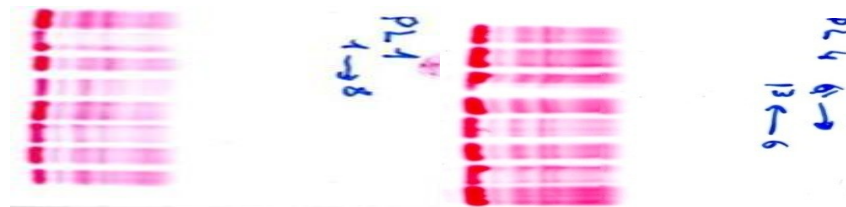
\* Acide acétique dilué à 5% ; Méthanol pur.

### ❖ Mode opératoire

- On trempe la bande d'acétate de cellulose dans la solution tampon pendant 20 minutes.
- En parallèle ; on distribue dans les huit (8) carités du support du kit application super Z, 10 µl de sérum.
- Après l'écoulement des 20 minutes, on essuie parfaitement les deux faces de la plaque à l'aide de papier-buvard.
- A l'aide du kit application super Z, on exécute une application centrale de l'échantillon et on imprègne les sérums (3 µl de chacun) qui seront appliqués immédiatement sur la bande d'acétate de cellulose.
- On place la bande d'acétate de cellulose dans la chambre de migration pendant 15 minutes à 180 volts (la bande est placée vers le bas, de l'anode vers la cathode) [La migration se fait dans le sens (-) → (+)]
 

(La chambre de migration contient la même solution tampon)
- On met, par la suite, la bande d'acétate de cellulose successivement dans :
  - Un bac contenant le rouge ponceau pendant 6 min (c'est une étape de coloration)
  - Trois (3) bains successifs d'acide acétique (5%), 3 minutes dans chaque bain (c'est une étape de décoloration) ;
  - Deux (2) bains successifs de méthanol pur (C'est une étape de déshydratation).
- On transpire la plaque dans la solution méthanol-acide acétique-solution éclaircissante, en y mettant la bande d'acétate de cellulose pendant 5 à 10 minutes.
- On sèche la bande dans l'étuve en prenant le soin de mettre l'acétate vers le haut pendant 10 minutes entre 50°C et 60°C.

Dans le cas où la bande est claire et nette ; elle laisse apparaître les différentes fractions qui ont migrées.



**Figure Bandes d'acétate de cellulose à huit (8) protéinogrammes.**

L'examen visuel de chaque protéinogramme nous permet d'identifier les cinq (5) fractions protéiques : albumine, alpha1, alpha2, beta et gamma.

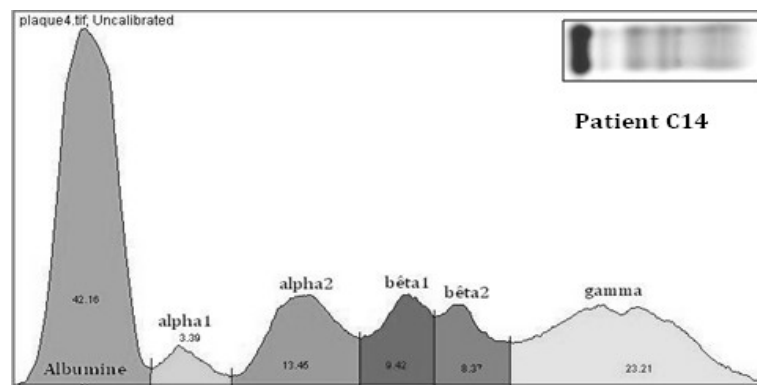
❖ **Lecture de bandes d'électrophorèses**

Pour effectuer la lecture des bandes, il faut les capturer à l'aide d'un scanner.

- ✓ On prend un feutre et on numérote chaque bande d'électrophorèse, puis on les dépose face vers le bas sur le scanner ;
- ✓ Ensuite, on scanne les bandes et on enregistre les photos sous format TIF sur un répertoire nommé bande d'électrophorèse.

Puis on réalise la lecture optique de la densité de coloration sur chaque protéinogramme à l'aide des outils de logiciel ImageJ.

La Figure suivante présente le profil électrophorétique obtenu après la lecture optique du protéinogramme d'un patient par le logiciel ImageJ.



**Figure Profil électrophorétique d'un patient obtenu après traitement de son protéinogramme par le logiciel ImageJ.**

La concentration de chaque fraction protéique est déterminée par la méthode suivante :

- Calcule de pourcentage (%) de chaque fraction protéique

$$\% \text{ de fraction protéiques} = \frac{\text{Surface de pic correspondant à la fraction protéique}}{\text{Surface totale du profil}} \times 100$$

- Calcule de concentration de chaque fraction protéique :

$$\% \text{ de fraction protéiques}$$

$$\text{Concentration de fraction Protéique} = \frac{\text{---}}{100} \times \text{taux des protéines totales.}$$

**Résumé:** Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies lymphoïdes, caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T.

**Objectif:** l'évaluation du régime alimentaire chez les patients atteints de LNH soumis à la chimiothérapie de première ligne et la mise en évidence de quelques anomalies métaboliques.

**Matériels et méthodes:** trente nouveaux patients avec LNH (16 hommes, 14 femmes ; âge :  $54,30 \pm 3,04$ ) et trente contrôles (15 hommes, 15 femmes ; âge :  $49,30 \pm 2,12$ ) ont été recrutés au Service d'Hématologie du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen.

**Résultats:** l'évaluation des apports nutritionnels a révélé une ration alimentaire quotidienne diminuée en calories, protéines, glucides, fibres, acides gras saturés et polyinsaturés et les vitamines E et C et on a observé un niveau bas d'ORAC plasmatique.

L'étude des caractéristiques démographiques de notre patientèle a mis en évidence la présence de facteurs de risque à savoir le tabagisme.

L'analyse du bilan biologique a objectivé une perturbation des profils lipidique et protéique avec notamment une augmentation des triglycérides sériques, des LDL-TG, des VLDLc et une diminution des taux des HDLc et des  $\alpha$ -LP et une augmentation significative de l'alpha 1 globuline en adéquation avec le taux élevé de CRP retrouvé lors de nos dosages. En revanche le taux de la gamma globuline est nettement supérieur chez les malades.

**Conclusion:** la ration alimentaire quotidienne diminuée pouvant être à l'origine de l'abaissement des niveaux de l'ORAC plasmatique observé et l'altération du métabolisme des lipides et des protéines observée pourrait être en rapport avec le pronostic défavorable des patients et pose souvent le problème de prise en charge thérapeutique au cours de la chimiothérapie.

**Mots clés:** lymphome non hodgkinien (LNH), régime alimentaire, métabolisme des lipides et lipoprotéines, stress oxydatif, inflammation, électrophorèse des protéines sériques.

ملخص: اللمفومات غير ادجكينية هي نوع من أمراض الدم اللمفاوية المتميزة باحتقان عقدي أو غير عقدي بخلايا لمفاوية الضارة الأحادية أتية من الخلايا "ب" أو الخلايا "ت".

**الهدف:** دراسة النظام الغذائي لدى المرضى المصابين باللمفوم غير ادجكيني الذين هم تحت العلاج الكيميائي و تبيان وجود خلل في نظامهم الايضي.

**لدا:** تمت الدراسة على ثلاثين مصاب باللمفوم غير ادجكيني (16 رجل, 14 امرأة, السن:  $54.30 \pm 3.04$ ) و ثلاثون شخص غير مصاب (15 رجل, 15 امرأة, السن:  $49.30 \pm 2.12$ ) بمصلحة أمراض الدم بمستشفى الجامعي لتلمسان.

**النتائج:** دراستنا الخاصة بالنظام الغذائي تبين انخفاض الراتب الغذائي فيما يخص الطاقة البروتينات 'الغلويسيدات' 'الألياف' الأحماض الدهنية المشبعة و الفيتامينات "E" و "C", الدراسة للميزات الديمغرافية تؤكد وجود العامل المسبب: التدخين. أما التحاليل البيولوجية فتعكس وجود خلل في الايض الدهني و البروتيني مع ارتفاع ثلاثي الغليسريد وارتفاع CRP أما الغلو بليينات "فاما فهي مرتفعة بصفة مميزة عند المرضى.

**الخلاصة:** الراتب الغذائي اليومي المنخفض يمكن أن يكون هو المسؤول عن انخفاض مستوى القدرة البلازمية للأكسدة الملاحظ أما الخلل الموجود في الايض الدهني و البروتيني يمكن أن يكون نتيجة لسوء التشخيص للمرضى و يطرح مساءلات في المتابعة العلاجية أثناء العلاج الكيميائي.

**الكلمات المفتاحية:** اللمفوم غير ادجكيني, النظام الغذائي, الايض الدهني و البروتيني, الحساسية النظام المؤكسد.

**Abstract:** The non-Hodgkin's lymphoma (NHL) results from the infiltration of lymph-nodes or extra-lymph-nodes by malignant lymphoid cells, involving monoclonal B or T lymphocytes.

**Objectifs:** determination of food consumption and analyze of some metabolic abnormalities.

**Materials and methods:** thirty new patients with NHL (16 men, 14 women; age:  $54.3 \pm 3.0$  years) and 30 controls (15 men, 15 women; age  $49.30 \pm 2.1$  years) were recruited to the Hematology Department of Tlemcen University Hospital Center.

**Results:** Dietary assessment revealed a daily diet reduced in calories, protein, carbohydrates, fiber, saturated and polyunsaturated fatty acids and vitamins E and C and observed at a low level of plasma ORAC.

The study of demographic characteristics of practice has revealed the presence of risk factors, namely smoking.

The analysis of the biological assessment has objectified a disturbance of lipid and protein profiles, including increased serum triglycerides, LDL-TG, the VLDLc and decreased levels of HDLc and  $\alpha$ -LP and a significant increase of alpha-1 globulin in line with high CRP found in our assays. However the rate of gamma globulin was significantly higher in patients.

**Conclusion:** daily food intake can be reduced to cause lowering of plasma levels of ORAC and observed the altered metabolism of lipids and proteins observed may be related to the poor prognosis of patients and often poses the problem therapeutic care during chemotherapy.

**Keywords:** non-Hodgkins Lymphoma, food consumption, metabolism of lipids and lipoproteins, serum protein, oxidative stress, inflammation, serum protein electrophoresis.

**STATUT NUTRITIONNEL ET DÉSORDRES MÉTABOLIQUES CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME NON HODGKINIEN**

**NUTRITIONAL STATUS AND METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA**

<b>RÉSUMÉ</b>	Meriem Allioua. Maqistère NUTRITION, UABB-TLM, 2011
Introduction	Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies lymphoïdes, caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T.
<b>Objectifs</b>	L'évaluation du régime alimentaire chez les patients atteints de LNH soumis à la chimiothérapie de première ligne et la mise en évidence de quelques anomalies métaboliques.
Matériels et méthodes	Trente nouveaux patients avec LNH (16 hommes, 14 femmes ; âge : $54,30 \pm 3,04$ ) et trente contrôles (15 hommes, 15 femmes ; âge : $49,30 \pm 2,12$ ) ont été recrutés au Service d'Hématologie du Centre Hospitalo-universitaire de Tlemcen.
Résultats	<p>notre étude basée sur l'évaluation des apports nutritionnels a révélé une ration alimentaire quotidienne diminuée en calories, protéines, glucides, fibres, acides gras saturés et polyinsaturés et les vitamines E et C pouvant être à l'origine de l'abaissement des niveaux de l'ORAC plasmatique observé.</p> <p>L'étude des caractéristiques démographiques de notre patientèle a mis en évidence la présence de facteurs de risque à savoir le tabagisme.</p> <p>L'analyse du bilan biologique a objectivé une perturbation des profils lipidique et protéique avec notamment une augmentation des triglycérides sériques, des LDL-TG, des VLDLc et une diminution des taux des HDLc et des <math>\alpha</math>-LP et une augmentation significative de l'albumine et de l'alpha 1 globuline en adéquation avec le taux élevé de CRP retrouvé lors de nos dosages. En revanche le taux de la gamma globuline est nettement inférieur chez les malades.</p>
Conclusion	La ration alimentaire quotidienne diminuée pouvant être à l'origine de l'abaissement des niveaux de l'ORAC plasmatique observé et L'altération du métabolisme des lipides et des protéines observée pourrait être en rapport avec le pronostic défavorable des patients et pose souvent le problème de prise en charge thérapeutique au cours de la chimiothérapie.
Mots clés	Lymphome non hodgkinien (LNH), régime alimentaire, métabolisme des lipides et lipoprotéines, stress oxydatif, inflammation, électrophorèse des protéines sériques.