



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université Larbi Tebessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biologie appliquée

Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de master

Domaine : Science de la Nature et Vie (SNV)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité: Biologie moléculaire et cellulaire

Thème :

**Contribution à l'étude du Statut Oxydant  
des malades de cancer du sein dans la  
wilaya de Tébessa**

Présenté par:

M<sup>elle</sup> BOUGHAMBOUZ Amel

M<sup>elle</sup> RAHALI Amel

Devant le jury:

Dr. ZEGHIB Assia	MCB	Université de Tébessa	Présidente
Dr. GASSMI Salim	MAB	Université de Tébessa	Examineur
Dr.MENACEUR Fouad	MCA	Université de Tébessa	Promoteur

Date de soutenance : 20/06/2019 A 14 :30h

Note : ..... Mention : .....







## Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : R. RAHAI Amal

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Biologie Appliquée

N° de carte d'étudiant : .....

Année universitaire : 2018/2019

Domaine: Science de la nature et de la vie

Filière: Sciences Biologique

Spécialité: Biologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé du mémoire : Contribution à l'étude du statut  
sérologique des malades de cancer du sein dans  
la Wilaya de Tébessa

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

### Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

30 جوان 2019

Fait à Tébessa, le 30/6/2019

Signature de l'étudiant(e) :



عن رئيس المجلس العلمي  
و بتفويض منه  
اسمه العن، لإدارة سانه حماله



## Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : BOUGHAMBAZ Amel

Régulièrement inscrit(e) en **Master** au département : Biologie appliquée

N° de carte d'étudiant : 14/34022564/2014

Année universitaire : 2018/2019

Domaine : Science de la Nature et Vie (SNV)

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire et Cellulaire

Intitulé du mémoire : Contribution à l'étude du Statut  
Oxydant des malades de Cancer du sein dans la  
wilaya de Tébessa.

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

### Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

30 جوان 2019

Fait à Tébessa, le : 30/06/2019



Signature de l'étudiant(e) :



تيسر في 2/7/2019

الطالبة

يوتيميوتر أمال -  
رحال أمال

الموهوب ، تصريح سابق

أفهم وشاركتي إلى لجنة المناقشة أنه تم  
تصحيح الأخطاء الملاحظة من طرفكم كدورة  
لتخرج اجتواة

Contribution à l'étude du Statut Oxydant des  
malades de Cancer du sein dans la wilaya de Tebessa


و شكرا


الاستاذ المصنف

الاستاذ الرئيسي

الاستاذ المؤطر

  
02/07/2019

  
02/07/2019

  
منصر حواد  
02 جويلية 2019

# Remerciement

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

Le premier personne que nous tenons à remercier est notre encadrant **Dr. MENACEUR Fouad** Responsable du domaine de la formation SNV à la Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la vie. Département de biologie appliquée pour la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, nous avons trouvé auprès de vous le conseil et le guide qui nous ont reçu en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.

Aux membres de jury :

Dr. ZEGHIB Assia MCB d'avoir accepté de présider le jury de ce travail.

Dr. GASSMI Salim MAB d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous remercions également pour leur collaboration :

À toute l'équipe de service d'oncologie et de laboratoire centrale de l'EPH BOUGUERRA  
Boulaares Tébessa

À nos collègues, nos enseignants à l'université de Tébessa, à toutes les personnes qui ont contribué à la réussite de ce travail.

## **DEDICACE**

*A chaque malade de cancer, à chacun parmi le monde interne, le monde à l'intérieur du service d'oncologie, qui souffre silencieusement, avec tous ce qu'il a de simple espoir, de simple enthousiasme à continuer sa vie, de simple conception, et de notre simple envie à les aidés. Merci à ce monde qui nous donne des cours à la patience.*



## ملخص

الغرض من هذه الدراسة بأثر رجعي هو دراسة آثار الإجهاد التأكسدي على تطور سرطان الثدي ، الجوانب الوبائية والعلاجية والتنبؤيه المختلفة لسرطان الثدي لدى النساء. من 7 فبراير 2019 إلى 28 أبريل 2019. تم احصاء 50 حالة مصابة بسرطان الثدي تتراوح أعمارهن بين 30 و 70 عامًا في قسم الأورام في مستشفى بوقرة بولعراس - تبسة. ومجموعة من 79 امرأة شاهدة، أظهرت النتائج الإجمالية أن العديد من عوامل الخطر متدخلة في تطور سرطان الثدي بدرجات مختلفة، كانت الفئة العمرية الأكثر تضررا بين [40-50] سنة ، بمعدل 32 ٪ من الحالات ، كان متوسط مؤشر كتلة الجسم لدى المريضات 25.77 ٪ كغ / م<sup>2</sup> ، اغلب هذه الأخيرة هن من مستخدمات موانع الحمل بنسبة 46٪ ، و متوسط انجاب قدره 63.53٪ ، للمريضات اللاتي لديهن 4 أطفال أو أكثر ، ومدة إرضاع تفوق مدتها السنة ، مع عدد

رضاعات طبيعية يفوق ال4 أطفال أيضًا ، لم تكن مصابات دراستنا في مجملهن في مرحلة سن الياس. تم جمع البيانات الوبائية والأنثروبومترية والسريرية للمرضى (ن = 50) عن طريق استبيان

وتم إجراء اختبار الدم (FNS) والمعلومات البيوكيميائية (الكرياتينين ، اليوريا ، (TGO) ، (TGP) ومعلومات الضغط المؤكسد (MDA) و (GPx) على دم كلتا مجموعتي الدراسة (ن = 129). كانت مستويات الهيموغلوبين وعدد كريات الدم الحمراء والبيضاء أقل بكثير من المعتاد لدى النساء المصابات بسرطان الثدي مقارنة بالشاهدات ، في حين أظهرت علامات وظائف الكلى (الكرياتينين واليوريا) مستويات أعلى لدى النساء المريضات مقارنة بالنساء الخاضعات للمراقبة. كان لدى المريضات مستويات MDA ونشاط GPx أقل بكثير مقارنة بالنساء الخاضعات للمراقبة

(مل/ U و  $3,12 \pm 0,21$  ل  $20,40 \pm 0,7$  و  $82,12 \pm 4,43$   $6,25 \pm 1,95$ ) لدى النساء المريضات فالنساء ذوات الصحة الجيدة على التوالي أظهرت الدراسات ان مستوى الدهون المؤكسدة مرتفع لدى المصابات بسرطان الثدي وانخفاض كبير في نشاط الإنزيم المضاد للأكسدة. بسبب تغيير في الجينات التي تشفر البروتينات المسؤولة عن الدفاع المضاد للأكسدة GPx.

هذا ناتج عن تحرير مصادر الاجهاد التأكسدي وانخفاض في نظام الدفاع المضاد للأكسدة بسبب تغير في الجينات المسؤولة عن انتاج البروتينات المضادة للأكسدة.

**الكلمات المفتاحية :** سرطان الثدي ، الإجهاد التأكسدي، نظام مضاد للأكسدة النساء ،تبسة.

## ABSTRACT

The purpose of this retrospective study was to study the effects of oxidative stress on the development of breast cancer, and different epidemiological, clinical, therapeutic, and prognostic aspects of breast cancer in women. From February 7, 2019 to April 28, 2019, 50 cases of breast cancer aged 30-70 years were recruited to the oncology department of BOUGERRA Boulaaras -Tebessa Hospital. And a group of 79 women's witnesses. The overall results show that several risk factors are involved in the development of breast cancer to different degrees. The most affected age group was between [40-50[ years, with a rate of 32% of cases, the average BMI in patients was 25.77% kg / m<sup>2</sup>, the latter are predominantly contraceptive users with a frequency of 46%, and a mean delivery rate of 63.53%, for patients with 4 or more children, and a breastfeeding duration of more than one year, with a number of breastfeeding more than 4 children too, the patients of our study were in their entirety not premenopauses.

The epidemiological, anthropometric and clinical data of the patients (n = 50) were collected via a questionnaire. The blood test (FNS) and biochemical parameters (creatinin, urea, TGO, TGP) and oxidative stress parameters (MDA and GPx) were performed on the blood of both study groups (n=129).

Hemoglobin levels and red and white blood cell counts were well below normal in sick women compared to the control population, while renal function markers (creatinin and urea) showed higher levels in sick women.

Patients had significantly lower MDA levels and GPx activity than control subjects ( $6.25 \pm 1.95$  and  $3.12 \pm 0.21$   $\mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $20.40 \pm 0.7$  and  $82.12 \pm 4, 43$  U / ml) in sick women and healthy women, respectively.

The results show advanced lipid peroxidation in cancer patients and a significant decrease in the activity of the GPx antioxidant defense enzyme.

This is due to a release of ROS and a weakening of the antioxidant defense system due to possible alteration of the genes encoding antioxidant protein synthesis.

**Key word:** Breast cancer, Oxidative Stress, Antioxidant System, Woman, Tebessa.

## Résumé

Ce travail rétrospectif avait pour but d'étudier les effets de stress oxydant sur le développement de cancer du sein, et de ses différents aspects épidémiologiques, anthropométriques, cliniques, thérapeutiques, et pronostiques. De 7 février 2019 à 28 Avril 2019, 50 cas de cancer du sein âgée de 30-70 ans, ont été recrutés au service d'oncologie de l'hôpital BOUGERRA Boulaaras -Tebessa. Et un group des témoins de 79 femmes. L'ensemble des résultats montrent que plusieurs facteurs de risque sont impliqués dans le développement de cancer du sein à différents degrés. La tranche d'âge la plus touchée été comprise entre [40-50 [ ans, avec un taux de 32% des cas, la moyenne d'IMC chez les patientes est de 25,77% kg/m<sup>2</sup>, ces dernières sont majoritairement consommateurs de contraceptions avec une fréquence de 46%, et d'un taux moyen d'accouchement de 63,53%, concernant les patientes ayant 4 enfants et plus, et une durée d'allaitement au moyen plus d'un an, avec un nombre d'allaitement plus de 4 enfants aussi, les patientes de notre étude étaient dans leurs globalité non ménopausées.

Les données épidémiologiques, anthropométriques et cliniques des patientes (n=50) ont été collectées via un questionnaire. Le bilan sanguin (FNS) et les paramètres biochimiques (Créatinine, Urée, TGO, TGP) et les paramètres du stress oxydant (MDA et GPx) ont été réalisés sur le sang des deux groupes d'étude (n=129).

Le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges et blancs étaient bien inférieurs à la normale chez les femmes malades par rapport à la population de contrôle, par contre les marqueurs de la fonction rénale (créatinine et urée) ont enregistré des niveaux plus élevés chez les femmes malades.

Les patientes ont présenté des taux MDA et une activité de GPx nettement inférieur aux sujets témoins ( $6,25 \pm 1,95$  et  $3,12 \pm 0,21$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $20,40 \pm 0,7$  et  $82,12 \pm 4,43$  U/ml) respectivement chez les femmes malades et femmes saines. Les résultats montrent une peroxydation lipidique avancée chez les malades cancéreuses et une diminution significative de l'activité de l'enzyme de défense antioxydante GPx.

Ceci est dû à une libération des ROS et un affaiblissement du système de défense antioxydante à cause d'une éventuelle altération des gènes codant la synthèse des protéines antioxydante.

**Mots clé :** Cancer du sein, Stress Oxydant, système antioxydant, Femmes, Tebessa.



## *Liste d'abréviations*

### Liste d'abréviations

<b>%</b>	Pourcentage
<b>4- HNE</b>	le 4-hydroxynonanal
<b>8-OH2DG</b>	8-hydroxy-2'déoxyguanosine
<b>ADN</b>	Acide Desoxyribo Nucléique
<b>ALT</b>	Alanine aminotransférase
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate
<b>BCRA</b>	Breast Cancer
<b>CAT</b>	Catalase
<b>DO</b>	densité optique
<b>DTNB</b>	Acide 5-5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque
<b>EDTA</b>	Acide Ethylène Diamine Tétra
<b>EOA</b>	espèce oxygénés azoter
<b>ERO</b>	Especies réactive d'oxygene
<b>FNS</b>	formule numrotation sanguines
<b>GPx</b>	GlutathionPeroxidase
<b>GSH</b>	Glutathionréduit
<b>GSSG</b>	Glutathionoxyde
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	Peroxyde d'hydrogène
<b>HER2</b>	Human epidermal growth factor receptor 2
<b>HOCl</b>	acide hypochloreux
<b>IMC</b>	Indice de masse corporelle
<b>MDA</b>	Malondialdehyde
<b>NADH</b>	Nicotinamide adenine dinucleotide
<b>NADPH</b>	Nicotinamide adenine dinucleotidephosphate
<b>NO•</b>	monoxyde d'azote
<b>NO<sub>2</sub>•</b>	radical nitrite
<b>NOS</b>	nitrique oxyde synthase
<b>O<sub>2</sub></b>	oxygène singulet
<b>O<sub>2</sub> •-</b>	anion superoxyde
<b>OH•</b>	radical hydroxyle

## *Liste d'abréviations*

---

<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>ONOO</b>	anion peroxy-nitrite
<b>ONOOH</b>	Nitroperoxyde
<b>p53</b>	Tumor protein p53
<b>PL</b>	Phospholipides
<b>Rb</b>	Retinoblastoma
<b>RE</b>	récepteur œstrogène
<b>RP</b>	récepteur progestérone
<b>RT-PCR</b>	Reverse transcriptase polymerase chain reaction
<b>SBR</b>	Scarff-Bloom-Richardson
<b>SOD</b>	Super oxyde dismutase
<b>TBA</b>	acide thiobarbiturique
<b>TBARS</b>	Acides thiobarbituriques
<b>TCA</b>	Acide trichloroacétique
<b>TGO</b>	Transaminase glutamate oxaloacétate
<b>TGP</b>	Glutamate pyruvate transaminases
<b>TNM</b>	T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions) ; M(metastasis-métastases)
<b>UV</b>	Ultra-Violet

## *Liste des figures*

### Liste des figures

N°	Figures	P
01	Incidence cumulée de cancer du sein	16
02	Angle pariétomamelonnaire	17
03	Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire	18
04	Localisation des différentes tumeurs du sein	19
05	Carte des deux chromosomes porteurs des mutations connus pour leur rôle dans la prédisposition aux cancers du sein, le gène BCRA 1 sur le chromosome 17 et le gène BCRA2 sur le chromosome 13	21
06	stade de la cancérisation d'un épithélium canalaire mammaire.	27
07	schématisation de la balance entre les espèces réactives oxygénées et les anti-et pro-oxydantes.	35
08	Sites de production intracellulaire des radicaux libres	38
09	Schéma des systèmes enzymatique et non-enzymatique de détoxification des ROS	40
10	Causes et conséquences du stress oxydant	44
11	schématise les différentes étapes du protocole expérimental utilisé.	49
12	Représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades	61
13	Représente la différence de taux d'HB et le nombre de GB,GR chez les malades et les saines	62
14	Taux de Hb, GB et GR selon les stades de classification T	63
15	Nombre de plaquettes sanguines selon les stades de classification T	64
16	Variation des paramètres biochimiques (CREA, TGO, TGP) chez les malades et les saines	65
17	Concentration des paramètres Créa, TGO, TGP selon les stades de classification T	66
18	Concentration de l'urée dans le sang selon les stades de classification T	67
19	Représente la répartition les malades et les saines	68
20	Pourcentage de poids IMC entre les malades et les saines	69
21	Répartition des femmes selon le nombre des grossesses malades et les saines	70
22	Répartition des femmes malades et saines selon le nombre d'allaitement	71
23	Répartition des patientes selon le stade T de TNM	74
24	Répartition des patientes selon le stade N de TNM	75
25	Répartition des patientes selon le stade M de TNM	76



## *Liste des tableaux*

---

### Liste des tableaux

<b>N°</b>	<b>TABLEAUX</b>	<b>P</b>
<b>01</b>	Grade des carcinomes mammaires.	23
<b>02</b>	Classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis)	24
<b>03</b>	Consensus recommandation pour les traitements systémiques	31
<b>04</b>	Classification des principaux marqueurs de stress oxydant.	36
<b>05</b>	Les principales espèces réactives de l'oxygène.	35
<b>06</b>	la classification d'IMC selon l'organisation de la santé OMS	52
<b>07</b>	La concentration d'urée chez malades et saines	66
<b>08</b>	Statut matrimonial des sujets malades et saines	72
<b>09</b>	Statut hormonal des sujets malades et saines	72
<b>10</b>	Méthodes contraceptives des sujets malades et saines	73
<b>11</b>	Paramètres de stress oxydant MDA, GPx chez les saines et malades	73
<b>12</b>	Résultats d'enquête représente les caractéristique de population étudiée	77
<b>13</b>	Paramètres alimentaires chez les malades et saines	78
<b>14</b>	Pourcentage de niveau d'éducation des malades et saines	78
<b>15</b>	Pourcentage d'occupation des malades et saines	79

## *Liste des annexes*

---

### Liste des annexes

<b>N°</b>	<b>Annexes</b>	<b>page</b>
<b>01</b>	Données générales sur les sujets	106
<b>02</b>	Données générales sur les sujets (Suite)	107
<b>03</b>	État tumoral des sujets	108

## *Sommaire*

<b>Remerciements</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Résumé</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des tableaux</b>	
<b>Sommaire</b>	
<b>Introduction</b>	
<b>PREMIERE PARTIE: Synthèse bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Cancer</b>	
I. Cancer	6
I.1. Définition de cancer	6
I.2. Types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués	6
I.3. Chiffres du cancer (Monde et Afrique)	9
I.4. Mécanismes de la cancérogenèse	11
<b>Chapitre II : Cancer du sein</b>	
II. Cancer du sein	15
II.1. Définition de cancer du sein	15
II.2. Epidémiologie descriptive	15
II.3. Sein normal	16
II.4. Pathologies tumorales de sein	19
II.5. Histologie du cancer du sein	20
II.6. Notions de l'hérédité	20
II.7. Facteurs de risque	27
II.8. Symptomatologie	30
II.9. Dépistage	31
II.10. Thérapeutiques des carcinomes mammaires	31
II.11. Suivi	33
II.12. Essais cliniques	33
<b>Chapitre III: Stress Oxydant</b>	
III. Stress oxydant	35
III.1. Origine du stress oxydant	35
III.2. Définition	35
III.3. Classification des marqueurs	36
III.4. Radicaux libres en biologie	36
III.5. Principales sources d'espèces réactives de l'oxygène	38
III.6. Sources métaboliques d'ERO et ERA	39
III.7. Défenses cellulaire contre le stress oxydants	40
III.8. Conséquences du stress oxydant	44
III.9. Stress oxydant et cancer	45
<b>METODOLOGIE</b>	
<b>I: Partie Expérimentale</b>	
I.1. Objectif de l'étude	48
I.2. Protocole	48

## Sommaire

I.3. Déroulement de l'étude	50
I.4. Lieux de l'étude	50
I.5. Pré-enquête	50
I.5.1. Questionnaire de base	50
I.5.2. Identification de la personne enquêtée	51
I.5.3. Informations sociodémographiques	51
I.5.4. Statut matrimonial	51
I.5.5. Profession	51
I.5.6. Niveau d'instruction	51
I.5.7. Résidence	52
I.6.1. Indice de masse corporelle (IMC)	52
I.6.2. Nombre de grossesses	52
I.6.3. Nombre d'allaitements	52
I.6.6. Histoire de fertilité, et prise d'hormones :	52
I.7. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons	53
I.8. Réalisation du dosage des paramètres biologiques :	53
I.8.1. Dosage des paramètres hématologiques	53
I.8.2. FNS	53
I.8.2.1. dosage des paramètres biochimique	53
I.8.2.1. Urée et créa sanguine	53
I.8.2.2. TGO	55
I.8.2.3. TGP	55
I.9. Dosage des paramètres de stress oxydant MDA et GPX	57
I.9.1. Dosa.ge des Malondialdéhyde (MDA) :	57
I.9.2. Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)	58
<b>Résultats</b>	
II.1. Variation des paramètres hématologique chez les malades et les saines	61
II.2. Variation des paramètres hématologique chez les malades selon les stades de classification T	63
II.3. Variation des paramètres biochimiques chez les malades et les saines	65
II.4. Variation des paramètres biochimiques chez les malades selon les stades de classification T	66
II.5. Comparaison des paramètres sociodémographiques	67
II.6. Comparaison des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques	69
<b>DISCUSSION</b>	
III.1. Âge	82
III.2. Indice de masse corporelle	82
III.3. Grossesse	83
III.4. Allaitement	83
III.5. Ménopause	83
III.6. Hémogramme ou Numération de la Formule Sanguine (FNS)	84

## *Sommaire*

---

III.7. Le bilan hépatique	84
III.8. L'état nutritionnel	84
III.9. Prise de contraceptives	85
III.10. Le statut matrimonial	85
III.11. Le statut socio-économique	85
III.12. Le bilan rénal	86
III.13. Les paramètres de stress oxydatif	86
<b>Conclusion</b>	
<b>Références bibliographiques</b>	
91	
<b>Annexe</b>	
106	



# Introduction



### **Introduction**

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en terme d'incidence et de mortalité dans le monde (**Globocan, 2008**). Il constitue de ce fait une préoccupation majeure de santé publique. Ce fléau fait des ravages bien souvent en silence, car le mot reste tabou, et les services de santé ne peuvent que difficilement accueillir ces patientes arrivant souvent à un stade avancé de la maladie. Les affections liées au cancer du sein sont généralement associées à la crainte de la mutilation, de la perte de l'attrait sexuel et de la mort. Omniprésent et particulièrement violent, le cancer du sein frappe toutes les populations, et ce, de manière non discriminatoire (**Badid, 2012**).

L'incidence mesurée des cancers est en augmentation constante depuis 25 ans dans tous les pays. Selon les estimations de Globocan, 12,7 millions de nouveaux cas et près de 7,6 millions de décès liés au cancer ont eu lieu en 2008 dans le monde, principalement dans les pays à faibles ressources (**OMS, 2010**). Le cancer du sein (CS) est le premier cancer de la femme dans le monde. Son incidence annuelle est estimée à 1 million de nouveaux cas. L'OMS estime que ce chiffre pourrait s'accroître de 50% d'ici 2020, dont 70% des nouveaux cas de CS se produiront dans les pays en développement (**Boulanger; Vinatier, 2009**).

Des projections s'appuyant uniquement sur les changements démographiques indiquent que le nombre total de cas de cancer dans le monde d'ici vingt ans s'élèvera à 21,4 millions et le nombre de décès à 13,2 millions environ, dont une proportion croissante dans les pays en développement (**OMS, 2010**).

En Algérie, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité, en comparaison aux autres types de cancers, soit 28,6 pour 100 000 à raison de 4271 cas par an. Le taux de mortalité est de 15,6 pour 100 000 à raison de 2197 décès par an (**Ferlay, 2008**).

Dans le même contexte, l'activité physique est associée à un risque réduit de cancer du sein pré- et post-ménopausique, du colon, de l'endomètre, du pancréas et de la prostate (**Hamdi, 2015**). De plus, la relation entre l'activité physique et le CS a enregistré une réduction de 20% de risque associée à l'exercice effectué, en particulier à l'adolescence et à l'âge adulte. Pour chaque augmentation d'une heure d'activité physique par semaine durant l'adolescence, une baisse de 3% de risque de CS était observée (**Paris et al., 2016**).

## Introduction

---

En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (Tubiane et al., 2008; Link et al, 2010). Des résultats intéressants révèlent que les espèces oxygénées réactives (ERO) sont impliquées dans la phase d'initiation, de promotion et de progression de la carcinogénèse où se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (Khan et al., 2012). L'importance des dommages oxydatifs induits par les ERO peut être aggravée par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydante (Anderson, 1997).

Des études récentes montrent que les cellules tumorales se développent dans une niche appelée «stroma», dont l'abondance et la nature facilitent leur épanouissement. Or, dans certains cancers du sein très agressifs, les cellules tumorales présentent un stress oxydatif important qu'elles utilisent pour transformer ce stroma et faciliter leur dissémination. Ainsi modifiées, les cellules de ce microenvironnement tumoral, telles des éclaireurs, ouvrent la voie aux cellules tumorales, qu'elles entraînent alors hors de leur site primitif. Ce nouveau mécanisme explique pourquoi certaines tumeurs sont souvent associées à des métastases ganglionnaires. Cette découverte met aussi au jour un moyen innovant d'enrayer la progression tumorale: « détruire ou modifier le stroma » (Khan et al., 2012).

En vue de mieux comprendre l'évolution pathologique du cancer mammaire chez les femmes algériennes atteintes de cancer du sein dans la région de Tebessa, ce travail de recherche a pour objectifs:

- d'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le risque de CS chez cette population. Les indicateurs du mode de vie seront l'obésité, le surpoids, l'activité physique, la sédentarité, le statut socio-économique et culturel, et les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux.
- d'étudier l'impact des habitudes alimentaires sur le risque de CS. Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la composition des repas et de la répartition de ceux-ci dans la journée ainsi que de la fréquence alimentaire par groupe d'aliments.
- d'évaluer les marqueurs du stress oxydatif et les associations possibles entre le statut oxydant/antioxydant et le risque de CS chez ces patientes.

# **Synthèse bibliographique**



# Chapitre I

## Cancer





### I. 1. Définition de cancer

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) tumeur maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité génétique (anomalies cytogénétiques), d'une cellule initialement normale (Alix ,2017).

Maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive. Ces cellules dérégées finissent par former une masse qu'on appelle tumeur maligne. Les cellules cancéreuses ont tendance à envahir les tissus voisins et à se détacher de la tumeur. Elles migrent alors par les vaisseaux sanguins et les vaisseaux lymphatiques pour aller former une autre tumeur (métastase) (Alix ,2017).

La cancérogénèse qui englobe l'ensemble des processus conduisant à la formation d'une tumeur peut être divisée en trois phases : l'initiation, la promotion et la progression tumorale (Alix ,2017).

### I.2. Les types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués

Derrière le terme cancer se "cachent" une centaine de maladies différentes, sans compter un grand nombre de sous-catégories, puisque chaque organe et chaque type de cellule peut être à l'origine d'une tumeur cancéreuse. La liste présentée ci-dessous est incomplète, car il est impossible de décrire ici en détails toutes les catégories ou sous-catégories de cancers existants. (Ferlay,2013).

#### I.2.1. Le cancer du côlon

Le côlon est la portion du tube digestif située entre la jonction iléo-caecale et le rectum. De droite à gauche, il est constitué par: le caecum, l'appendice, le côlon ascendant, l'angle colique droit (hépatique), le côlon transverse, l'angle colique gauche (splénique), le côlon descendant et le sigmoïde. Le cancer colorectal est beaucoup plus fréquent dans les pays industrialisés. Les habitudes de vie, principalement l'alimentation, jouent d'ailleurs un rôle primordial dans son apparition (Sanou, 2011).

#### I.2.2. Le cancer de la gorge ou les cancers du carrefour pharyngo-laryngé

Parmi les cancers de la tête et du cou, on appelle généralement cancers de la gorge ceux qui se forment dans le larynx ou dans le pharynx. Ces 2 organes creux regroupent l'ensemble des organes de la déglutition, de la voix et de la respiration. Ils sont situés dans la zone qui

commence derrière le nez et qui descend jusqu'au cou. Un des premiers symptômes d'un cancer de la gorge est une voix rauque, car la majorité des cancers de la gorge commencent sur les cordes vocales (LNCC ,2009).

### **I.2.3.Le cancer de la peau**

On peut diviser les cancers de la peau en 2 catégories principales : les non-mélanomes et les mélanomes. Le cancer de la peau de catégorie non-mélanome est le type de cancer le plus souvent diagnostiqué chez les caucasiens. On en parle relativement peu, car il entraîne rarement un décès. On donne le nom de mélanomes aux tumeurs malignes qui se forment dans les mélanocytes. La peau se définit comme un organe à part entière qui participe à la protection de l'organisme qu'elle contient. Elle remplit un rôle dans plusieurs fonctions vitales (Tobin ,2006).

### **I.2.4.Le cancer de la prostate**

La prostate est une glande de l'appareil génito-urinaire de l'homme en forme de châtaigne de 3 cm de hauteur et 4 cm de largeur ; elle englobe le début de l'urètre et est limitée par une capsule qui la sépare des autres organes du pelvis. La prostate est entourée par différents organes (INDC ,2016).

### **I.2.5.Le cancer de la thyroïde**

Le cancer de la thyroïde touche de plus en plus de personnes et arrive au 5ème rang des cancers féminins. Son origine est généralement inconnue. Il existe 4 types de cancer de la thyroïde dont le cancer papillaire et folliculaire qui sont les plus courants mais aussi les cancers anaplasique et médullaire (Cannoni et al.,1995 ).

### **I.2.6.Le cancer de la vessie**

Le cancer de la vessie est provoqué par la multiplication anormale de cellules de la paroi de la vessie. La paroi est constituée de plusieurs couches. La grande majorité de ces tumeurs se forment dans la couche superficielle qui tapisse l'intérieur de la vessie et elles sont détectées avant d'envahir les couches musculaires qui entourent l'organe atteint.la vessie est entièrement contenue dans l'abdomen, le col se trouvant au niveau du pubis (Schunke et al .,2017).

### **I.2.7.Le cancer de l'endomètre**

Le cancer de l'endomètre est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent en France, se situant au 5<sup>e</sup> rang des cancers chez la femme en termes d'incidence avec 6 328 nouveaux cas estimés en 2009. Au Canada, c'est le cancer gynécologique le plus fréquent et le 4<sup>e</sup> en incidence chez la femme (après les cancers du sein, du poumon et du côlon). Il survient généralement après la ménopause (**Pierre et al ., 2008**).

### **I.2.8.Le cancer de l'estomac**

Le cancer de l'estomac se développe à partir d'une cellule pariétale, initialement normale, qui se multiplie de façon anarchique, pour former une tumeur maligne (**Sacko , 2002**).

### **I.2.9.Le cancer de l'oesophage**

Le cancer de l'oesophage touche le tube musculaire (de 2 cm à 3 cm de diamètre et de 25 cm à 30 cm de longueur) qui relie le larynx (la gorge) à l'estomac. L'entrée et la sortie de l'oesophage sont fermées par des anneaux musculaires qui s'ouvrent et se ferment pour gérer le passage de la nourriture. Ce sont les sphincters oesophagiens. Si le sphincter situé à l'entrée de l'estomac ne fonctionne pas bien, il peut entraîner des reflux gastro-oesophagiens qui vont irriter l'oesophage. Cette irritation chronique de l'oesophage est le facteur le plus connu comme cause possible du cancer de l'oesophage, bien qu'il y ait plusieurs autres facteurs de risque (**Briez et al., 2011**).

### **I.2.10.Le cancer du cerveau**

Une tumeur cérébrale (cancer du cerveau) est une masse de cellules anormales qui se multiplient dans le cerveau de façon incontrôlée. Il existe deux types de tumeurs cérébrales : Tumeurs bénignes et malignes. (**Pierre ,2009**).

### **I.2.11.Le cancer du col de l'utérus**

Le cancer du col de l'utérus prend naissance dans les cellules qui tapissent la partie inférieure et étroite de l'utérus. Il s'agit de l'un des cancers les plus couramment diagnostiqués. Cependant, les femmes qui se soumettent régulièrement à un test de Pap (= frottis cervical) sont souvent diagnostiquées et traitées à temps (**Duport ,2007**).

### **I.2.12.Le cancer du foie**

Le cancer du foie se manifeste lorsque des cellules anormales se forment de façon incontrôlée dans ses tissus. Le cancer primitif (aussi appelé hépatome) est un cancer qui prend naissance dans les cellules du foie (appelées hépatocytes). Le cancer secondaire ou métastatique est un cancer qui s'est d'abord formé ailleurs dans l'organisme avant de se propager dans le foie (**Chassange , 2016** ).

### **I.2.13.Le cancer du poumon**

Le cancer du poumon commence habituellement à se former au milieu de la cinquantaine ou de la soixantaine. Le tabagisme est responsable de 80 % à 90 % des cas de cancer du poumon. Ce cancer est particulièrement menaçant, car il peut plus facilement se propager dans le reste du corps que d'autres types de cancer (**Moro-Sibilot ,2010**).

### **I.2.14.Le cancer du sein**

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers chez la femme en France. La tumeur se développe soit à partir des lobules qui produisent le lait (carcinome lobulaire), soit, plus fréquemment, à partir des canaux qui conduisent le lait vers le mamelon (carcinome canalaire) (**Ferlay,2013**).

## **I.3. Les chiffres du cancer (Monde et Afrique)**

### **I.3.1 Dans le monde**

Le cancer est une cause majeure de décès dans le monde. Il est à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012, soit près de 13% de la mortalité mondiale.

D'après les projections, la mortalité due au cancer va continuer à augmenter pour dépasser, selon les estimations, 13,1 millions de décès en 2030 (**Laurie, 2009**) .

### **I.3.2 En Afrique**

En Afrique, en 2012, 846.961 personnes ont été atteintes de cancer. La mortalité a été de 591.161 durant la même période. Les études épidémiologiques prévoient 1,2 million nouveaux cas de cancer en Afrique d'ici à 2030 avec plus de 970.000 morts si des mesures adéquates de prévention ne sont pas prises rapidement.

Cette tendance est accentuée par :

- La croissance et le vieillissement de la population, l'urbanisation ainsi que les changements du mode de vie qui vont induire une augmentation rapide de l'incidence.
- L'absence de mesure préventive, le retard au diagnostic, le manque d'agents de santé formés à la cancérologie, l'insuffisance d'établissements et de matériels dédiés qui font que, si des mesures ne sont pas prises rapidement, la mortalité par cancer va continuer à progresser au même rythme que l'incidence.

Même si l'incidence des cancers est aujourd'hui plus faible en Afrique que dans le reste du monde. On dénombre :

- 850 000 nouveaux cas et 590 000 décès estimés en 2012.
- 1 400 000 nouveaux cas et 1 050 000 décès prévus en 2030.

La mortalité par cancer est proportionnellement plus élevée en Afrique qu'ailleurs dans le monde. Les cancers représentent déjà entre 10 et 20% des pathologies sur le continent africain (**Globocan ,2012**).

### **I.3.3 En Algérie**

Dans le matin d'Algérie (le journal des débats et des idées). Le cancer est la deuxième cause de mortalité en Algérie avec un pourcentage de 21%, derrière les maladies cardio-vasculaires. Le nombre decascancéreux est :

- 50.000 nouveaux cas de cancer sont recensés chaque année en Algérie, dont 1.500 enfants (soit une moyenne de 5 nouveaux cas par heure enregistrés chez les adultes, et 4 nouveaux cas par jour chez les enfants).

- Plus de 12.000 malades meurent chaque année faute de prise en charge adéquate.

- 70% des traitements effectués aux patients ne sont entamés qu'au stade avancé de la maladie.

**(Globocan, 2012).**

### I.4 Mécanismes de la cancérogenèse

À l'origine du cancer, une réalité biologique complexe s'est désormais imposée intégrant gènes et environnement à des degrés divers dans la genèse de cette maladie multifactorielle et multi-étapes.

#### I.4.1 Gènes et cancer

Pour simplifier, on pourrait considérer qu'il s'agit d'une « maladie de l'ADN » où des altérations germinales et/ou acquises perturbent le fonctionnement normal de certains gènes. La prolifération anarchique de cellules ayant une propension à l'envahissement local régional et métastatique résulte de l'accumulation dans un ou plusieurs clones cellulaires d'événements génétiques dus à l'intervention de facteurs environnementaux ou à la machinerie cellulaire elle-même (mutations ponctuelles, réarrangements de grande taille, altérations complexes du génome) ou d'événements épigénétiques (méthylation de promoteurs). Au moins cinq catégories de gènes sont impliquées. Ils interviennent dans le contrôle de la division, de la différenciation cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN, le phénotype cancéreux résultant le plus souvent de l'action conjointe de plusieurs gènes, c'est le phénomène de coopération. (Gumbaud, 2005).

##### I.4.1.1 Proto-oncogènes et oncogènes

Physiologiquement, les proto-oncogènes ont une action stimulatrice sur la division cellulaire, mais leur expression est soumise à une régulation fine durant le cycle cellulaire. Ils sont susceptibles d'être activés en oncogènes lorsqu'ils subissent des altérations somatiques (mutation ponctuelle, translocation ou amplification) ou plus rarement constitutionnelles (les mutations constitutionnelles du gène *RET* prédisposent au cancer médullaire de la thyroïde qui est l'élément clinique central des néoplasies endocriniennes multiples de type 2).

(Le corgne, 2011).

##### I.4.1.2 Gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogènes

Les gènes suppresseurs de tumeur (ou anti-oncogènes) sont des inhibiteurs de la croissance cellulaire. L'inactivation du produit de ces gènes par perte de fonction 29 biallélique se traduit par l'absence d'un signal de non-prolifération cellulaire : il s'agit d'une perte de fonction.

Le premier gène suppresseur de tumeur décrit est le gène *Rb* du rétinoblastome. Le gène suppresseur de tumeur le plus souvent impliqué est la *TP53*, avec des mutations somatiques dans de très nombreux cancers.



Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur codent pour des protéines qui interviennent dans les grandes fonctions cellulaires : signalisation, prolifération, différenciation, apoptose. (Le corgne ,2011).

### **I.4 .1.3 Gènes intervenant dans les systèmes de réparation de l'ADN**

Il existe dans nos cellules, des systèmes permettant de réparer les altérations génétiques soit induites par les carcinogènes, soit survenant lors de la réplication normale de l'ADN. Lorsque ces systèmes sont défectueux, il en résulte une accumulation de mutations pouvant toucher l'ensemble du génome et notamment des gènes intervenant dans le contrôle de la prolifération cellulaire. (Gumbaud , 2005).

### **I.4 .1 .4 Gènes du métabolisme des carcinogènes endogènes et exogènes**

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs, Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et non le résultat de mutations délétères (Hagay, 2013).

### **I.4 .1 .5 Patrimoine génétique**

Sans qu'il soit encore possible de déterminer les systèmes génétiques concernés, le patrimoine génétique d'une cellule, d'un individu, d'une famille ou d'une population intervient vraisemblablement dans le développement ou la résistance au cancer. Par exemple, certains cancers sont rares dans des groupes ethniques, tel le sarcome d'Ewing dans les populations africaines et afro-américaines, ce dernier point excluant une participation majeure de l'environnement. (Gumbaud ,2005) .

### **I.4 .2 Prédisposition génétique**

Pour qu'il y ait prédisposition ou susceptibilité génétique au cancer, il suffit qu'une des étapes, c'est-à-dire une des altérations, se produise au niveau germinale et qu'elle ne soit pas incompatible avec la vie. Le cancer lui-même résultera alors de l'acquisition d'altérations supplémentaires successives dans un ou plusieurs clones cellulaires d'un tissu particulier. Plusieurs dizaines de gènes impliqués dans la prédisposition au cancer ont été isolés, notamment ceux dont les mutations prédisposent aux cancers les plus fréquents tels le cancer du sein, le cancer du côlon ou le mélanome malin.

Ce modèle multi-étapes du cancer présenté dans les années 1970 par Knudson dans sa formule plus simple ne faisant intervenir que deux événements mutationnels a récemment été actualisé

## **Chapitre I : Cancer**

---

et développé par Kinzler et Vogelstein. Ils généralisent ce système qui n'est plus limité à deux étapes et substituent à la fonction physiologique d'oncogène ou de gènesupprimeur la notion générique de «*gatekeeper*» et de «*caretaker*» ( **Turnbull et al ., 2005**).

# **Chapitre II**

## **Cancer du sein**



### II. Cancer du sein

#### II.1. Définition de cancer du sein

L'adénocarcinome mammaire est une pathologie qui touche la glande mammaire, les cellules malignes se multiplient de manière désordonnée diffuse de l'épithélium glandulaire avec passage de l'hyperplasie atypique au carcinome in situ puis à la tumeur invasive et métastase avec rupture de la membrane basale, dans des tissus spécifiques os, poumons, ganglions lymphatiques, foies et cerveaux. La plupart du temps, la progression d'un cancer du sein prend plusieurs mois et même quelques années (**Lerebours et Lidereau, 2002**). Il est le plus diagnostiqué chez les femmes (23 % de tous les cancers) à travers le monde, autant avant qu'après la ménopause (**Ferlay et al., 2010**).

#### II.2. Epidémiologie descriptive

Le cancer du sein enregistre une augmentation très rapide à partir des vingt dernières années du vingtième siècle dans tous les pays du monde. Sa fréquence reste toutefois extrêmement variable :

- Elevée aux Etats Unis et dans certains pays d'Europe occidentale : 100 / 100 000.
- fréquemment supérieur aussi dans L'Australie et Nouvelle Zélande : 80 / 100 000 (**Althuis, 2005 ; Curado et al., 2007**).
- Reste assez basse dans la plupart des pays asiatiques, même dans ceux qui sont économiquement développés comme le Japon ou Singapour, et relativement modérée dans certains pays du Sud et de l'Est de l'Europe (10/ 100 000 dans certaines provinces chinoises).
- Ce cancer peut aussi survenir chez les hommes mais est extrêmement rare ; environ 200 fois moins fréquent que chez la femme (**Ferlay et al., 2010**).
- Le taux d'incidence standardisé sur les populations Africains est inférieur à 40 /100 000.
- En Algérie le cancer du sein, représente la première cause de mortalité chez la femme
  - Le taux d'incidence est de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an
  - Selon ce taux ; il y'a 2.000 nouveaux cas chaque année les deux tiers survenant après l'âge de 45ans.
  - Ce cancer peut aussi survenir chez les hommes mais est extrêmement rare ; environ 200 fois moins fréquent que chez la femme (**Ferlay et al., 2010**).
- La plus fréquente des tumeurs malignes de la femme
  - Presque 50 000 cas par an en France en 2005.

- Plus de 11 000 décès par an par cancer du sein.
  - Une femme sur 8-10 aura au cours de sa vie un cancer du sein
- (Boulanger et al ., 2009).

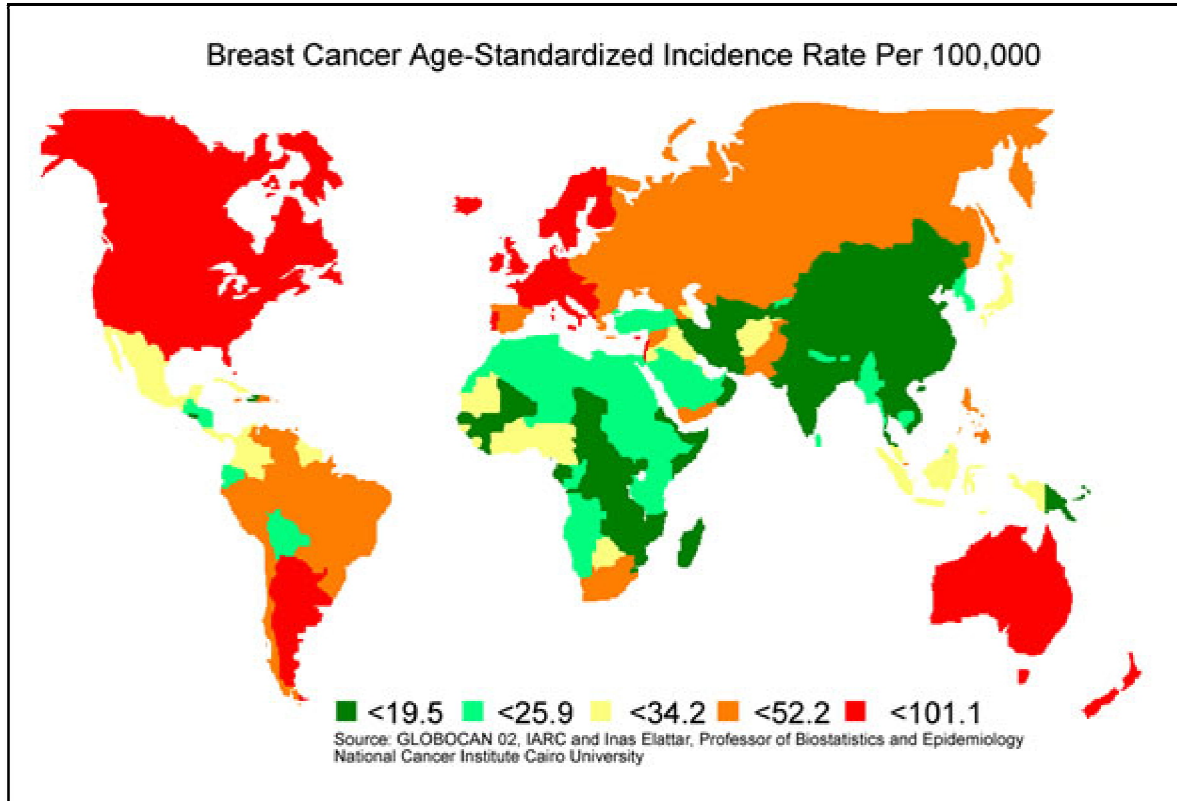


Figure1: Incidence de cancer du sein (Mandal ,2010).

### II.3. Le sein normal

#### II.3.1 Définition

Le sein est un organe qui contribue à l'intégrité de l'image corporel de la femme. Il revêt une importance cruciale en représentant à la fois le symbole de la féminité et de la maternité. (Zineb , 2008).

#### II.3.2 Anatomie et organisation du sein

Le sein est une glande sudoripare exocrine, se compose de graisse, de glandes et de canaux, occupe la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux, en regard de l'espace compris entre la 3ème et la 7ème côte, dont le sommet est le mamelon entouré d'un disque cutané pigmenté de diamètre variable : l'aréole, permet la lubrification lors de l'allaitement et se situant au niveau de la 9ème vertèbre dorsale.

## Chapitre II : Cancer du sein

Le revêtement cutané du sein est épais à la périphérie et devient mince au voisinage de la plaque aréolo-mamelonnaire. La solidarité de la peau avec la glande est d'autant plus intime que l'on se rapproche du mamelon. (Bastian, 2001). En position debout, sous l'influence de son propre poids, le sein tombe légèrement, ce qui crée le sillon infra mammaire entre la moitié inférieure du sein et le thorax. Les glandes agencées en lobules, produisent le lait et les canaux (canaux de lactation ou galactophores) servent à le transporter jusqu'au mamelon. Les tissus mammaires sont influencés par des hormones, (produites par les femmes en quantité variable tout au long de leur vie (puberté, grossesse, allaitement...)). Ces hormones sont l'œstrogène et la progestérone. Cliniquement, le sein est divisé en quatre quadrants : supéro-externe, supéro-interne, inféro-externe et inféro-interne. (Franck, 2007).

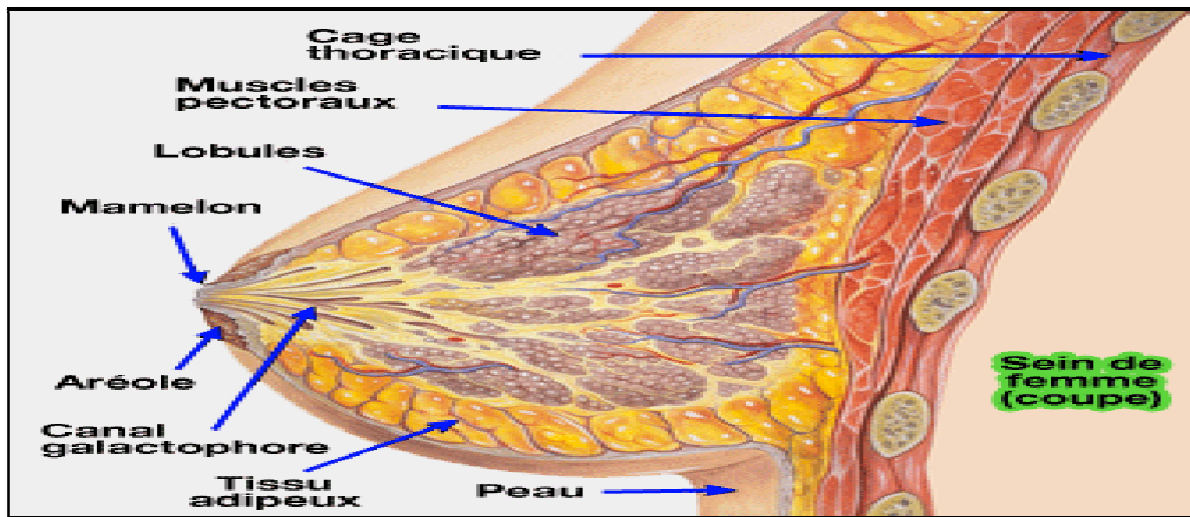


Figure 2 : Angle pariétomamelonnaire (Franck, 2007).

### II.3.3. Définition de glande mammaire

D'après Sakakura, 1987 la glande mammaire est un organe spécialisé dans la nutrition du nourrisson. Le développement de la glande mammaire durant l'embryogenèse est identique chez l'homme et chez la femme. Le développement spécifique du sein de la femme commence à la puberté et est dépendant des oestrogènes produits par les ovaires ainsi que de la progestérone. Après la puberté, la croissance et l'involution de la glande mammaire sont régulées par les cycles menstruels, la grossesse et la lactation.

Selon (Polyak et Kalluri, 2010) chez la femme, le développement du sein se caractérise par la formation progressive des canaux et des lobes à partir de bourgeons terminaux. A chaque cycle menstruel la formation de cette structure progresse un peu jusqu'à

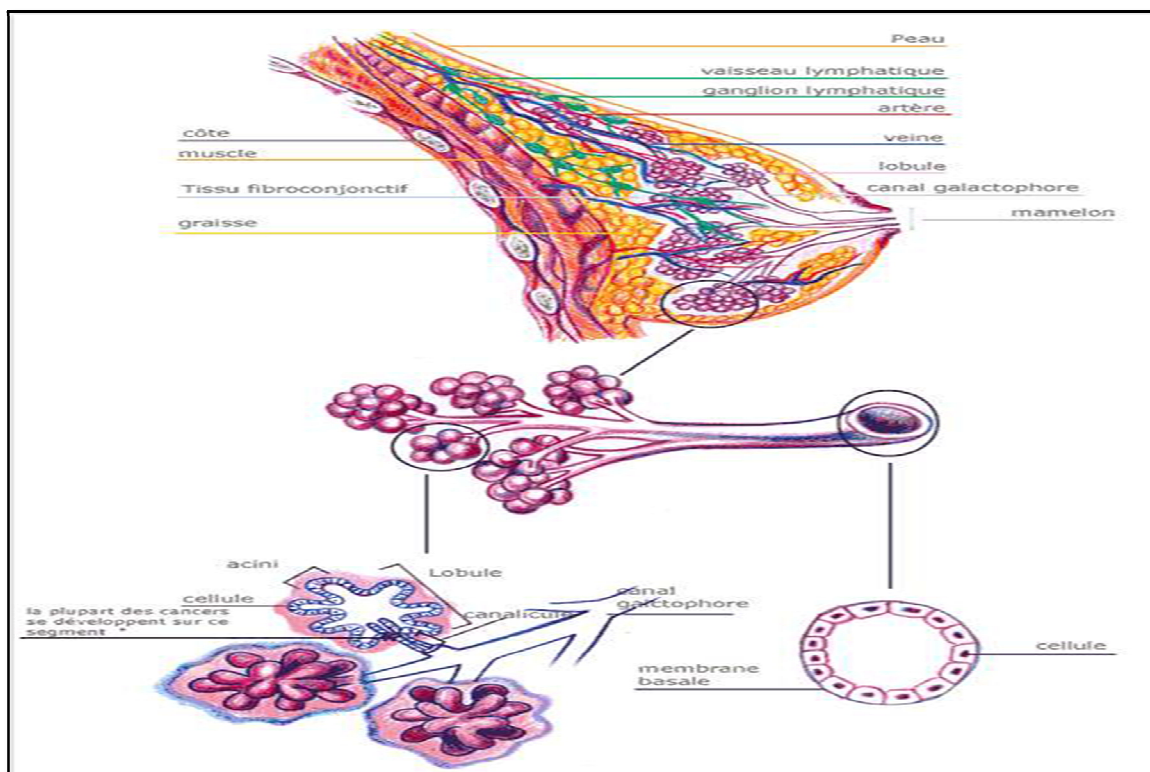


## Chapitre II : Cancer du sein

l'âge de 35 ans Les bourgeons terminaux forment les bourgeons alvéolaires qui formeront les acini au moment de la différenciation maximale qui a lieu durant la gestation et la lactation. (Vogel, 1981). Cette structure pourrait subir de multiples pathologies mammaires au cours de son évolution dans la vie (Mombelli, 2014).

### II.3.4. Physiologie de glande mammaire

La glande mammaire est discoïde et de contour irrégulier. Elle est constituée de 2 compartiments cellulaires : le compartiment mésenchymateux, renfermant des vaisseaux sanguins et des nerfs, et le compartiment épithélial qui s'articule autour d'un réseau de canaux galactophores et de lobules. Ces deux compartiments sont séparés par une membrane basale composée de collagène de type IV, de laminine et de glycosaminoglycanes. Les acini sont groupés autour de canaux alvéolaires qui se réunissent pour former un canal lobulaire qui draine un lobule. Plusieurs canaux lobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore. Chaque canal galactophore converge vers le mamelon (Bastian, 2001).



**Figure 3:** Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire (Bastian, 2001).

### II.4. Les pathologies tumorales du sein

#### II.4.1- Pathologie bénigne

Les tumeurs bénignes ont des contours bien délimités. Elles ont une croissance lente et restent localisées dans le tissu ou l'organe dans lequel elles sont apparues. Elles n'entraînent pas de métastases dans d'autres endroits du corps. Les tumeurs bénignes sont composées de cellules qui ressemblent aux cellules normales du tissu concerné. On dit qu'elles sont bien différenciées. La tumeur bénigne qui se développe le plus souvent dans le sein est le fibroadénome. Les autres affections bénignes du sein sont les kystes, les changements fibrokystiques, l'hyperplasie, l'écoulement du mamelon, la gynécomastie.

(Guray *et al* , 2006).

#### II.4.2. Pathologie maligne

L'appellation monolithique, cancer du sein, couvre une grande variété de pathologie cancéreuse affectant cet organe. Cette variabilité est reflétée par une grande diversité des caractères histologiques des tumeurs et de leur potentialité évolutive (Henaoui ,2015).

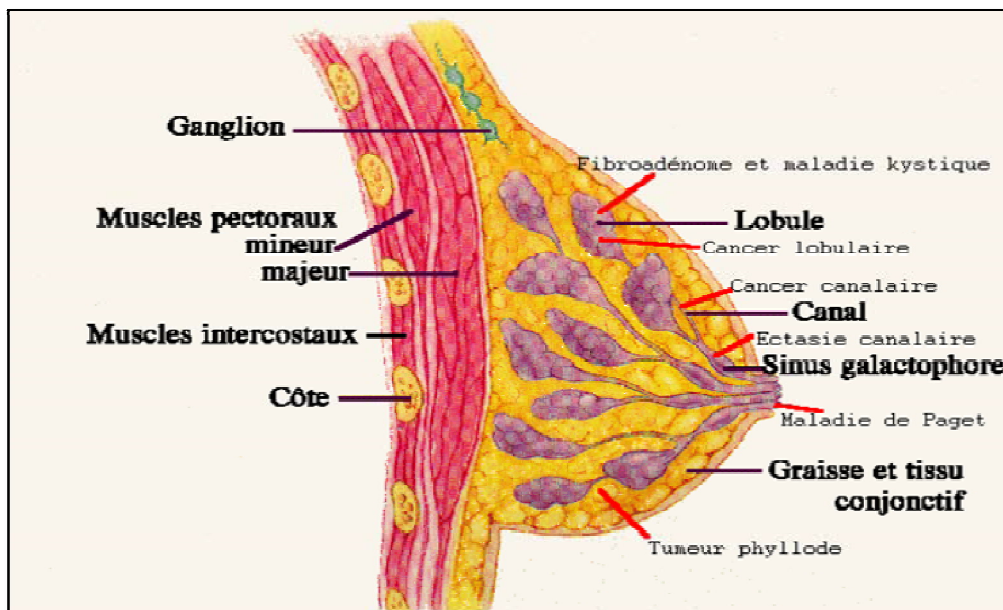


Figure 4: Localisation des différentes tumeurs du sein (Colin , 2005).

### II.5. Histologie du cancer du sein

Le sein est constitué de différents tissus : épithélial, conjonctif, immunitaire, vasculaire qui peuvent tous donner des cancers. On peut donc observer des cancers d'origine épithéliales, mésoenchymateux, ou lymphomateux, (**Lakhani et al, 2012**), Les carcinomes mammaires, correspondent au développement d'un cancer au niveau des tissus épithéliaux, sont de loin les plus fréquents, et correspondant à l'atteinte des tissus conjonctifs et ne représentent que 0,5 à 1% des tumeurs mammaires.

Les carcinomes sont classés en deux grandes catégories suivant le niveau d'infiltration de la tumeur, les carcinomes non-infiltrant ou in situ (CIS : cancer limité à l'épithélium), et les carcinomes infiltrants. On distingue également plusieurs types histologiques : les carcinomes intra canaux (atteinte de canaux galactophores) et les carcinomes lobulaires (atteinte des acini), sont les plus fréquents (**Payre, 2008**).

### II.6. Notions de l'hérédité

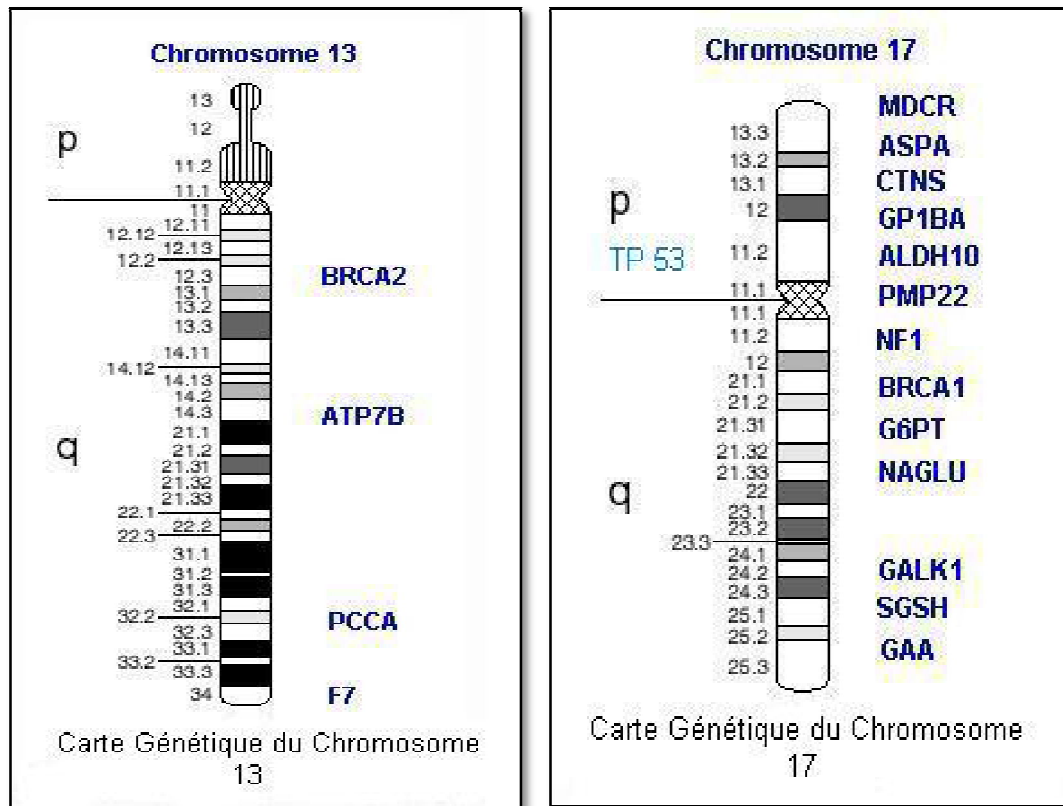
L'accumulation de certains types de cancer à l'intérieur de certaines familles a apporté en particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans la cancérogenèse.

En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des familles atteints d'un cancer du sein ont une parent au premier ou au deuxième degré aussi atteint. (**Mosor et al, 2006**).

#### II.6.1. Gènes impliqués dans le cancer du sein

Environ 5% des cancers du sein sont d'origine génétique. Il existe principalement deux gènes de prédisposition au cancer du sein : le gène *BRCA1*, gène de grande taille, localisé au niveau du chromosome 17 qui code une protéine de 1863 acides aminés (**Miki, 1994**), et le gène *BRCA2* présent sur le chromosome 13 qui code lui une protéine de 3418 acides aminés (**Wooster, 1995**). Ces deux gènes sont dits suppresseurs de tumeurs : leur mutation (un seul allèle suffit) peut augmenter le risque de cancer du sein. *BRCA2* semble en plus favoriser les cancers de la prostate et du pancréas, par rapport au risque de la population globale. La fréquence des personnes ayant cette mutation est environ de 1 sur 420. Avec les mutations de *BRCA1*, le risque de développer un cancer du sein avant 70 ans est de 65% alors que pour *BRCA2*, il est de 35%. Ces mutations sont héréditaires. En dehors de ce contexte, une prédisposition familiale est observée dans 20 à 25% des cas. D'autres gènes suppresseurs de tumeurs dans le cancer du sein existe tels que *PALB2* et *BRIP1*. Leurs mutations est

associée à un risque deux fois plus important de développer un cancer du sein. Contrairement à BRCA1 et BRCA2, la perte de PALB2 et BRIP1 n'est pas associée à un âge jeune au moment du diagnostic (Kalb *et al.*, 2006).



**Figure 5 :** Carte des deux chromosomes porteurs des mutations connus pour leur rôle dans la prédisposition aux cancers du sein, le gène BCRA 1 sur le chromosome 17 et le gène BCRA2 sur le chromosome 13 (Futami *et al.*.,2008).

### II.6.2. Classification moléculaire

Cette classification s'agit d'une identité moléculaires des tumeurs et de dégager de nouveaux facteurs pronostiques et prédictifs qui apportent de précieux compléments d'information pour la prise en charge des patientes atteintes d'un cancer du sein. C'est à l'équipe de (Perou *et al.*, 2000) que revient le mérite d'avoir identifié 5 sous-types de carcinomes mammaires(Luminal A, uminal B/C, HER2, Basal-like, Normal-like) qui ont par la suite été corrélés à des valeurs pronostiques comme une estimation de risque rechute ou du bénéfice d'un traitement spécifique (Perou *et al.*,2000; Sorlie *et al.*, 2001; Sotiriou *et al.*, 2003 ;Brentonet *et al.*, 2005 ; Geyer *et al.*,2009).

### a. Le sous-type luminal A

Cancer de bas grade, représentant une réceptivité hormonale importante, et une faible prolifération. Expression du gène GATA3 impliqué dans le contrôle et la prolifération et le maintien de la différenciation des tumeurs ER+. Généralement traité par hormonothérapie et de bon pronostique.

### b .Le sous-type luminal B/C

Prolifération plus forte que les cancers de type « luminal A ». De bon pronostique et donc généralement traités par hormonothérapie + chimiothérapie. Les sous-types luminal représentent 70% des cancers du sein.

### c .Le sous-type HER2

Tumeur négatives pour les récepteurs hormonaux. Associe à une forte prolifération. Pronostique défavorable mais bonne réponse au traitement, trastuzumab. les sous-types HER2 représentent 7-15% des cancers du sein.

### d. Le sous type Basal-like

Tumeur dites « triple négative » c'est-à-dire n'exprimant pas les récepteurs hormonaux (ER et PR), et le récepteur HER2. Pronostique le plus défavorable. Ne reprend pas aux traitements hormonaux et au Trastuzumab mais les chimiothérapies classiques peuvent aider. Les sous types Basal-like représentent 10-20%des cancers du sein.

### e. Le sous type Normal-like

Sous-type assez mal défini. Exprime des gènes connus pour être exprimé dans les cellules non-épithéliales et le tissu adipeux. Pronostique intermédiaire.les sous-types Normal-like représentent 5-10% des cancers du sein (**Brenton *et al.*, 2005 ; Geyer *et al.*, 2009; Perou *et al.*,2000; Sorlie *et al.*, 2001; Sotiriou *et al.*, 2003**).

### II.6.3. Classification par grade

Il existe deux grades histopronostiques : le grade de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) ou le grade Elston et Ellis (EE).

Ils comprennent trois grades I, II ou III, obtenus par l'addition de trois critères :

- architecture (la formation) de glandes : est établie sur l'ensemble de la tumeur analysée,
- atypies cytonucléaires :la zone où les noyaux les plus irréguliers avec les nucléoles les plus proéminents.
- nombre de mitoses : c'est la zone où se trouve la plus forte prolifération qui est prise en compte.

## Chapitre II : Cancer du sein

Les trois critères sont comptés de 1 à 3.

La définition des grades est la même pour le SBR et l'EE (**tableau 1**).

- score total de 3, 4 ou 5 : grade I, correspond à des carcinomes bien différenciés, comprend les carcinomes les moins agressifs et de bon pronostic.
- score total de 6 ou 7 : grade II, correspond aux carcinomes moyennement différenciés les carcinomes modérément agressifs.
- score total de 8 ou plus : grade III correspond à des carcinomes peu différenciés, comprend les carcinomes les plus agressifs et de mauvais pronostic. Le grade est un puissant facteur pronostique et un élément clé concernant les décisions cliniques (**Lakhani et al, 2012**).

**Tableau 1** Grade des carcinomes mammaires (**Eltson et Ellis, 1991**).

Morphologie	score
<b>Formation de glandes et de tubules</b>	
concerne > 75% de la tumeur	1
concerne 10 - 75% de la tumeur	2
concerne < 10 % de la tumeur	3
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	
Noyau petit, uniforme et régulier	1
Augmentation modérée de la taille et variabilité de leur aspect	2
Variations marquées	3
<b>Compte des mitoses</b>	
<b>Pour un champ de 0,60 mm</b>	
≤ 10	1
11 et 20	2
≥ 20	3

## Chapitre II : Cancer du sein

<b>Grade final</b>	
<b>Grade I</b>	score total entre 3 et 5
<b>Grade II</b>	score total entre 6 et 7
<b>Grade II</b>	score total entre 8 et 9

### II.6.4. Classification TNM

C'est le stade TNM publié par l'American Joint Committee sur le cancer qui est largement reconnue et utilisé. Ce système est basé sur l'extension de la tumeur au niveau de son site primitif (Tumor T) sur l'envahissement des ganglions régionaux (Nodules N) et sur la présence de métastase (M), cet évaluation est importante pour la prise de décision thérapeutique. En ce qui concerne l'envahissement des ganglions lymphatiques il s'agit le facteur pronostic individuel le plus important.

Le métastase ganglionnaire est corrélé à la taille de la tumeur pronostic et au nombre de foyers de carcinomes invasifs. Le temps de rémission et la survie globale diminuent avec le nombre de ganglions atteints. La positivité des ganglions lymphatiques est un signe de dissémination de la maladie dans l'organisme bien au-delà du sein et du creux axillaire. Le curage ganglionnaire n'est donc pas curatif et aura peu d'effet sur la survie (**Lakhani et al, 2012**).

**Tableau 2 :** Classification TNM (Tumor, Nodes, Metastasis). (**IGR , 2015**)

#### Tumeur (T) :

<b>Tx</b>	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
<b>T0</b>	La tumeur primitive n'est pas palpable
<b>T1</b>	Tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T1 mic</b>	Microinvasion $\leq 1$ mm dans sa plus grande dimension
<b>T1a</b>	1 mm < microinvasion $\leq 5$ mm dans sa plus grande dimension
<b>T1b</b>	5 mm < microinvasion $\leq 1$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T1c</b>	1 cm < microinvasion $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T2</b>	2 cm < tumeur $\leq 5$ cm dans sa plus grande dimension
<b>T3</b>	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
<b>T4</b>	Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe à la paroi thoracique (a), ou à la peau (b)
<b>T4a</b>	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
<b>T4b</b>	Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
<b>T4c</b>	T4a + T4b
<b>T4d</b>	Cancer inflammatoire



## Chapitre II : Cancer du sein

### Ganglions régionaux (N) :

Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
<b>N0</b>	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
<b>N1</b>	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
<b>N1a</b>	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
<b>N1b</b>	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
<b>N1c</b>	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b)
<b>N2</b>	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
<b>N2a</b>	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 Mm
<b>N2b</b>	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
<b>N3</b>	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
<b>N3a</b>	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
<b>N3b</b>	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
<b>N3c</b>	<b>Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux. Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire</b>

### Métastases (M) :

<b>Mx</b>	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
<b>M0</b>	Absence de métastase à distance
<b>M1</b>	Présence de métastase(s) à distance



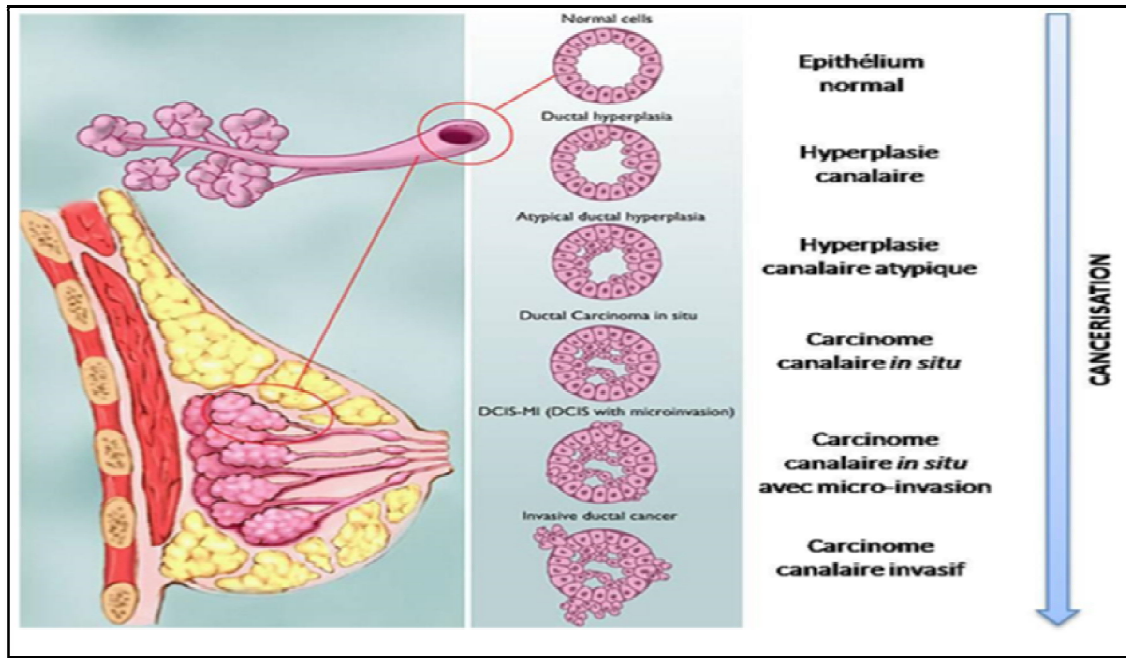
### III. 6.5. Stades de développement de cancer du sein

Plusieurs étapes jalonnent la progression tumorale, de la transformation d'une cellule à sa prolifération clonale puis l'apparition de métastases. La figure 7 décrit les différents stades de la cancérisation en s'appuyant sur l'exemple de la tumorigenèse de l'épithélium canalaire mammaire.

L'hyperplasie correspond à un stade préliminaire de cancérisation. Elle est caractérisée par la prolifération accrue de cellules normales.

Dans le cas du sein, il s'agit d'une prolifération intracanales de cellules épithéliales de sous-type luminal et basale. L'augmentation l'épaisseur de la couche épithéliale entraîne une obstruction partielle ou complète du canal galactophore. Néanmoins cet hyperplasie canalaire dite « simple » n'augmente pas le risque absolu de cancer chez les femmes de moins de 55 ans et ne nécessite donc pas de traitement particulier. En revanche, l'hyperplasie canalaire dite « atypique » augmente de 4 à 5 fois le risque de cancer du sein et présente les prémisses d'un carcinome in situ. Elle est caractérisée par la prolifération des cellules épithéliales de sous-type luminal uniquement.

Avant la formation du cancer proprement dit, on observe une dédifférenciation des cellules accompagnées d'anomalies cytonucléaires et d'une désorganisation architecturale, on parle alors de dysplasie aussi notée comme lésion précancéreuse. L'accumulation de modifications génétiques aboutit à la formation d'un carcinome in situ, la prolifération des cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, on parle alors de cancer invasif. Le franchissement de la membrane basal est une étape décisive de la cancérogenèse car il apporte la preuve que les cellules malignes ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'invasion du stroma (perte de l'adhérence et de l'inhibition de contact, sécrétion de protéase, augmentation de l'angiogenèse). Enfin la dernière étape est caractérisées par la formation de métastase, les cellules essaient à partir de la tumeur primaire par les voies lymphatiques et sanguines et colonisent un nouvel organe pour former une tumeur secondaire (**Schnitt, 2010**)



**Figure 6 :**Stade de la cancerisation d'un épithélium canalaire mammaire (Schnitt ,2010).

Sous l'influence de divers signaux, les cellules épithéliales au sous l'influence vont proliférer de façon anarchique jusqu'au stade de l'hyperplasie atypique. Ensuite vient une étape de différenciation, les cellules acquièrent des modifications génétiques et prolifèrent au niveau local pour former un carcinome in situ. L'accumulation de ces modifications permet aux cellules de traverser la membrane basale pour donner un cancer invasif et métastase.

### II.7.Facteurs de risque

Il est très difficile de déterminer la cause d'un cancer du sein. Des études scientifiques ont montré que certaines caractéristiques propres à la personne ou des comportements étaient plus souvent observés chez les femmes ayant eu un cancer du sein que chez les autres femmes. Les femmes présentant l'une des caractéristiques, appelés facteurs de risque, ont ainsi un risque plus élevé que les autres de développer un jour un cancer du sein. Ces facteurs de risques peuvent être endogènes, c'est-à-dire constitutifs des individus ou exogènes, liés à l'environnement et aux modes et conditions de vie.

Dans notre étude, il s'agissait dans les principaux facteurs de risque de cancer du sein suivants :

### 7.1. Facteurs de risques endogènes

**a- Le sexe :** le sexe est le principale facteur de risque, le cancer du sein touche essentiellement les femmes, que les hommes, l'incidence est d'environ 1% de celle enregistrée chez les femmes (**Ferlay et al., 2010**)

**b- L'âge :** est un deuxième facteur essentielle, dans 75% des cas, il survient chez les femmes de plus de 50 ans. Le taux de survie 5 ans après le diagnostic varie de 80 % à 90 %, selon l'âge et le type de cancer. Le nombre de personnes atteintes a progressé légèrement, mais régulièrement, au cours des 3 dernières décennies. Par contre, le taux de mortalité a continuellement diminué au cours de la même période, grâce aux progrès réalisés en matière de dépistage, de diagnostic et de traitement (**Key et al., 2001**).

**c-L'âge de la première grossesse :** les femmes n'ayant pas d'enfant ou âgées de plus de 30 ans au moment de leur première maternité, sont exposées à un risque de cancer du sein légèrement plus élevé que les femmes ayant un premier enfant avant l'âge de 25 ans selon (**MacMahon et al., 1970**). Il a été démontré que la grossesse protège le sein du développement de tumeurs par la modification des cellules mammaires dans le sens d'une plus grande différenciation. Or, les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes (**Hinkula et al, 2001**).

**d- La durée de vie génitale :** l'apparition du cycle menstruel à un âge avant 12 ans et son interruption (ménopause) à un âge plus avancé que la normale sont liées à un risque légèrement plus élevé de cancer du sein (**Key et al., 2001**).

**e- Les prédispositions génétiques héréditaires :** 5 à 10% de cancer ont des prédispositions génétiques héréditaires. Une femme a un antécédent familial, risque deux fois plus que les autres femmes de développer un cancer du sein. Chez une femme, la présence d'une seule mutation du gène a 80% de chance d'avoir un cancer du sein avant 60 ans (au lieu de 10% en l'absence de mutation). (**MOSOR et al ., 2006**).

### II.7.2.Facteurs de risques exogènes

- **Contraceptifs oraux :** Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans

après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (CGHFBC, 1996).

- Le traitement substitutif hormonal de la ménopause augmente sensiblement le risque de survenue d'un cancer du sein. (Kabat *et al.*, 2009 ; Alexander *et al.*, 2010)
- L'obésité : Pour des raisons incomprises, l'obésité aggrave le risque de cancer du sein, et en particulier de prolifération rapide de cancer. Ceci a été démontré *in vitro* et *in vivo*, ainsi quand les cellules tumorales sont Co-cultives avec des adipocytes matures, ces dernières augmentent les capacités invasives du cancer. De manière générale, l'obésité doublerait le risque du cancer du sein. (Kabat *et al.*, 2009 ; Alexander *et al.*, 2010).
- La consommation d'alcool : Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a conclu que l'Augmentation en moyenne de 30% du risque de cancer du sein pour trois verres d'alcool par jour.
- Cigarette : La consommation de tabac est associée à une augmentation du risque de plusieurs cancers dont le cancer du sein. De récentes études ont montré que des femmes exposées au tabagisme passif (dont l'entourage consomme du tabac) ont un risque de cancer du sein inférieur à celles qui sont exposées au tabagisme actif (qui consomment elle-même du tabac) mais tout de même plus élevé que le risque de femmes jamais exposées au tabac (INCA , 2014).
- Les radiations ionisantes : l'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes avant l'âge de 40 ans, à un risque de cancer du sein multiplie par trois fois, dans la mesure où elles endommagent l'ADN (INCA , 2009).
- Manque de vitamine D : la vitamine D et ses analogues pharmaceutiques ont des effets d'anti-prolifération et de pro-différenciation, ce qui a des implications pour la prévention et le traitement des cancers en général. Plus récemment, la vitamine D s'est révélée apte à limiter la production excessive d'œstrogènes (INCA ,2009).

### II.7.3. Autres facteurs de risque

- Un antécédent personnel de travail de nuit et/ou le travail posté augmenterait le risque de cancer, et notamment de cancer du sein. Le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a inscrit, en 2007, le travail de nuit posté comme probablement cancérigène. Le cancer serait lié aux perturbations hormonales engendrées par le travail de nuit et/ou posté et la désynchronisation du rythme circadien.
- Un antécédent personnel de densité mammaire élevée avant la ménopause ;

- Une catégorie socio-économique élevée, le lieu de résidence (urbain). (ANSMPS , 2013)

### II.7.4. Nouveaux facteurs de risques en cours d'évaluation

l'appréciation de la densité du tissu mammaire par mammographie : le risque de carcinome mammaire est élevé chez les femmes qui présentent un parenchyme mammaire dense (riche en stroma ou en tissu épithélial et qu'il contient peu de tissu adipeux).

La densité osseuse apparaît aussi comme un paramètre mesurable (un facteur de risque) dans le sens où elle représente l'exposition aux oestrogènes à laquelle une femme a été soumise au cours de sa vie ; plus la densité osseuse est importante plus il y aurait de risque de développer un carcinome mammaire (Kabat *et al.*, 2009).

### II.8. Symptomatologie

Selon la fondation ARC pour la recherche sur le cancer, détecter un cancer du sein 2014. La palpation du sein doit faire partie de l'examen gynécologique annuel que doit faire pratiquer toute femme dès le début de l'activité sexuelle.

En raison de sa situation anatomique, le sein est facile à palper, surtout s'il est de volume moyen ou petit. Dans la plupart des cas, le cancer se manifeste cliniquement par un nodule que l'on peut découvrir à partir de 1 cm de diamètre environ, nodule plus ou moins profond, dur, habituellement non douloureux, durant les premiers stades de développement d'un cancer du sein, la symptomatologie est frustrante ; mais toute symptômes récentes doit également attirer l'attention:

- une grosseur ou une induration au niveau du sein ou de l'aisselle, douloureuse ou non ;
- une déformation, une ulcération, une inflammation ou une rétractation de la peau au niveau d'un des seins, ou les deux.
- un écoulement du mamelon, surtout s'il est sanglant ou noirâtre.
- un aspect eczémateux du mamelon ou un érythème de l'aréole ou du mamelon.

Dans 90 % des cas, le cancer du sein est découvert lors d'un dépistage organisé (ou individuel) et dans 10 % des cas par un examen clinique faisant suite à des signes d'appels : masse palpable, écoulement unipore sérosanglant mamelonnaire (INC, 2009).

La constatation d'un de ces signes impose une consultation médicale sans retard. Le médecin jugera des examens complémentaires nécessaires.

### II.9. Le dépistage

Étant donné nos connaissances limitées sur les facteurs de risque, on ne peut, à l'heure actuelle, empêcher la survenue d'un cancer du sein. En revanche, on peut le détecter lorsqu'il est de très petite taille (moins d'un cm de diamètre) grâce à la mammographie réalisée dans le cadre d'un suivi régulier. On peut ainsi accroître les chances de guérison, tout en bénéficiant de traitements moins lourds (moins de chirurgie mutilante, moins de chimiothérapie).

On appelle dépistage le fait de mettre en évidence, par la mammographie, un cancer encore «muet», c'est-à-dire sans signe extérieur de sa présence. On sait en effet qu'un certain nombre de cancers peuvent être visibles sur une mammographie avant même de provoquer des symptômes. D'où la généralisation, dans le cadre du Plan Cancer, du dépistage de cancer du sein : aujourd'hui, sur tout le territoire, les femmes entre 50 et 74 ans sont invitées à bénéficier, tous les deux ans, d'une mammographie prise en charge à 100% par l'assurance maladie (Henri, 2012).

### II.10. Thérapeutiques des carcinomes mammaires

L'ablation chirurgicale de la tumeur demeure aujourd'hui encore la première étape du traitement des carcinomes du sein et peut s'accompagner d'un curage ganglionnaire. De plus, un traitement par radiothérapie est souvent associé afin de diminuer les récurrences locorégionales. En fonction de l'extension du carcinome, de son type et de son grade, seront également associés de l'hormonothérapie, des chimiothérapies et des traitements spécifiques contre de nouvelles cibles. L'objectif de cette première partie du travail étant principalement de présenter les implications moléculaires d'ER dans la pathologie carcinomateuse de la glande mammaire, les traitements anti hormonaux seront développés, les traitements spécifiques anti- récepteurs de facteur de croissance seront cités mais les traitements cytotoxiques ne seront pas traités

**Tableau 3** : Consensus recommandation pour les traitements systémiques (Malhotra, 2010).

	Définition	Traitement
<b>Luminal A</b>	RH+/HER2 -	Thérapie endocrine seule
<b>Luminal B</b>	RH+/HER2-	Thérapie endocrine+/- cytotoxiques
<b>Luminal B</b>	RH+/HER2+	Cytotoxiques+anti- HER2+thérapie hormonale
<b>Her-2positif</b>	RH-/HER2 +	Cytotoxiques + anti-HER2
<b>Luminal A</b>	RH+/HER2+	Cytotoxiques + anti-HER2
<b>Triple négatif</b>	RH-/HER2-	Cytotoxiques

Si une patiente est atteinte d'un cancer du sein, son équipe de soins élaborera un plan de traitement juste pour elle. Il se basera sur sa santé et des renseignements spécifiques sur le

## **Chapitre II : Cancer du sein**

---

cancer. Quand son équipe de soins décide quels traitements elle propose pour le carcinome canalaire ou le carcinome lobulaire, elle prend en considération les éléments suivants :

- le stade du cancer
- la ménopause
- le statut des récepteurs hormonaux du cancer
- le statut du récepteur HER2 du cancer
- le risque de réapparition, ou récurrence, du cancer (pour les cancers de stade précoce)
- son état de santé global (**Malhotra, 2010**).

On peut proposer l'un ou plusieurs des traitements suivants pour le cancer du sein.

### **a. Chirurgie**

La plupart des femmes atteintes du cancer du sein auront une chirurgie. L'équipe de soins renseigne sur les différents types de chirurgie pour aider la patiente à choisir celui qui convient le mieux. Les types de chirurgie proposés dépendront surtout des facteurs suivants :

- taille et emplacement de la tumeur
- taille du sein atteint
- propagation du cancer aux ganglions lymphatiques
- traitements déjà reçus pour le cancer du sein

La chirurgie du cancer du sein comporte la chirurgie mammaire conservatrice, la mastectomie et les chirurgies des ganglions lymphatiques (**IGR, 2014**).

### **b. Radiothérapie**

Lors de la radiothérapie externe, on a recours à un appareil pour diriger la radiation à travers la peau vers la tumeur et le tissu qui l'entoure.

On administre presque toujours une radiothérapie après une chirurgie mammaire conservatrice. Dans certains cas, on peut l'administrer après une mastectomie. On y a aussi recours pour traiter un cancer du sein qui s'est propagé aux os, aux poumons ou au cerveau. (**IGR, 2014**).

### **c. Hormonothérapie**

On administre souvent une hormonothérapie pour traiter le cancer du sein dont les récepteurs hormonaux sont positifs. Les femmes post ménopausées reçoivent des médicaments hormonaux différents de ceux qu'on administre aux femmes pré ménopausées (**IGR, 2014**).

### **c. Chimiothérapie**

La chimiothérapie est un traitement courant du cancer du sein. On l'administre souvent après la chirurgie d'un cancer du sein précoce afin de réduire le risque de réapparition de la maladie. C'est également le traitement principal du cancer du sein avancé ou métastatique.

On associe généralement des agents chimiothérapeutiques pour traiter le cancer du sein puisque cela est plus efficace qu'administrer un seul médicament (**IGR , 2014**).

### **d. Thérapie ciblée**

On peut administrer seulement un traitement ciblé ou l'associer à une chimiothérapie, une hormonothérapie ou les deux.

Dans le cas de ne pas recevoir de traitement du cancer. La patiente envisager des soins qui visent à faire sentir mieux sans traiter le cancer lui-même, peut-être parce que les traitements du cancer n'agissent plus, qu'il n'est plus probable qu'ils améliorent l'état ou que leurs effets secondaires sont difficiles à tolérer. D'autres raisons peuvent expliquer pourquoi ne pas recevoir de traitement du cancer (**IGR, 2014**).

### **II.11.Suivi**

Le suivi après le traitement est une composante importante des soins apportés aux personnes atteintes de cancer. On doit avoir régulièrement des visites de suivi, en particulier au cours des cinq premières années qui suivent le traitement. En permettant à l'équipe de soins de surveiller progrès et de savoir comment la patiente va rétablie du traitement.

### **II.12.Essais cliniques**

Les essais cliniques visent à trouver de nouvelles méthodes de prévention, de détection et de traitement du cancer (**IGR ,2014**).



# **Chapitre III**

## **Stress Oxydant**

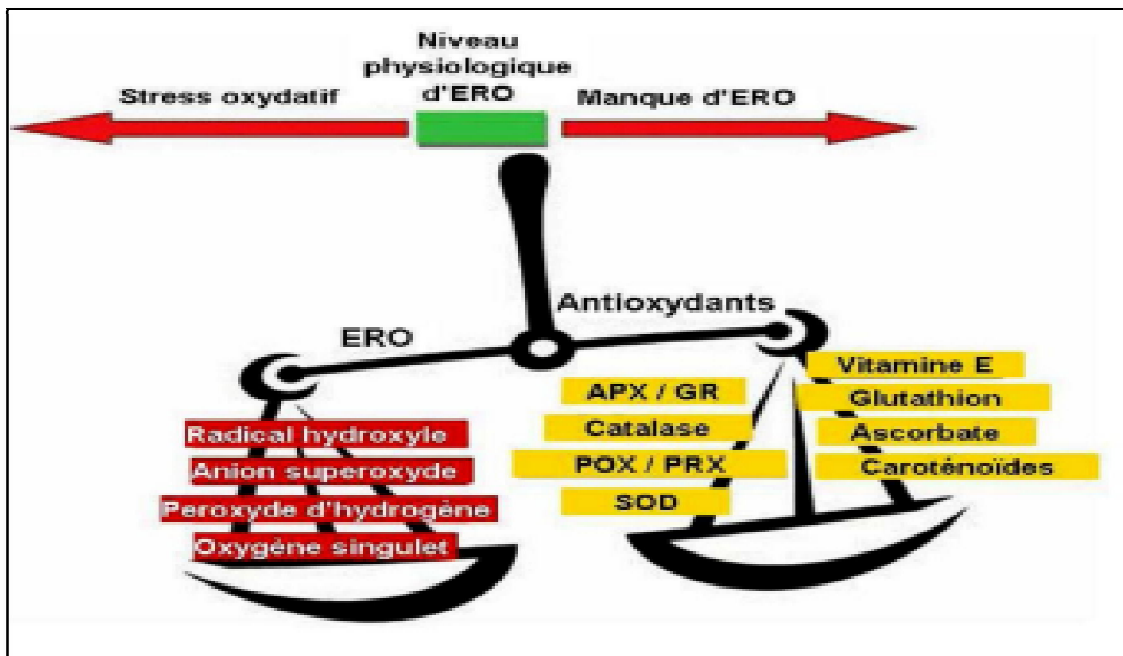


### III.1. Origine du stress oxydant

Le stress oxydatif (SO) survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et le système de défense antioxydant (Ceretta *et al.*, 2012). Ce déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par l'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants. L'équilibre ou homéostasie redox est perturbé et les cellules deviennent vulnérables aux attaques par les ERO. Plusieurs années après la première publication de la définition du SO par Helmut Sise, Ce sujet est toujours l'accent d'un grand corps de l'attention et de la recherche dans le domaine du vieillissement cellulaire, de la neurodégénération, du cancer et la prévention des maladies. (Polidori *et al.*, 2016).

### III.2. Définition

Le stress oxydant se réfère à une rupture de l'équilibre homéostatique normalement maintenu entre la production des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et la défense antioxydante de l'organisme. Il s'agit donc d'une perturbation dans l'équilibre pro-oxydant/antioxydant en faveur de la formation des espèces réactives, conduisant à des dommages potentiels sur les cellules, les tissus, l'ADN, etc...(Anderson , 1997).



**Figure 7** : Schématisation de la balance entre les espèces réactives oxygénées et les anti-et pro-oxydants (Pourrut ,2008).

### III.3. Classification des marqueurs

La mise en évidence du phénomène de stress oxydant cellulaire constitue un défi pour le scientifique dans la mesure où les ERO sont des espèces à très courte durée de vie .le marqueur « idéal » serait à la fois sensible (montrer une variation à chaque période de stress oxydant), spécifique (ne pas être influencé par d'autres phénomènes comme le métabolisme, l'alimentation, le cycle cellulaire etc), facilement détectable, stable dans le temps, et reproductible. (Powers et al., 2008).

Aucun des marqueurs ne possède toutes ces caractéristiques ,c'est pourquoi les scientifiques utilisent fréquemment une combinaison de marqueurs .A l'instar d'une recherche d'agent pathogène ,on peut faire une première dichotomie entre les marqueurs directs ,autrement dit les ERO ,et les marqueurs indirects ,révélant une trace de leur passage .les marqueurs indirects sont représentés soit par les produits d'oxydation des ERO ,soit par la réserve d'antioxydants de la cellule. (Jenkins, 2000 ; McMichael, 2007, Powers et al., 2008).

**Tableau 4 :** Classification des principaux marqueurs de stress oxydant (Powers et al., 2008).

Marqueurs directs	Marqueurs indirects :produit d'oxydation	Marqueurs indirects :antioxydants
- O <sub>2</sub> <sup>•-</sup> -HO <sup>•</sup> -H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> -NO <sub>3</sub> <sup>-</sup> -Etc	-Lipoperoxydation :fluidité membranaire (par RPE+Sonde),MDA , Isoprostanes ,Alcanes expirés. -Oxydation de l'ADN :8OH-dg - Oxydation des protéines :carbonyles protéiques -Modification du statut rédox :rapport GSH/GSSG	-Ascorbate (vit C) -α-tocophérol(vit E) -SOD ,GPX,CAT -PON1 -Capacité antioxydante totale

### III.4. Les radicaux libres en biologie

#### III.4.1. Définition

Les espèces réactives de l'oxygène sont une famille d'entités chimiques regroupant les dérivés non radicalaires (ne possédant pas d'électron célibataire) dont la toxicité est importante [anion peroxyde (O<sub>2</sub><sup>2-</sup>), peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), peroxydinitrite (ONOO<sup>-</sup>)] et les radicaux libres oxygénés (espèces chimiques possédant un électron célibataire –nonapparié) qui

## Chapitre III : Stress Oxydant

intéresse notre propos [anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), radical hydroxyle ( $HO^{\bullet}$ ), monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ) ...]. (Novelli, 1997).

On peut distinguer les radicaux primaires, qui ont un rôle physiologique particulier et les radicaux secondaires, issus de la réaction des radicaux primaires avec des entités biochimiques cellulaires (lipides, protéines, glucides...). (Favier, Gardès-Albert et al., 2003).

### III.4.2. Les différents dérivés réactifs de l'oxygène en milieu biologique

#### III.4.2.1. Dérivés primaires de l'oxygène

Bien que ne possédant pas d'électrons non appariés, ils sont aussi réactifs globalement que des radicaux dont ils sont souvent les précurseurs.

**Tableau 5** : Les principales espèces réactives de l'oxygène (Ceretta, 2012).

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
<b>L'Anion Superoxyde (<math>O_2^{\bullet-}</math>)</b>	Formé par la réduction mono électrique de l'oxygène : addition d'un seul électron $O_2 + 1e^- \rightarrow O_2^{\bullet-}$	C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ERO.
<b>Le Peroxyde d'Hydrogène (<math>H_2O_2</math>)</b>	Produit à partir de l'anion superoxyde, réaction catalysé Par la superoxyde dismutase SOD, $2H^+$ $O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} \xrightarrow{SOD, 2H^+} H_2O_2 + O_2$	La majeure partie de la toxicité de l'oxygène provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ).
<b>Le Radical Hydroxyle (<math>OH^{\bullet}</math>)</b>	Formé par la réaction de Fenton à partir de $H_2O_2$ en présence de métaux de transition : l'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène. $H_2O_2 + Fe$	Le radical hydroxyle ( $OH^{\bullet}$ ) est le radical le plus avide d'électron et le plus dangereux pour l'organisme.
<b>Le monoxyde d'azote (NO)</b>	Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement d'une part, et de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ) d'autre part En présence de cofacteur : NADH, $H^+$ réaction catalysé par les NO synthase (NoS) .	Le NO est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (agit sur le tonus vasculaire).

<b>Le peroxy-nitrite (ONOO<sup>o</sup>)</b>	En l'absence d'une quantité Suffisante de cofacteurs ou de substrat (arginine), les NOS produisent de l'anion superoxyde (O <sub>2</sub> <sup>o</sup> ) plutôt que du NO•L'O <sub>2</sub> <sup>o</sup> produit lie leNO• pour former du peroxy-nitrite.	Très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant, il engendre des oxydation irréversibles et des nitration diverses (surtouts des résidus tyrosines).
---------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### III.4.2.2. Dérivés secondaires de l'oxygène

Ces radicaux se forment par réaction des radicaux primaires ci-dessus avec certains composés biochimiques de la cellule.

#### ➤ Le radical peroxy RO<sub>2</sub>•

C'est un radical très réactif avec la plupart des molécules, il est impliqué notamment dans la propagation de l'oxydation des acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires.

### III.5. Les principales sources d'espèces réactives de l'oxygène

#### III.5.1. Sources exogènes d'espèces réactives de l'oxygène

Elles sont surtout d'origine physique et chimique (ex. radiations X ou gamma, UV (315- 400 nm), radiolyse de l'eau, réactions photochimiques ...).

#### III.5.2. Sources endogènes de ROS

De nombreux systèmes enzymatiques identifiés dans les cellules sont également capables de générer des oxydants : **(Salvayre et al .2003).**

- Les NADPH oxydases sont des enzymes présentes dans la paroi vasculaire et qui génèrent O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> en utilisant NADH ou NADPH comme substrat.
- La xanthine-oxydase joue un rôle important dans la production des ROS (particulièrement O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), lors de l'ischémie/reperfusion.
- Lors du métabolisme de l'acide arachidonique, ce dernier peut être oxydé soit par les cyclooxygénases, soit par les lipooxygénases (métallo-enzymes à fer), pour former entre autre des hydroperoxydes qui sont des précurseurs de leucotriènes, puissants médiateurs de l'inflammation. De plus, dans l'organisme, l'oxygène est réduit à 95 % dans les mitochondries (centrale énergétique de la cellule) par voie enzymatique en molécule non toxique comme H<sub>2</sub>O. Cependant, il peut subir une réduction monoélectronique et former une espèce beaucoup plus réactive comme l'anion

## Chapitre III : Stress Oxydant

superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  Cet anion n'est pas le radical le plus délétère, cependant il peut donner naissance comme indiqué précédemment à des espèces beaucoup plus réactives comme le radical hydroxyle  $HO^{\bullet}$ . Ces ROS mitochondriales pourraient intervenir dans l'oxydation des LDL. (Mabile et al. 1997).

### III.6.Sources métaboliques d'ERO et ERA

#### III.6.1.La production intracellulaire

La production des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources, essentiellement d'origine enzymatique. Les oxydases (NADPH oxydase) constituent un "point d'entrée" en produisant l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) dont dérivent d'autres ERO. La NOS produit l'oxyde nitrique ( $NO^{\bullet}$ ) indépendamment de  $O_2^{\bullet-}$  et constitue un autre "point d'entrée". La myéloperoxydase (MPO) produit HOCl qui amplifie la production des ERO (Serteyn, 2003).

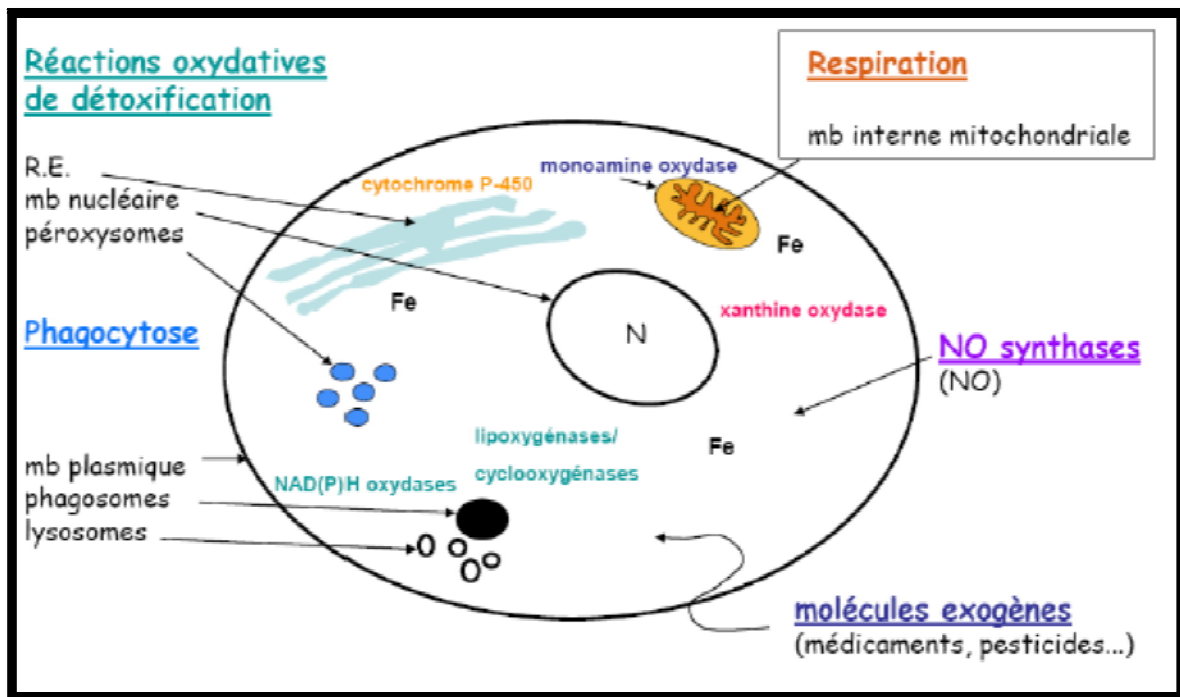


Figure 08 : Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Serteyn, 2003).

#### III.6.2 La production extracellulaire

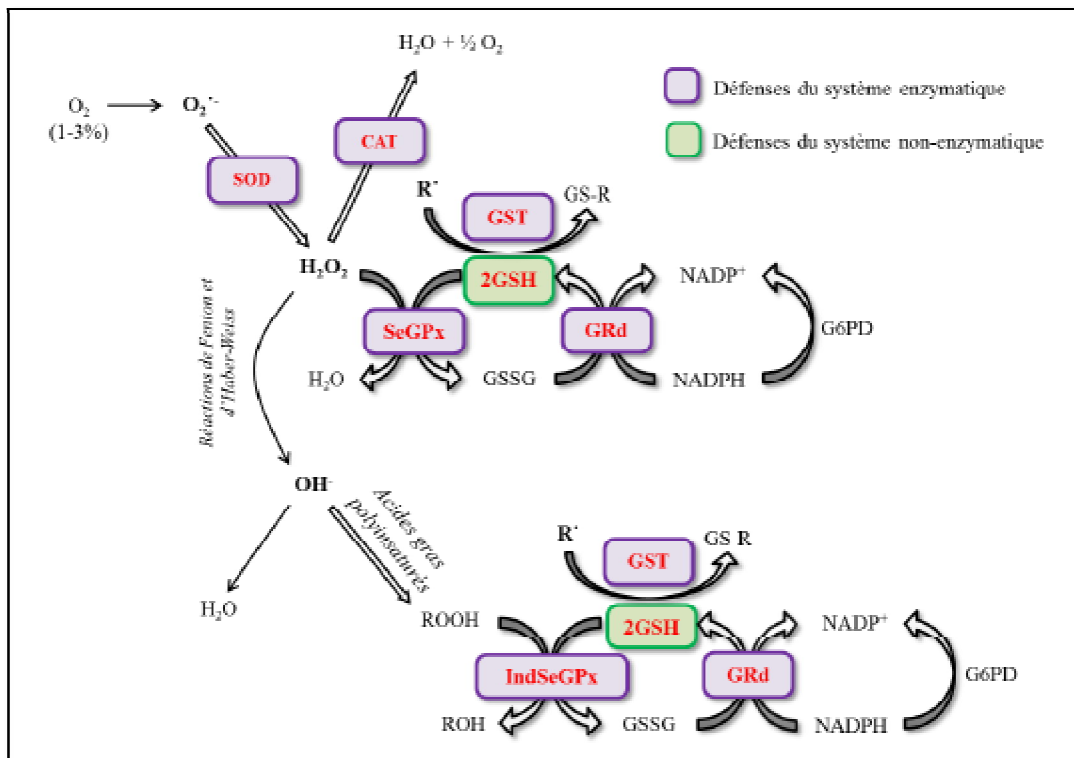
Des facteurs exogènes liés à l'environnement ou au mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans l'organisme par l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme.

## Chapitre III : Stress Oxydant

Ces facteurs environnementaux incluant des agents cancérigènes non-génotoxiques peuvent directement ou indirectement être impliqués dans la génération de radicaux libres (xénobiotiques, activation des leucocytes). L'exposition prolongée au soleil, ainsi les rayonnements UV induisent la synthèse de  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ,  $^1O_2$  et d' $H_2O_2$  l'intermédiaire d'agents photo sensibilisants (Chen, 2012).

### III.7. Les défenses cellulaire contre le stress oxydants

Afin de limiter les effets cellulaires délétères pour l'organisme, il est important de contrôler la production et la dissémination des espèces réactives de l'oxygène. Pour cela, les organismes ont développé des systèmes de détoxication leur permettant de se défendre contre la surproduction de ROS.



**Figure 09 :** Schéma des systèmes enzymatique et non-enzymatique de détoxication des ROS. (Eric, 2012).

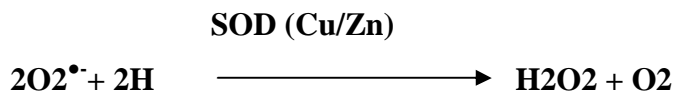
#### III.7.1. Les systèmes antioxydants enzymatiques

Les systèmes de défense contre le stress oxydatif fait intervenir de nombreuses enzymes de détoxication telles que la catalase (CAT), les superoxydes dismutases (SOD), Les glutathion peroxydases (GPx) et réductase (GRd).

### III.7.1.1. Les superoxydes dismutases (SOD)

Cette enzyme catalyse la dismutation de l'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. La SOD existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD). Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace intermembranaire (Okado-Matsumoto & Fridovich, 2001).

La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu. Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35% restants sont localisés dans les mitochondries. Cependant, la Mn-SOD semble indispensable à la vie puisque sa mutation est non viable ; l'espérance de vie maximale pour des souris Mn-SOD<sup>-/-</sup> n'est que de 22 jours pour certains types de mutations. Ceci n'est pas le cas pour la forme cytosolique bien que l'espérance de vie chez des souris transgéniques Cu/Zn-SOD<sup>-/-</sup> soit plus faible que celle de souris Cu/Zn-SOD<sup>+/+</sup> (130 semaines vs 180 semaines) (Sentman et al., 2006).



### III.7.1.2. Les catalases (CAT)

La catalase est une enzyme catalysant la dismutation de l'eau oxygénée (peroxyde d'hydrogène) :  $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{O}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$

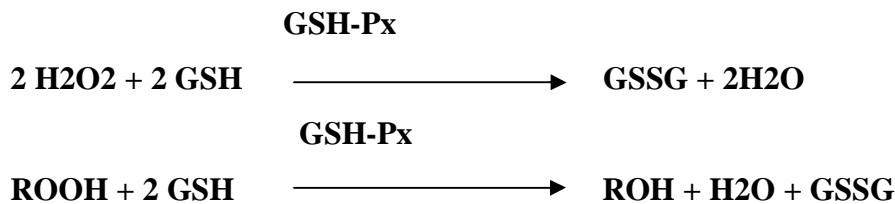
Elle est formée de quatre chaînes polypeptidiques d'environ 500 acides aminés, comportant chacune un hème. Ces hèmes et leur environnement protéique sont les sites actifs de cette enzyme. Pour catalyser la réaction, l'atome de fer d'hème de la catalase réalise une coupure hétérolytique de la liaison O-O du peroxyde d'hydrogène, créant de ce fait une molécule d'eau et un groupement Fe(IV)=O hautement oxydant ; ce dernier peut ensuite oxyder une autre molécule de peroxyde d'hydrogène pour donner du dioxygène (Chelikani, Fita, 2004).



### III.7.1.3. Les glutathion peroxydases (GPx) et réductase (GRd)

Les glutathion peroxydases (GPx) est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes aux dépens de son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques résultant de l'action du stress oxydant sur les acides gras polyinsaturés (**Haleng et coll ,2007**).

La glutathion peroxydase (GSH-Px) présente dans le sang, les membranes et le cytosol. Elle réduit l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O et les hydroperoxydes (ROOH) en alcools (ROH).



L'efficacité de la GSH-Px est liée à un flux constant de GSH, et elle est couplée à l'oxydation du glucose-6 phosphate en 6-phospho gluconate, source de NADPH<sub>2</sub> qui est utilisé comme cofacteur par la glutathion réductase (GRase) pour régénérer le GSH :



La glutathion peroxydase (GSH-Px) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O et O<sub>2</sub>.

La glutathion réductase (GRd), présente chez tout organisme animal ou végétal, est composée de deux sous-unités identiques. Elle permet le recyclage de la forme oxydée du glutathion (GSSG) lors de la réaction NADPH-dépendante (**Haleng et coll ,2007**).

### III.7.2. Les systèmes antioxydants non-enzymatiques

Contrairement aux enzymes antioxydantes, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie d'antioxydant nous retrouvons les oligoéléments, la glutathion réduit (GSH), l'ubiquinone, le cytochrome c et les vitamines E et C.

### III.7.2.1. Oligoéléments

Le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le manganèse (Mn), le sélénium (Se) et le fer (Fe) sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Toutes les enzymes antioxydantes requièrent un cofacteur pour maintenir leur activité catalytique. Ainsi, la SOD mitochondriale a besoin de manganèse, la SOD cytosolique de cuivre et de zinc, la catalase de fer et la GPx de sélénium. Cependant, certains oligoéléments, notamment le fer, lorsqu'ils sont en excès dans l'organisme et sous leur forme réduite, peuvent avoir une action prooxydante (réaction de Fenton, d'Haber-Weiss). (Garait, 2006).

### III.7.2.2. Glutathion

Le GSH est un tripeptide permettant la réduction des peroxydes cellulaire grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPX). Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydant : la vitamine E et la vitamine C.

Le rapport entre la forme réduite du glutathion GSH et la forme oxydée GSSG permet de caractériser le statut redox de la cellule et constitue aussi un bon marqueur du stress oxydant car plus le flux d' $H_2O_2$  est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (Powerset *al.*, 2008).

### III.7.2.3. Ubiquinones et cytochrome c

Il a été décrit précédemment que les ubiquinones, sous leur forme semi-radicalaire, jouaient un rôle fondamental dans la production de ROS. Inversement, il a pu être défini que la forme "ubiquinol" agissait comme antioxydant. L'ubiquinol protège les membranes de la peroxydation lipidique par une diminution de la formation et de la propagation de radicaux peroxy. L'ubiquinone est également impliquée dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS (Packer et *al.*, 1997). Le cytochrome c présent dans l'espace intermembranaire a un rôle de détoxification en captant l'électron libre d' $O_2^{\bullet-}$  produit au niveau de la chaîne respiratoire. Ainsi réduit, il cède cet électron au complexe IV formant du Cyt-c oxydé et de l' $H_2O$  (Garait, 2006).

### III.7.2.4. Polyphénols

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre.

(Haleng et coll.2007).

### III.8. Les conséquences du stress oxydant

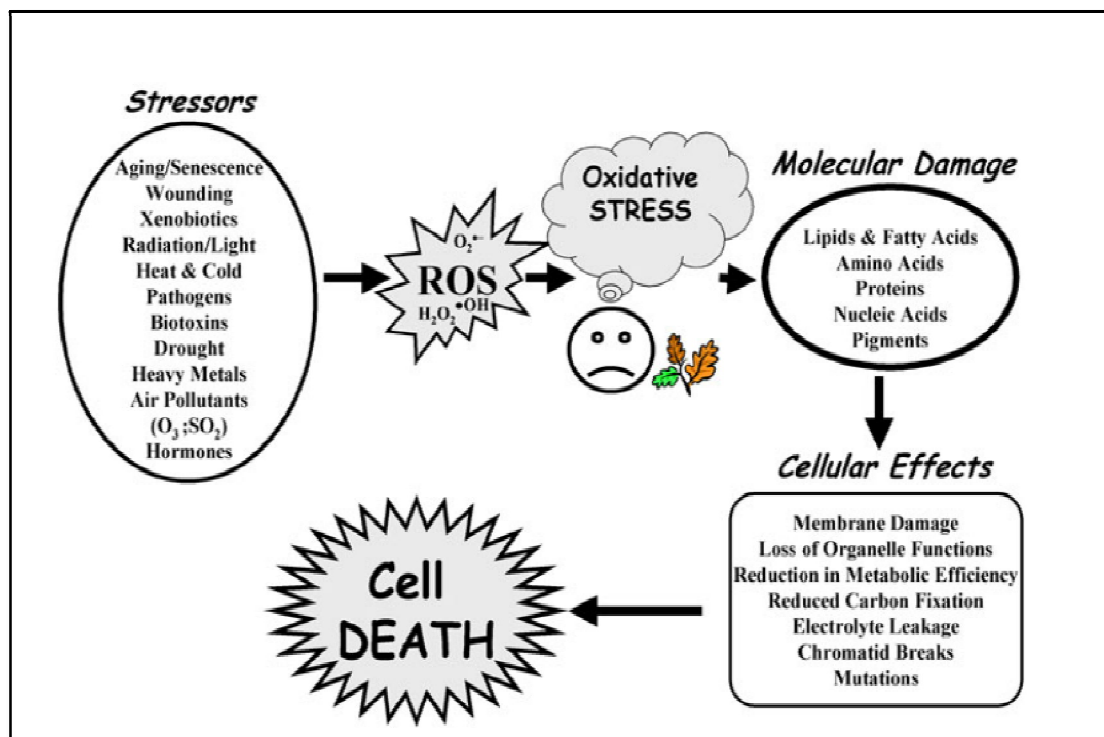


Figure 10 : Causes et conséquences du stress oxydant (Dany, 2010).

#### III.8.1. Peroxydation lipidique

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

mêmes très réactifs. La peroxydation de lipides induit une modification de la fluidité, de la perméabilité et de l'excitabilité des membranes (**Hong et al., 2004**). Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN.

Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA), le acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonanal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique. Cependant, le 4-HNE peut activer directement le découplage mitochondrial par action directe sur les UCP et pourrait ainsi réduire la production mitochondriale de ROS. Ce mécanisme pourrait être un moyen de réguler la production de ROS. (**Echtay et al., 2003**).

### III.8.2. Oxydation des protéines

Les radicaux libres oxygénés induisent des modifications dans les structures primaires, secondaires et tertiaires des protéines par la formation des dérivés protéiques carbonylés via plusieurs mécanismes incluant la fragmentation et l'oxydation des acides aminés.

(**Baudin, 2006**).

### III.8.3. Oxydation de l'ADN

L'ADN nucléaire et mitochondrial sont également des cibles des ERO. Les altérations les plus communes sont l'hydroxylation des bases puriques et pyrimidiques et du squelette désoxyribose provoquant le clivage des brins et des mutations génétiques.

Ces altérations de la molécule d'ADN peuvent conduire soit à l'arrêt de l'induction de la transcription ou de la transduction des voies de signalisation, soit à l'implication des erreurs de réplication soit encore à une instabilité génomique et l'ensemble est associé au phénomène de carcinogenèse. Une des altérations fréquentes de l'ADN est observée au niveau de l'oxydation de la guanine par le radical hydroxyle formant la 8-hydroxy-guanine (8-OHG). Ce produit de l'oxydation de l'ADN peut être facilement dosé dans les urines et est considéré comme un marqueur de carcinogenèse (**Valko et al., 2006**).

## III.9. Le stress oxydant et cancer

Il y a bien un stress qui cause le cancer, toute la confusion vient de là. Il s'agit du "stress oxydant". Qui n'a absolument rien à voir avec le stress psychologique. Il existe, normalement, un équilibre dynamique entre la production de radicaux libres et leur neutralisation par les systèmes de protection. Cet équilibre est parfois dépassé, soit lors d'une insuffisance d'apports en antioxydants ou une déficience des enzymes protectrices, soit à cause d'une augmentation de la production de radicaux libres et par conséquent l'organisme se trouve dans

### **Chapitre III : Stress Oxydant**

---

un état de « stress oxydatif », ouvrant la porte à de nombreuses pathologies, notamment le cancer du sein. **(Temple , 2000).**

Passons sur la nature de ces radicaux. Toujours est-il que ces espèces chimiques sont très réactives, et vont réagir avec toutes les molécules qui traînent : lipides, glucides, protéines, ADN, conduisant au vieillissement des cellules, l'altération de leurs fonctions... Mais cela est normal, et tout un arsenal existe pour limiter leur effet : certaines enzymes les neutralisent (superoxyde dismutase, catalase,...), et puis il y a les anti-oxydants, qui vont réagir avec ces ROS à la place des autres molécules plus "essentiels". Ces anti-oxydants, c'est les vitamines (E et C en particulier), les polyphénols (présents dans les canons de rouge, comme dans le jus de raisin), le glutathion **(Tahari ,2013).**

Il a été démontré que la persistance d'un stress oxydatif associé un excès de peroxydation lipidique joue un rôle dans la genèse de certains cancers, notamment ceux à composante inflammatoire. **(Bartsch ,2006 ; Nair ,2007)** Les données récentes suggèrent que ces adduits soient utilisés comme biomarqueurs pour étudier le rôle du stress oxydant dans les cancers associés à des infections chroniques ,et certains processus inflammatoires. Par ailleurs, ils pourraient être utilisés pour évaluer la progression de maladies chroniques et évaluer le risque de cancer **(Nair, 2007).**

La situation de stress oxydant correspond en fait à un déséquilibre entre la capacité de la cellule à réguler la quantité de ROS, et leur abondance. A ce moment, les attaques des radicaux libres ne sont plus compensées, réparées, et la cellule ne fonctionne plus normalement. Si l'ADN est touché, cela conduit à des mutations multiples, ayant pour conséquence la mort cellulaire, ou pire, à l'apparition d'une tumeur cancéreuse. Le stress oxydatif semble être impliqué dans la genèse et l'agressivité du cancer du sein. La plupart des cellules tumorales présentent une production anormalement accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Les études ont pour but de mieux comprendre les causes et les conséquences physiologiques et pathologiques d'un stress oxydant chronique sur le vieillissement et le développement tumoral **(Mechta, 2015).**

# Méthodologie



### **I. Partie expérimentale**

#### **I.1 Objectif**

- Réaliser une étude épidémiologique sur les malades de cancer du sein dans la région de Tébessa.
- Etablir un lien entre les paramètres du stress oxydant et le statut clinique des patientes.

La présente étude a été menée dans le but de vérifier l'hypothèse suivante :

« Le statut clinique des patientes de cancer du sein est-il conditionné par une diminution de la défense antioxydante ».

#### **I.2 Protocole**

La population cible de notre travail est constituée de 129 femmes divisées en deux groupes:

- Un groupe contrôle: 79 femmes saines.
- Un groupe expérimental de 50 femmes malades de cancer de sein qui suivent un traitement au niveau du centre anti-cancer de l'hôpital Bougeurra Boulaares de Bekarria, Tébessa.

#### **Sélection**

Les critères d'exclusion d'un sujet d'étude sont basées principalement sur l'absence de maladies pouvant interférer avec le bilan FNS et biochimique des sujets.

Toutes les femmes saines sélectionnées pour l'étude ont été retenues.

Durant la période d'étude, nous avons sélectionné 47 patientes dont 30 retenues et 17 exclues pour les raisons suivantes.

- Abstention de participer: 05
- Présence de maladies (diabète, hypertention artérielle...): 10
- Risque de contamination (HBS+, HIV) ...02.

## Méthodologie

La (Figure 11) schématise les différentes étapes du protocole expérimental utilisé.

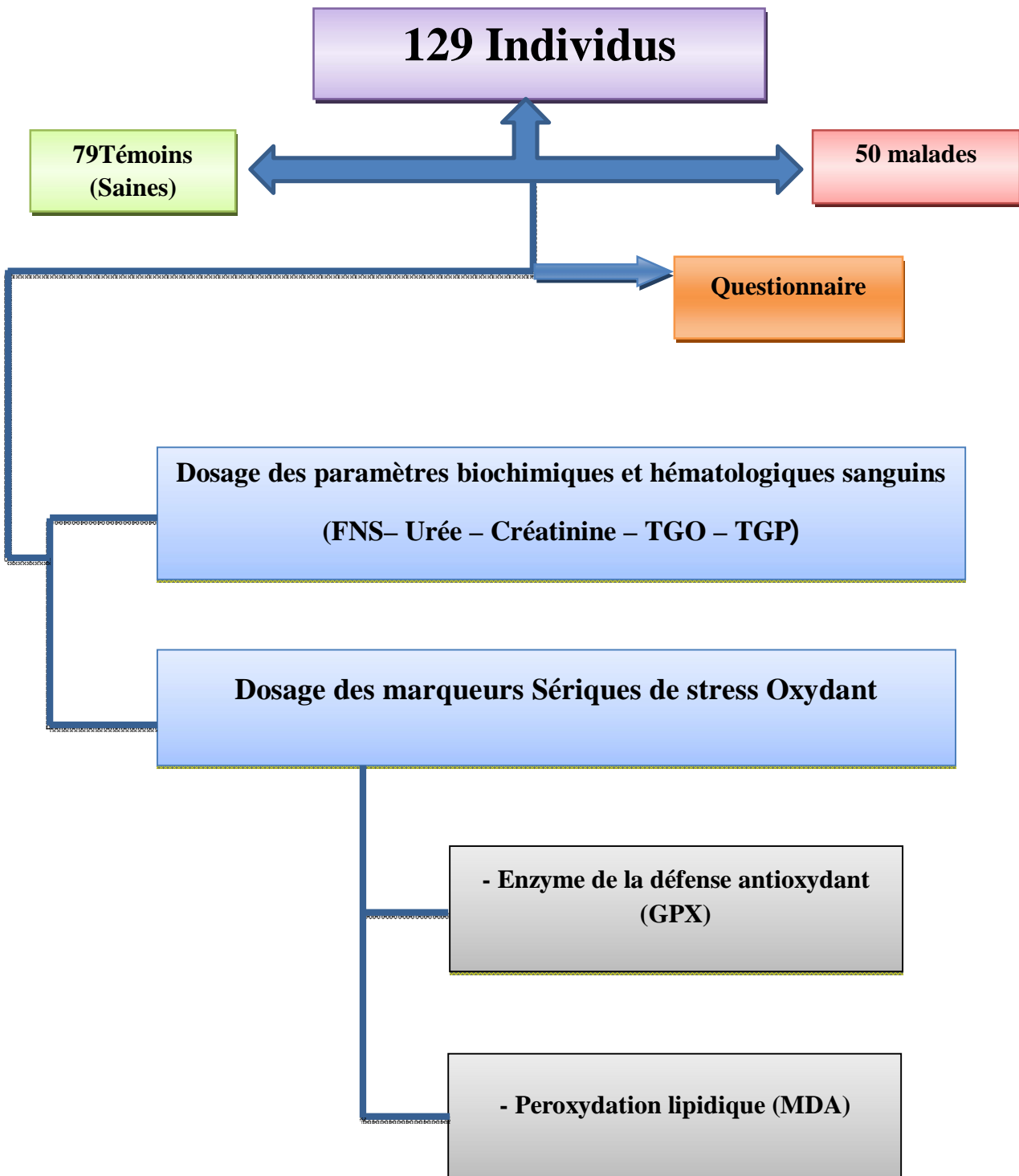


Figure 11 : Récapitulatif de protocole expérimental



### **I.3 Déroulement de l'étude**

L'étude s'est déroulée du 07/02/2019 au 28/04/2019. Après les démarches administratives nécessaires pour l'obtention de l'autorisation de l'accès à l'établissement, nous nous sommes présentées et expliquées notre travail au directeur et au personnel de l'établissement concerné.

### **I.4 Lieux de l'étude**

- Les questionnaires clinique et épidémiologique a été réalisée au niveau de l'établissement Public Hospitalier (EPH) BouguerraBoulaaresBekarria - Tébessa.
- Les prélèvements des échantillons de sang des femmes saines ont été réalisés au niveau d'une salle de soin agréée par le Ministère de la santé dans la Wilaya de Tébessa.
- Les analyses FNS, Biochimique Laboratoire Central de l'EPH Bouguerra Boulaares Bekarria.
- Laboratoire de Biochimie de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Tébessa.

### **I.5 Pré-enquête**

Dans le but de s'assurer que les questions sélectionnées soient pertinentes et pouvant apporter l'information recherchée en rapport avec notre problématique, le questionnaire élaboré a été testé en réalisant une pré-enquête (enquête test) auprès de 10 sujets saines de notre entourage (famille, voisins ...).

Cette pré-enquête nous a permis d'évaluer la pertinence des questions posées. Les observations et les remarques des sujets interrogés ont été prises en compte, certaines questions ont été modifiées. Ainsi le questionnaire définitif est devenu plus clair, compréhensible et adapté au besoin de notre travail.

#### **I.5.1 Questionnaire de base**

Les informations ont été colligées par le questionnaire de base (voirannexe) complété par les sujets pendant une entrevue avec un membre de l'équipe de recherché durant 15 à 20 minutes. Il était administré de manières tandardisée aux cas et aux témoins. Avant chaque entretien, nous avons expliqué à chaque sujet le but de notre étude. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient:

Les caractéristiques socio-économiques et culturelles (situation matrimoniale, niveau d'étude, emplois, corporelles (poids, taille,), l'histoire de fécondité, la prise d'hormones pour l'infertilité, les contraceptifs et la ménopause, la date de diagnostic du cancer, l'histoire familiale de CS, l'histoire de maladies, la consommation de tabacou d'alcool, exposition à certains produits.

### **I.5.2 Identification de la personne enquêtée**

Numéro du dossier de la patiente, base du diagnostic, confirmation du cancer, localisation du cancer, stade du cancer, classe du cancer, statut clinique du cancer, grade et métastase. Ces informations sont mentionnées sur les dossiers des maladies.

### **I.5.3 Informations sociodémographiques**

Cette rubrique est consacrée aux renseignements sur: l'âge, le sexe, profession du patient, le lieu de résidence). Cevolet en plus de fournir des informations importantes pour cette étude il nous a permis de se familiariser avec les patients.

**Age:** la distribution de la population a été réalisée en fonction des tranches d'âge suivantes: [30 à 40[, [40 à 50[, [50 à 60[et [60à70].

### **I .5.4 Statut matrimonial**

Les patientes sont subdivisées en 2 groupes selon leur état personnel:

- **Groupe 1** :Célibataire
- **Groupe 2** :Marié

### **I .5.5 Profession**

Les femmes de notre population sont classées selon quelles soient actives, ou femmes au foyer.

### **I.5.6 Niveau d'instruction**

Selon les données de l'ONS et suivant le niveau d'étude des femmes atteintes, elles sont Classées en 3 groupes:

- Niveau bas
- Niveau bas(analphabète, primaire)
- Niveau moyen (moyen et secondaire)
- Niveau supérieur (universitaire)

### I.5.7 Résidence

Le milieu original des patientes a été noté, selon qu'il soit rural ou urbain.

## I.6. Les données anthropométriques et gynéco-obstétriques

### I.6.1. Indice de masse corporelle (IMC)

Il permet d'évaluer la corpulence d'un individu. Il est calculé à partir de la formule suivante:

$$\text{IMC} = \text{poids (kg)} / [\text{taille (m)}]^2$$

**Tableau 06 :** la classification d'IMC selon l'organisation de la santé OMS

(IMC en kg. m-2)	Interprétation
[16,5-18,5[	Maigreur
[18,5-25[	Corpulence normale
[25-30[	Surpoids
[30-35]	Obésité

### I.6.2 Nombre de grossesses

Le nombre de grossesses des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en groupe suivant: 0, [1-2[, [2-4[ et >4.

### I.6.3 Nombre d'allaitements

Le nombre d'allaitement des deux groupes sain et atteint a été subdivisé en groupe suivant : 0, [1-2[, [2-4[ et >4.

### I.6.4 Histoire de fertilité, et prise d'hormones

La prise d'hormones pour l'infertilité, pratique de l'allaitement maternel.

Ces questions sont très importantes pour évaluer les déterminants du CS.

### I.7. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun 8h et 10h du matin, le sang veineux est récupéré sur trois tubes de prélèvement contenant des anticoagulants différents, selon les exigences des fiches techniques des examens biochimiques à réaliser :

- Un tube à EDTA comme anticoagulant, pour l’FNS
- Un tube héparine pour le dosage des paramètres biochimiques (TGO; TGP; Créatinine; Urée)
- Tube sec pour le dosage des paramètres de stress oxydant (MDA, GPx)

Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs est centrifugé à 2000 tours / min pendant 5 minutes à température ambiante. Et il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

### I.8. Réalisation du dosage des paramètres biologiques

#### I.8.1 Dosage des paramètres hématologiques (FNS)

L’hémogramme a été déterminé le jour même du prélèvement à partir de sang total sur un automate compteur de type (**mindray BC-5300**) à 19 paramètres. Cet appareil, destiné à l’analyse hématologique de manière automatique, donne directement les valeurs des différents paramètres hématologiques (globules blancs, plaquettes, globules rouges, hémoglobine (Hb)

#### I.8.2 Dosage des paramètres biochimique

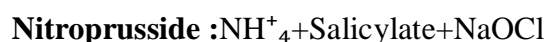
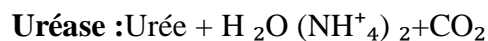
##### I.8.2.1 Urée sanguine

###### Principe

Le dosage est réalisé sur le sérum par la méthode colorimétrique utilisant l’uréase selon la fiche technique Spinréact.

L’uréase hydrolyse l’urée en ammoniacque ( $\text{NH}_4^+$ ) et le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ).

Les ions réagissent avec le salicylate et l’hypochlorite ( $\text{NaClO}$ ), en présence de nitroprusside pour former l’indophénol de couleur verte (**Kaplan, 1984**), selon les réactions:



## Méthodologie

### Méthode

Dans un tube sec 10 $\mu$ l d'échantillon sont additionnées à 1ml de réactif 1 [urease 30000  $\mu$ /L dissoute dans un tampon phosphate pH=6.7 : 50mmol/l contenant (EDTA : 2mmol/l, Salicylate de sodium: 400mmol/l, nitroprusside de sodium : 10mmol/l)], agitation, incubation 37°C pendant 5 minutes, ensuite 1ml de réactif 2 (hypochlorite de sodium: 140mmol/l, hydroxyde de sodium: 150 mmol/l) est ajouté au mélange, agitation, incubation à 37°C pendant 5 minutes, lecture contre un blanc réactif à 580 nm avec utilisation d'un étalon.

### Calcul

$$\text{(A) Echantillon} \\ [\text{Urée}] \text{ (m/l)} = \frac{\text{---}}{\text{(A) Etalon}} \times 50 \text{ (concentration de l'étalon)}$$

### Principe

Ce dosage est basé sur la réaction de la créatinine avec l'acide picrique en milieu alcalin (NaOH) pour donner un composé coloré en rouge selon la réaction de Jaffé (Murray et al, 1984) et la fiche technique Spinreact.

### Méthode

100  $\mu$ l d'échantillon (sérum) sont ajoutés à 1ml de réactif de travail [V/V : R1 : 17.5 mmol/l d'acide picrique + R2 : 0.29 mmol/l d'hydroxyde de sodium], agitation, lecture de l'absorbance (A1) après 30 secondes et après 90 secondes (A2), à une longueur d'onde 492nm.

Calculs :

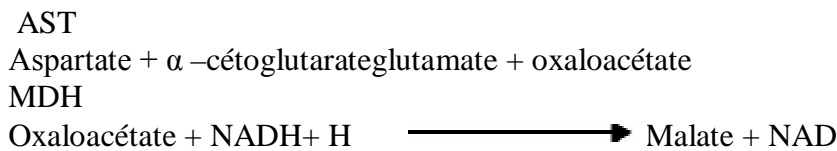
$$\text{nm. } \Delta A = A2 - A1 \\ [\text{Créatinine}] \text{ (mg/l)} = \frac{\Delta A \text{ échantillon}}{\Delta A \text{ Etalon}} \times 2 \text{ (concentration de l'étalon)}$$

### I.8.2.2 .TGO

#### Principe

Méthode cinétique de dosage des transaminases sériques selon la fiche technique Spinreact.

L'aspartateaminotransferase (AST) appelée aussi Transaminase glutamateoxaloacétate. Le(TGO)catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au  $\alpha$ -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le NADH,H:



#### Méthode et calculs

Dans un tube sec 100 $\mu$ l d'échantillon (sérum) sont additionnés à 1ml de réactif de travail

- [R2 (NADH: 0.18mmol/lactate déshydrogénase:800 U/L, Malate déshydrogénase(MDH): 600 U/L,  $\alpha$ cétoglutarate: 12 mmol/l) dissout dans le tampon; R1(TRIS pH7.8 : 80 mmol/l, L)]
- Aspartate: 200 mmol/l)], agitation, incubation pendant 01 minutes. Lecture de l'absorbance (A) à  $\lambda=340$  nm chaque minute pendant 03 minutes.

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de TGO}$$

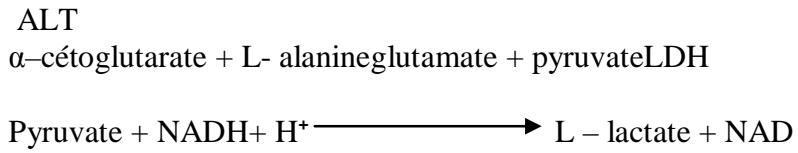
### I.8.2.3 TGP

#### Principe

Méthode cinétique de dosage des transaminases sériques selon la fiche technique Spinreact. Alanine aminotransférase (ALT) ou Glutamate pyruvate transaminases (TGP) catalyse le transfert réversible de groupement amine de l'alanine à l' $\alpha$ -cétoglutarate formant

## Méthodologie

le glutamate et pyruvate. Ce dernier est réduit en lactate par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) et le NADH selon les réactions:



### Méthode et calculs

Dans un tube sec 100  $\mu$ l d'échantillon (sérum) sont additionnées à 1 ml de réactif de travail [R2 (NADH : 0.18 mmol/l, lactate déshydrogénase : 1200 U/L,  $\alpha$  cétooglutarate : 15 mmol/l) dissout dans le tampon ; R1 (TRIS pH 7.8 : 80 mmol/l, L-Alanine : 500 mmol/l)], agitation, incubation pendant 01 minutes. Lecture de l'absorbance (A) à  $\lambda=340$  nm chaque minute pendant 03 minutes.

$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de TGP}$$

### I.9.Méthodes des paramètres de stress oxydatif

#### I.9.1 Dosage des Malondialdéhyde (MDA)

##### Principe:

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm (yagi, 1976)

**Réactif** : pour 100 ml de réactif

Acide trichlorocétique TCA 20%P/V ; Acide thiobarbiturique TBA 0.375 P/VButylhydroxytoluène BHT 0.01%P/V ; chlorure d'hydrogène HCL 1 N.375 mg de TBA 20g de TCA 0.01de BHT,25 ml de HCL1N et 50 ml 'eau distillée ont été introduit dans un bécher .la solution obtenue a été chauffée à 40°C dans un bain marie jusqu'à dissolution complète du TBA,puis transférée dans un fiole de 100 ml et le volume complété à l'eau distillée jusqu'au de jauge

##### Mode opératoire

Pipeter dans les tubes à essai en verre et à vis, 100µl d'échantillon ,40µl de réactif TBA et fermer hermétiquement .chauffer le mélange au bain Marie à100°C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gazes formées lors de la réaction. Centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532 nm à l'aide d'une spectrophotométrie

##### Expression des résultats

La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ( $\epsilon=1.53.10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ).les résultats ont été exprimés en µmol/l

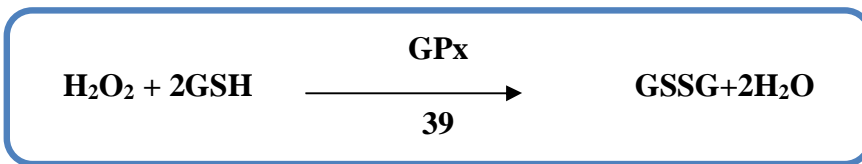
$$\text{MDA } (\mu\text{mol/mg de prot}) = (\text{Do échantillon} / 1.53 \cdot 10^5) / \text{mg de prot}$$



### I.9.2 Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)

#### Principe

Dans notre étude, l'activité enzymatique du glutathio peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de (Flohe et Gunzler, 1984), en utilisant un spectrophotomètre de type SHIMADZU. Cette méthode est basée sur la réaction de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GPx selon la réaction suivante :



#### Mode opératoire

- Nous avons procédé aux étapes suivantes :
- Prélever 0.2ml de l'échantillon
- Ajouter 0.4ml de GSH (0.1mM)
- Ajouter 0.2ml de la solution tampon TBS (tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4)
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5min
- Ajouter 0.2ml de  $H_2O_2$  (1.3mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes
- Ajouter 1ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes
- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes
- Prélaver 0.48 ml de la surnageant
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0mM)
- Mélanger et après 5 min, lire les densités optiques à 412 nm

#### Calcul

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante

$$GPx (\mu\text{mol GSH/mg de prot}) = \frac{\text{DO échantillon} - \text{DO étalon}}{\text{DO étalon}} \times ((0.04) \times 5/\text{mg de prot})$$

**DO** échantillon: densité optique de l'échantillon

- ❖ **DO** étalon : Densité optique de l'étalon
- ❖ **0.04**: Concentration de substrat.

### Analyse statistique

Les données de comparaison entre le groupe contrôle (saines) et expérimentales (malades) ont fait l'objet d'une analyse de test de Student T, la comparaison a été réalisée selon une distribution Post-Hoc et un test Dunnett,  $p < 0.05$ .

Tous les tests ont été effectués à l'aide du logiciel IBM SPSS 20.

Les données relatives à la comparaison des plusieurs groupes ont été analysées selon le test de Tukey permettant de distinguer les groupes homogènes,  $p < 0.05$ .

Le test de Khi deux est un test statistique permettant de vérifier l'indépendance entre deux ou plusieurs variables qualitatives.

Dans ce test nous calculons la valeur de signification asymptotique de Pearson et qui est l'équivalent de la valeur P dans le cas des variables quantitatives.

Pour un  $\alpha = 0.05$

Si  $P < 0.05$ , la théorie d'indépendance des variables n'est pas acceptée et alors les deux variables sont dépendantes.

Si  $P > 0.05$ , théorie d'indépendance des variables est acceptée et alors les deux variables sont indépendantes.

# Résultats

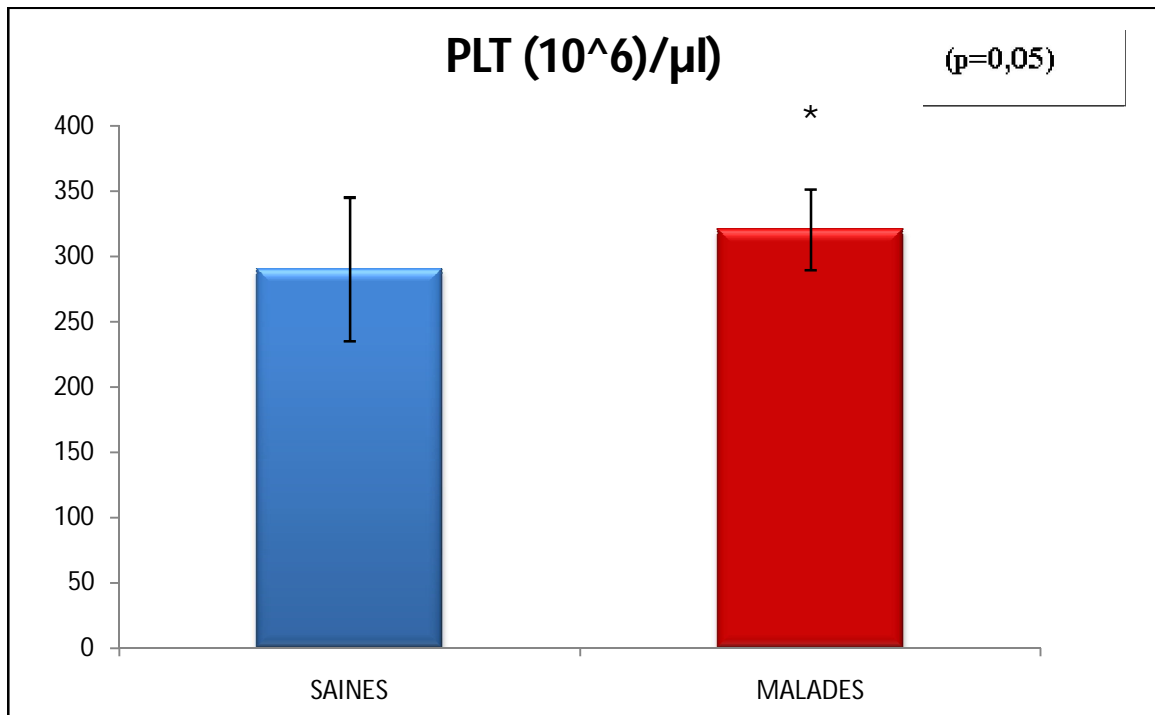


## II. Résultats

### II.1. Variation des paramètres hématologiques chez les malades et les saines

➤ Taux moyen de plaquettes sanguines:

L'histogramme suivant représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades et les sains :



**Figure 12:** Représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades (n=50) et les saines (n=79) (p=0,05)

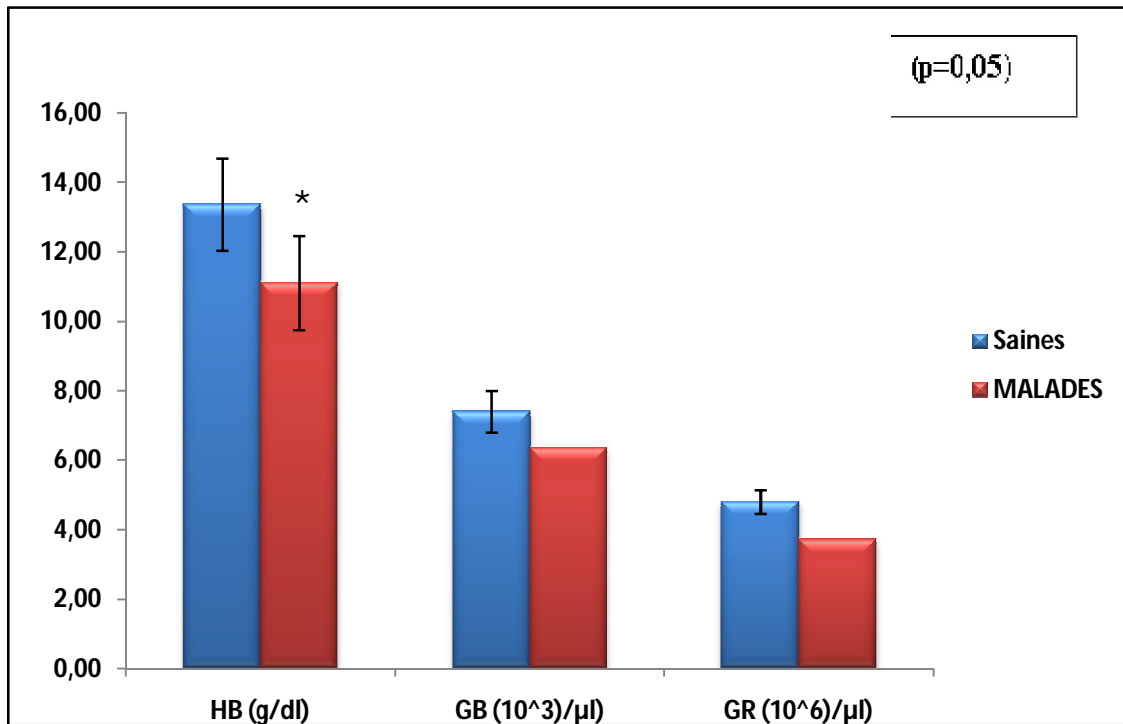
Les résultats de l'histogramme ci-dessus montre que le niveau de taux de plaquettes sanguine est plus élevé chez les malades que celle des saines mais reste toujours dans les valeurs entre 270 et 320 x  $10^6$ / $\mu$ l.

Donc il y a une différence significative entre les groupes malades et les saines.

## Résultats

### ➤ Taux moyen de HB et GB, GR

Quelques paramètres hématologiques ont été comparés entre les deux groupes de femmes (saines et malades). Les résultats de comparaison sont présentés dans l'histogramme :



**Figure 13:** Représente la différence de taux d'HB et le nombre de GB, GR chez les malades (n=50) et les saines (n=79) (p=0,05)

Selon les taux moyens de HB, GB, GR, les résultats montrent que la concentration de ces 3 paramètres chez les saines sont plus élevés que celle des malades. La valeur moyenne de l'Hb est inférieure aux valeurs de référence (12–16 g/l) chez les cancéreuses par contre les valeurs chez les sains sont dans les normes.

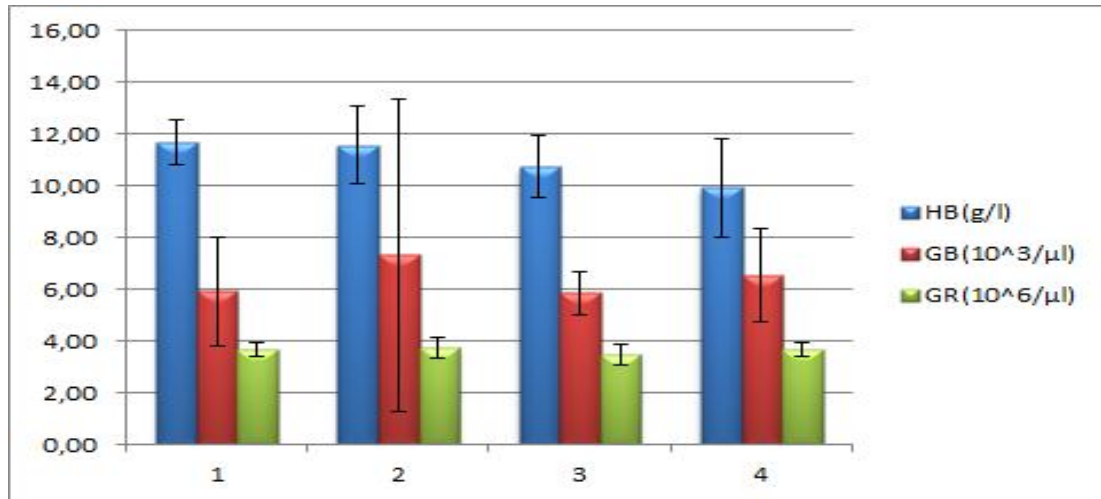
Il est clair qu'il y a une différence significative dans HB entre les malades et les saines.

## Résultats

### II .2.Variation des paramètres hématologique chez les malades selon les stades de classification T

#### ➤ Taux moyen de HB et nombre de GR, GB

La figure 14 représente le taux d'hémoglobine, globules blancs et des globules rouges, des patientes selon les stades de classification T. On remarque que le taux d'hémoglobine est plus élevé chez les patientes de stade 1 et 2 par rapport à celles de stade 3 et 4.



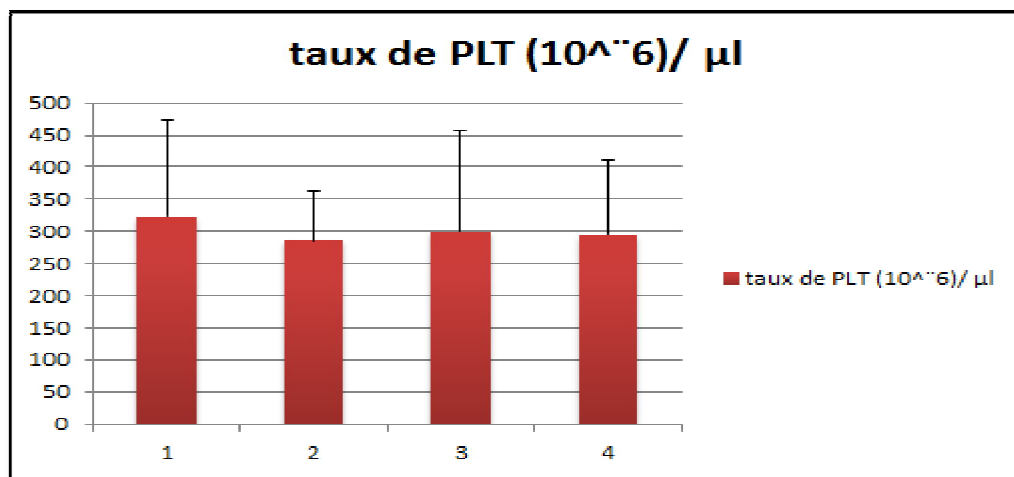
**Figure 14:** Taux de Hb, GB et GR selon les stades de classification T (n=50)

Par contre le nombre des globules rouges n'a pas subi de fortes variations en fonction du stade d'avancement, on remarque que le nombre des GB est plus élevé dans stade 2 par rapport aux autres stades de classification T.

## Résultats

### ➤ Taux moyen de plaquettes sanguines

Le nombre de plaquettes sanguines des patientes de cancer du sein selon les stades de classification T est résumé dans la figure :



**Figure15:** Nombre de plaquettes sanguines selon les stades de classification T (n=50)

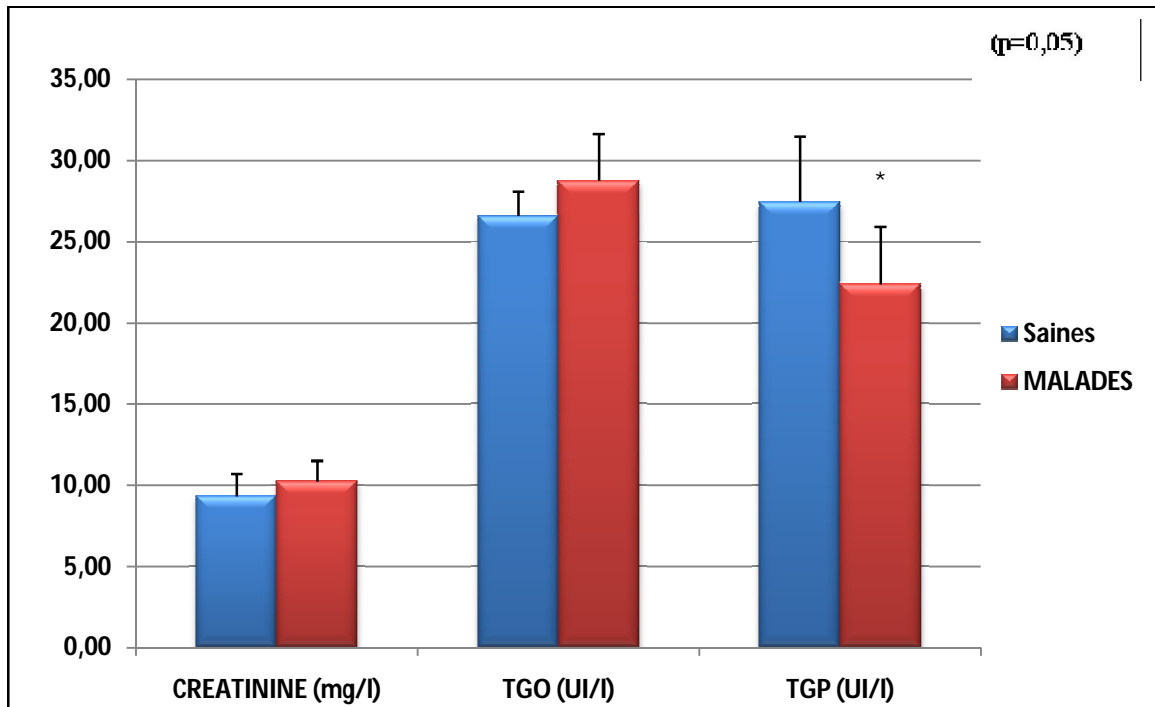
Les résultats du graphe ci-dessus montre que le niveau de nombre de plaquettes sanguines des patientes reste similaire pour les 4 stades de classification T, ce paramètre reste dans des valeurs entre  $(270-320) * 10^3 / \mu\text{l}$ .

## Résultats

### II .3.La variation des paramètres biochimiques chez les malades et les saines

#### ➤ Paramètres biochimiques CREATININE , TGO, TGP

Dosage des paramètres biochimique (Créatinine, TGO, TGP) chez les femmes saines et malades



**Figure 16:** Variation des paramètres biochimiques (CREATININE, TGO, TGP) chez les malades (n=50) et les saines (n=79) (p=0,05)

Il est clair d'après les résultats de ce graphique que la concentration de ces paramètres chez les malades ne diffère pas beaucoup de celle des saines, le dosage de TGO est plus élevé chez les malades par rapport aux autres paramètres.

La concentration de TGP chez les malades est inférieure à celle des saines. Il existe donc une différence significative dans TGP entre les malades et les saines.



## Résultats

### ➤ La concentration d'urée

Le tableau suivant représente la concentration de l'urée chez les 2 groupes de l'étude (malade et saine) :

**Tableau 07:** La concentration d'urée chez malades et saines

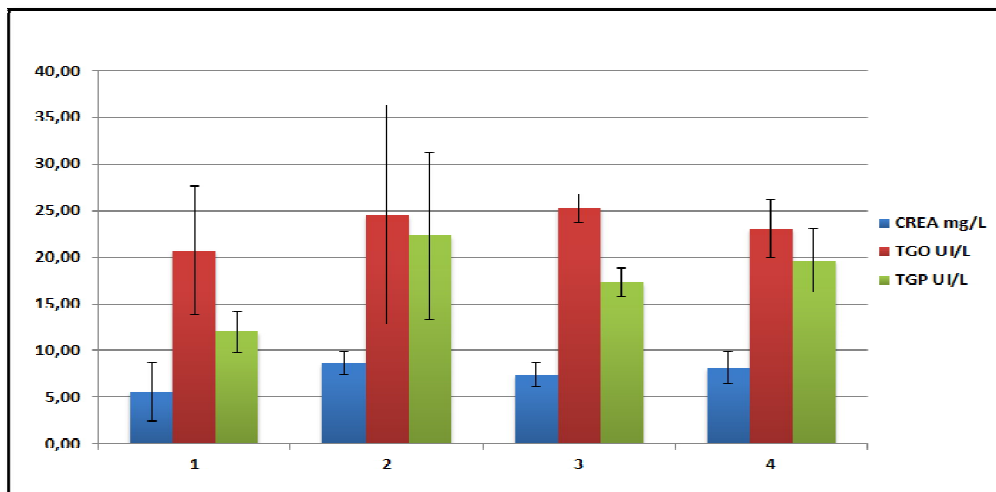
	Saines	MALADES
Urée (g/l)	0,22±0,07	0,28±0,02 *

Le tableau montre que la concentration de l'urée est élevée chez les sujets malades par rapports aux saines. Ça explique la différence significative dans la concentration d'urée entre ces deux groupes étudiés.

### II .4. La variation des paramètres biochimiques chez les malades selon les stades de classification T

#### ➤ Concentration de CREATININE , TGO, TGP chez les maladies selon les stades de classification T

La concentration des paramètres biochimique Créatinine, TGO ; TGP chez les patientes atteintes par le cancer du sein selon le stade de classification T est résumée dans la figure 17.



**Figure 17:** Concentration des paramètres Créa, TGO, TGP selon les stades de classification T (n=50)

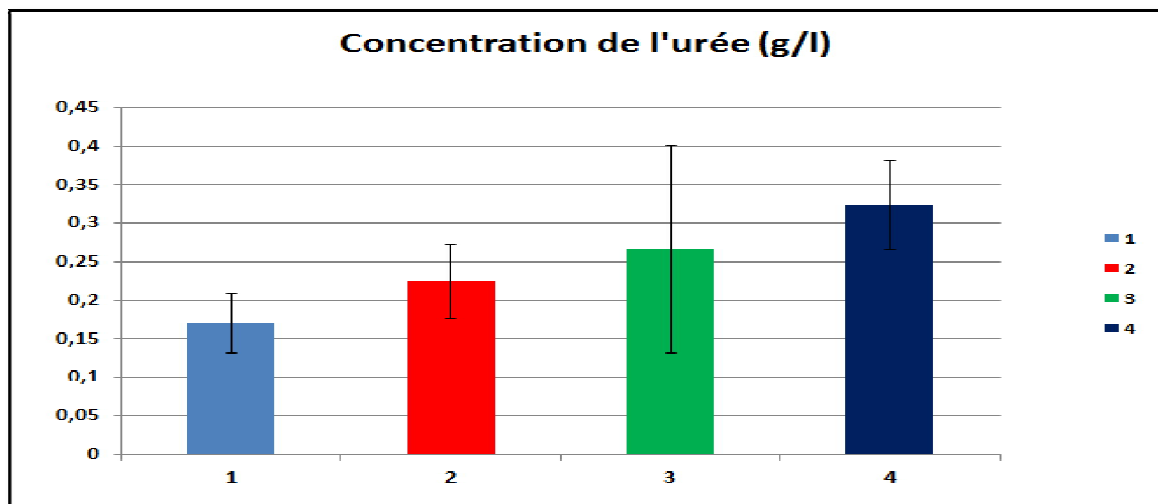
## Résultats

La figure montre qu'il n'y a pas une grande différence de concentrations entre ces trois paramètres biochimique dans les 4 stades de classification T. Uniquement concernant le stade 1 où les valeurs de ces paramètres sont diminuées par rapport aux autres stades.

Donc il n'y a pas une différence significative entre les différents paramètres.

### ➤ Concentration d'urée

La concentration de l'urée des patientes de cancer du sein selon le stade de classification T est résumée dans la figure :



**Figure 18:** Concentration de l'urée dans le sang selon les stades de classification T (n=50)

La figure nous montre que la concentration de l'urée est augmentée de manière progressive selon les stades de classification T.

Donc il y a une différence significative entre le stade et la concentration de l'urée.

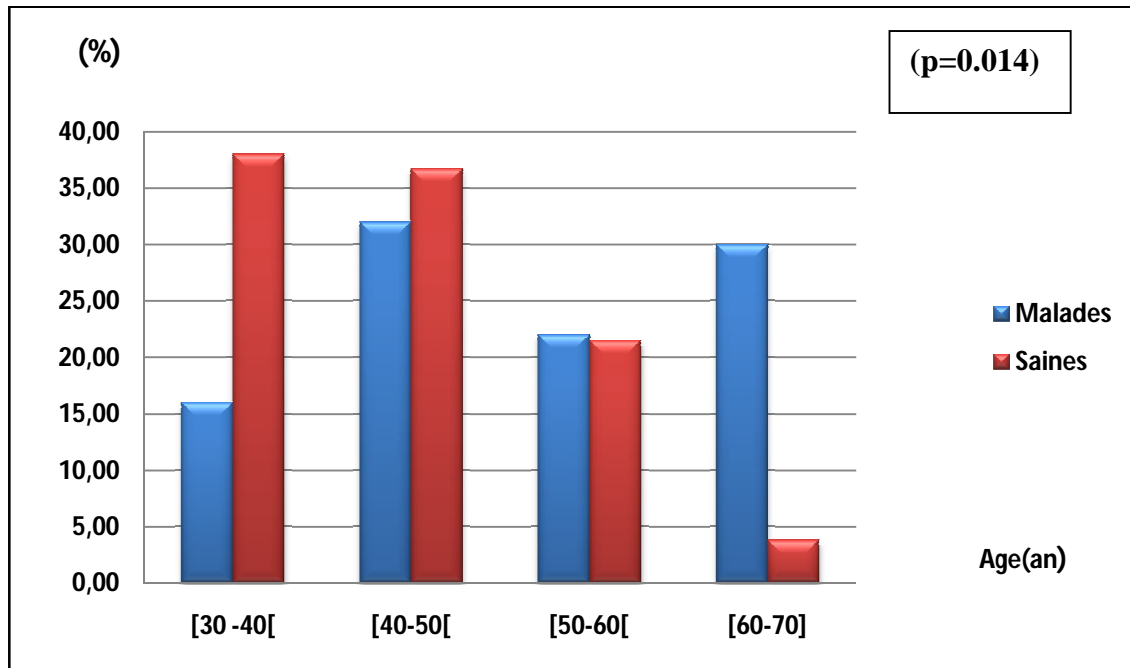
## II .5. Comparaison des paramètres socio-démographiques

### ➤ Age

Notre enquête a porté sur des femmes âgées de 30 à 70 ans, les 129 femmes enquêtées (50 femmes atteintes d'un cancer du sein et 79 femmes témoins)

L'histogramme présente le nombre et le pourcentage des sujets enquêtés en fonction de tranches d'âge. La différence est significative entre les patientes et témoins.

## Résultats



**Figure 19** : Représente la répartition des malades (n=50) et des saines (n=79), (p=0.014) selon l'âge.

La fréquence des femmes enquêtées a été étudiée en fonction de l'âge qui a été subdivisé en tranches: [30 à 40[, [40 à 50[, [50 à 60[et [60à70]ans.

La division selon les classes d'âge montre que la tranche d'âge [40 à 50[ans se départage les fréquences les plus élevées avec (32%) chez les cancéreuses. Ces taux sont un peu diminués dans les tranches d'âges [60 à 70] ans et [50à60[ans avec une fréquence respective de 30%, 22%, par contre sont diminués dans la tranche d'âge [30 à 40[ans avec 16%.

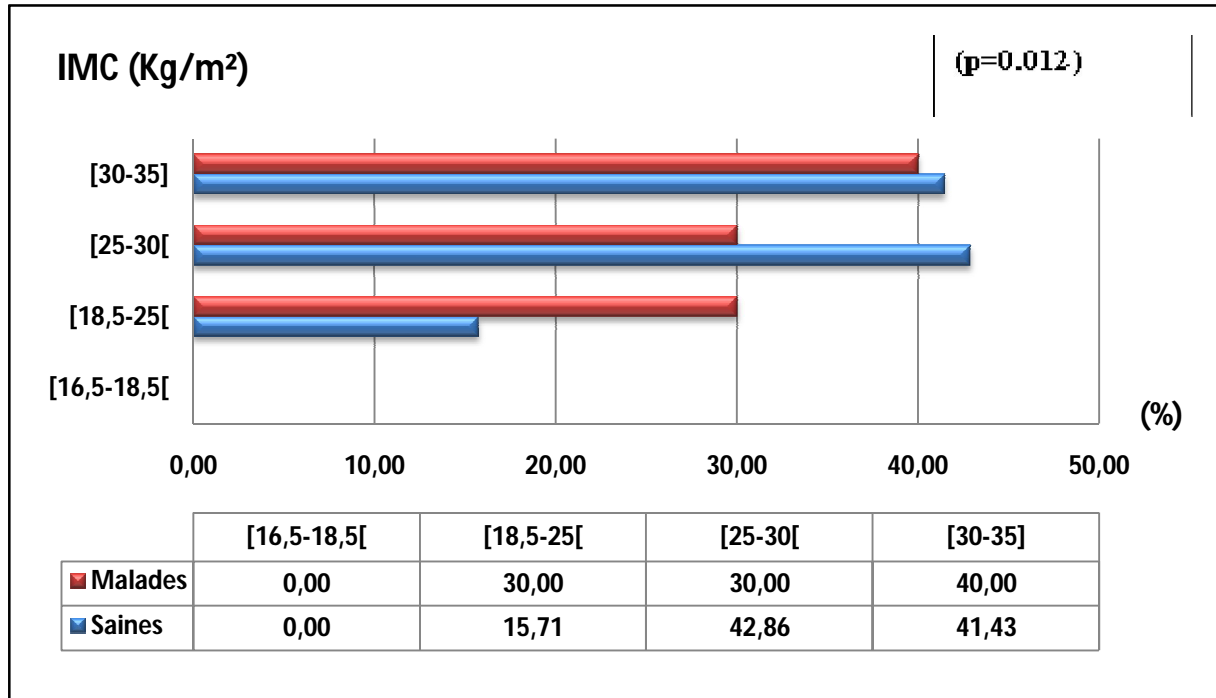
Au contraire chez les saines où la tranche d'âge la plus élevée c'est [30 à 40[ans, suivie par la tranche [40 à 50 [ans, avec des taux respectives à 37,97%, 36,71%, et la tranche [50à60]ans avec 21,52%, en fin la tranche d'âge [60 à 70] ans avec seulement 3,80%.

Il est clair qu'il y a une différence significative entre les deux groupes d'étude concernant l'âge.

## II .6. Comparaison des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques

### ➤ IMC

Les barres suivants représentent les pourcentages de IMC entre les malade et les saines.



**Figure 20:** Pourcentage de poids IMC entre les malades (n=50) et les saines (n=79) (p=0.012)

Cet indice est calculé selon l'indice de Quételet (poids/taille<sup>2</sup>, Kg/m<sup>2</sup>). L'estimation de la corpulence des femmes est comparée entre les deux groupes (les femmes atteintes et les témoins). L'analyse des caractéristiques anthropométriques de notre série montre une différence significative entre les deux groupes de femmes étudiées, l'indice de masse corporelle avec (p=0.001.)

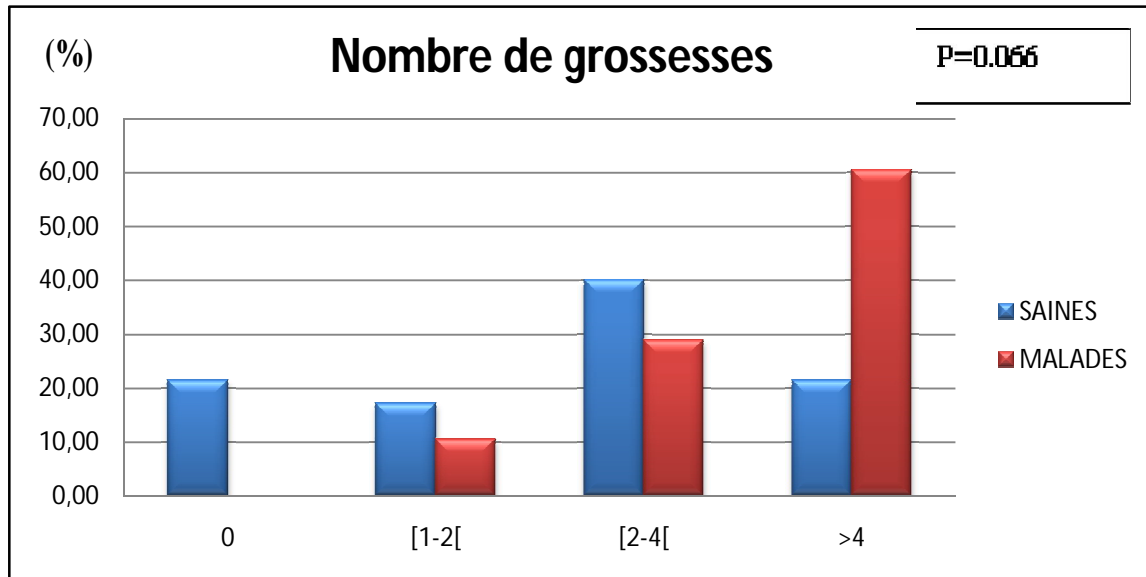
Concernant les femmes cancéreuses de la tranche [30 à 35], où on remarque une valeur énorme d'IMC arrive à 40 kg/m<sup>2</sup>, qu'elle est à peu près parait à celle des saines où 41.43kg/m<sup>2</sup>, en ce qui concerne la tranche [25 à 30] dont les valeurs sont trop augmentées chez les saines avec 42.86 kg/m<sup>2</sup>, par rapport au malades où la valeur d'IMC est de 30 kg/m<sup>2</sup>, mais, malgré la divergence entre les deux groupes, elle reste toujours très élevée par rapport au valeurs conseillées. Contrairement pour la tranche d'IMC [18.5 à 25] où la différence est claire entre les malades où on enregistre une valeur énorme de 30 kg/m<sup>2</sup>,

## Résultats

confronter avec une valeur de 15.71kg/m<sup>2</sup>, chez les saines. Ces résultats qui sont carrément différents de ce que les savons disent, sont liés d'un premier part avec le mode de vie, et le régime alimentaire riche en graisse « dite non sain » des gens dans la wilaya de Tébessa. Ces résultats sont contraire à ce que les savent disent : Il n'ya pas une signification.

### ➤ Nombre de grossesses

L'histogramme suivant représente les pourcentages de nombre des grossesses chez les malades et les saines.



**Figure21:** Répartition des femmes selon le nombre des grossesses malades (n=50), saines (n=79), (P= 0.066).

Les résultats concernant le nombre de grossesse montrent que la majorité des femmes mariées malades 63.53% ont 4 enfants et plus, suivi par 28.95% ont un nombre d'enfant entre [2-4] ensuite par 10.53% qui ont [1-2] enfants. Par rapport au saines qui représentent des résultats rapprochés entre eux, où on observe que la valeur la plus élevée est entre [2-4] enfants avec une fréquence respective à 40%, suivi par 21.43% partagé entre les saines dotés plus que 4 enfants, et qui ont nulipares, et en fin avec un pourcentage de 17.14% concernant les saines qui ont au moyen [1-2] enfants.

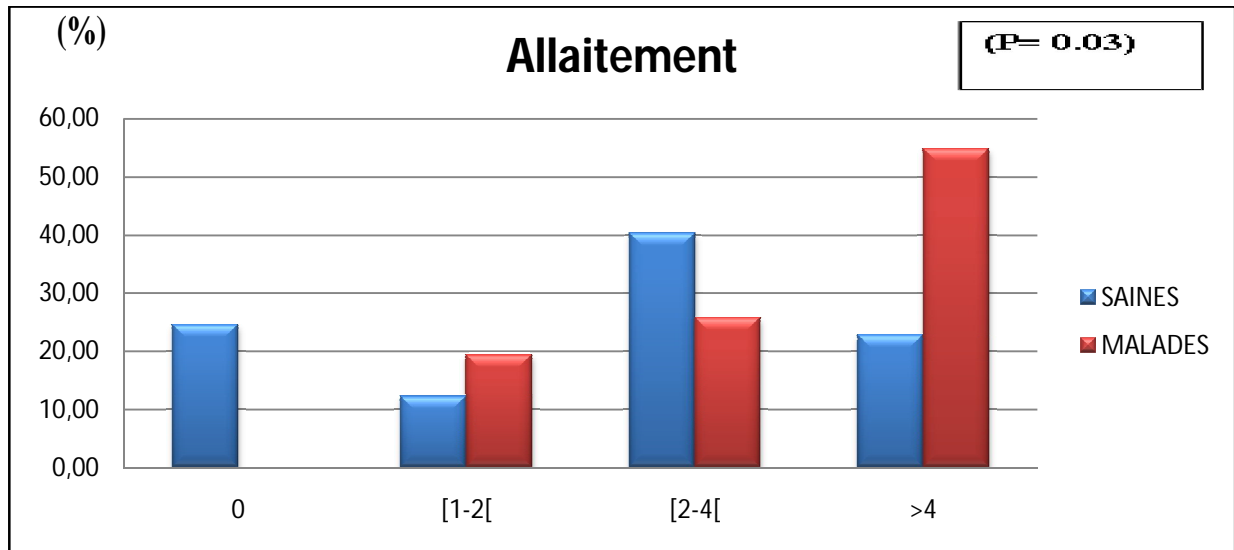
Nos résultats montrent qu'il n'y a pas une différence significative entre les nombres d'accouchement des malades et saines, donc il n'y a pas une association entre le nombre

## Résultats

d'accouchement et l'apparition de pathologie tumoral du sein. Et ça c'est différent de ce que les recherches prouvent.

### ➤ Le nombre d'allaitement

Le graphe suivant représente le pourcentage d'allaitement chez les malade et les saine



**Figure 22:** La répartition des femmes malades et saines selon le nombre d'allaitement (n=50), saines (n=79), (P= 0.03)

La notion d'allaitement a pu être recueillie chez 50 patientes. Parmi elles, 38 affirment avoir allaitées avec un nombre : >4 qu'il s'agit la valeur la plus élevée avec un pourcentage de 54.84%, suite à [2-4] avec 25.81%, en fin les patientes qui ont allaité entre 1 et 2 enfants avec un pourcentage de 19.35%.

Concernant les saines, le nombre d'allaitements est avec un ordre par le plus élevé vers le plus faible, il est de [2-4], 0, >4, [1-2] enfants, avec des pourcentages respectives à 40.35%, 24.56% concernant les saines qui n'allaitent jamais, après 22,81% pour qui sont allaité >4 enfants. Par contre uniquement 12,28 % pour qui allaitent entre 1 et 2 enfants. Finalement on doit mentionner que toutes les femmes susmentionnées concernant l'allaitement ont une période d'allaitement plus que 12 mois.

Ceci montre une différence significative entre le nombre et la durée d'allaitement entre les malades et les saines, donc il y a une association entre l'apparition de la maladie et le nombre et la période d'allaitement, et ça c'est exactement à ce que les savants affirment.

## Résultats

### ➤ Le statut matrimonial

**Tableau 08 :** Statut matrimonial des sujets malades (n=50) et les saines(n=79), (P= 0.001)

	SAINES (n=79)	MALADES (n=50)
Mariée (%)	71,42	84,00
Célibataire (%)	28,58	16,00

Les résultats indiquent que les femmes mariées issues de la population étudiée représentent le pourcentage le plus élevé (84%) par rapport aux femmes célibataires (16%). On remarque les mêmes résultats concernant les saines que les femmes mariée ont un pourcentage de 71.42%. Contrairement les femmes célibataires ont un pourcentage respectivement de 28.58%. Nos résultats montrent une différence significative entre le statu matrimonial et l'apparition de la maladie. Et c'est exactement à ce que les chercheurs disent.

### ➤ Le statut hormonal

**Tableau 09:** Statut hormonal des sujets malades (n=30) et les saines(n=79) ,(P= 0.025)

Ménopause	SAINES (n=79)	MALADES (n=50)
Postménopause (%)	62,33	58,00
Préménopause (%)	32, 81	42,00

On compte 58% des patientes ménopausées, par rapport au 42% qui ne sont pas. Les valeurs chez les saines sont plus élevées concernant les ménopausées 62,33% et de 32, 81%.

Ça nous affirme que le statu hormonale a un grand effet sur l'apparition de la pathologie, donc il est clair qu'il y a une relation significative entre le statu hormonale et le développement de cancer.

## Résultats

### ➤ Méthodes contraceptives

**Tableau 10 :** méthodes contraceptives des sujets malades (n=50) et les saines (n=79), (P=0.001)

Utilisation de méthodes contraceptives	SAINES (n=79)	MALADES (n=50)
Oui (%)	65,13	46,00
Non (%)	34,87	54,00

La prise de contraception a été précisée chez les patientes, ainsi, 46 d'entre elles sont sous contraception orale soit 46%. Alors que 54% affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception. Contrairement aux saines qui présentent un taux d'utilisation assés élevé 65% par rapport aux malades, et par rapport à quelqu'une qui est saine.

Concernant notre enquête il y a une différence significative entre les taux globaux des prises de contraception entre les sujets malades et les sujets saines, ça affirme l'association entre l'apparition de cancer du sein et l'utilisation de contraceptions. Il est carrément ce que ce que diverses recherches disent.

### ➤ Les paramètres de stress oxydant

Le tableau suivant représente les paramètres de stress oxydant MDA, GPx

**Tableau 11:** Paramètres de stress oxydant MDA, GPx chez les saines et malades.

	Saines (n=79)	Malades (n=50)
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	3,12 $\pm$ 0,21	6,25 $\pm$ 1,95
GPx (U/ml)	82,12 $\pm$ 4,43	20,40 $\pm$ 0,7

Dans le tableau ci-dessus on remarque une différence entre les valeurs de concentration de MDA entre les saines et les malades, dont chez ces dernières est plus élevé que chez les saines  $6,25\pm 1,95 > 3,12\pm 0,21$ , Par contre dans le système anti-oxydant (GPx) est élevé d'une valeur énorme chez les sujets témoins que celui des malades cancéreuses  $82,12\pm 4,43 > 20,40\pm 0,7$ .



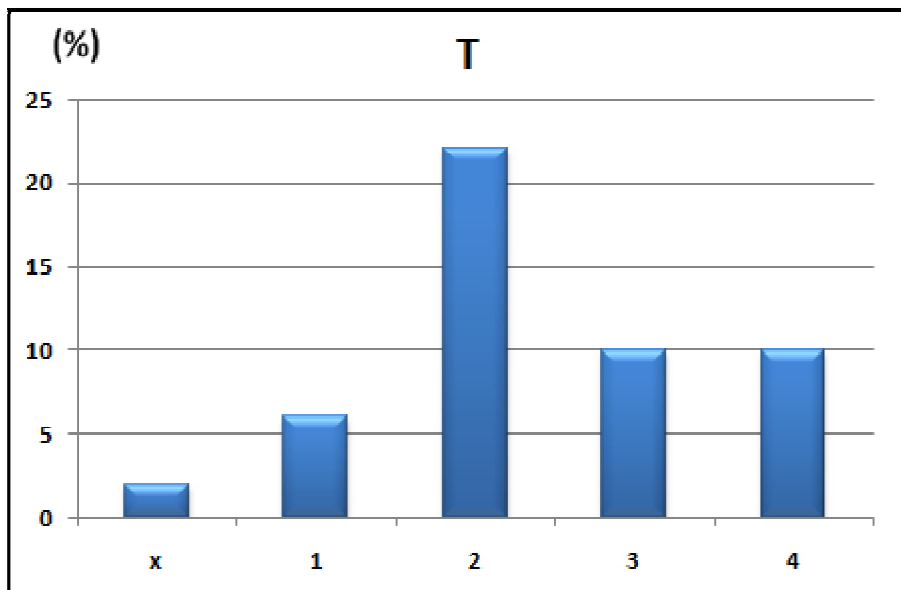
## Résultats

La différence est clairement significative de ces deux paramètres MDA et GPx chez les patientes et les saines. Nos résultats confirment ce que beaucoup de recherches déclarent, qu'il y a toujours une relation entre les valeurs du paramètres de stress oxydant et la pathologie qui nous sommes entraine de l'étudié. Donc il y a une relation entre ces paramètres et le développement de la maladie.

### ➤ Répartition des maladies selon la classification TNM

#### ▪ Le stade de classification T

L'histogramme suivant représente la répartition des maladies selon la classification T.



**Figure 23:** Répartition des patientes (n=50) selon le stade T de TNM

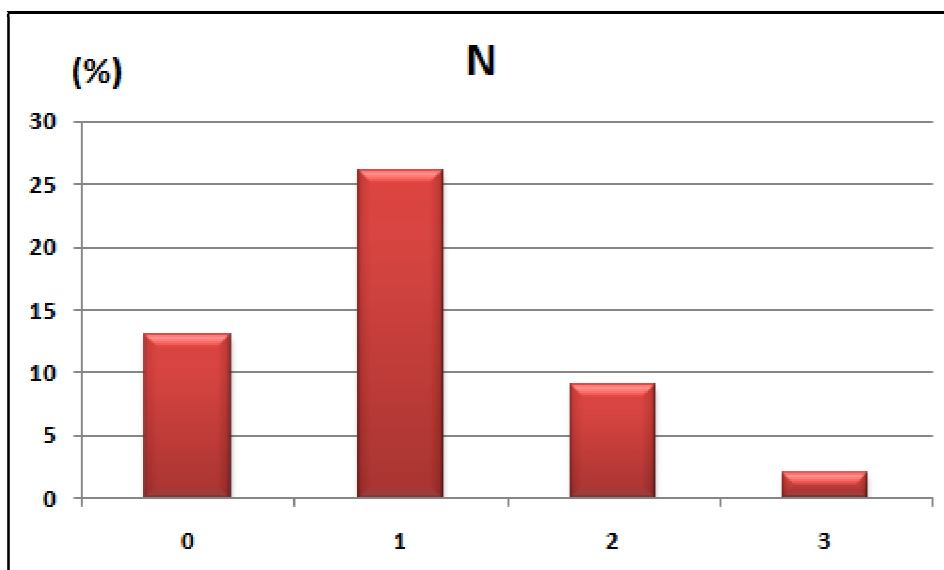
Il est clair dans cette figure que la classe T2 est en tête dans le stade T de la classification TNM, avec un taux de 22%, suivi par les stades T3 et T4 qui ont partagé la deuxième rangée avec 10%, pas haut de stade T1 qui constitue 6% de nombre des patientes. Finalement en remarque que la classe Tx est très basse, avec uniquement 3% de nombre totale des malades.

Cela montre que dans notre enquête la majorité des patientes ont des tumeurs avec une dimension de 2 à 5cm, sa c'est la taille des tumeurs occupants la classe T2 selon (7e édition 2010) de l'Union internationale contre le cancer (UICC).

## Résultats

### ▪ La classification N

L'histogramme suivant représente la répartition des maladies selon la classification N.



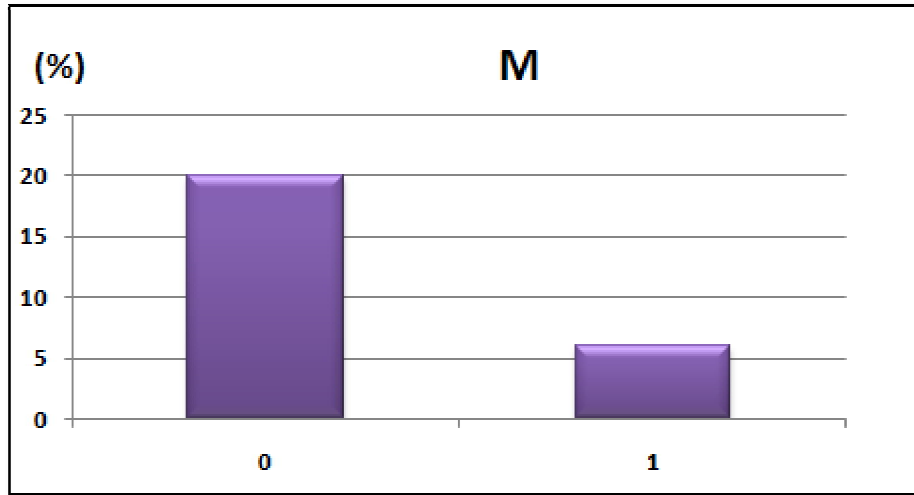
**Figure 24:** Répartition des patientes (n=50) selon le stade N de TNM

Concernant la classe N, les résultats cités dans l'histogramme montrent que la classe N1 avec 26% est la plus existé, ensuite la classe N0 qu'elle enregistre un pourcentage de 14%, puis la classe N2 où sa taux de dispersion dans la population étudié est de 9%, et la classe rarement présenté dans notre série était N3 avec un pourcentage de 2%. Par contre les 49% patientes qui restent, ne présentent aucun signe d'un envahissement ganglionnaire.

## Résultats

### ▪ La classification M

L'histogramme suivant représente la répartition des maladies selon la classification M.



**Figure 25 :** Répartition des patientes (n=50) selon le stade M de TNM

La classe des métastases montre que 20% des patientes de notre étude n'ont pas montré des signes suggérant l'apparition de métastases, alors que 6% des cas enregistrent une présence de métastase(s) à distance.

## Résultats

**Tableau 12** : Résultats d'enquête représente les caractéristique de population étudiée

<b>Age (ans)</b>		47,71±09,87
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		25,77±3,72
<b>État marital</b>	Célibataire	16%
	Mariée	84%
<b>Enfants (nombre)</b>		3,24±2,24
<b>Enfants allaités (nombre)</b>		2,28±2,29
<b>Taille de la tumeur pathologie</b>		02 cm
<b>Classification pathologie(T)</b>	X	02,00%
	1	06,00%
	2	22,00%
	3	10,00%
	4	10,00%
<b>Classification pathologie(N)</b>	0	13,00%
	1	26,00%
	2	09,00%
	3	02,00%
<b>Classification pathologie(M)</b>	0	20,00%
	1	06%
<b>État ménopausal (Pré-ménopause, post-ménopause).</b>	Post-ménopause	58,00%
	Pré-ménopause	42,00%
<b>Méthodes contraceptives utilisées</b>	Oui	46,00%
	Non	54,00%

## *Résultats*

**Tableau 13 :** Paramètres alimentaires chez les malades et les saines

Le tableau suivant montre l'état nutritionnel des malades saines :

Paramètre	Saines (79)		Malades (50)	
	Oui	Non	Oui	Non
Carence en vitamine D	03%	97%	06%	94%
Carence en fer	30%	70%	38%	62%
Supplémentation en acide folique (vitamine B9)	05%	95%	02%	98%

Comme il est présenté dans le tableau la majorité des patientes n'ont pas besoins des additifs alimentaires tel la vitamine D, de même pour le fer, plus que trois tiers (62%) ne souffrent pas de carence en fer, et elles ne prennent pas des supplémentation comme l'acide folique (Vitamine B9). Les résultats concernant les saines ne sont pas très différents au celle des malades on observe que tous les paramètres alimentaires sont rapprochés entre ces deux groupes d'études.

Notre enquête nous montre qu'il y a pas une différence significative entre la prise des tels paramètres alimentaires entre les saines et les malades. Donc il y a aucune association entre la prise des additifs alimentaire et l'atteinte avec le cancer du sein.

**Tableau 14 :** Pourcentage de niveau d'éducation des malades et saines. (P= 0.001) (n=50)

Le tableau suivant montre de niveau d'éducation des malades :

Niveau d'éducation	Paramètre	Saines (79)	Malades (50)
		Pourcentage	Pourcentage
	Sans niveau	9%	26%
	Primaire	18%	25%
	Moyenne	30%	10%
	Secondaire	21%	14%
	Universitaire	22%	25%

## Résultats

Les résultats de tableau montrent que la fréquence du niveau d'étude bas est la plus élevée avec 26%, les fréquences dans la deuxième range sont à part égale entre les femmes ayant un niveau d'étude primaire d'un côté, et entre les femmes ayant un niveau d'études supérieur 25% d'un autre côté, à la troisième classe on a le niveau secondaire avec 14% de nombre total des cas étudiés. Et les femmes ayant au niveau d'étude moyen aller à la dernière classe avec uniquement 10%.

Contrairement à celle des saines où la proportion la plus élevée est observée chez les sujets dotés un niveau d'étude moyenne avec 30%, suivi par les femmes où leurs niveau d'éducation est supérieur 22% après directement qui ont leur niveau est secondaire 21%, ensuite les femmes avec un niveau primaire 18%, finalement les femmes saines qui n'ont pas un niveau d'éducation estimé avec uniquement 9%.

Là on ne dit pas que le niveau d'instruction a une relation avec la maladie mais il entre dans la conception et comment doit se comporter lors d'une atteinte avec ce genre des pathologies. Il y a une différence significative entre les niveaux des patientes et des saines. Donc il y a une relation dans le niveau d'étude, et le parcours des maladies généralement, et de cancer du sein en particulier.

La différence significative est claire entre ces deux groupes d'étude (les sujets malades et les sujets saines), donc il y a une relation entre le niveau d'éducation et le cancer du sein.

**Tableau 15:** Pourcentage d'occupation des malades et saines. (P= 0.01) (n=50)

Le tableau suivant montre de l'occupation des malades :

		Saines (79)	Malades (50)
Occupation	Paramètre	Pourcentage	Pourcentage
	Travaille	26	10
	Femme au foyer	74	90

Si on parle de la profession on va faire le point sur la différence entre une femme qui travaille et une femme au foyer, cette dernière va dire au revoir à la vie plus vite que l'autre, puisque uniquement sa solitude va l'empêcher de réfléchir tout le temps avec sa souffrance, par contre la femme qui travaille va sortir changer de lieu, rencontrer les gens, ce qui va l'aider à oublier sa maladie et même de trouver de solutions, et ça va influencer sur le parcours du traitement en

## ***Résultats***

---

général, puisque toujours et concernant toutes les maladies, le coté psychique a le grand effet sur les patients, si on cite pas d'autres facteurs tel materialiste.

Notre enquête nous a montré qu'il ya uniquement 10% des patientes sont des travailleuses.

Par contre les saines enregistrent 26% qui travaillent,

Il y a une différence significative entre l'occupation des sujets malades et celle des sujets saines ,ce qui affirme une relation de l'occupation avec le trajet de la maladie. Et ça ce que les savants disent.

# Discussion





### III. Discussion

Notre travail avait pour but de mettre en évidence un éventuel lien entre le statut clinique et l'état du stress oxydatif chez les malades de cancer de sein dans la Wilaya de Tébessa.

Dans cette étude descriptive, nous avons déterminé plusieurs facteurs de risque associés à la survenue de cancer du sein. Cette pathologie est la première qui touche la femme dans le monde. L'âge moyen se situe entre 50 et 70 ans (**Mazouz et al., 2015**).

#### III .1. Âge

Dans notre série, l'âge moyen était environ de 48 ans et la tranche d'âge 40-50ans a été la plus touchée avec un taux de 32%. Selon les différentes études, une femme ménopausée ou non ménopausée, peut être atteinte de cancer (**Boisserie et al. 2004**). Dans notre étude, nous avons opté pour une limite d'âge entre 30 à 70 ans. Le cancer du sein survient après l'âge de 30 ans selon (**Wonshik., 2004; Ntekim, 2009**), ce cancer survient plus rarement avant l'âge de 30 ans, et exceptionnellement observé avant l'âge de 20 ans : 0,1 par 100000 femmes selon (**Foxcroft , 2001**). La moyenne d'âge chez la femme atteinte du cancer du sein varie selon les auteurs : 50 ans pour (**Boisserie et al, 2004; Khanfir, 2006**).

#### III .2. Indice de masse corporelle

On mentionne que la moyenne de la masse corporelle concernant les femmes de notre enquête était 25,77. De nombreuses recherches ont trouvé un lien entre le poids corporel essentiellement le surpoids et le cancer, donc un lien entre l'IMC et le cancer du sein. Le poids donc joue alors un rôle important, surtout le surpoids qui est non seulement favorable à certains cancers, dont celui du sein chez la femme. Pour cette raison, il est considéré comme étant lui-même cancérigène. Le Karolinska Institute de Suède a trouvé un lien entre le surpoids et le développement de ce cancer. Par conséquent, il s'est avéré que les femmes dont le poids corporel se situe au-delà de 25 devraient se faire suivre plus souvent encore que les autres femmes (**Boivin, 2017**). Mettre en balance avec le fait que les lésions de petite taille sont plus facilement détectées chez la femme mince (**CGHFB, 2001**).

### **III .3. Grossesse**

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Layde et al, 1998**). L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (**Hinkula et al, 2001**).

### **III .4. Allaitement**

Dans notre série 38 patientes soit ont allaitées et la durée moyenne d'allaitement été plus de 12 mois. Concernant l'allaitement, une méta-analyse de 2002 étudiant les données de 47 études réalisées dans 30 pays différents incluant 50302 femmes ayant eu un cancer du sein et 96973 femmes sans maladie, a mis en évidence que plus une femme allaite, plus elle est protégée contre le cancer du sein, et ceci quelque soit l'âge, le pays, le statut ménopausal, l'origine ethnique, l'âge de la première grossesse. Le risque diminuerait de 4,3% tous les 12mois d'allaitement (**Couch et al., 2001**).

### **III .5.Ménopause**

On mentionne que dans notre étude en ce qui concerne les patientes, la différence de pourcentage entre les femmes ménopausées et les femmes non ménopausées était de 58% pour les femmes ménopausées et 42% concernant les non ménopausées. Sellami et Collaborateurs disaient que les premières règles précoces et une ménopause tardive exposaient au cancer du sein. Les recherches de Doisy et Allen (**Mahon ,1970**) révélèrent en 1932 que la folliculine pouvait provoquer des cancers mammaires. On affirme que la précocité de l'activité ovarienne et sa poursuite tardive sont des facteurs de risque car les oestrogènes seuls sont sécrétés intensément à ces 2 époques extrêmes de l'activité génitale, bien que la différence de pourcentage entre les femmes ménopausées 54.7% et les femmes non ménopausées 45.3% ne soit pas très grande, cette légère prédominance des premières par rapport aux secondes peut trouver son explication lorsqu'on s'appuie sur les dires des auteurs suscités. Nous n'avons pas pu avoir l'âge de la puberté de nos patientes ni le début de la ménopause de celles-ci, mais répétons que lorsque la glande mammaire est exposée pendant longtemps à la sécrétion d'oestrogènes, il y aura un risque de développer une tumeur au niveau des glandes (**Loanidou et al .,1986**).

### **III .6. Hémogramme ou Numération de la Formule Sanguine (FNS)**

L'hémogramme ou numération de la formule sanguine (FNS) permet de comptabiliser tous les éléments du sang : globules rouges (hématies), globules blancs (leucocytes) et plaquettes.

Les globules rouges transportent l'oxygène grâce à l'hémoglobine. Les globules blancs protègent l'organisme contre les infections. Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans la coagulation puisqu'elles combler les brèches provoquées par des coupures ou des plaies juste après qu'elles se produisent et avant que les autres facteurs de coagulation ne se déclenchent. Cet examen permet également d'apprécier des paramètres qualitatifs du sang. **(Iglesias ,2015).**

### **III .7. Le bilan hépatique**

L'analyse de la composition biochimique du sang permet de vérifier le fonctionnement de certains organes et de détecter des anomalies **(Legrand,2008)**. Les résultats biochimiques enzymatiques ont montré une altération fonctionnelle du foie chez 6.25% des patients **(Bouamra,2016)**, ces résultats signifient que le cancer s'est propagé au foie (métastases hépatiques). Ceci peut être du aussi aux traitements (chimiothérapie, hépatectomie) et / ou d'une hépatopathie. Notre résultat est en accord avec l'étude du **(Badid, 2012)**. Nos résultats est concorde avec d'étude de **(Bouamra,2016)**.

### **III .8. L'état nutritionnel**

Il a été émis l'hypothèse que la vitamine D peut réduire la risque de cancer du sein. Plusieurs études ont examiné le effets de la vitamine D sur la carcinogénèse mammaire dans la cellule lignées et modèles animaux et a trouvé un rôle protecteur de la vitamine D dans l développement du cancer du sein **(Ooi ,2010 )** . Nos résultats est en accorde avec cet étude **(Garland ,2007)** . La réduction du risque de cancer de sein dépend à la quantité de 25-hydroxy vitamine D dans le sérum. Encore le vitamine A de 50 ng/ml a été associé à une incidence plus limitée de 50% de cancer de sein, comparé à une ligne de base de < 10 ng/ml **(Garland ,2007)**. L'incrément de chaque 1 ng/ml du niveau du plasma 25(OH) D peut diminuer le risque de cancer de sein de 16% **(Chen,2013)**.

### III .9.Prise de contraceptifs

Dans notre série nous avons trouvé 46% des femmes avaient utilisé une contraception orale, avec durée plus qu'un an. Le rôle de la contraception orale dans la survenue du cancer du sein paraît plus important chez la femme jeune que chez la femme âgée ou aucune augmentation duris que n'a été rapportée (**Golifib .,2001**). Reste à signaler que le risque de survenue du cancer mammaire chez les femmes utilisant la contraception orale est d'autant plus élevé que la femme est porteuse du gène BRCA1 et BRCA2 (**Kumle et al.,2002**) ayant trouvé un antécédent de prise de contraceptifs oraux chez 83% des patientes, alors que (**Persand.,1999**) ena trouvé un taux de 91%.

### III .10. Le statut matrimonial

La distribution du cancer du sein selon le statut matrimonial montre 71,42% de femmes mariées 28,58% de femmes célibataires. Le cancer du sein toucherait beaucoup plus les femmes mariées? Répondre par l'affirmative contredirait les travaux de Jean de Brux qui trouvait que les femmes célibataires et infertiles avait un risque de 1,35 à 2,3 fois plus grand que les femmes mariées. Rappelons que Ludovic N'Guié avait trouvé de même dans son étude que les femmes mariées représentaient un pourcentage considérable à Brazzaville (**Ludovic, 1989**) Nous ne pouvons pas affirmer qu'il n'y ait un rapport entre le cancer de sein et le statut matrimonial, mais peut-être par rapport à la parité car presque toutes les femmes mariées. Cela peut être dû à des mariages précoces dans notre contexte. (**Gueye, 2016**).

### III .11. Le statut socio-économique

Le statut socio-économique est étudié par évaluation des variabilités de revenu, d'éducation et d'emploi. Nous avons noté la valeur la plus répandu chez les patientes avec 26%étaient sans niveau, confronté par 30% chez les saines doté un niveau moyenne. Nous avons noté aussi que 90% des malades n'exercent aucune activité professionnelle contrairement aux saines qui montrent un pourcentage inférieur à celle des malades qui est 74%. Le niveau d'éducation bas est considéré comme facteur de risque, une étude, menée par (**Badid, 2012**) qui a trouvé 57,14%, des analphabètes ; ce qui souligne un manque de conceptions sur leurs états sanitaire. ne autre étude à Montréal de 1996 à 1997a suggéré que la mortalité par cancer du sein varie selon le revenu et que le risque de mortalité augmente avec un revenu plus faible (**OMS, 2015**). On oublis pas que le coté psychique a le grand influence sur l'état sanitaire de la patiente, d'après (**Roman et al., 2008**) le diagnostic d'un cancer du sein est un événement qui bouleverse aussi bien la patiente et sa famille.

### III .12. Le bilan rénal

Les examens menés au cours d'un bilan permettent d'évaluer la fonction rénale dans sa globalité. Ils peuvent être réalisés conjointement ou séparément dans le sang ou dans les urines. Parmi eux, citons la mesure de l'urée plasmatique et urinaire. Lorsqu'une augmentation est observée, elle traduit une anomalie de la fonction rénale, le plus souvent une insuffisance rénale. Il en est de même en cas d'augmentation de la créatinine dans le sang. L'insuffisance rénale, aiguë ou chronique peut être organique (elle atteint l'organe lui-même), ou fonctionnelle (la fonction d'élimination du rein est anormale). (MSL.2014).

### III .13. Les paramètres de stress oxydatif

#### III .13.1. MDA

Le malondialdéhyde est un sous-produit de la peroxydation des phospholipides de la membrane leur concentration accrue est donc indicative de la peroxydation lipidique (Zhang et al., 2003) et de l'échec mécanisme de défense de l'antioxydant, qui est sensé inhiber la production de radicaux libres. Ces produits d'oxydation lipidiques peuvent être utilisés comme marqueur dans le suivi de pathologie (Signorini et al.,2013) ou de traitement (Hockenberry et al. 2013). La relation possible entre la consommation des graisses, le surpoids et le risque de cancer a été une question de controverse pendant de nombreuses années. Nombreuses études ont porté sur l'incidence du cancer du sein ou mortalité par rapport au surpoids et / ou les niveaux de cholestérol sérique. Cependant, nos résultats ont faitne démontre pas l'influence de l'IMC sur les niveaux de l'MDA chez les patientes.

#### III .13.2.GPx

Le glutathion réduit est un autre marqueur pris en considération pour évaluer le statut antioxydant. Il joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de la défense antioxydante. Le glutathion est un tripeptide, formé par la condensation d'acide glutamique, de cystéine et de glycine. Il a une forte capacité de donneur d'électron combinée à une concentration intracellulaire élevée qui lui confèrent un grand pouvoir de réduction, lui permettant de prendre une part active dans la destruction des composés oxygénés réactifs. C'est le principal antioxydant hydrosoluble dans les cellules avec de fortes propriétés enzymatiques. Les corrélations trouvées dans cette étude peuvent être expliquées sur la base de réactions enzymatiques catalysées par GPX. Certains protocoles chimiothérapeutiques et radio thérapeutiques augmentent potentiellement stress oxydatif déjà existant dans les processus néoplasiques, provoquant dommages à l'ADN et mort cellulaire.

## *Discussion*

---

Les niveaux élevés de GPx sont connu pour corrélér avec les réponses cellulaires au stress oxydatif. **(Shekhar, 2004)**.

# Conclusion



## *Conclusion*

---

### **Conclusion**

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle. Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que différents facteurs tels que les paramètres de stress oxydant, les facteurs génétiques, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie. Une identification des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'agir, et une meilleure connaissance des mécanismes biologiques en cause, de vraies faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention. Le stress oxydatif semble être impliqué dans la genèse et l'agressivité du cancer du sein, c'est l'un des facteurs de risque.

Dans notre étude, des niveaux élevés de différents paramètres de stress oxydant tel MDA chez les patients atteints de cancer du sein fournissent d'avantage d'évidence du raccordement entre la peroxydation de lipide et le cancer qui peut aider à contribuer à l'interprétation des études et de la planification épidémiologiques future recherche. Cette association peut être modifiée mais le futur étude avec une plus grande dimension de l'échantillon, appliquant les marqueurs normalisés et multiples pour mesurer oxydante endommager dans les échantillons biologiques pré-diagnostic, être nécessaire confirmer ces résultats. La peroxydation de lipide peut jouer un rôle dans le pronostic de cancer de sein basé sur deux petites études jusqu'ici. Les futures grandes études éventuelles qui incluent échantillon multiple dactylographie (tissu, urine).

Le GSH permet la réduction des peroxydes cellulaire grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase (GPX). Le GSH intervient également dans le cycle de régénération de 2 vitamines antioxydant : la vitamine E et la vitamine C. Le rapport entre la forme réduite du glutathion GSH et la forme oxydée GSSG permet de caractériser le statu redox de la cellule et constitue aussi un bon marqueur du stress oxydant car plus le flux d'  $H_2O_2$  est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté ce qui va créer ce qu'on appelle-ton l'immunité antioxydant.

En utilisant des bio marqueurs valides mesurés à points multiples de temps après diagnostic (before and after cancer) peuvent être particulièrement instructifs et aide à surmonter les limitations méthodologiques de la prédiction des précédentes études.



# Références bibliographiques



### Références bibliographiques

#### A

**Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.** Effets du diéthylstilbestrol ou DES (Distilbène, Stilboestrol Borne) sur trois générations : lancement de l'étude du Réseau DES France soutenue par l'ANSM. Point d'information 2013. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Effets-du-diethylstilbestrol-ou-DES-Distilbene-Stilboestrol-Borne-sur-trois-generations-lancement-de-l-etude-du-Reseau-DES-France-soutenue-par-l-ANSM-Point-d-information> [consulté en 12/2014].

**Alix-Panabières C, Pierga JY 2017:** cellules tumorales circulantes. *Oncologie* 19, **P:7-71**

**Althuis MD, Dozier JM, Anderson WF, Devesa SS, Brinton LA. 2005.** Global trends in breast cancer incidence and mortality 1973-1997. *Int J Epidemiol* ; 34, **p :12-405.**

**Anderson, T. J. 1997.** *Cardiologia* 42, **P: 701-714.**

#### B

**Badid N, 2012,** Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen

**Bartsch H, Nair J. 2006.** Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbeck's archives of surgery*, vol. 391, n° 5, **p: 499-510.**

**Bastian, 2001.** Etude bibliographique comparée entre le cancer du sein et le cancer mammaire chez la chienne . **p :16-135 .**

**Baudin B (2006)** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *Mitoch Cardio* 2(1)

**BERLINER JL, FAY AM. 2007.** Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.*; 16(3):**p :60-241.**

**Boisserie L, Dos Santos E, Lebiez-Michel N, Galtier JB, Bouzgarrou M et Trillaud ,2004,** Mammographie de la femme jeune : comment interpréter une image anormale ? *J Radiol* ; 85, **p :42-2135**

## Références bibliographiques

---

**Boivin.L ,Diguisto.C, Chas. M, Bédouet. L, Etienne. C, Arbion. F, Body. G, Ouldamer. L, 2017**, Indice de masse corporelle et facteurs pronostiques du cancer du sein, Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie, Volume 45, Issues 4, p : **215-223**.

**Bouamra I., Bendifallah A,2016**. Variation des paramètres hématologiques et biochimiques sériques au cours des différents traitements antitumoraux. Université du Tébessa.

**BOULANGER.L ; VINATIER. D 2009**.EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DU SEIN ; Service de chirurgie gynécologique et mammaire ; Hôpital Jeanne de Flandre, CHRU de Lille.

**BOURSTYN E ; MISLAWSKI R.2008**. les maladies du sein Université paris 7 -2008 Consultésur .

**Brenton J., Carey L.A., Ahmed A. A.and Caldas C, 2005**. Molecular classification and molecularforecasting of breast cancer : ready for clinical application . J Clin Oncol 23, P :**60-7350**.

**BRIEZ .N, GRONNIER, C. MARIETTE .C .2011**, Cancer de l'oesophage : epidemiologie, diagnostic et traitement EMC, 2011, 9-027-A-27

Bulletin world health organisation.

## C

**CAMPEAU PM., FOULKES WD.2008**.Hereditarybreast cancer: new geneticdevelopments, new therapeutic avenues. Hum Genet 2008; 124p, p:**31-42**.

cancer: recommendations of the National Society of GeneticCounselors. J

**CANNONI M, DEMARD F ,1995**. Les nodules thyroïdiens : du diagnostic à la chirurgie. Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale, Paris, **302 p**.

causation of cancer analyses of cohorts of twinsfromSweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med ,343(2) ,p:**78-85**.

**CERETTA LB., REUS GZ., & ABELAIRA HM., (2012)**. Augmentation du stress oxydatif et le cerveau des rats diabétiques alloxane induites. *Recherche Expérimentale Sur Le Diabète*. 8 ,p: **302-682**.

**Chassange. F , 2016**. Journal of Ethnopharmacology 191.P :**41-70**

**Chelikani, P., Fita, I.,2004**.Cell. Mol. Life. Sci.61,P:**192-208**.)

## *Références bibliographiques*

---

**Chen L., HU JY., and Wang SQ. 2012** The rôle of antioxdants in photoprotection :acriticalreview. Journal of American Academy of Dermatology, 67(5), **P:1013-1024.**

**Chen P ., Li M., Gu X., 2013,** Higher blood 25(OH)D level may reduce the breast cancer risk: evidence from a Chinese population based case-control study and meta-analysis of the observational studies. PLoS One; 8: e49312

**COLIN, 2005.** Opportunité de dépistage du cancer du sein . IPH/EPI Reports Nr. **20 p**

**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer,2001,** Familial breast cancer : collaborative reanalysis of data from 52 epidemiologicalstudies of 58 209 womenwithbreast cancer and 101 986 womenwithout the disease. Lancet ; 358 **p:99-1389**

**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. 1996.** Breast cancer and hormonal contraceptives : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996 ; 347 : 1713-27.

**Collins LC, Schnitt SJ.2007.**Breast, Histology for pathologists, Stacey E Mills, 3eme ed, **p : 55-72 .**

**Couch. FJ, Cerhan JR, Vierkant RA, Grabrick DM.,2001,**Cigarette smoking increases risk of breast cancer in high risk breast cancer families. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001; 4: **327p**

**Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. 2007.**Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX Lyon, eds IARC Scientific Publications No. **p: 160.****Collins LC, Schnitt SJ.2007.**Breast, Histology for pathologists, Stacey E Mills, 3eme ed, **p : 55-72**

### **D**

**Dany.M ,2010**A.R.L., Lausanne,Le Stress Oxydatif .**P :17-53.**

Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancerde->

**Duport N. 2007.**Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus - Etat des

**DWORACZEK H, XIAO W.** Xerodermapigmentosum: aglimpseintonucleotide excision repair, geneticinstability, and cancer. *CritRevOncog.* 2007; 13(2) ,**p :159-77.**

## Références bibliographiques

### E

**Echtay KS, Esteves TC, Pakay JL, Jekabsons MB, Lambert AJ, Portero-Otin M, Pamplona R, Vidal-Puig AJ, Wang S, Roebuck SJ and Brand MD .2003.** A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. *Embo J* 22, **P:4103-4110.**

**EISINGER F., BRESSAC B., CASTAIGNE D. (2004)** Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update). *Bull Cancer* 2004; 91 ,p :**37-219.**

**El kaou M.2014 .**Evaluation du programme national de détection précoce du cancer du sein cas de la région du grand casablanca, 2014, **72p .**

**Elston CW, Ellis IO. (1991).** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 19p: **403-410**

**Éric Gismondi.2012.** Étude des systèmes de défenses antitoxiques chez l'amphipode "Gammarus roeseli": effets du parasitisme et d'une exposition au cadmium. Autre. Université de Lorraine. Français, **P:46-311.**

**Eroles, P., Bosch, A., Perez-Fidalgo, J.A., and Lluch, A. (2012).** Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 38, p :**698-707.**

### F

**Favier, A.2003 .** Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, **P : 108-115**

**Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM, eds. GLOBOCAN. (2008)** v1.2 Cancer incidence and mortality world wide : IARC CancerBase 10 (internet). Lyon, France: International agency for research on cancer (<http://globocan.iarc.fr>)

**FERLAY J, SHIN HR, BRAY F. 2008.** Estimates of worldwide burden of cancer in : GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127, p: **917-2893.** ( <http://www.bccancer.bc.ca/default.htm>)

**Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, 2013.** Cancer du sein, Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 International Agency for Research on Cancer; 2013 <http://globocan.iarc.fr>.

**Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin,**

## *Références bibliographiques*

---

**Forman, D., and Bray, F, 2015.** Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136, p :**359-386**.

**Foxcroft, E.B. Evans, C. Hirst and B.J.2001,** Hicks, Presentation and diagnosis of adolescent breast disease. *Breast*, 10, p: **399–404**.

**Franck.2007.** Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson. ISBN 978-2-294-08042-5. **548 p**.

**FUTAMI K, ISHIKAWA Y .2008.** Role of Werner syndrome gene product helicase in carcinogenesis and in resistance to genotoxins by cancer cells. *Cancer Sci.* May; 99(5):843-8.

### G

**Garait B .2006** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®. These Doctorat. University of Joseph Fourier - Grenoble 1, **198p**

**Gardès-Albert, M. .Abedinzadeh, Z., Jore, D.2003,** L'actualité chimique, **P : 269-270**.

**Garland CF., Gorham ED., Mohr SB, et al. 2007;** Vitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103, **p: 11-708**

*Genet Couns.*; 16(3), **p:60-241**.

Genetic Counselors Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group.

**Globocan : Centre International De Recherche Sur Le Cancer.(2008).** Cancer in 2008. GLOBOCAN. *Int J Cancer.* **127:** 2893-2917.

**Globocan.2012.** Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancerbase. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. **11P**

**GohfibC ,Collins J, BarfootN,2001,** Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet*,; 358, **p:99-1389**.

**Gueye M, Kane GM, Ndiaye GMD, Gassama O, Diallo M et Moreau JC,2016,** Cancer du sein de la femme de moins de 35 ans. Aspects épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et pronostiques à l'unité de sénologie du CHU Aristide le Dantec de Dakar. *Médecine et santé tropicales* ;26 , **p:377-381**.

**GUIMBAUD .R,2005.** Indications and role of genetic counselling for cancer predisposition. *Gastroenterol Clin Biol.* 29, **P:711-714**

## Références bibliographiques

**Guray M, Sahin AA .2006.** Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *The oncologist*. 2006;11(5)p:49-435.

Gynécologie obstétrique Biologie de la reproduction 1986 ;p :1049-1053.

### H

**Hagay,S,2013,** Prédispositions génétiques au cancer, Repéré à :  
<http://collegegenetique.igh.cnrs.fr/Enseignement/genformclin/gencancer.html>

**Hamdi Cherif M .2015.***J Cancer Res Ther*, 3(9), p:100-104

**Hammond, M.E., Hayes, D.F., Wolff, A.C., Mangu, P.B., and Temin, S. (2010).** American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Oncol Pract* 6, p : 195-197.

**Halenget coll.2007.***Rev Med Liege* 62.10,P: 628-638

**Henaoui L 2015.**Epidemiologie ,facteur de risque du cancer du sein-etude cas- tmoins wilaya de Tlemcen-2011-2012, Université Abou Baker Belkaid,2015,147p.

**Henri BASTIEN .2012.**Septembre 2012 .livre La ligue, 19p .

**Herschkowicz, J.I., Simin, K., Weigman, V.J., Mikaelian, I., Usary, J., Hu, Z., Rasmussen, K.E., Jones, L.P., Assefnia, S., Chandrasekharan, S., et al. (2007).** Identification of conserved gene expression features between murine mammary carcinoma models and human breast tumors. *Genome Biol* 8, 76p

**Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A, 2001,** Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* ; 12. p : 491-500.

**Hockenberry M. J., Taylor O. A., Gundy P. M., Ross A. K., Pasvogel A., Montgomery D., Ribbeck P., McCarthy K. and Moore I, 2013,** F2-Isoprostanes: A Measure of Oxidative Stress in Children Receiving Treatment for Leukemia. *Biological Research For Nursing*, 16(3), p :303-309.

**Hong JH, Kim MJ, Park MR, Kwag OG, Lee IS, Byun BH, Lee SC, Lee KB and Rhee SJ .2004.** Effects of vitamin E on oxidative stress and membrane fluidity in brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Clin Chim Acta* 340, P:107-115.

[http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/prise-en-charge\\_1285](http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/prise-en-charge_1285) [consulté en 12/2014]. L'Herceptin® est associée à une efficacité majeure en termes de réduction du risque

## Références bibliographiques

---

de rechute, de l'ordre de 50 % Institut Gustave Roussy. Cancer du sein. Prise en charge 2014.  
[http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/prise-en-charge\\_1](http://www.gustaveroussy.fr/fr/page/prise-en-charge_1)

**Hulbert AJ .2005.**On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J TheorBiol*234,**P:277-288**

### I

**Iglesias ,A 2015** .Guide pratiques des analyses médicales, de Pascal Dieusaert – 6<sup>e</sup> édition - Editions Maloine – avril 2015

**Inca Groupe de travail –SFSPM.** Cancer du sein in situ. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer (Inca) Disponible à l'adresse: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)

**Institut Gustave Roussy.2014.** Cancer du sein. Prise en charge.

**Institut national du cancer, 2009,** Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Cancer du sein in situ. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCa; <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>.

**Institut national du cancer, Société française de sénologie et de pathologie mammaire. Cancer du sein in situ. Recommandations professionnelles. Boulogne-Billancourt: INCa; 2009.** <http://www.e-cancer.fr/soins/recommandations/cancers-du-sein>.

**Institut National Du Cancer. La prostate [Internet]. [cité 20 oct 2016].**

### J

**Jenkins, R.R.,2000.** Exercice and oxidative stress methodology : a critique .*Am J ClinNutr* 72 (suppl), **p:670-674.**

### K

**Kabat GC, Cross AJ, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Rohan TE, Sinha R. (2009).**Meatintake and meatpreparation in relation to risk of postmenopausalbreast cancer in the NIH-AARP diet and healthstudy. *Int J Cancer.* 124. **p: 5- 2430**

**KALB R, NEVELING K, NANDA I. 2006.** Fanconianemia: causes and consequences of geneticinstability. *Genome Dyn.*; 1:218-42.

**Key Tj, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer.***Lancet oncol* ,2001; 2,

**Khan, J. A., C. Bellance, A. Guiochon-Mantel, M. Lombes, and H. Loosfelt. 2012.** Differential regulation of breast cancer-associated genes by progesterone receptor isoforms



## Références bibliographiques

---

PRA and PRB in a new biinducible breast cancer cell line. PLoS ONE 7 (9):e45993. doi:10.1371/journal.pone.0045993.

**Khanfir A ,2006,.**Cancer du sein de la femme jeune dans le sud tunisien. Cancer /radiothérapie ,10 ,p: **565-571**

**Kumle, E. Weiderpass and T. Braaten,2002,** Use of oral contraceptives and breast cancer risk: the Norwegian–Swedish Women’s Lifestyle and Health Cohort Study, Cancer EpidemBiomarPrev, 2002; 11 (11) , p : **81-1375**

### L

**Lakhani, S.R, Ellis.I.O.,Schnitt, S.J, Tan, P.H, van de Vijier, M.J.2012.**WHO Classification of tumors, volume 4 ,p :**27-2015**

**Laurie, R . 2009.**L’ADN polymérase et a humaine est requise pour la stabilité des séquences particulières de L’’ADN en absence de stress exogène : rôle dans la réplication et/ou dans la réparation par combinaison homologue, Thèse doctorat .l’université de Toulouse:**1-268**

**Layde PM, Webster LA, Baughman AL, et al.1989,** The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *JClin Epidemiol*1989 ; 42 p: **73-963**

**LE CORGNE, 2011 ,** Aude Collège Français des Pathologistes , Cellule cancéreuse et tissu cancéreux.Le surmenage psychique prolongé est-il un facteur étiologique du cancer mammaire.

**Legrand A, Delcorso A, Garnotel R,2008.** Guide des examens biologiques

**Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y., and Pietenpol, J.A. (2011).** Identification of human triple-negativebreast cancer subtypes and preclinicalmodels for selection of targetedtherapies. The Journal of clinical investigation *121*, p :**2750-2767.**

**Lerebours F,Espié M.2004.**Le risque hormonal : sa place par rapportaux autres risques de cancer du sein,26es journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004.

**LICHTENSTEIN P., HOLM NV.2000.** Environmental and heritablefactors in the

**LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER. 2009 :** BRK007 - Janvier 2009 -  
Réalisation graphique : [www.lafabrique-communication.fr](http://www.lafabrique-communication.fr)

## *Références bibliographiques*

---

**Link .A , Hirsch H1, Iliopoulos D, Joshi A, Zhang Y, Bulyk M, , Shirley Liu X, Struhl K .2010.** A transcriptional signature and common gene networks link cancer with lipid metabolism and diverse human diseases. *Cancer Cell*. Apr 13;17(4) ,**p :61-348.**

**LOANIDOU - MOUZAKA L, MANTONAKIS-J, TOUFEXI. H,1986,**

**LUDOVIC ZEPHIRIN ,1989, N'GUIE** *Physiologie générale des cancers du sein.*

### M

**Mabile, L., Meilhac, O., Escargueil-Blanc, I., Troly, M., Pieraggi, M.T., Salvayre, R., Nègre-Salvayre, A. 1997.** *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 17, **P :1575-1582.**

**MAC MAHON B, COLE.P ,1970,** Age at first birth and breast cancer risk.

**Malhotra, G.K., Zhao, X., Band, H., and Band, V. (2010).** Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 10, **p :955-960**

**Mazouz A, Boudahna B, Baggas S , BenAicha N, Najdi A., 2015,** Le cancer de sein métastatique chez la femme jeune au Maroc ; **p :2:1411.**

**McMichael ,M.A., 2007.** oxidative stress ,antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats .*Jam Vet Med Assoc* 231, **P:714-720.**

**Mechta Fatima -Grigoriou. 2015..** Stress et cancer. U830 – Cancer, Hétérogénéité, Instabilité et Plasticité (CHIP). INSTITUT CURIE, 20 rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

**MIKI Y., SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D. A ,1994.** strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science.*; 266(5182):6671.

**Ministère de la Santé .2014.** du grand-duché de Luxembourg.

**Mombelli S, 2014.** CHAMPAGNE-ARDENNE Discipline : Recherche clinique, innovation technologique, santé publique .*Cancers du sein et Immunologie anti-tumorale* .**43p**

**MONTEIRO A.N. (2003).** BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development.

**Moro-Sibilot, D , 2010.,** Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.

**MOSOR M. ZIOLKOWSKA I. PEMAK-SCHWARZ M. 2006.** Association of the heterozygous germline 1171V mutation of the NBS1 gene with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, 20(8), **p: 1454-1456.**

## Références bibliographiques

### N

**Nair U, Bartsch H, Nair J. 2007** .Lipid peroxidation-induced DNA damage in cancer-prone inflammatory diseases: A review of published adduct types and levels in humans. *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 43, n° 8, **p : 1109-1120**.

**NAROD S.A. FEUNTEUN J.** (1991). Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23, *Lancet* 338 **p : 82-83**.

**NETTER, 2007**, Atlas d'anatomie humaine. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2007. 548 p. ISBN 978-2-294-08042-5.

**Novelli, G.P.,1997**, *J. Physiol. Pharmacol.*48,**P: 517-527**.

**Ntekim.A ,Nufu. FT, Campbell.OB ,2009** : Breast cancer in young women in Ibadan, Nigeria *African health Sciences* Vol;9(4) **p: 242-246**

### O

**Okado-Matsumoto A ,Fridovich I and Sturtz.2001**. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J BiolChem*276, **P:38388-38393**.

**OMS: Organization Mondiale De La Sante.** (2010). Rapport annuelintermédiaire du *CIRC*. SC/47/2- GC/532.

**Ooi LL, Zhou H, Kalak R, Zheng Y, Conigrave AD, Seibel MJ, Dunstan CR. 2010** Vitamin D deficiency promotes human breast cancer growth in a murine model of bone metastasis. *Cancer Res*; 70,**p: 44-1835**

**Organisation Mondiale de la Santé ,2015**,Cancer

### P

**Packer L, Tritschler HJ and Wessel K.1997** .Neuroprotection by the metabolic antioxidant alpha-lipoic acid. *Free RadicBiol Med* 22,**p:359-378**

**Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Gredilla R, Herrero A and Barja G .2000**.Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum longevity in the heart of mammals.*Mech Ageing Dev* 112,**P:169-183**

**Paris .A, Xinhai .Z, Jiang.H ,Jinhui .L ,Zhenghua .F, 2016**. Anticancer Effects of Paris Saponins by Apoptosis and PI3K/AKT Pathway in Gefitinib-Resistant Non-Small Cell Lung Cancer *Med Sci Monit*; 22 ,**p : 1435–1441**

## Références bibliographiques

---

**Payre B.2008.**Identification de nouvelles cibles du Tamoxifène impliquées dansson activité pharmacologique, Université de Toulouse, **100p**

**Pero C. M., Sorlie T., Eisen M., B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Rees C. A., Pollack J. Ross D.T., Johnsen H., Akslen L. A., Fluge O., Pergamenschikov A., Milliams C., Zhu S. X., Lonning P. E., Borresen-Dale A. L., Brown P. O. and Botstein D, 2000.** Molecular portraits of humanbreasttumors. Nature 406,p :**52-747**.

**Persand BS ,1999,** Le cancer du sein chez la femme de 30 ans ou moins Thèse Med, Université Bordeaux 2; n°127

**PETO J, MACK TM.2000** High constant incidence in twins and other relatives of womenwithbreast cancer. Nat Genet, 26(4),p :**4-411**.

**Pierre Collinet , Édouard Poncelet, Denis Vinatier.2008 ,** Cancer de l'endomètre. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 37- Hors-série 2, p : **57-63**

**Pierre-Yves Dietrich, HUG, Genève 2009,** Ligue suisse contre le cancer.**8p**

**Polidori M.C., Scholtes M. (2016).** Beyond and behind the fingerprints of oxidative stress in age-related diseases: Secrets of successful aging. doi: 10.1016/j.abb.2015.06.021

**Polyak and Kalluri 2010.**The role of the microenvironment in mammary gland development and cancer. Cold Spring Harb Perspect Biol . **30p**

**Pourrut B,perchet G ,Silvestre J.,cecchi M.,Guiesse M.et Pinelli E.,2008.**potential role of NADPH-oxidase in early steps of lead-induced oxidative burst in *viciafaba* roots. Journal of plant physiology 165(6),**P:571-579**.

**Powers,S.K., Jackson,M.j. ,2008.**Exercice-induced oxidative stress :cellular mechanisms and impact on muscle force production .Physiol Rev,**P:88-124**

**Prat, A., and Perou, C.M. (2011).** Deconstructing the molecular portraits of breast cancer. Mol Oncol5,p : **5-23**.

## R

**Richard L. VOGL, A. Wayne. MITCHELL, Adam W. M.2010.** Gray's anatomie pour les étudiants. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, ISBN .978-2-8101-0151-1. **1103 p**.

Riskassessment and genetic counseling for hereditarybreast and ovarian

**Roman R, Olivier M, Catherine U, Suzette D, Emmanuel B, Philippe D, Jean-Pierre L,2008,** Lise S.Prise en charge des cancers du sein en cours de grossesse, **13p**

## Références bibliographiques

### S

- SDIFI .Pr K.Bouzid 2017** Cancer du sein RH+ Centre Pierre et Marie Curie – CPMCcliniquedebussy.P :5-67
- SACKO OUMAR. 2002**, Cancer de l'estomac en chirurgie A de l'hôpital du PointG de 1999 à 2001 ; étude prospective à propos de 36 cas. Thèse médecine.Bamako : 2002, 21 ; **109 p**
- Sakakura t.1987**. The mammary gland :developpement, régulation and function.
- Salvayre, R., Auge, N., Nègre-Salvayre, A., 2003**.Rôle de l'oxydation dans la genèse et la progression del'athérosclérose. L'athérosclérose : Physiopathologie, Diagnostics, Thérapeutiques., J.F., Toussaint, M.P., Jacob,L., Lagrost, J., Chapman, Eds. Masson: Paris, 2003, 14,P : **269-290**.
- SANOUE .A , 2011** , LE CANCERS DU CÔLON ET DU RECTUM AU BURKINA FASO :UNE REVUE DE 86 CAS COLLIGES AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL YALGADO OUEDRAOGO DE OUAGADOUGOU ET AU CENTRE HOSPITALIER NATIONAL SOURO SANO :p**39**
- Schnitt, S.J. (2010)**. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *ModPathol* 23 *Suppl 2*,p :**60-64**.
- Schunke M, Schulte, E. Schumacher U. Voll KW M. 2017** .Atlas d'anatomie prométhée. *Atlas d'anatomie Prométhée* ;**2p**
- Sentman ML, Granstrom M, Jakobson H, Reaume A, Basu S and Marklund SL .2006**.Phenotypes of micellacking extracellular superoxide dismutase and copper- and zinc-containing superoxide dismutase. *J BiolChem* 281,P:**6904-6909**.
- Serteyn D., Grulke S., Franck T., Mouithys-Mickalad A. and Deby-Dupont G. (2003)** La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annale de MédecineVétérinaire*, 147, p:**79-93**
- Shekhar R ,2004**,Glutathionemetabolism and its implications for health. *J nutr.* 134:
- Signorini C., De Felice C., Durand T., Oger C., Galano J. M., Leoncini S., Pecorelli A.,Valacchi G.,Ciccoli L. and Hayek J ,2013**,Isoprostanes and 4-hydroxy-2-nonenal:markers or mediators of disease.Focus on Rett syndrome as a model of autism spectrum disorder. *Oxidative Medicine and CellularLongevity*, doi: 10.1155/2013/343824.
- Sorlie T., Perou C. M., Tibshirani R., Aas T., Geisler S., Johnsen H., Hastie T., Eisen M. B., van de Rijn M., Jeffrey S. S., Thorsen T., Quist H., Matese j. C., Brown P. O., Botstein D., EysteinLonning P. and Borresen-Dale. A. L ,2001**. Gene expression patterns

## Références bibliographiques

of breast carcinomas subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A 98, p :74-10869.

**Sotiriou C., Neo S. Y., McShane L. M., Korn E. L., P. M., Jazaeri A., Martiat P., Fox S. B., Harris A. L. and Liu E. T. (2003).** Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. Proc Natl Acad Sci U S A 100,

**STRATTON MR, RAHMAN N. 2008.** The emerging landscape of breast cancer susceptibility. Nat Genet; 40(1), p :17-22.

### T

**Tahari Z. Medjdoub. A, Sahraoui .T, Tahari. F.Z, Soulimani R , Bousahba A, El Kebir. F.Z 2013.** Analyse de l'état du stress oxydatif dans le cancer du sein. 17p

**Temple NJ (2000)** Antioxidants and disease: More questions than answers. Rev Nutrition Research 20, P:59-449

Thèse de médecine. Décembre. République du Congo

**Tobin, D. J. 2006.** "Biochemistry of human skin--our brain on the outside," Chem Soc Rev 35, p : 52-67

**Toss, A., and Cristofanilli, M. (2015).** Molecular characterization and targeted therapeutic approaches in breast cancer. Breast Cancer Res 17, 60p.

Trends Genet. 19 ,p : 312-315.

**TURNBULL C, HODGSON S. 2005.** Genetic predisposition to cancer. Clin Med, P:491-498.

### U

**Union internationale contre le cancer (UICC) , 2010,** et de l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumeur primaire (T) 7e édition .

### V

**Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur (2006)** Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.

**Vogel PM, G. N., Fetter BF, And AL., (1981).** The correlation of histologic changes in the human breast with the menstrual cycle. *American Journal of Pathology* 104, p:23-24.

## *Références bibliographiques*

---

### **W**

**Wonshik H.2004. .The incidence of breast cancer in young women (age < 35) BMC Cancer, 82p**

**WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J, 1995.**Identification of the breast cancer susceptibilitygene BRCA2. Nature. 1995; 378(6559):p : **92-789**

**WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MAGINON J,1994,** Localization of a breast cancer susceptibilitygene, BRCA2, to chromosome 13ql2-13. Science. 1994; 265(5181),p: **90-2088**

### **Z**

**Zhang Q., Li N., Zhou G., Lu X., Xu Z. and Li Z. ,2003,** In vivo antioxidantactivity of polysaccharide fraction fromPorphyra haitanesis(Rhadephyta) in agingmice. Pharmacological Research, 48, p: **151-155.**

# Annexe





## *Annexe*

---

### Questionnaire n°01: Données générales sur les sujets

Date:

Enquêteur : (Nom)

<b>Paramètres</b>	
<b>Sujet n°</b>	
<b>Age</b>	
<b>Age au moment diagnostic</b>	
<b>Age au début du traitement</b>	
<b>Lieu de résidence</b>	
<b>IMC=Poids/taillé<sup>2</sup></b>	
<b>État ménopausal (Préménopause, postménopause).</b>	
<b>État marital</b>	
<b>Enfants (nombre)</b>	
<b>Enfants allaités (nombre)</b>	
<b>Antécédents familiaux</b>	
<b>Traumatisme au niveau des seins</b>	
<b>Niveau d'éducation</b>	<b>Sans niveau</b>
	<b>Primaire</b>
	<b>Moyen</b>
	<b>Secondaire</b>
	<b>Universitaire</b>
<b>Occupation</b>	<b>Femme au foyer</b>
	<b>Travail (préciser)</b>
<b>Membre de famille fumeur (nombre)</b>	
<b>Régime alimentaire</b>	<b>% des protéines</b>
	<b>% lipides</b>
	<b>% glucides</b>

## *Annexe*

---

### Questionnaire n°02: Données générales sur les sujets (Suite)

Date:

Enquêteur : (Nom)

<b>Paramètres</b>	
<b>Sujet n°</b>	
<b>Méthodes contraceptives utilisées</b>	<b>Non</b>
	<b>Oui (précisez la méthode et la durée)</b>
<b>Carence en vitamine D</b>	<b>Oui</b>
	<b>Non</b>
<b>Carence en fer</b>	<b>Oui</b>
	<b>Non</b>
<b>Supplémentation en acide folique (Vitamine B9)</b>	<b>Oui</b>
	<b>Non</b>

## Annexe

### Questionnaire n°03: État tumoral des sujets

Date:

Enquêteur : (Nom)

<b>Paramètre</b>	
<b>Sujet n°</b>	
<b>Sous-types moléculaire</b>	<b>Basal</b>
	<b>Luminal</b>
	<b>Her-2<sup>+</sup></b>
<b>Taille de la tumeur pathologique (cm)</b>	
<b>Classification pathologique (T)</b>	<b>0</b>
	<b>1</b>
	<b>2</b>
	<b>3</b>
	<b>4</b>
<b>Classification pathologique (N)</b>	<b>0</b>
	<b>1</b>
	<b>2</b>
	<b>3</b>
<b>Classification pathologique (M)</b>	<b>0</b>
	<b>1</b>
<b>Grade histopronostique (Scarf–Bloom–Richardson)</b>	<b>I</b>
	<b>II</b>
	<b>III</b>
<b>État hormonal</b>	<b>PgR+</b>
	<b>PgR-</b>
	<b>ER+</b>
	<b>ER-</b>
<b>HER-2/neu</b>	<b>Positif</b>
	<b>Négatif</b>