



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université de Larbi Tébessi –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 : Biologie appliquée

Option : Biologie moléculaire et cellulaire



Thème :

**Epidemiologie Du Cancer De Sein Chez Les Femmes  
Dans La Region De Tebessa, En Relation Avec Les  
Parametres Du Stress Oxydant**

Présenté par:

M<sup>elle</sup> Aouni Zahra

M<sup>elle</sup> Hafdallah Bouthaina

Devant le jury:

Dr. TOUMI Nassima	MCB	Université de Tébessa	Présidente
Dr. Benhamlaoui	MCA	Université de Tébessa	Examinatrice
Dr. Menaceur Fouad	MCA	Université de Tébessa	Promoteur

Date de soutenance : 29/05/2018 A 14 :00h

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

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



## ملخص

لهدف من هذا العمل هو دراسة الحالة الوبائية والسريرية للمرضى المصابين بسرطان الثدي في منطقة تبسة ، وكذلك تقييم النشاطات الأنزيمية وغير الإنزيمية للإجهاد التأكسدي

أجريت الدراسة على مجموعة تجريبية تتكون من امرأة 30 مصابات بسرطان الثدي وتم علاجهن في مستشفى بوقرة بولعراس في بكاريا.

تتكون المجموعة الشاهدة من 79 امرأة يتمتعن بصحة جيدة وليس لديهن أي أمراض يمكن أن تؤثر على نتائج دراستنا

المعطيات الإحصائية السريرية بينت أنأغلبية المجموعة المدروسة تتراوح أعمارهم بين 30 الى 50 سنة، بنسبة 65.62 (نساء مرضى)، 74.68 (نساء غير مصابين)، نسبة قليلة جدا حذفت من المرضى في مرحلة سن اليأس 6.83 و 67.45 من الحالات المدروسة خاضعة لمعظم أساليب موانع الحمل، 70 و 65.14 من النساء المصابين بالمرض والنساء الأصحاء على التوالي.

نسبة الهيموجلوبين وعدد كريات الدم الحمراء والبيضاء أقل من العدد الطبيعي عند النساء المرضى بالنسبة للمجموعة الغير مصابة ولكن دلائل الوظيفة الكلوية سجلت نسبة عالية جدا عند النساء المرضى.

أظهرت نسبة نسبة ال GPx ونشاط MDA أقل تماما من المجموعة الغير مصابة  $0.15 \pm 7.21$  و  $0.21 \pm 3.12$  مكرولييتر  $0.11 \pm 45.73$  والنساء الغير مصابة على التوالي.

النتائج أظهرت اكسدة ليبيدية متقدمة عند المرضى المصابين بمرض سرطان الثدي وانخفاض ملحوظ لنشاط انزيم الدفاع المضاد للاكسدة وذلك راجع الى تحرير وانخفاض المناعة.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي ، الإجهاد التأكسدي ، نظام مضاد للأكسدة ، MDA , GPx

## ABSTRACT

The objective of this work is the study of the epidemiological and clinical status of breast cancer patients in Tebessa region, and the evaluation of enzymatic and non-enzymatic parameters of oxidative stress.

The study was conducted on an experimental group (n = 30) consisting of women suffering breast cancer who were treated at Bouguerra Boularess Hospital, Bekkaria. The control group is made of 79 healthy women who do not have any diseases that could affect the results of our study.

The epidemiological, anthropometric and clinical data of the patients (n = 30) were collected via a questionnaire. The blood test (CBC) and biochemical parameters (creatinine, urea, GGT, GGP) and oxidative stress status parameters (MDA and GPx) were performed on the blood of both study groups (n = 109).

The majority of subjects are between 30 and 50 years old, 65.52% (sick women) and 74.68% (healthy women).

Only a small number of those women are menopausal (6.83% and 7.45%), whereas most participants have already used a hormonal contraceptive method (70.00% and 65.14%) for diseased and healthy women, respectively.

Hemoglobin levels and the number of red and white blood cells were much lower in patients group compared with control group, while renal function markers (creatinine and urea) showed higher levels in patients group.

Patients had significantly lower MDA levels and GPx activity than control subjects ( $7.21 \pm 0.15$  and  $3.12 \pm 0.21$   $\mu\text{mol} / \text{L}$ ,  $45.73 \pm 0.11$ , and  $82.12 \pm 4$ ,  $43 \text{ U} / \text{ml}$ ) at patients and healthy women, respectively.

The results show advanced lipid peroxidation in cancer patients and a significant decrease ( $p = 0.05$ ) in the activity of the GPx antioxidant defense enzyme.

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

**Key words:** breast cancer, oxidative stress, antioxidant system, MDA, GPx

## RESUME

L'objectif de ce travail est l'étude du statut épidémiologique et clinique des malades atteintes de cancer de sein dans la région de Tébessa, ainsi que l'évaluation des paramètres enzymatiques et non enzymatiques du stress oxydatif.

L'étude a été conduite sur un groupe expérimental (n=30) constitué de femmes atteintes de cancer de sein et traitées au niveau de l'Hopital Bouguerra Boularess, Bekkaria. Le groupe de contrôle est constitué de 79 femmes saines qui ne présentent aucune maladie pouvant affecter les résultats de notre étude.

Les données épidémiologiques, anthropométriques et cliniques des patientes (n=30) 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=109).

La majorité des sujets sont âgées de 30 à 50 ans, 65,52 % (femmes malades) et 74,68 % (femmes saines).

Seulement une petite tranche sont ménopausées (6,83% et 7,45%) alors que la plupart des participantes ont déjà utilisé une méthode de contraception hormonale (70,00% et 65,14%) des femmes malades et des femmes saines, respectivement.

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 inférieure aux sujets témoins ( $7,21 \pm 0,15$  et  $3,12 \pm 0,21$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $45,73 \pm 0,11$  et  $82,12 \pm 4,43$  U/ml) chez les femmes malades et femmes saines, respectivement.

Les résultats montrent une peroxydation lipidique avancée chez les malades cancéreuses et une diminution significative ( $p=0.05$ ) 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, MDA, GPx

# Remerciement

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

La première personne que nous tenons à remercier est notre encadrant **Dr. MENACEUR Fouad** Responsable du domaine de la formation SNV à la Facultés des sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la vie, Département de Biologie Appliquée pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être menée au bon port.

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

Aux membres de jury :

Dr. TOUMI Nassima MCB d'avoir accepté de présider le jury de ce travail.

Dr.Benhamloui K MCB d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également pour leur collaboration :

Dr.Belhaej et Dr.Boughrira docteurs en Médecine à Tébessa.

À tout le personnel de service d'oncologie et de laboratoire a EPH Bouguerra Boulaares Tébessa

Tout le personnel de Laboratoire Centrale de l'EPH Bouguerra Boulaares Bekarria.

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

# Dedicace

*Mon Dieu grâce au leur réussite, renfort et faveurs.*

*Je dédie ce travail à mon père*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous, mon père, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Ce travail est le fruit de votre sacrifice que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*.A ma mère Vous avez été pour moi des modèles. Grâce à cette qualité, vous m'avez toujours encouragé et soutenu dans mes études. Ce travail est aussi le couronnement de vos nombreux sacrifices de mère toujours à l'écoute de leurs enfants*

*Qu'Allah le Tout puissant t'accorde une longue vie pleine de bonheur pour déguster*

*Le fruit de ce travail.*

*A mes frères Nouredine, Ibrahim, Moussa, Samir, Zaid*

*A mes sœurs Hayette, Samia et Nada*

*A tous mes amies et mes chères collègues*

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amis sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*



### **Liste d'abréviations**

<b>% :</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>ADN :</b>	<b>Acide Desoxyribo Nucléique</b>
<b>APC :</b>	<b>Allophycocyanine</b>
<b>ATM:</b>	<b>Ataxia telangiectasiamutated</b>
<b>ATP :</b>	<b>Adenosine triphosphate</b>
<b>BCRA :</b>	<b>Breast Cancer</b>
<b>BHT :</b>	<b>Butylated hydroxytoluene</b>
<b>CAT :</b>	<b>Catalase</b>
<b>CCIS :</b>	<b>Carcinome canalaire<i>in-situ</i></b>
<b>CIRC :</b>	<b>Centre international de recherche sur le cancer</b>
<b>CK :</b>	<b>Cytokératines</b>
<b>COX :</b>	<b>Cyclooxygenase</b>
<b>CS :</b>	<b>Cancer dusein</b>
<b>DTNB :</b>	<b>Acide5-5'-dithio-bis-2-nitrobénzoïque</b>
<b>EDTA :</b>	<b>Acide Ethylène Diamine Tétra</b>
<b>EGFR :</b>	<b>endothelial growth factor receptor</b>
<b>EGFR :</b>	<b>Epidermal Growth Factor Receptor</b>
<b>EOA :</b>	<b>espèce oxygénés azoter</b>
<b>ERA :</b>	<b>espèces réactives de l'azote</b>
<b>ERO:</b>	<b>Especes réactive d'oxygene</b>
<b>FNS :</b>	<b>formule numrotation sanguines</b>
<b>GPx :</b>	<b>GlutathionPeroxydase</b>
<b>GSH :</b>	<b>Glutathionréduit</b>
<b>GSSG :</b>	<b>Glutathionoxyde</b>
<b>H2O2 :</b>	<b>Peroxyde d'hydrogène</b>
<b>H2O2 :</b>	<b>International Agency for Research onCancer</b>
<b>HER2 :</b>	<b>H uman epidermal growth factor receptor 2</b>
<b>HOCl :</b>	<b>acide hypochloreux</b>
<b>IMC :</b>	<b>Indice de masse corporelle</b>
<b>LDL :</b>	<b>Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)</b>
<b>MDA :</b>	<b>Malondialdehyde</b>
<b>ME :</b>	<b>Matrice extracellulaire</b>

## ***LISTE DES ABREVIATIONS***

---

<b>MPO :</b>	<b>Myéloperoxydase</b>
<b>MTS :</b>	<b>Métabolisme Totale par semaine</b>
<b>NADH :</b>	<b>Nicotinamide adenine dinucleotide</b>
<b>NADPH :</b>	<b>Nicotinamide adenine dinucleotidephosphate</b>
<b>Nm :</b>	<b>Nanomètre</b>
<b>NO•</b>	<b>monoxyde d'azote</b>
<b>NO<sub>2</sub>•</b>	<b>radical nitrite</b>
<b>NOS :</b>	<b>nitrique oxyde synthase</b>
<b>O<sub>2</sub></b>	<b>oxygène singulet</b>
<b>O<sub>2</sub> •-</b>	<b>anion superoxyde</b>
<b>OH•</b>	<b>radical hydroxyle</b>
<b>OMS :</b>	<b>Organisation mondiale de lasante</b>
<b>ONOO :</b>	<b>anion peroxy nitrite</b>
<b>ONOOH :</b>	<b>Nitroperoxyde</b>
<b>p53 :</b>	<b>Tumor protein p53</b>
<b>PL :</b>	<b>Phospholipides</b>
<b>Rb :</b>	<b>Retinoblastoma</b>
<b>RE :</b>	<b>récepteur œstrogène</b>
<b>RP :</b>	<b>récepteur progestérone</b>
<b>SBR :</b>	<b>Scarff-Bloom-Richardso</b>
<b>SOD :</b>	<b>Super oxyde dismutase</b>
<b>TBA :</b>	<b>acide thiobarbiturique</b>
<b>TCA :</b>	<b>Acide trichloracétique</b>
<b>TGO :</b>	<b>Transaminase glutamate oxaloacétate</b>
<b>TGP :</b>	<b>Glutamate pyruvate transaminases</b>
<b>TNM:</b>	<b>T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions) ; M(metastasis-métastases).</b>
<b>UICC :</b>	<b>International Union Against Cancer</b>
<b>UV :</b>	<b>Ultra-Violet</b>
<b>AST :</b>	<b>L'aspartate aminotransferase</b>
<b>MDH :</b>	<b>malate déshydrogénase</b>
<b>ALT :</b>	<b>Alanine aminotransférase</b>
<b>DO :</b>	<b>densité optique</b>
<b>ONS :</b>	<b>Office National Des Statistiques</b>

## **LISTE DES FIGURES**

### **Liste des figures**

<b>N°</b>	<b>Figures</b>	<b>p</b>
<b>01</b>	Incidence cumulée de cancer du sein	<b>08</b>
<b>02</b>	Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire	<b>10</b>
<b>03</b>	cancer de sein canalaire in-situ et lobulaire in-situ	<b>12</b>
<b>04</b>	cancer de sein infiltrant	<b>13</b>
<b>05</b>	Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants	<b>20</b>
<b>06</b>	Le stress oxydant	<b>21</b>
<b>07</b>	Source endogènes des espèces réactives	<b>22</b>
<b>08</b>	Sites de production intracellulaire des radicaux libres	<b>26</b>
<b>09</b>	Génération extracellulaire des radicaux libres	<b>27</b>
<b>10</b>	Récapitulatif de protocole expérimental	<b>35</b>
<b>11</b>	Représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades	<b>46</b>
<b>12</b>	Représente la différence de taux d'HB et le nombre de GB,GRchez les malades et les saines	<b>47</b>
<b>13</b>	Taux de Hb, GB et GR selon les stades de classification T	<b>48</b>
<b>14</b>	Nombre de plaquettes sanguines selon les stades de classification T	<b>49</b>
<b>15</b>	Variation des paramètres biochimiques (CREA, TGO, TGP)chez les malades et les saines	<b>50</b>
<b>16</b>	Concentration des paramètres Créa, TGO, TGP selon les stades de classification T	<b>51</b>
<b>17</b>	Concentration de l'urée dans le sang selon les stades de classification T	<b>51</b>
<b>18</b>	Représente la répartition les malades et les saines	<b>52</b>
<b>19</b>	Répartition des stades de classification T des patientes selon les classes d'âge	<b>53</b>
<b>20</b>	Pourcentage de poids IMC entre les malades et les saines	<b>54</b>
<b>21</b>	Répartition des femmes selon le nombre des grossesses malades et les saines	<b>55</b>
<b>22</b>	La répartition des femmes malades et saines selon le nombre d'allaitement	<b>55</b>
<b>23</b>	Répartition des patientesselon le stade T de TNM	<b>57</b>
<b>24</b>	Répartition des patientes selon le stade N de TNM	<b>57</b>
<b>25</b>	Répartition des patientes selon le stade M de TNM	<b>58</b>

## ***LISTE DES TABLEAUX***

---

### **Liste des tableaux**

<b>N°</b>	<b>TABLEAUX</b>	<b>page</b>
<b>01</b>	Classification TNM de l'UICC, 2002	<b>14</b>
<b>02</b>	principaux sous-types moléculaires du cancer du sein	<b>17</b>
<b>03</b>	Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques	<b>23</b>
<b>04</b>	la classification de IMCselon l'organisation de la santé OMS	<b>38</b>
<b>05</b>	La concentration d'urée chez malades et saines	<b>50</b>
<b>06</b>	Statut marital et hormonal des sujets malades	<b>56</b>
<b>07</b>	Paramètres de stress oxydant MDA, GPx chez les saines et malades	<b>56</b>
<b>08</b>	Résultats d'enquête représente les caractéristique de population étudiée	<b>59</b>
<b>09</b>	Paramètres alimentaires chez les malades cancéreuses	<b>60</b>
<b>10</b>	Pourcentage d'occupation et niveau d'éducation chez les malades	<b>61</b>

## **TABLE DES MATIERES**

<b>• REMERCIMENTS</b>	
<b>• DEDICACES</b>	
<b>• RESUME</b>	
<b>• ABREVIATIONS ET CONSTANTES</b>	
<b>• TABLE DES ILLUSTRATIONS</b>	
<b>• SOMMAIRE</b>	
<b>INTRODUCTION</b>	
<b>PREMIERE PARTIE: RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>Chapitre I : cancer</b>	
I. CANCER	02
I.1 Les chiffres du cancer (Monde et Afrique)	02
I .1.1 Dans le monde	02
I .1.2 En Afrique	02
I.1.3 En algerie	03
I .2 Définition de cancer	03
I.3 Le cancer, une maladie multigénique	03
I.4 Les altérations génétiques ou mutations	04
I.4.1 L'origine des altérations génétiques	04
I.4.1.1 L'origine exogène	04
I.4.1.2 Les altérations d'origine endogène	04
I.5 Type de gène altérée par les mutations cancérogène	05
I.5.1 Les oncogènes	05
I.5.2 Mécanismes d'activation d'oncogène	05
I.6 Mécanismes d'activation des proto-oncogènes	05
I.7 Les gènes suppresseurs de tumeurs	06
<b>Chapitre II : Cancer de sein</b>	
II. Cancer de sein	08
II .1 Epidémiologie descriptive	08
II .2 Le sein normal	09
II .2.1 Anatomie et organisation de la glande mammaire	09
II.3 Histologie de la glande mammaire	09
II .4 Définition	10
II .5 Processus biologique de la cancérogénèse mammaire	11
a. La génétique du cancer mammaire	12
b. Statue Clinique	12
1. Le cancer in situ	12
2. Le cancer infiltrant	13
II.6 Classification des tumeurs	14
II .6.1 Classification TNM	14
II .6.2 Classification par stade	15
II .6.3 Classification par grade	15
II .6.4 Classification moléculaire	16
II .6.4.1 Le sous type basal	16
II .6.4.2 Le sous- type ERBB 2	16
II .6.4.3 Le sous-type luminal	16
II .6.4.4. Le sous type Normal	17
II .7 Facteurs de risqué	17

## **TABLE DES MATIERES**

II.7.1 Histoire familiale et mutations génétiques	17
II .7.2 Facteurshormonaux et reproductifs	18
II .7.3 Ménopause tardive	18
II .7.4 Les contraceptives oraux	18
II .8 Les symptoms	18
<b>Chapitre III: Le stress oxydant</b>	
III. Le stress oxydant	20
III.1 Definition	20
III.2 Les radicaux libres	20
III.2.1 Origine des radicaux libres	21
III.2.1.1 Endogène	21
III.2.1.2 Exogène	22
III. 3 Les espèces réactives de l'oxygène	23
III .4 Types des radicaux libres	24
III.4.1 Radicaux superoxyde (O <sub>2</sub> •-)	24
III.4.2. Radicaux hydroxyle (OH•)	24
III.4.3 Peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )	25
III.5. Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes	25
III .6 Espèces réactives de l'azote	25
III .7 Sources métaboliques de ERO et ERA	26
III.7.1 La production intracellulaire	26
III.7.2 La production extracellulaire	27
III.8 Marqueurs du stress oxydatif	27
III.8.1 Oxydation des protéines	28
III.8.2 Peroxydation lipidique	28
III.9 Dommage de l'ADN	28
III.10 Les systèmes de défenses antioxydants	29
III.10.1 Définition	29
III.10.2 Sources des antioxydants	29
III .10.3 Systèmes antioxydants enzymatiques	30
III .10.3.1 La superoxyde dismutase (SOD)	30
III .10.3.2 La glutathion peroxydase (GPx)	30
III .10.3.3 La catalase (CAT)	30
III .10.3.4Malondialdéhyde MDA	31
III.11 Les systèmes antioxydants non-enzymatique	31
III .11.1 Glutathion (GSH)	31
III .11.2 Vitamine C	31
III .11.3 Coenzyme Q	31
III .11.4 Vitamine E (α- tocophérol)	32
III .11 .5 Les caroténoïdes	32
III .11.6 Les oligoéléments	32
<b>METODOLOGIE</b>	
<b>I: Partie Experimentale :</b>	
I.1 L'objectif de l'étude :	34
I2. Protocole :	34
I.3 Sélection:	34
I.4 Déroulement de l'étude	36

## TABLE DES MATIERES

I.5 Lieux de l'étude	36
I.6 Pré-enquête	36
I.7 Questionnaire de base	36
I.7.1 Identification de la personne enquêtée:	37
I.7.2 Informations sociodémographiques:	37
I.7.3 Statut matrimonial:	37
I.7.4 Profession	37
I.7.5 Niveau d'instruction	37
I.7.6 Résidence	37
I.7.7 Indice de masse corporelle (IMC)	38
I.7.8 Nombre de grossesses	38
I.7.9 Nombre d'allaitements	38
I.7.10 Histoire de fertilité, et prise d'hormones :	38
I.8 Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons:	38
I.9 Réalisation du dosage des paramètres biologiques :	39
I.10 Dosage des paramètres hématologiques	39
I.10.1 FNS	39
I.11 dosage des paramètres biochimique	39
I.11.1 Urée et créa sanguine	39
I.11.2 TGO	39
I.11.3 TGP	40
I.12 dosage des paramètres de stress oxydant MDA et GPX	41
I.12.1 Dosage des Malondialdéhyde (MDA) :	42
I.12.2 Méthode de dosage de l'activité du glutathion peroxydase (GPx)	42
<b>Résultats</b>	
I.1 Variation des paramètres hématologique chez les malades et les saine	45
I.1.1 Taux de HB et nombre de GR, GB	45
I.1.2 Plaquettes sanguines :	45
I.2 Les paramètres biochimiques	45
I.2.1 TGO, TGP, CREA	45
I.2.2 La concentration d'urée	48
I.3 Les données anthropométriques et gynéco-obstétriques	48
I.3.1 Age	48
I.3.2 Poids IMC:	49
I.3.3 Nombre de grossesses	49
I.3.4 Le nombre d'allaitement	51
I.7 Répartition selon la classification TNM	51
I.7.1 La classification N	51
I.7.2 La classification M	51
I.8 Les paramètres de stress oxydant	51
I.8 Variation des paramètres sanguins chez les malades selon les stades de classification T	53
I.9 Répartition de l'échantillon par tranche d'âge selon les stades :	55
<b>DISCUSSION</b>	
I.1 Âge :	59
I.2 Indice la masse corporelle :	59

## **TABLE DES MATIERES**

---

I.3 Ménopause	60
I.4 FNS	60
I.5 Le bilan hépatique :	60
I.6 Le bilan rénal:	60
I.7 Dispositifs clinicopathologiques :	61
I.8 la classification TNM :	61
I.9 L'état nutritionnel :	61
I.10 Le niveau d'éducation:	62
I.11 Le statut matrimonial :	62
<b>Conclusion</b>	
<b>Reference bibliographique</b>	
<b>Annexe</b>	



# 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; Iarc, 2012**). 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 (**BACCAR, 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 (**Globocan, 2008; Iarc, 2012**).

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 (**Steindorf Et Al, 2012 ; Ulrich Et Al., 2012**). 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 (**Lagerros Et Al., 2004**).

En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (**Medart, 2005; Taylor & Francis- Group, 2009; Aldini Et Al., 2010; Sotgia Et Al. 2011**). Des résultats intéressants révèlent que les espèces oxygénées réactives (ERO) sont impliquées dans la phase d'initiation, de

## **INTRODUCTION**

---

promotion et de progression de la carcinogénèse où se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (**Taylor & Francis-Group, 2009; Aldini Et AL., 2010**). L'importance des dommages oxydatifs induits par les ERO peut être aggravée par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydante (**Salido & Rosado, 2009; Aldini Et AL., 2010**).

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* »(**Toullec Et AL., 2010**).

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**



### Chapitre I : Cancer

#### I.1 Les chiffres du cancer (Monde et Afrique) :

##### I.1.1 Dans le monde :

Le cancer est devenu un enjeu majeur de santé publique à l'échelle planétaire tant dans les pays développés que ceux en voie de développement et une des principales causes de mortalité. Pour l'année 2012, 8,2 millions de décès sont imputables au cancer soit 13% des décès enregistrés dans le monde. Plus de 32,6 millions de personnes vivent avec le cancer dont 14,1 millions de nouveaux cas chaque année.

En 2012, 57% (8 millions) des nouveaux cas, de cancer, 65% (5.3 millions) des décès par cancer et 48% (15.6 millions) des personnes vivant avec le cancer depuis plus de 5 ans ont été recensés dans les pays en développement

Les chiffres de la mortalité par cancer pourraient s'accroître de 50% pour atteindre 15 millions d'ici à 2030 selon l'OMS. A cette date, près de 70 % des nouveaux cas de cancer se produiront dans les pays en développement. (Laurie, 2009)

##### I.1.2 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.

Les types de cancer les plus fréquents sont chez les Africaines : le cancer du sein, le cancer du col de l'utérus et le cancer primitif du foie.

Chez les hommes les 3 cancers les plus communs sont le cancer de la prostate, le cancer primitif du foie et le sarcome de kaposi.

La plupart des cancers de l'enfant enregistrés dans le monde (160.000 cas / an) touchent des enfants du tiers monde avec une sur mortalité difficilement acceptable. Actuellement, 16 à 20% des cancers de l'enfant sont guéris en Afrique subsaharienne tandis que ce pourcentage avoisine les 75% dans les pays économiquement avancés. 26% des cas cancers en Afrique sont consécutifs à des infections chroniques.

### I.1.3 En Algérie :

L'Algérie a connu à partir des années 90, une transition démographique profonde et rapide qui a entraîné une modification structurelle du profil épidémiologique de sa population. Celle-ci a connu une baisse de la mortalité générale qui a été divisée par 4 en l'espace de 50 ans (16,45 pour mille à la fin des années 60 à 4,41 pour mille habitants en 2008) et une baisse importante de la mortalité infanto-juvénile corrélée à une augmentation progressive de l'espérance de vie estimée à 25 années au cours des 50 dernières années, ce qui a eu pour conséquence un vieillissement progressif de la population avec une part de plus en plus importante des personnes âgées de plus de 60 ans dans la pyramide des âges.

### I. 2 Définition de cancer:

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale au sein d'un tissu normale de l'organisme. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des métastases qui constituent la cause du décès dans la grande majorité des cas.(Laurie, 2009)

Le cancer est un terme général désignant une maladie pour les quelles certaines cellules d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par une indépendance vis à vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire; une insensibilité aux signaux et mécanisme antiprolifératifs; une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini); la disparition du phénomène d'apoptose ;une capacité anormale à susciter l'angiogenèse; et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de métastase .Les nouvelles cellules résultantes, dites cancéreuses ou tumorales peuvent former une tumeur maligne (un néoplasme) ou se propager à travers le corps (Douglas et Robert, 2000 ; 2011).

### I.3 Le cancer, une maladie multi-génique :

Le cancer, contrairement aux maladies mono géniques (maladie génétique qui est due à la Présence d'une ou plusieurs mutations au sein d'un seul gène) comme la mucoviscidose, les myopathies ou certaines hémophilies, est une maladie multi-génique qui a pour origine le dysfonctionnement de 10 à 20 gènes. Le dysfonctionnement des gènes est dû à des altérations épigénétiques (qui, sans toucher directement l'intégrité des gènes, changent leur fonctionnement en modifiant leur expression) ou génétiques (ou mutations, modification transmissible de la séquence nucléotidique d'un chromosome). (El hage ,2012)

Ces altérations génétiques ou mutations se produisent de manières successives et sur une très longue plage chronologique (5 à 20 ans). Il existe un grand nombre de différents cancers que l'on classe selon le tissu et type cellulaire dont ils proviennent. Pour chaque type de cancer, on a

pu mettre en évidence d'une part une certaine spécificité des gènes altérés et d'autre part une chronologie dans le développement des évènements.

Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des cancers ne sont donc pas eux-mêmes héréditaires, seul un terrain plus ou moins favorable pouvant l'être. (El hage ,2012)

Les cancers familiaux représentent 10% des cancers humains et ils sont associés à une altération germinale ou constitutionnelle d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de l'organisme, gamètes incluses.

La transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse est due à des altérations génétiques touchant 3 grandes catégories de gènes : les proto-oncogènes, les gènes Suppresseurs de tumeurs et les gènes impliqués dans les systèmes de réparation de l'ADN.(El hage ,2012)

### **I .4 Les altérations génétiques ou mutations**

#### **I.4 .1 L'origine des altérations génétiques :**

L'origine des altérations génétique qui modifient les oncogènes, gènes supresseurs de tumeurs et gènes des multiples systèmes de réparation est multiple. On les classe Généralement en deux grandes catégories, exogène et endogène.(El hage ,2012)

##### **I.4 .1.1 L'origine exogène :**

Correspond à toutes les expositions à des carcinogènes présents dans notre environnement

le tabac, l'amiante, les radiations  $\gamma$ , l'alcool, les ultraviolets du soleil et de nombreuses autres substances auxquelles un individu est exposé volontairement ou involontairement. Elles peuvent agir directement au niveau de l'ADN en provoquant des altérations favorisant l'apparition de cellules cancéreuses.(El hage ,2012)

##### **I.4-1-2 Les altérations d'origine endogène :**

Sont provoquées en partie par des molécules issues de notre métabolisme comme les espèces réactives à l'oxygène. Chaque jour notre ADN subit des millions d'agressions de la part de ces molécules mais dans la très grande majorité des cas, celles-ci sont réparées de manière très efficace. Néanmoins, il suffit d'une défaillance dans la réparation d'un gène important pour enclencher ou favoriser un processus de transformation cellulaire. Des travaux suggèrent que les systèmes de réparation de l'ADN ont une efficacité qui diminue avec l'âge.



Les mutations peuvent également apparaître suite à des erreurs causées par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN et même lors de la recombinaison génétique (brassage entre les matériels génétiques parentaux). (Makridakis and Reichardt, 2012).

### I.5 Type de gène altéré par les mutations cancérogènes:

#### I.5.1 Les oncogènes:

Les proto-oncogènes (ou oncogènes) sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (les accélérations). Ils deviennent hyper-actifs et leur modification est dominante car il suffit qu'une des deux copies du gène soit modifiée. (Brandan, 2014)

#### I.5.2 Mécanismes d'activation d'oncogène:

Lorsque les proto-oncogènes subissent des changements structurels et / ou fonctionnels, ils deviennent oncogènes, contribuant ainsi à la mélanisation de la lignée cellulaire. D'un proto-oncogène à un oncogène par agents cancérogènes

- Agents physiques: dommages aux rayons UV, ionisants et aux rayons X
- Agents chimiques: les cancérogènes chimiques peuvent agir de deux façons. Ils peuvent, par eux-mêmes, interagir avec l'ADN (cancérogènes directs) ou, besoin d'une modification antérieurement catalysé par des enzymes de l'organisme propre (pro-carcinogènes)
- Agents biologiques: certains virus sont capables de produire une transformation maligne.. (Brandan, 2014)

### I.6 Mécanismes d'activation des proto-oncogènes:

Les mécanismes les plus communs d'activation des proto-oncogènes aux oncogènes sont :

1- Les mutations ponctuelles : De nombreux cas sont connus dans lesquelles mutations ponctuelles déterminent la synthèse des protéines produits oncogènes qui perdent leur capacité à être régulés et ils restent actifs ou inactifs sans répondre aux contrôles, ce qui modifie les processus normaux de la prolifération et la mort des cellules.

2- Mutagenèse par insertion : habituellement causée par des agents viraux comme vu précédemment.

3- Translocations chromosomiques: Il se produit lorsqu'une partie d'un chromosome est liée à un autre. Celui-ci. La translocation peut affecter la structure d'un proto-oncogène et déterminer son activation.

4-L'amplification génique :Un grand nombre de tumeurs se produisent avec l'amplification (c'est-à-dire la répétition de séquences) d'oncogènes présents dans un nombre beaucoup plus élevé de copie normal, ce qui augmente votre taux d'expression.( **Brandan ,2014**)

### **I.7 Les gènes suppresseurs de tumeurs:**

Sont des régulateurs négatifs de la croissance et prolifération cellulaire. Leur altération contribue au processus tumorigène. Ces gènes sont capables d'induire l'apoptose, la sénescence ou un arrêt du cycle cellulaire. Le mode de transmission de ces gènes est récessif, c'est à dire que l'inactivation de ces gènes nécessite l'altération des deux allèles. Deux étapes sont donc nécessaires. La première pouvant être somatique (sporadique) ou germinale (transmission héréditaire d'un allèle muté ou micro-délaité dans toutes les cellules). Si la première étape est d'origine germinale, on peut parler d'un gène de prédisposition à un cancer.

Dans les deux cas, l'atteinte du second allèle est somatique et peut aboutir à la formation d'une tumeur dans les cellules déjà porteuses de la première altération. L'apparition de deux mutations somatiques dans une même cellule au niveau d'un même gène est un événement rarissime. Il existe des dizaines de gènes suppresseurs de tumeur, les plus connus étant p53 et Rb. Ces gènes peuvent être activés par une prolifération cellulaire excessive, une surexpression d'oncogènes ou des cassures d'ADN. (**El hage , 2012**)

# **Chapitre II :**

# **Cancer du sein**



**CHAPITRE II : CANCER DU SEIN**

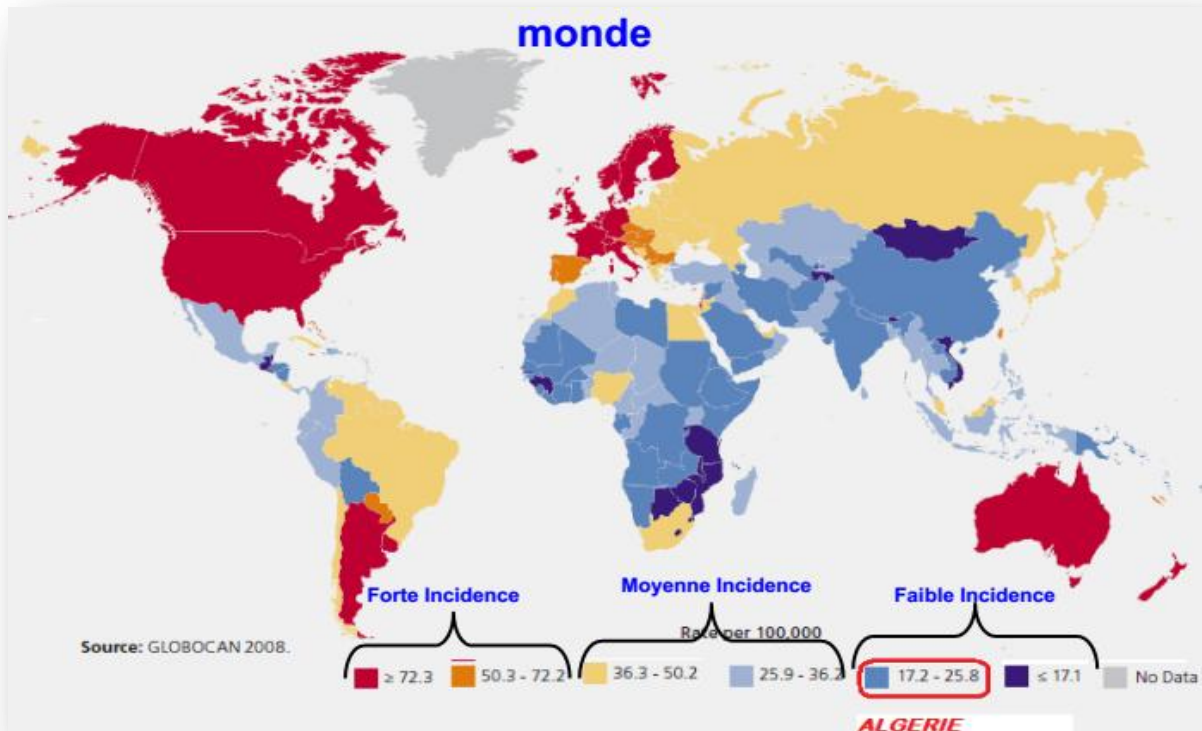
**II.1Epidémiologie descriptive :**

Le terme "cancer ou tumeur maligne du sein" représente un groupe très hétérogène de proliférations cellulaires dites néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique (morphologie et architecture tissulaire microscopique) que de leur potentialité évolutive.

Avec 1,38 millions cas diagnostiqués en 2008 dont 690 000 dans les pays industrialisés, le cancer du sein (CS) est le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde, tant en termes de mortalité que d'incidence (devant les cancers colorectaux, utérus et du poumon), (Ferlay , 2010).

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).

Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100000) sont enregistrés en Asie et en Afrique; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord (Nkondjock et Ghadirian , 2005).



**Figure1:Incidence cumulée de cancer du sein (Globacan, 2008)**

En Algérie, la première cause de décès chez la femme et le principal motif de consultation en oncologie, le cancer du sein est en nette progression passant de 9,6 cas pour 100000 habitants en 2003 à 19,44 cas pour 100000 habitants en 2005. (Ahmed ,2006). À l'Ouest de l'Algérie, les cas de cancer du sein augmentent d'année en années et on les statistiques du service de cancérologie du CHU d'Oran. En 2007, on a recensé 228 cas de cancer du sein et 310 cas entre janvier et septembre 2008, soit une moyenne mensuelle de 35 cas .Ce qui place cette maladie à la tête des cancers recensés au niveau de ce service.

### **II.2. Le sein normal:**

#### **II.2.1. Anatomie et organisation de la glande mammaire:**

Le sein est une glande exocrine située sur la paroi antérieure du thorax .De forme conique ou hémisphérique, son extrémité se termine par un relief de forme cylindrique ou conique appelé mamelon.

Celui-ci est entouré d'un disque cutané pigmenté de diamètre variable: l'aréole. 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.

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.

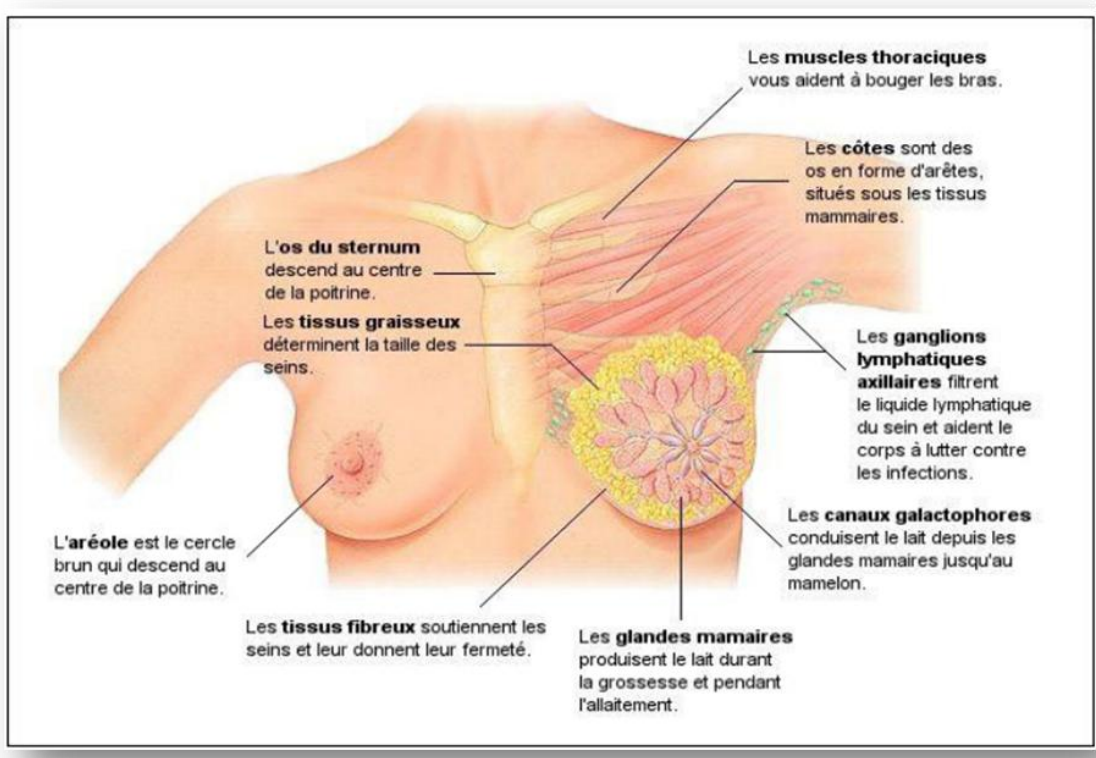
Les acini sont groupés autour de canaux alvéolaires qui se réunissent pour former un canal lobulaire qui draine un lobule. Plusieurs canaux lobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore. Chaque canal galactophore converge vers le mamelon (**Bastian, 2001**).

### **II.3. Histologie de la glande mammaire:**

Le système canalaire constitue la composante fonctionnelle de la glande mammaire. Le tissu fibro-adipeux entourant les canaux représente cependant la majeure partie du sein.

Exception faite du court segment des canaux collecteurs qui s'abouche à la peau au niveau du mamelon et qui est bordé par un revêtement de type malpighien, le système canalaire dans son ensemble est bordé par deux couches cellulaires: une couche interne de cellules épithéliales (E) entourée par une couche externe discontinue de cellules myoépithéliales (ME). Ces deux

couches cellulaires sont délimitées par une membrane basale, elle-même cernée en périphérie par quelques fibroblastes. Dans les canaux terminaux, les cellules épithéliales sont cubiques et les cellules myoépithéliales bien visibles à cytoplasme clair. Dans les canaux extra lobulaires, les cellules épithéliales sont cylindriques et les cellules myoépithéliales aplaties à grand axe longitudinal. Le tissu conjonctif intra lobulaire (ou palléal) est un tissu "spécialisé" sans tissu adipeux, sensible aux variations hormonales, plus lâche et plus cellulaire que le tissu conjonctif inter-lobulaire. Les canaux extra lobulaires sont entourés par un manchon de fibres élastiques qui est in existant autour des a cini-lobulaires. (Barouagui, 2005).



**Figure 2:** Anatomie et organisation histologique de la glande mammaire (Boukli, 2014)

### II.4 Définition:

Le terme "carcinome" ou «épithélioma» est parfois utilisé, comme synonyme de "cancer". en réalité carcinome est un terme spécifique de morphologie microscopique (histologique) qui désigne les plus fréquents des cancers du sein d'origine épithéliale c'est-à-dire dérivant des unités sécrétoires (lobules) ou des canaux lactifères.

Le cancer du sein est une prolifération maligne des cellules épithéliales au niveau canalaire ou lobulaire. Le cancer du sein humain est une maladie clonale : une seule cellule transformée le résultat final d'une série de mutations somatiques, acquises ou germinales (héritées) peut exprimer le plein potentiel maligne, dans une série d'événements qui se produisent

d'une façon séquentielle et aléatoire. Ainsi, le cancer du sein peut exister pendant une longue période comme maladie localisée non invasive (in situ) ou bien invasive mais pas métastatique ou invasive et métastatique. (**Marina et Jean ,2005**)

Le cancer du sein est une maligne se développant à partir des cellules constituant la glande mammaire .Les cellules maligne se multiplient de manière anarchique et forment la tumeur (**cornu, 2008**).

### **II.5. Processus biologique de la cancérogénèse mammaire:**

Le CS est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes. Une tumeur cancéreuse se traduit par une prolifération cellulaire incontrôlée, une dé différenciation histologique, une augmentation de l'angiogenèse (vascularisation) et une perte du contrôle apoptotique. (**Preston et Martin, 1990**).

La cancérogénèse correspond à une succession d'étapes qui peuvent se chevaucher dans le temps pour aboutir à l'apparition clinique de la maladie et à son évolution éventuelle sous forme de métastases. Au cours de la première étape, dite phase d'initiation, une lésion stable du génome se transmet de façon irréversible lors de la division cellulaire et peut persister dans l'organisme pendant de nombreuses années à l'état latent(stade hyperplasique). Ensuite, lors de la deuxième phase, dite de promotion, d'autres altérations aboutissent à la prolifération d'une lésion précancéreuse (stade dysplasique). Lors de la troisième phase, dite de progression, une tumeur maligne s'installe, puis des cellules métastatiques se propagent à d'autres tissus lors de la quatrième phase, dite d'invasion. Les mécanismes moléculaires sous-jacents au développement du CS sont encore incomplètement connus (**Russo, 2000**).

On suppose que l'initiation de ce cancer est le résultat d'une prolifération cellulaire incontrôlée et/ou d'un processus d'apoptose aberrant qui seraient la conséquence d'une accumulation d'altérations génétiques entraînant l'activation de proto-oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (**Preston et Martin, 1990**).

Ces altérations génétiques peuvent être germinales (et transmissibles), ou acquises; dans ce dernier cas, elles pourraient être causées par des expositions à des carcinogènes environnementaux, qu'ils soient physiques, chimiques, ou biologiques. Parallèlement à



l'accumulation de ces altérations génétiques, l'épithélium mammaire normal progresserait vers des lésions prolifératives bénignes et atypiques, puis vers le carcinome *in situ*, pour aboutir enfin à une tumeur invasive (**Burstein, 2004**).

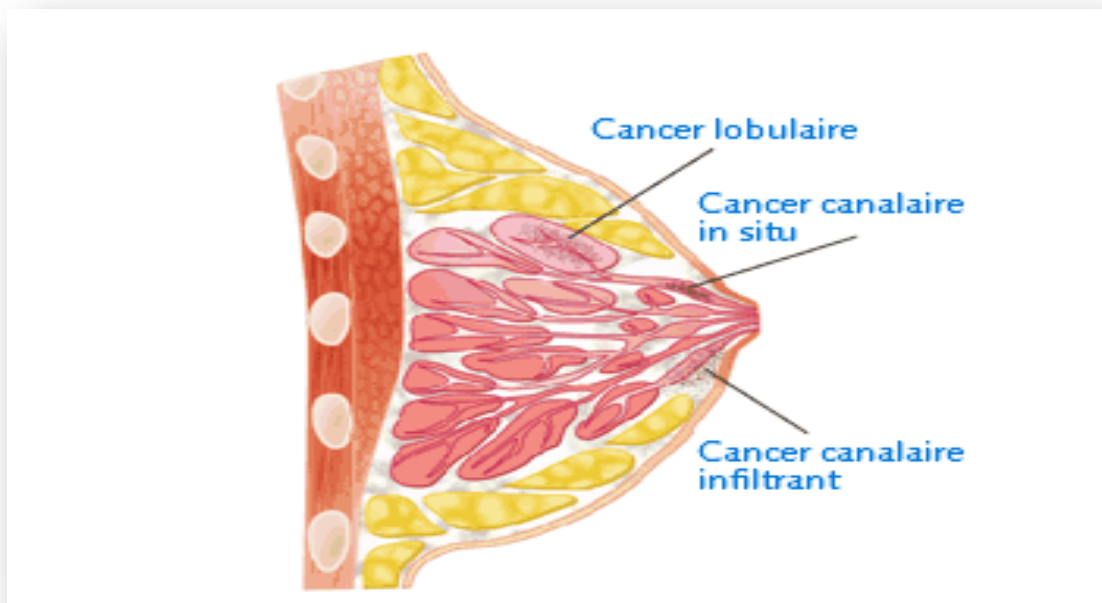
### a. La génétique du cancer mammaire:

La genèse du cancer mammaire est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes « Breast Cancer 1 » (BRCA1) et « Breast Cancer 2 » (BRCA2), impliqués dans la prédisposition génétique des cancers du sein et de l'ovaire, et le gène «Ataxia-telangiectasia-mutated» (ATM), dont la forme mutée cause l'instabilité génomique (**Bartschet , 2007**).Un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppressifs des tumeurs semblent impliqués dans la progression du CS. Le gène p53 qui est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée, est muté dans 20% à 40% des CS (**Bartschet ,2007; Silbernagl et Despopoulo , 2008**).

### b. Statut Clinique:

#### 1. Le cancer in situ:

La prolifération épithéliale maligne est dans la lumière soit du Canal galactophorique : carcinome intra-canaire (85% à 90% des carcinomes in situ ; soit des Acini situés les lobules : carcinome intra-lobulaire (10% à 15%). Mais la membrane basale est toujours respectée, Il n'ya pas d'infiltration. (**Yohann et Pierre , 2011**)



**Figure 3** : cancer de sein canalaire in-situ et lobulaire in-situ([ecancer.fr](http://ecancer.fr).2015)



### 2. Le cancer infiltrant:

Est un cancer envahissant le tissu mammaire en franchissant la membrane basale .Il existe plusieurs types histologique :

-adénocarcinome canalaire infiltrant (75%) :c'est le plus fréquent. Les cellules tumorales s'agencent en travées, en massif et en formation glandulaire

-adénocarcinome lobulaire infiltrant (5-10%) : les cellules carcinomateuses sont agencées en file indienne, avec un aspect en cible autour des canaux galactophoriques. Les noyaux sont réguliers. Les nombre de mitoses est faible. En immunohistochimie, il existe une perte d'expression de l'E-cadhérine.

-adénocarcinome tubuleux : les cellules carcinomateuses s'agencent uniquement en formations glandulaires. Les noyaux sont réguliers et le nombre de mitoses est faible. C'est un cancer de bon pronostic

-carcinome mucineux ou colloïde muqueux

-carcinome adénoïde kystique

-carcinome apocrine

-carcinome médullaire : le stroma est riche en lymphocytes. Il n'existe pas de glandes ou de lésions de carcinome intra-canalaire.C'est un cancer de bon pronostic

-la maladie de Paget : présence de cellule carcinomateuse au sein du revêtement malpighie du mamelon. Les cellules sont de grande taille, polygonales, aunoyau irrégulier et d'architecture lentigineuse.la maladie de Paget du sein témoigne d'un cancer infiltrant ou d'un carcinome intra-canalaire du sein. Il s'agit d'une propagation de cellules carcinomateuses au mamelon. (Yohann et pierre ,2011)

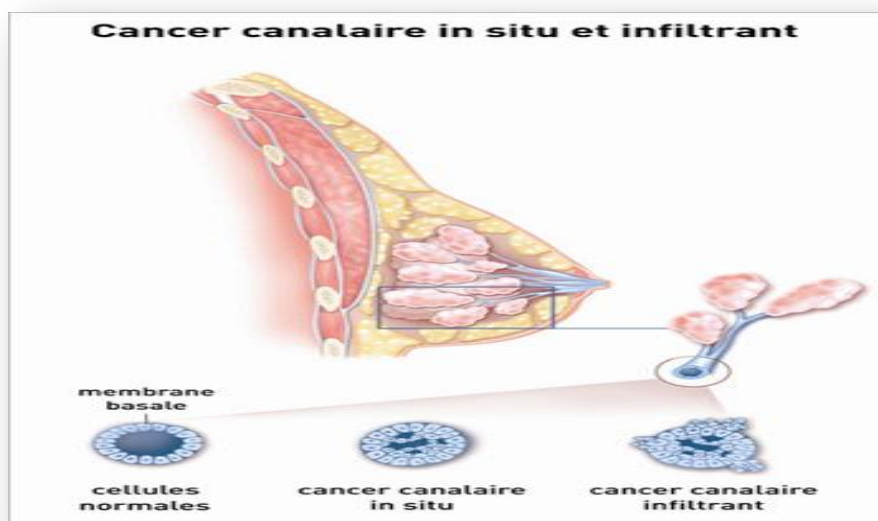


Figure 4:cancer de sein infiltrant (ecancer.fr.2015)

### II .6 Classification des tumeurs:

#### II.6.1 Classification TNM:

Parmi les principales règles qui concernent la classification des tumeurs malignes, la classification TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (métastasi-métastases), (Percy ,2000).

D'une façon générale, à ces 3 lettres, des chiffres sont associés. Leur valeur augmente avec la gravité. Ils varient de 0 à 4 pour le T, de 0 a 3 pour le N, et 0 ou 1 pour le M. Les combinaisons (lettres + chiffres) donnent une description abrégée de l'extension de l'état de la tumeur maligne. Le nombre de combinaisons étant très important, un regroupement en stades (de 0 a IV) est effectué. (Elstonet Ellis, 1991).

**Tableau 1:** Classification TNM de l'UICC, 2002 (Singletary, 2002).

Tumeur primitive(T)	
<b>PTx</b>	Détermination de la tumeur primitive impossible
<b>pT0</b>	Pas de signe de tumeur primitive
<b>PTis</b>	Cancer in situ (CCIS)
<b>pT1ab</b>	Taille tumorale $\leq 10$ mm dans sa plus grande dimension
<b>pT1c</b>	Taille tumorale $> 10$ mm et $\leq 20$ mm dans sa plus grande dimension
<b>pT2</b>	Taille tumorale $> 20$ mm et $\leq 50$ mm dans sa plus grande dimension
<b>pT3</b>	Taille tumorale $> 50$ mm dans sa plus grande dimension
<b>PT4</b>	Tumeur de toute taille avec extension directe à la paroi thoracique ou à la peau.
Adénopathies régionales(N)	
<b>Nx</b>	Appréciation impossible de l'atteinte ganglionnaire‡
<b>N0</b>	Absence de signe d'envahissement ganglionnaire regional
<b>N1</b>	Ganglions axillaires homo-latéraux mobiles
<b>N2</b>	Ganglions axillaires homo-latéraux fixes entre eux ou à d'autres structures
<b>N3</b>	Ganglions mammaires internes homolatéraux
Métastases à distance(M)	

<b>Mx</b>	Détermination impossible de l'extension métastatique
<b>M0</b>	Absence de métastases à distance
<b>M1</b>	Présence de métastases à distance (comprenant des métastases ganglionnaires sus-claviculaires)

### II.6.2 Classification par stade:

Le stade de la tumeur est déterminé par sa taille, la présence ou non de ganglions envahis, et de métastases. Il existe 5 stades:

✓ Stade 0: c'est le carcinome canalaire in situ (les cellules sont localisées dans un canal galactophore et n'ont pas migrées à l'extérieur) et le carcinome lobulaire in situ (les cellules sont localisées dans la membrane d'un lobule).

✓ Stade T1: la tumeur mesure 2 centimètres ou moins, le cancer ne s'est pas propagé aux ganglions.

✓ Stade T2: Soit la tumeur mesure entre 2 et 5 centimètres, le cancer c'est propagé aux ganglions lymphatiques voisins, ou les deux.

✓ Stade T3: Le cancer c'est propagé aux ganglions lymphatiques et parfois aux tissus voisins (muscle, peau).

✓ Stade T4: Le cancer a produit des métastases dans d'autres parties du corps. On parle d'extension aux structures adjacentes (El Hage, 2012)

### II.6.3 Classification par grade:

L'examen histologique, effectué lors de la biopsie, permet de classer le cancer par grades. Plus le grade est élevé, plus la tumeur est agressive. Trois paramètres morphologiques sont pris en compte pour définir le grade d'une tumeur: l'architecture tumorale, la forme du noyau et le nombre de cellules en mitose.

Trois grades ont été définis:

➤ Grade 1: Cancer à croissance lente avec des risques faibles de propagation.

➤ Grade 2: C'est l'évolution moyenne.

➤ Grade 3: Il s'agit d'un cancer à évolution rapide avec des risques élevés de propagation (El Hage P, 2012).

### II.6.4 Classification moléculaire:

L'utilisation de techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN a permis de classer les tumeurs de sein selon leur expression génétiques.

Quatre sous-types moléculaires de carcinomes ont été décrits à partir de gènes différemment exprimés entre les types tumoraux et nommée « signature intrinsèque » en les comparant au tissu normal (**Perou , 2000 et Sorlie , 2003**): le type luminal A (25 à 40 % des cas) et B (20 à 25% des cas), le type basal (15 à 18% des cas), le type ERBB2 (– 15% des cas) et le type « normal-like », ce type étant vraisemblablement un artéfact lié à une forte contamination des premiers profils d'expression génique réalisés (**Parker,2009**).

Toute fois, certains sous types apparaissent eux-mêmes hétérogènes et doivent être encore mieux décrits. Pour chaque sous classe, les marqueurs biologiques exprimés ainsi que les types histologiques des tumeurs ont été étudiés(**El Hage ,2012**).

#### ➤ Le sous type basal

Les tumeurs de types basal ou basal-like sont caractérisés par l'expression de gène identique à ceux exprimés par les lignées de cellules myoépithéliales. Ce type est le mieux identifié par les différentes études génomiques. Ces tumeurs n'expriment pas les récepteurs à l'œstradiol et à la progestérone, elles n'exprime pas également le récepteur ERBB2, en revanche, elles expriment au moins un marqueur de cellule basal (CK5/6, EGFR, vimentine, active musculaire lisse, C-kit) (**Livasy 2006, Nielsen ,2004**). Ces tumeurs présentent un taux élevé de mutation de P53, leur grade est de III. Ce sous-type a le pronostic le plus défavorable pour la survie globale et sans rechute. Ces tumeurs sont dites: « triple négatif » (RE -, RP -, ERBB2-).

#### ➤ Le sous- type ERBB 2

Ce groupe inclus toutes les tumeurs exprimant fortement ERBB2. Un progéniteur luminal serait à l'origine de ces tumeurs, ce groupe comprend les tumeurs de type apocrine et des canaux infiltrant de grade II et III. Leur pronostic est défavorable (**ElHage, 2012**).

#### ➤ Le sous-type luminal

Ce groupe comprend les tumeurs exprimant les récepteurs à l'œstradiol (RE+) dont l'expression génétique est proche de celle des cellules épithéliales lumineuses dont le profil immuno-histochimique est caractérisé par l'expression de CR8/18 et CK 19. Ces tumeurs sont de faible grade avec des formes histologiques particuliers: cribriforme, mucineux, lobulaire et carcinomes canaux infiltrants de grade I et II. Il y a deux sous-types lumineux: luminal A avec

le pronostique le plus favorable et luminal B avec un pronostic moins bon (Sorlie ,2003).

### ➤ Le sous type Normal:

Dans ce groupe, l'expression génique est proche de celle du tissu mammaire normal. Le phénotype des tumeurs de ce sous-type n'est pas décrit. Leur pronostic est intermédiaire. Il reste environ 10 à 15% de tumeurs sont classées n'appartenant pas aux groupes précédemment décrits. Certains sous types sont eux-mêmes hétérogènes tels que les sous types Luminal A (hétérogénéité des tumeurs au niveau de l'expression de ER), basal(hétérogénéité des tumeurs au niveau de l'expression de P53 et BRCA1) et ERBB2 (hétérogénéité des tumeurs au niveau de l'expression de ER) ( El Hage ,2012).

**Tableau 2:** principaux sous-types moléculaires du cancer du sein (El Hage, 2012).

Sous-type	Origine	Phénotype	Type histologique du carcinome	Pronostic
<b>Basal</b>	Cellule Myoépithéliale	PR-CK5/6+ RE-ERBB2 EGFR+	- Médullaire -Canalaire de grade III - Métaplastique	Défavorable
<b>HER2</b>	Non connu	ERBB2+ CK8/18+ CK19+	- Apocrine -Canalaire de grade II et III	Défavorable
<b>Luminal</b>	Cellule luminal	RE+ CK8/18+ CK19+	- Canalaire de grade I	Favorable

## II .7 Facteurs de risque:

### II.7.1 Histoire familiale et mutations génétiques:

Les antécédents familiaux constitueraient un facteur de risque majeur de CS (**Familial Breast Cancer, 2001**). Parmi les facteurs génétiques du CS, on distingue deux catégories:

- Les facteurs dits de prédisposition familiale, qui seraient responsables d'environ 20% des cancers du sein du fait de l'effet cumulé de nombreux facteurs (physiologiques, enzymatiques, moléculaires...)

- Les formes familiales, qui causeraient de 5% à 10% des CS (**Key, 2001**). Avant la ménopause, le risque relatif pour toute parenté de premier degré est d'environ 1,9; risque qui reste inchangé en période post-ménopause (**Nkondjock & Ghadirian, 2005**). Les porteurs de mutations des gènes BRCA1 /2 ont également un risque accru de développer les CS et des ovaires(**Ophira , 2010**). Une personne porteuse d'une telle mutation court jusqu'à sept à huit fois de risque d'être atteinte de CS (**Gauvin & Gingers, 2010**).

### II.7.2 Facteurs hormonaux et reproductifs :

Le CS est un cancer hormono-dépendant (**Key & Pike, 1998**), ce qui explique notamment l'importance de l'imprégnation hormonale de la femme tout au long de sa vie. Ainsi, la durée d'exposition aux hormones endogènes, en particulier les hormones produites par les ovaires, a une influence sur le risque de survenue d'un CS (**Begg, 1987**).

### II.7.3 Ménopause tardive:

On observe une augmentation du risque de CS avec l'augmentation de l'âge à la survenue de la ménopause. Appelée aussi *âge climatérique*, elle consiste en l'arrêt des règles. Lors de la ménopause, la femme ne possède plus suffisamment de follicules car ceux-ci ont été soit utilisés pour le cycle ovarien soit les cellules folliculaires ont dégénéré par le phénomène d'atrésie folliculaire. La ménopause survient en moyenne vers 50 ans. Les femmes ménopausées à 55 ans ont 2 fois plus de risque par rapport aux femmes ménopausées avant 45 ans, La ménopause tardive augmente le risque de CS en raison d'une production prolongée des hormones ovariennes (**Suzuki, 2006**).

### II.7.4 Les contraceptives oraux:

Malgré la divergence dans les données relatives à l'utilisation des contraceptifs oraux, plusieurs études ont révélé un risque accru de CS chez les femmes prenant des contraceptifs oraux (**Gauthier & Dostie, 2010**). La consommation d'hormones exogènes a été reconnue comme cancérogène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En effet, ce risque serait augmenté de près de 20% chez les femmes en cours d'utilisation et perdurerait jusque dix ans après l'arrêt du traitement. En revanche, ni la composition de la pilule (type d'oestrogène ou de progestatif) ni sa durée d'utilisation ne

### II.8 Les symptômes: selon (**Ligue Contre Cancer du Sein, 2010**)

Les symptômes suivants sont constitutifs des Signes d'un cancer du sein:

- Mamosité dure ou solide dans le sein ou le creux axillaire
- Modifications de la peau, notamment rougeurs ou aspect en peau d'orange
- Ecoulement du mamelon
- Rétraction ou aspect bombé (épaississement) de la peau ou du mamelon.

# **Chapitre III:**

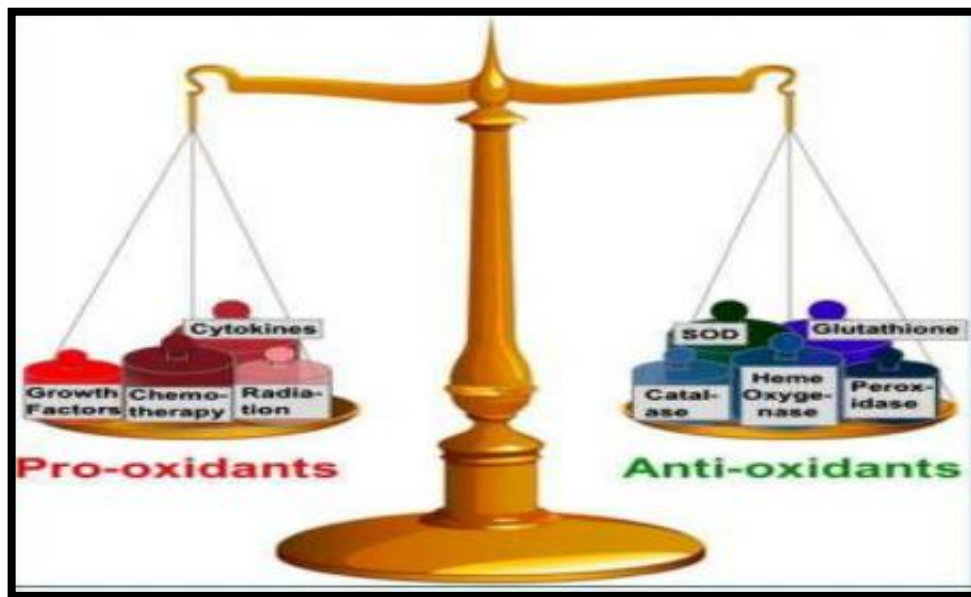
## **Le stress oxydant**



### Chapitre III: Le stress oxydant

#### III.1 Définition:

Dans les systèmes biologiques, le stress oxydant est la conséquence d'un déséquilibre entre la production des radicaux libres et la destruction par des systèmes de défenses anti-oydantes.les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acide nucleiques.les radicaux libres sont une forme particulière d'espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un électron célibataire (ou non apparie)(Wassmann et al. 2004)(Angelos et al.2005 (Wolin et al .2005)



**Figure 5:** Balance entre les pro-oxydants (ERO) et les antioxydants (Josiane, 2010).

#### III.2 Les radicaux libres:

Les radicaux libres sont une forme particulière d'espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un électron célibataire (ou non apparié) (Angelos ,2005) sur son orbitale externe (couche de valence). Cet électron célibataire offre une très grande réactivité chimique. Ces radicaux libres sont produits dans tous les tissus et cellules de l'organisme et peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acide nucléiques (Angelos et al., 2005).

L'oxygène (O<sub>2</sub>) est une molécule indispensable à la vie (Pincemail, 2002). Il est essentiel pour le métabolisme aérobie en tant qu'accepteur final des électrons de la chaîne respiratoire. Les processus de réduction de l'oxygène en eau n'est toutefois pas parfaits car 2 à 3% de l'oxygène sont transformés en ERO particulièrement réactives (Figure 06), (Koppenol, 2001).



Les ERO appelées aussi radicaux libres ou molécules pro-oxydantes, sont produites quotidiennement dans l'organisme. Ces dernières sont cependant contrôlées par les antioxydants(Christophe, 2011 ; Papazian, 2008).

En effet, un radical libre est une molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non paires dans ses orbitales. Il retrouvera sa stabilité en participant à des réactions chimiques (Tremellen, 2008).

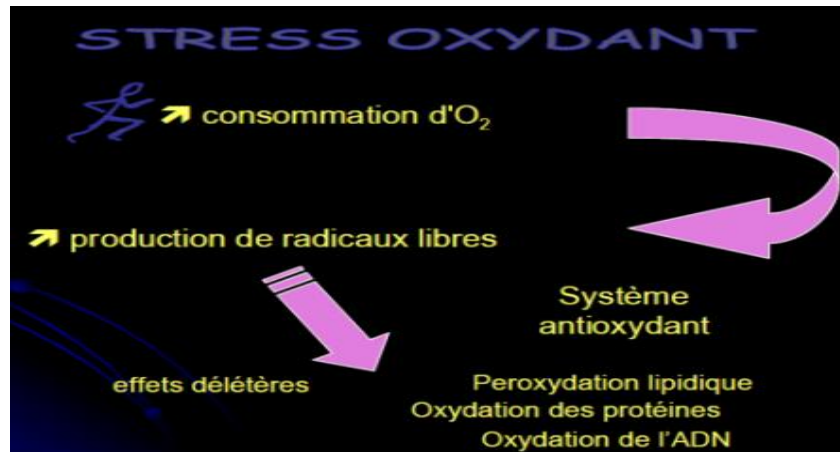


Figure 6: Le stress oxydant (Margaritis, 2005)

### III.2.1 Origine des radicaux libres

Deux origines des radicaux libres: endogène et exogène.

#### III.2.1.1 Endogène

Les précurseurs des ROS, l'anion superoxyde O<sub>2</sub><sup>•-</sup> peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction de l'oxygène O<sub>2</sub> par un électron et en présence d'un cofacteur. Cet anion est très instable et peut traverser la membrane plasmique (Mao and Paznausky, 1992).

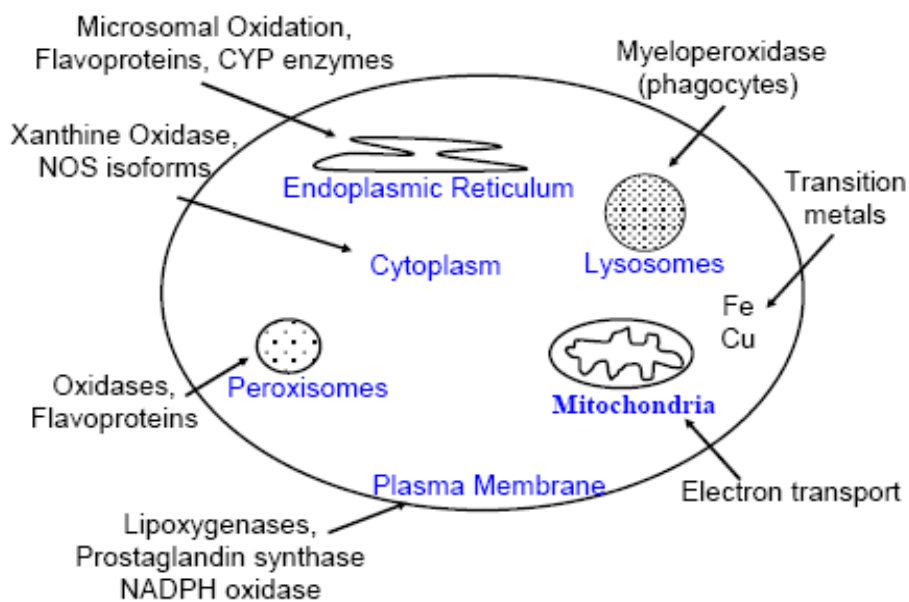
Les différents enzymes permettent cette réactions sont :

- ✓ Les NADPH oxydases sont des enzymes présentes dans la paroi vasculaire et qui génèrent de l'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(Belkheiri, 2010).

Aussi les cyclo-oxygénases ou COX, les lipo-oxygénases, les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450) et celles de la chaînes de transport des électrons dans la mitochondrie (Mao et Paznausky. 1992).

L'inflammation est par ailleurs une source importante de radicaux oxygénés produits directement par les cellules phagocytaires activées qui sont le siège d'un phénomène appelé explosion oxydative consistant en l'activation du complexe de la NADPH oxydase capable d'utiliser l'oxygène pour produire de grandes quantités d'anion superoxyde dans la membrane cellulaire (Mao et Paznausky, 1992).

Une autre espèce radicalaire, le monoxyde d'azote, est elle aussi produite par les systèmes enzymatiques que sont les différentes NO synthéases (ou NOS), à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. De manière générale, toute réaction biochimique faisant intervenir de l'oxygène moléculaire est susceptible d'être à l'origine d'une production des radicaux libres oxygénés (Mao et Paznausky, 1992).



**Figure 7:** Source endogènes des espèces réactives (Ben Aissa et Mebarkia, 2015).

### III.2.1.2. Exogène:

Les facteurs environnementaux contribuent également à la formation d'entités radicalaires ou de ROS, ou dans les phénomènes d'irradiation UV, X, gamma, réactions photochimique. En outre, les champs électriques, des résidus de la fumée de cigarette, l'alcool ou même certains médicaments sont une source importante des radicaux libres par oxydation des composés au niveau du cytochrome P450 (Favier, 2003).

### III.2.2 Site de production des radicaux libres:

Le principal site de production des radicaux libres est la membrane mitochondriale. En effet 95% de l'oxygène utilisé par la cellule est réduit en eau dans la mitochondrie en vue de la

formation d'ATP. Cette réaction fait intervenir en particulier le coenzyme Q. Il peut se produire une fuite d'électrons au niveau de ce coenzyme par la NADH-coenzyme Q réductase, la coenzyme Q-cytochrome-C réductase et le cytochrome-C oxydase (**Jacques et André, 2008**). Elle aura pour conséquence la formation de radicaux libres aux dépens de l'oxygène.

Ainsi 5% de l'oxygène qui transite au niveau de la mitochondrie devient de l'anion superoxyde. Cela représente une quantité non négligeable de composés potentiellement toxiques produits quotidiennement au sein des cellules de l'organisme (**Jacques et André, 2008**).

#### III.3.1 Les espèces réactives de l'oxygène :

L'instabilité des espèces oxygénées réactives (**Tableau 3**) rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques. Leurs constantes de vitesse réactionnelle varient selon leurs natures. La durée de vie des espèces oxygénées réactives est extrêmement très courte de la nano à la milli seconde (**Jacob, 1995**).

En effet, la toxicité des espèces oxygénées réactives n'est pas nécessairement corrélée avec leur réactivité, dans plusieurs cas des espèces peu réactives peuvent être à l'origine d'une grande toxicité en raison de leur demi-vie longue qui leur permet de se diffuser et gagner des locations sensibles où elles peuvent interagir et causer des dommages à longue distance de leurs sites de production (**Kohen and Nyska, 2002**).

**Tableau 3:** Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques (**Bartosz, 2003**)

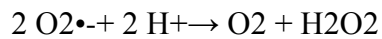
Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet-}$
Radical hydroxyle	$OH^{\bullet}$
Monoxyde d'azote	$NO^{\bullet}$
Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$
Acide hypochlorique	$^1O_2$
Oxygène singulet	$ONOO^-$
Peroxynitrite	$RO$
Radical alcoxy	$ROO^-$

### III.4 Types des radicaux libres

#### III.4.1 Radicaux superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) :

L'anion superoxyde est une ERO primaire, formée par l'acquisition d'un électron par l'oxygène moléculaire. Radical ayant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydant, il est généré à partir de différentes sources dans les conditions physiologiques et physiopathologiques (**Gardès-Albert, 2005**) où la mitochondrie est considérée comme source principale (**Lambert, 2009**).

Il est cependant hautement réactif avec certains métaux de transition comme le cuivre, le fer et le manganèse (**Abreu, 2010**). Le radical superoxyde ne traverse pas rapidement la membrane plasmique et se dismute spontanément au pH physiologique en produisant du peroxyde d'hydrogène:

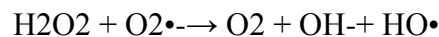


Bien que le radical superoxyde ne soit pas considéré comme particulièrement réactif, son principal danger est due à sa neutralisation productrice de peroxyde d'hydrogène ou d'acide hypochloreux nettement plus puissants.

#### III.4.2. Radicaux hydroxyle (OH<sup>•</sup>):

Le radical hydroxyle est un des oxydants les plus réactifs et le plus dangereux du système biologique réagit avec les lipides, polypeptides, protéines, et ADN, spécifiquement les deux bases azotiques la thymine et la guanine (**Sayre et al., 2008**). Il existe également d'autres radicaux libres hydroxyles représentés par les radiations ionisantes, le rayonnement ultraviolet et les ultrasons (**Delattre, 2003**)

Le radical hydroxyle est formé à partir du peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction de Fenton ou à partir de l'anion superoxyde dans la réaction d'Haber-Weiss :



HO<sup>•</sup> est considéré comme l'ERO la plus réactive (**Lubec, 1996**), inactivant la pyruvate déshydrogénase de la mitochondrie, dépolymérisant le mucus du tractus gastro-intestinal ou induisant directement des atteintes oxydatives de l'ADN.

### III.4.3 Peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) :

Au niveau de la mitochondrie, sous l'action catalytique du superoxyde dismutase(SOD), le radical superoxyde (O<sub>2</sub>•-) est réduit en peroxyde d'hydrogène.



L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> bien que n'étant pas un radical libre joue un rôle important dans le stress oxydant. Le peroxyde d'hydrogène, est un oxydant très puissante moins réactif que certains autres EROs qui provoque des dommages causés par oxydation aux macromolécules (**Stief,2000**).

Le peroxyde d'hydrogène à faible concentration active la signalisation et pourrait être impliqué dans des réponses physiologiques comme le cycle de Krebs, la croissance, la régulation du calcium (**Stief, 2000**).

### III.5 Rôle physiologique des espèces réactives oxydantes :

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires a cause du caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (**Harris, 2002**).

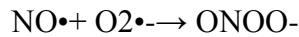
Bien que les radicaux libres aient la capacité d'infliger des dommages irréversibles aux macromolécules, ils ont un rôle essentiel à jouer dans certaines fonctions biologiques telles la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés organiques. Toute fois, en concentrations élevées, ils deviennent hautement cytotoxiques (**Zou ,2008**).

### III.6 Espèces réactives de l'azote:

Par analogie avec les espèces réactives de l'oxygène, les métabolites dérivés de l'azote sont nommés espèces réactives de l'azote; il s'agit du monoxyde d'azote (NO•) et du peroxynitrite (ONOO-) (**Tableau 6**). Le monoxyde d'azote est produit de manière endogène lors du métabolisme de l'arginine par les «nitric oxide synthases» (NOS) dans des condition sphysiologiques et physiopathologiques. L'isoforme inductible NOS de l'enzyme peut être exprimée en réponse aux agents pro-inflammatoires, produisant ainsi de grandes quantités de monoxyde d'azote comparativement aux faibles quantités générées par l'isoforme endothéliale NOS (**Rao, 2004**).

Le monoxyde d'azote lui-même se caractérise par une diffusivité élevée, une réactivité limitée et une demi-vie qui n'excède pas quelques secondes, il n'est donc pas particulièrement délétère pour les structures cellulaires (**Blanc, 2005**). Cependant le NO•peut interagir rapidement

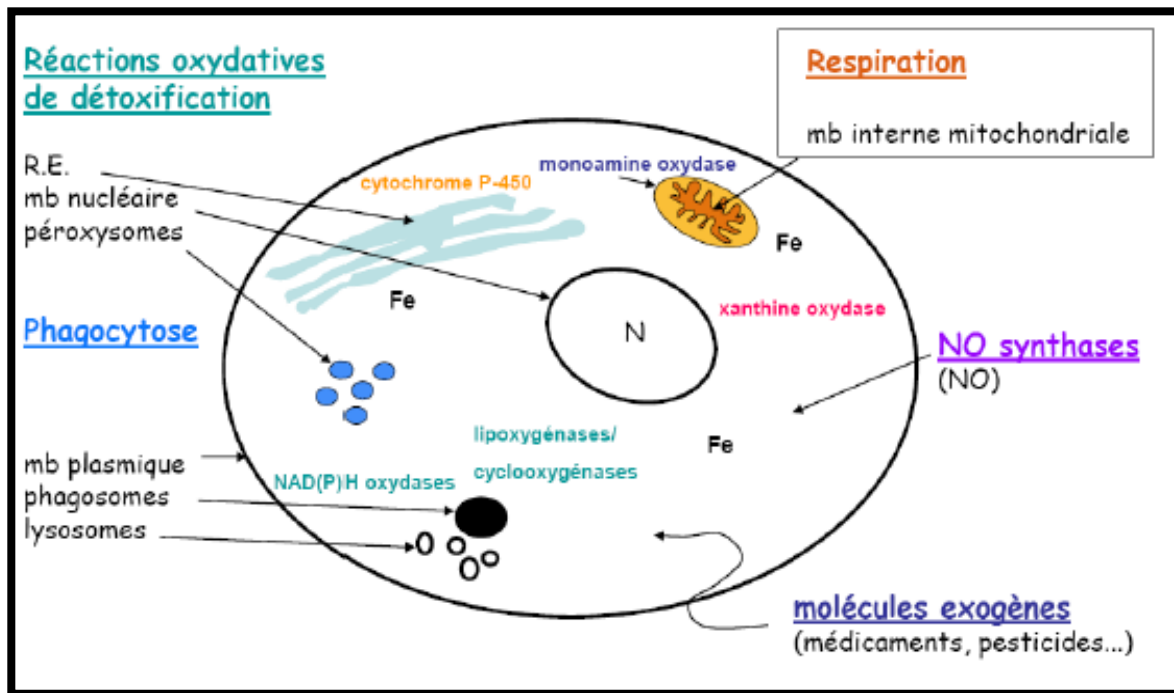
avec l'anion superoxyde et produire du peroxynitrite beaucoup plus réactif et délétère que ses précurseurs (Murphy, 1998).



### III.7 Sources métaboliques d'ERO et ERA

#### III.7.1 La production intracellulaire:

La production des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources (Figure 8) essentiellement d'origine enzymatique. Les oxydases (NADPH oxydase) constituent un "point d'entrée" en produisant l'anion superoxyde ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) dont dérivent d'autres ERO. La NOS produit l'oxyde nitrique ( $\text{NO}\cdot$ ) indépendamment de  $\text{O}_2\cdot^-$  et constitue un autre "point d'entrée" (Serteyn, 2002). La myéloperoxydase (MPO) produit HOCl qui amplifie la production des ERO (Serteyn, 2003). D'autres enzymes sont également sources de radicaux libres tel que, les déshydrogénases, oxygénases, cyclo- et les lipoxygénases, peroxydases et la xanthine oxydase (cette dernière fera l'objet d'un chapitre à part).



**Figure 8:** Sites de production intracellulaire des radicaux libres (Serteyn, 2003).

De même, les radicaux libres sont produits in vivo sous l'action de plusieurs systèmes biochimiques tel que, les cellules neuronales, endothéliales et phagocytaires (macrophages).

Des radicaux libres sont également produits sous l'influence d'autres facteurs endogènes, notamment le stress intellectuel ou thermique (Ansari, 1997; Valko, 2006).

III.7.2 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.

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  $O_2^{\bullet-}$ ,  $OH^{\bullet}$ ,  $HO_2^{\bullet}$  et d' $H_2O_2$  l'intermédiaire d'agents photo sensibilisants (Martinèz-Cayueta, 1995; Chen,2012) .

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO2) présents dans notre mode de vie(tabagisme, radiations ionisantes, champs électriques, polluants industriels), ainsi qu'une alimentation «chimique» (raffinée, riche en graisses saturées et en sucre, consommation

d'alcool...), sont autant d'éléments favorisant la genèse de radicaux libres (Mena, 2009)qu'une alimentation déséquilibrée (carences en vitamines et oligo-éléments) ou encore les situations cliniques (chirurgie, transplantation).

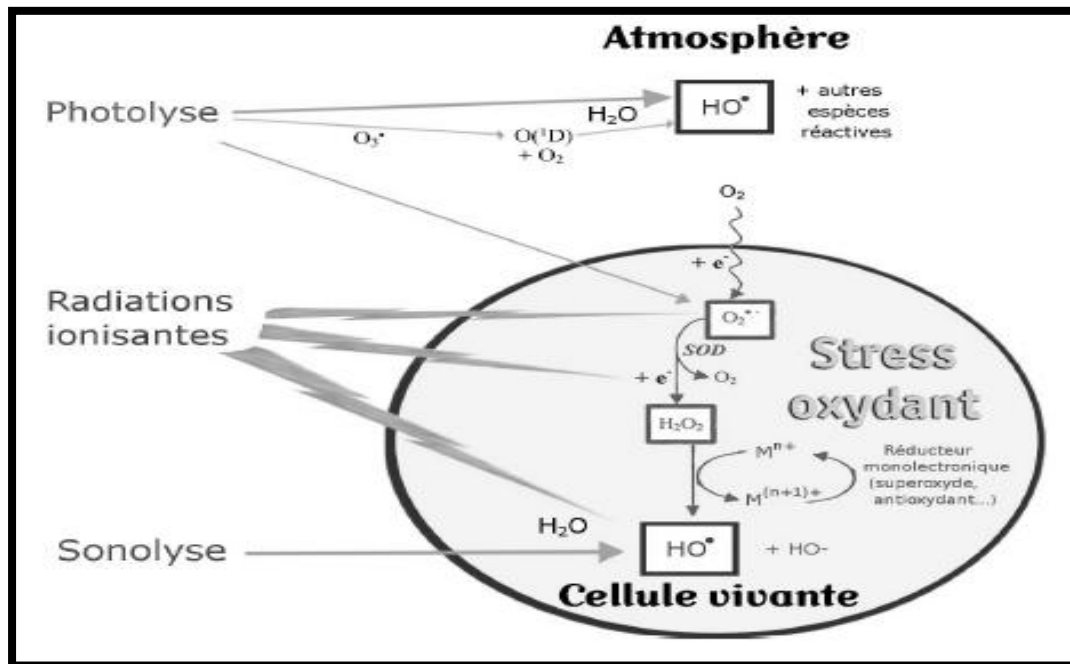


Figure 9:Génération extracellulaire des radicaux libres

III.8 Marqueurs du stress oxydatif:

Le stress oxydatif, dû aux radicaux libres, entraîne des dégâts tissulaires essentiellement par l'oxydation des protéines, de l'ADN ou des lipides (Laight ,2000).



### III.8.1 Oxydation des protéines:

La fonction et l'activité des protéines peuvent être affectées par altération de leur structure complexe, en particulier par oxydation. En effet, les protéines peuvent se fragmenter ou se dénaturer avec altération de leurs structures primaires et secondaires. En général, les protéines oxydées sont inactives et sont rendues vulnérables à l'action des protéases. Lors d'un stress oxydatif important, les cellules sont incapables d'éliminer par protéolyse les protéines oxydées accumulées, ce qui conduit aux dégâts protéiques observés dans le diabète. Les deux principaux marqueurs biologiques de l'oxydation des protéines sont la formation de carbonyles protéinés et de groupes nitrotyrosines.

### III.8.2 Peroxydation lipidique:

Les lipides, principalement les acides gras polyinsaturés, peuvent subir une attaque radicalaire, par le radical hydroxyle ( $\bullet\text{OH}$ ), capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy. Une réaction en chaîne se produit conduisant à la transformation du radical peroxy, au contact d'un autre acide gras, en un nouveau radical diène conjugué (**Esterbauer et al. 1992**).

Les radicaux diènes conjugués, sous l'action de l'oxygène, se transforment en hydroperoxydes qui peuvent, soit être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase, soit continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes, acides et alcanes volatiles.

Les principaux marqueurs de la peroxydation lipidique sont les substances réagissantes aux malonaldéhyde /acide thiobarbiturique, les diènes conjugués, les hydroperoxydes lipidiques et les isoprostanes (**Serafini et al. 2000**).

Cette attaque des lipides peut concerner aussi bien les phospholipides (PL) membranaires que les lipoprotéines circulantes, avec des conséquences différentes. En effet, l'atteinte des PL entraîne une modification de la fluidité membranaire, altère les systèmes de transfert d'ions, ainsi que le fonctionnement de nombreux transporteurs, récepteurs et affecte les voies de transduction des signaux (**Favier, 2003**).

### III.9 Dommages de l'ADN :

Le stress oxydant étant principalement d'origine mitochondriale, ces organites sont les premières cibles des ROS. En effet, le génome mitochondrial présente une susceptibilité au stress oxydant (**Garait, 2006**).

Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant



un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitroguanine, forme amidopyrimidine, 8 oxo adénine, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thyminediol, oxazolone.

Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthéno dérivés (**Favier, 2003**).

L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), résultant des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine. Le rôle des nombreux métaux fixés à l'ADN, qui est un poly anion (Fe, Mg, Zn, Cu, Ni, Cd...), est crucial pour amplifier ou orienter le profil de ces lésions. Cette attaque de l'ADN est quotidienne (**Favier, 2003**).

### **III.10 Les systèmes de défenses antioxydants**

#### **III.10.1. Définition**

Un antioxydant est défini comme une substance qui, ajoutée à faible dose à un produit naturellement oxydable à l'air, est capable de ralentir ou d'inhiber le phénomène d'oxydation.

Cette définition peut être élargie et le terme "antioxydant" en globe ainsi toutes les substances qui protègent les systèmes biologiques contre les effets délétères potentiels des processus ou réactions qui engendrent une oxydation excessive (**Park, 2001**).

#### **III.10.2 Sources des antioxydants**

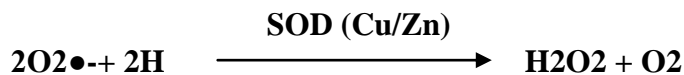
On distingue deux sources d'antioxydants : l'une est apportée par l'alimentation sous forme de fruits et légumes riches en vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque; l'autre est endogène et se compose d'enzymes (superoxyde dismutase, glutathion peroxydase, catalase), de protéines (ferritine, transferrine, céruléoplasmine, albumine) et de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases. A cela s'ajoutent quelques oligoéléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs d'enzymes antioxydants (**Hozawa, 2007**).

### III.10.3 Systèmes antioxydants enzymatiques

Ces enzymes ont une action complémentaire sur la cascade radicalaire au niveau de l'O<sub>2</sub>•<sup>-</sup> et du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> conduisant finalement à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire. (Stevnsner, 2002).

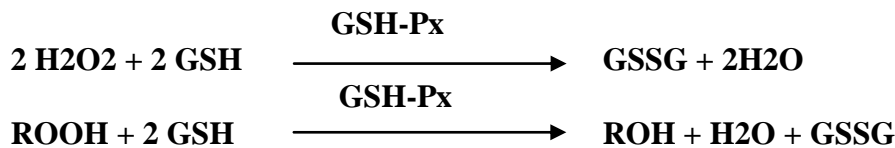
#### III.10.3.1 La superoxyde dismutase (SOD)

Les superoxydes dismutases (SOD) sont les premières enzymes à intervenir dans la cascade des ROS. Ce sont des métalloenzymes qui catalysent la dismutation des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et d'oxygène, selon la réaction suivante (Stevnsner, 2002)



#### III.10.3.2 La glutathion peroxydase (GPx) :

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



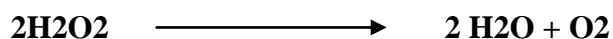
L'efficacité de la GSH-Px est liée à un flux constant de GSH, et elle est couplée à l'oxydation du glucose-6 phosphate en 6-phospho gluconate, source de NADPH<sub>2</sub> qui est utilisé comme cofacteur par la glutathion réductase (GRase) pour régénérer le GSH :



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>.

#### III.10.3.3 La catalase (CAT) :

La catalase est localisée dans les peroxysomes et les hématies ; c'est une enzyme tétramérique et capable d'éliminer H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> selon la réaction suivante:



La CAT possède 4 sous unités comprenant chacune un atome de fer sous forme Fe<sup>3+</sup>. Elle est majoritairement retrouvée dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales (Baudin, 2007).

### **III.10.3.4 Malondialdéhyde MDA:**

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition (oxydation) des acides gras polyinsaturés (PUFA) médiée par les radicaux libres. Les taux élevés de MDA signent donc un stress oxydatif portant notamment sur l'oxydation des lipides (**Chebab et al, 2009**).

Cependant, la MDA reste un indice peu représentatif de la présence d'une peroxydation lipidique puisqu'elle ne représente qu'un pourcent des produits de décomposition des peroxydes lipidiques (**Pincemail, 1999**).

### **III.11 Les systèmes antioxydants non-enzymatique:**

#### **III.11.1 Glutathion (GSH):**

Il s'agit d'un tripeptide qui joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant. Le glutathion (GSH) peut interagir directement avec les espèces oxygénées activées mais il est principalement utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés (**Jones, 2002**).

Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress. Au cours du vieillissement et lors d'un exercice intense, ce rapport tend à diminuer, les autres propriétés anti-oxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et c, à partir de leur forme radicalaire (**Haleng, 2007**).

#### **III.11.2 Vitamine C:**

La plupart des mammifères sont capables de synthétiser la vitamine C dans leur foie ou dans leurs reins. La vitamine C est, avant tout, un excellent piègeur des EOA. Elle inhibe également la peroxydation lipidique en régénérant la vitamine E à partir de la forme radicalaire issue de sa réaction avec des radicaux lipidiques. Ses fonctions sont nombreuses : contribution au bon fonctionnement du système immunitaire, implication dans la synthèse du collagène et des globules rouges ainsi que dans les mécanismes de métabolisation du fer (**Haleng., 2007**).

#### **III.11.3 Coenzyme Q:**

Le coenzyme Q est un composé hydrophobe qui se situe dans les membranes cellulaires. Il appartient à la chaîne de respiration mitochondriale et permet le transport d'électrons des complexes I et II vers le complexe III. Il est également présent dans les lipoprotéines où il a un effet antioxydant : il inhibe la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux peroxydes. Son

effet antioxydant s'exerce aussi au niveau de l'ADN et des protéines étant donné que le coenzyme Q est le seul antioxydant liposoluble endogène (**Esterbauer, 1992**).

Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (**Haleng, 2007**).

### **III.11.4 Vitamine E ( $\alpha$ - tocophérol):**

Sous le terme vitamine E est regroupée la famille des tocophérols (alpha, beta, gamma, delta). Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydant. De tous les tocophérols, ce sont l'alpha et le gamma qui possèdent les propriétés antioxydantes les plus intéressantes (**El-Sohemy, 2002**).

### **III.11.5 Les caroténoïdes:**

Par dégradation, certains caroténoïdes comme le  $\beta$ - carotène sert de précurseurs à la vitamine A dont le rôle est primordial dans la perception visuelle. La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (**Gey, 1993**).

### **III.11.6 Les 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 (**Curien, 2001**).

# Méthodologie



### **I. Partie expérimentale:**

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

- Réaliser une étude épidémiologique sur les malades de cancer de 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 109 femmes divisées en deux groupes:

- Un groupe contrôle: 79 femmes saines.
- Un groupe expérimental de 30 femmes malades de cancer de sein qui suivent un traitement au niveau du centre anti-cancer de l'hôpital Bougeurrra Boulaares de Bekarria, Tébessa.

#### **Sélection:**

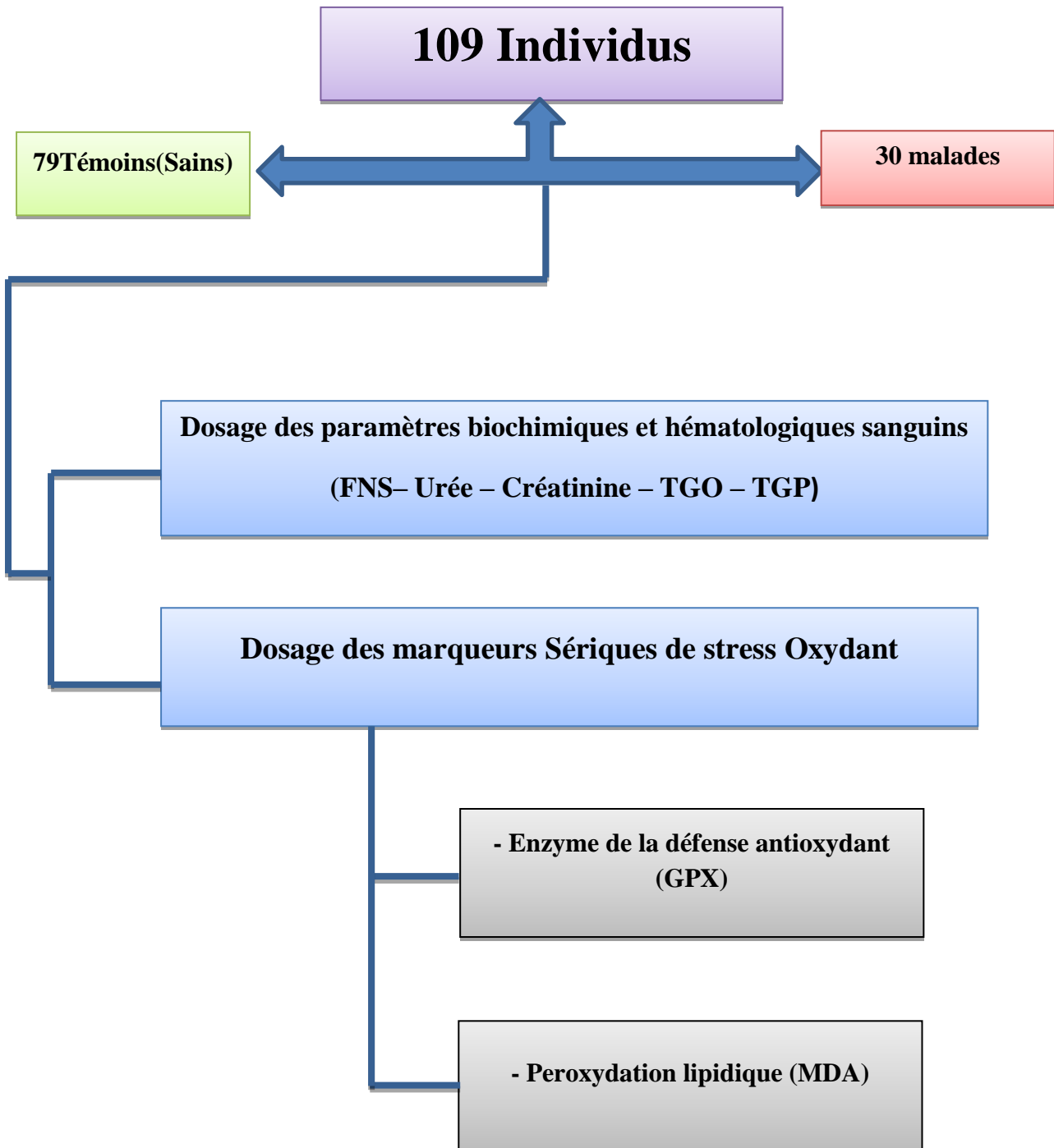
Les critères d'exclusion d'un sujet d'étude sont basées principalement sur l'absence de maladies pouvant interférer avec le bilan FNS et biochimique des sujets.

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, hypertension artérielle...): 10
- Risque de contamination (HBS+, HIV) ...02.

La (Figure10) schématise les différentes étapes du protocole expérimental utilisé.



**Figure10:**Récapitulatif de protocole expérimental

### **I.3 Déroulement de l'étude:**

L'étude s'est déroulée du 27/02/2018 au 27/04/2018. 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) Bouguerra Boulaares Bekarria - 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 (voir annexe) complété par les sujets pendant une entre vue avec un membre de l'équipe de recherché durant 15 à 20 minutes. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Avant chaque entre tien, 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 socio démographiques:**

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.

**8-1 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.

### **I5.6 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.

## 9- Les données anthropométriques et gynéco-obstétriques

### 9-1 Indice de masse corporelle (IMC)

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

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

**Tableau4:** la classification de IMCselon 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

### 9-2 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.

### 9-3 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.

### 9-4 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.

## 10- 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 étiquettes 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. Etil est centrifuge afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

### 11- Réalisation du dosage des paramètres biologiques :

#### 11-1 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))

#### 11-2 Dosage des paramètres biochimique :

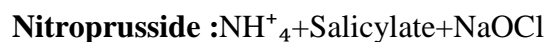
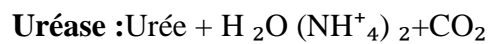
##### 11-2-1 Urée sanguine:

##### 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:



##### Méthode:

Dans un tube sec 10 $\mu$ l d'échantillon sont additionnées à 1 ml de réactif 1 [uréase 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, incubationA 37°C pendant 5 minutes, lecture contre un blanc réactif à 580 nm avec utilisation d'un étalon.

##### Calcul :

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

### 11-2-2 Créatinine:

#### 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 µl d'échantillon (sérum) sont ajoutés à 1 ml 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 492 nm.

Calculs :

$$\text{nm} \cdot \Delta A = A_2 - A_1$$

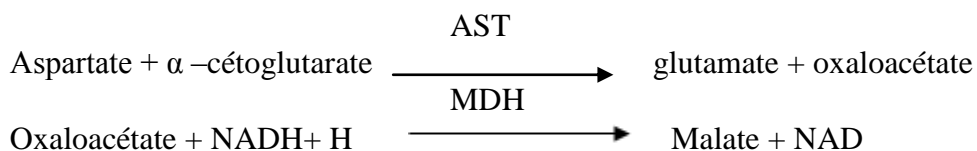
$$[\text{Créatinine}] (\text{mg/l}) = \frac{\Delta A \text{ échantillon}}{\Delta A \text{ Etalon}} \times 2 (\text{concentration de l'étalon})$$

### 11-2-3 TGO:

#### Principe

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

L'aspartate aminotransférase (AST) appelée aussi Transaminase glutamate oxaloacétate. 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 100µl d'échantillon (sérum) sont additionnées à 1ml de réactif de travail

- [R2 (NADH: 0.18mmol/ lactate déshydrogénase:800 U/L, Malate déshydrogénase (MDH): 600 U/L,  $\alpha$  cétooglutarate: 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.

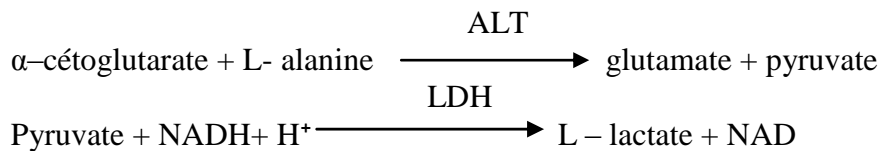
$$\Delta A/\text{min} \times 1750 = \text{U/L de TGO}$$

### 11-2-4 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' $\alpha$ - cétooglutarate formant 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 100µl d'échantillon (sérum) sont additionnées à 1ml de réactif de travail [R2 (NADH : 0.18mmol/lactate déshydrogénase : 1200 U/L,  $\alpha$  cétooglutarate : 15mmol/l) dissout dans le tampon ; R1 (TRIS pH7.8 : 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.

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

### 12- Méthodes des paramètres de stress oxydatif:

#### 12-1 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/V Butyl hydroxytoluène BHT 0.01%P/V ; chlorure d'hydrogène HCL 1 N. 375 mg de TBA 20g de TCA 0.01 de BHT, 25 ml de HCL 1N 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 à 100°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:

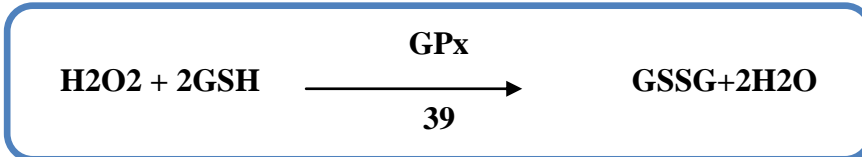
La concentration de TBARS a été déterminée en utilisant le coefficient d'extinction moléculaire du MDA ( $\epsilon = 1.53 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$  ).les résultats ont été exprimés en µmol/l

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

### 12-2 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 spectrophotométrie 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

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

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



# Résultat

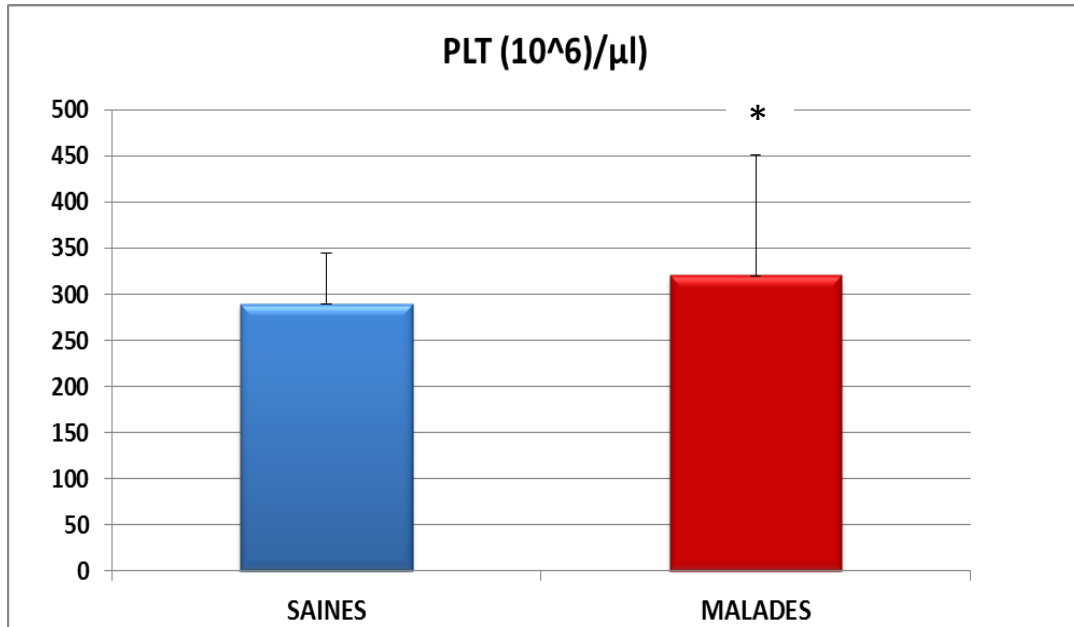


### Résultats :

#### 1- Variation des paramètres hématologieque chez les malades et les saine :

##### 1-1 Taux moyen de plaquettes sanguine:

La figure suivant représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades et les sains



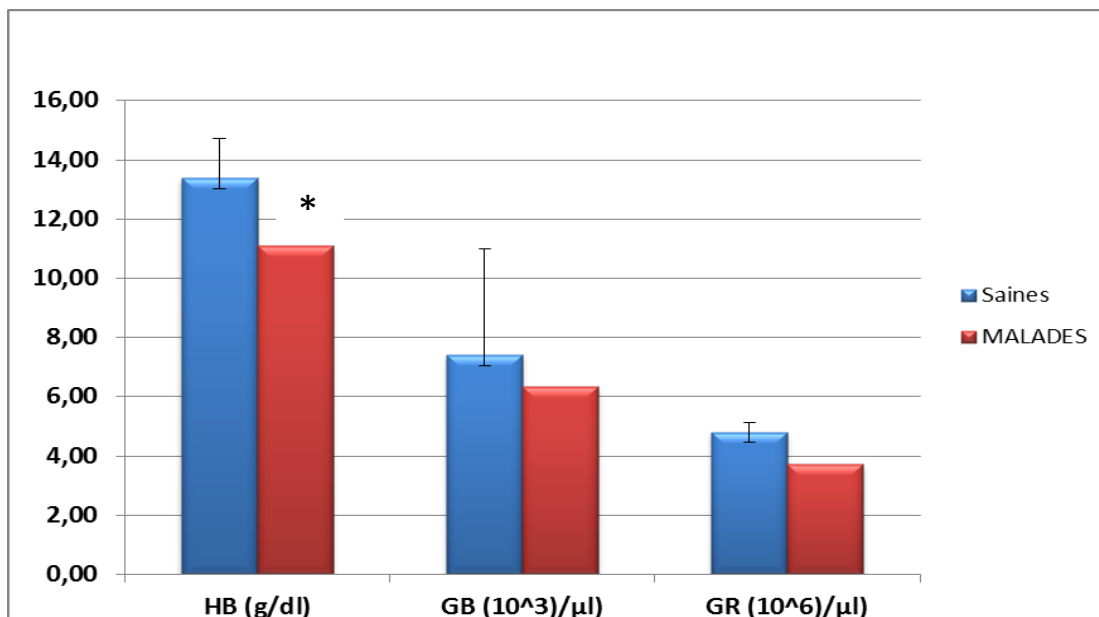
**Figure 11** : Représente le taux de plaquettes sanguines chez les malades (n=30) et les saines (n=79) (p=0 ,05)

Les résultats du graphique 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<sup>6</sup>/μl.

Une différence significatif entre les groupe malades et les saines.

### 1-2- 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 la figure :



**Figure 12 :** Représente la différence de taux d'HB et le nombre de GB, GR chez les malades (n=30) et les saines (n=79) (p=0,05)

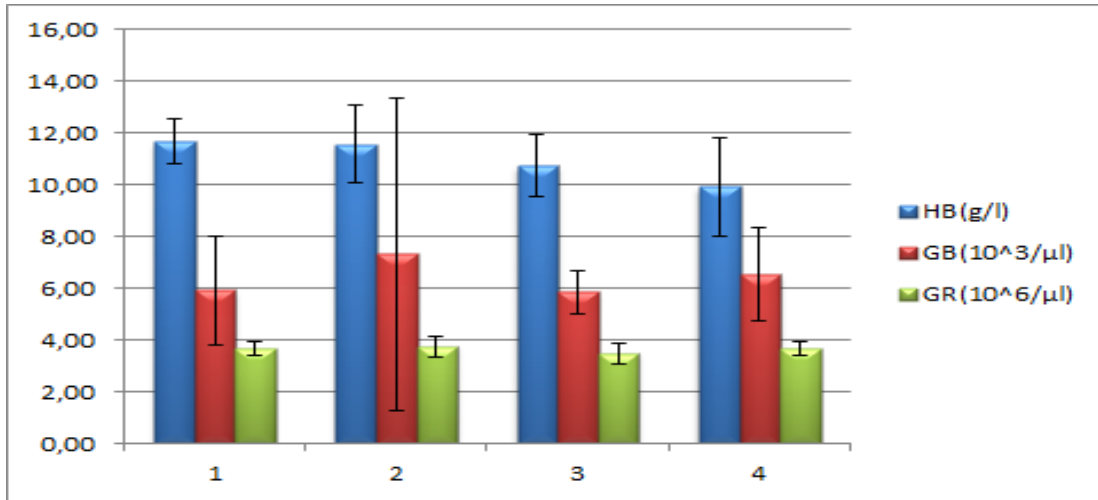
Nos résultats montrent que la concentration des 3 paramètres chez les saines est plus élevée que celle des malades. La valeur moyenne de l'Hb est inférieure aux valeurs de référence (12–16 g/l) chez les cancéreuses par contre les valeurs chez les saines sont dans les normes.

Une différence significative dans HB entre les malades et les saines.

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

#### 2-1-Taux moyen de HB et nombre de GR, GB :

La figure 13 représente le taux de l'hémoglobine, GB, GR des patientes et ce 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.

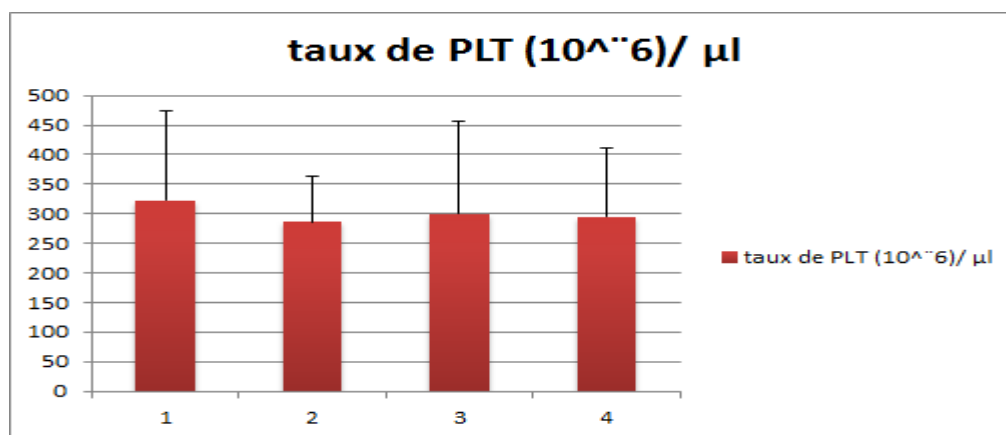


**Figure 13:** Taux de Hb, GB et GR selon les stades de classification T (n=30)

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.

### 2-2-Taux moyen de plaquettes sanguines :

Le nombre de plaquettes sanguines des patientes de cancer de sein selon le stade de classification T est résumé dans la figure 14:



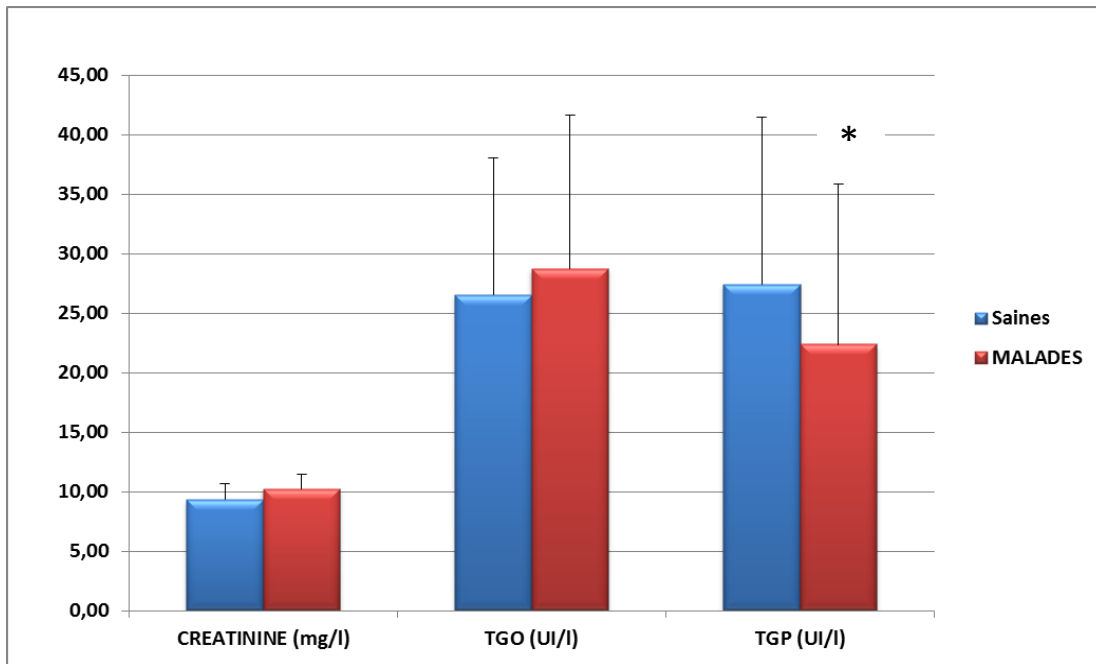
**Figure 14 :**Nombre de plaquettes sanguines selon les stades de classification T(n=30)

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

**3- La variation des paramètres biochimiques chez les malades et les saines :**

**3-1- paramètres biochimiques CREA, TGO, TGP**

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



**Figure 15 :** Variation des paramètres biochimiques (CREA, TGO, TGP)chez les malades (n=30) et les saines(n=79) (p=0,05)

D’après les résultats de ce graphique on remarque 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 une différence significative dans TGP entre les malades et les saines.

**3-2-La concentration d’urée**

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

**Tableau 5:** La concentration d’urée chez malades et saines

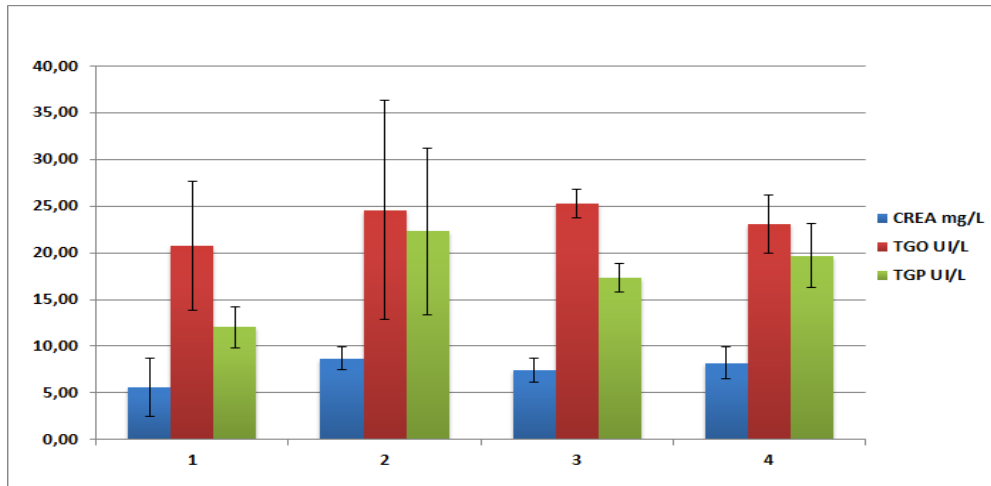
	Saines	MALADES
Urée (g/l)	0,22±0,07	0,28±0,02 *

Le tableau montre que la concentration de l’urée est élevée chez les malades par rapport aux saines. Une différence significative dans l’urée entre les malades et les saines.

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

##### 4-1-Concentration de CREA, TGO, TGPchez les maladies selon les stade de classification T

La concentration des paramètres biochimique Créa, TGO ; TGP chez les patientes atteintes par le cancer du sein selon le stade de classification T est résumée dans la figure 16.

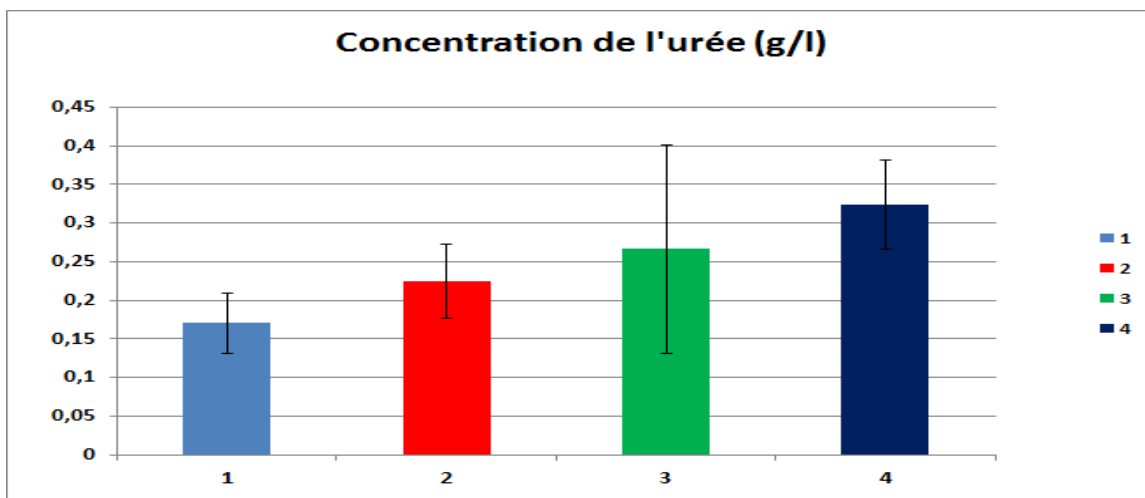


**Figure 16:** Concentration des paramètres Créa, TGO, TGP selon les stades de classification T (n=30)

La figure 16 montre que il n'y a pas une grande différence de concentration de ces paramètres biochimique dans les 4 stades de classification T. on remarque que les valeurs de ces paramètres est diminué dans le stade 1 par rapport aux stade de classification T.

##### 4-2-Concentration de l'urée:

La concentration de l'urée des patientes de cancer de sein selon le stade de classification T est résumée dans la figure 17:



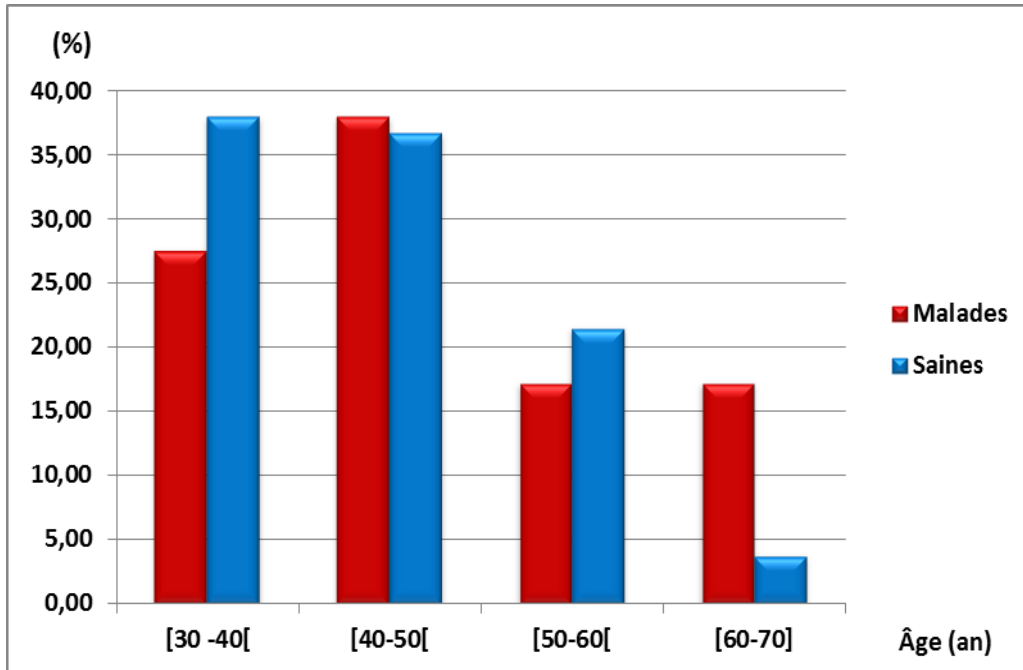
**Figure 17:** Concentration de l'urée dans le sang selon les stades de classification T (n=30)

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

### Comparaison des paramètres socio-démographiques:

#### 1- Age:

La figure suivante représenter la répartition de malade et de saine selon l'âge:



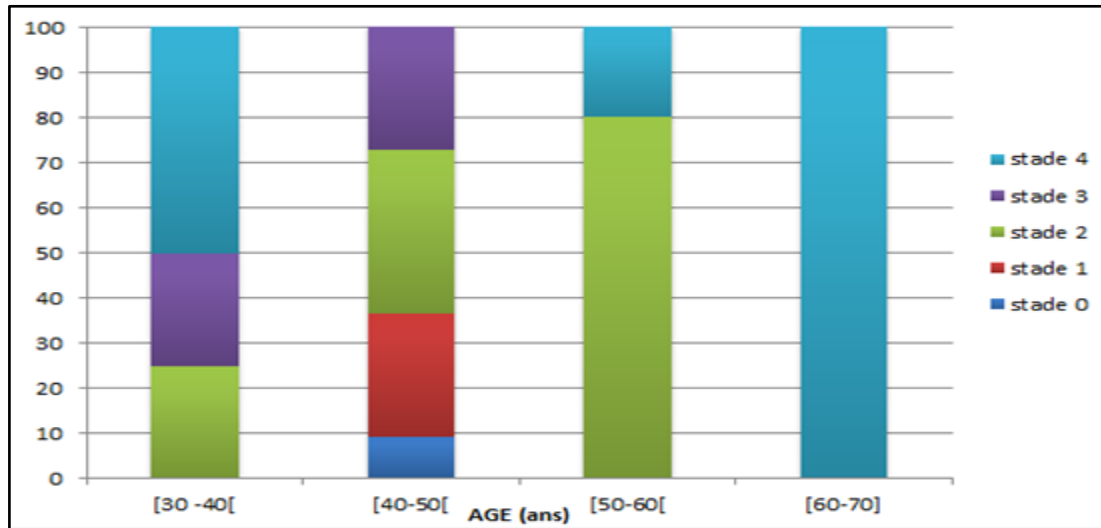
**Figure 18:** Représente la répartition les malades (n=30) et les saines (n=79) selon l'âge.

Cette figure nous montre la distribution d'âge des malades et les saines, on remarque le pourcentage des malade entre [30 -40[ est inférieur à celle des saines, par contre dans l'âge entre [40-50[ ; on remarque que il ya un élévation de pourcentage chez les deux groupe étudiée, Alors que dans le tranche [60 -70] le pourcentage des malades est très élevée par rapport aux saines (15%).



### 2- Répartition de l'échantillon par tranche d'âge selon les stades:

La fréquence des femmes enquêtées a été étudiée en fonction de l'âge qui a été subdivisé en tranches suivantes : [30 à 40[, [40 à 50[, [50 à 60[, [60 à 70] ans.



**Figure 19:** Répartition des stades de classification T des patientes selon les classes d'âge (n=30)

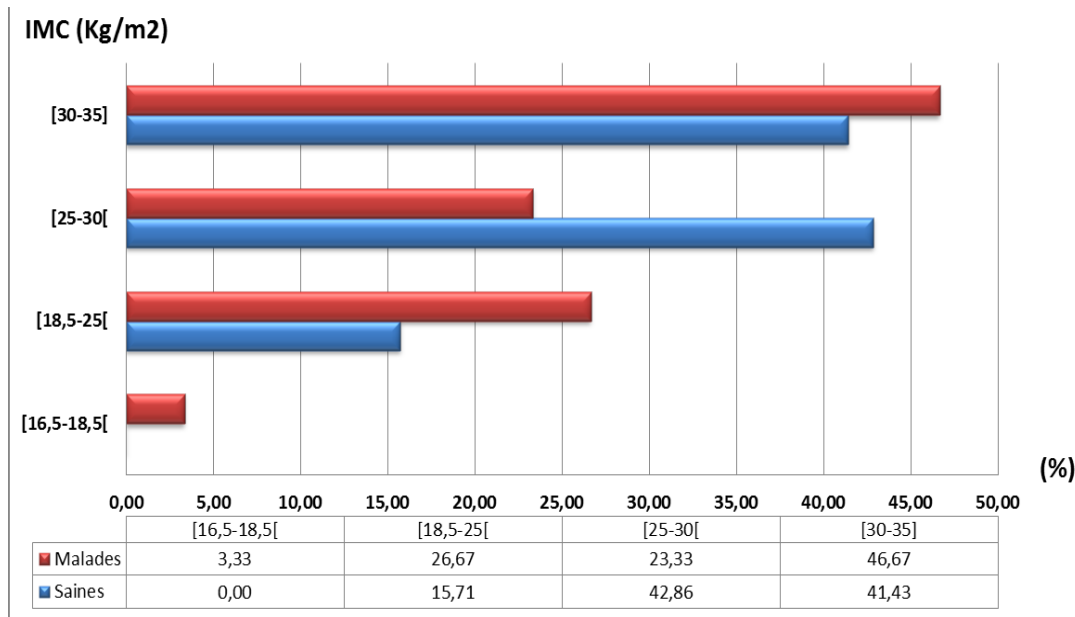
On remarque que la distribution des stades de la classification selon les classes d'âge est très hétérogène, surtout chez les patientes les plus jeunes 30-40 et 40-50 ans et présentant des états cancéreux aux stades de classifications très variés. Tandis que les sujets vieillissant ont tendance à être classés dans des catégories plus avancées selon la classification T.

A titre d'exemple les malades appartenant à classe d'âge de 60 à 70 ans sont tous classés dans la 4<sup>ème</sup> catégorie de classement T. Alors que cette catégorie ne représente que moins de 9.09% chez les malades âgées de 40 à 50.

**Comparaison des caractéristiques anthropométriques et gynéco-obstétriques**

**1- Poids IMC :**

La figure suivante représente pourcentage de poids IMC entre les malade et les saines

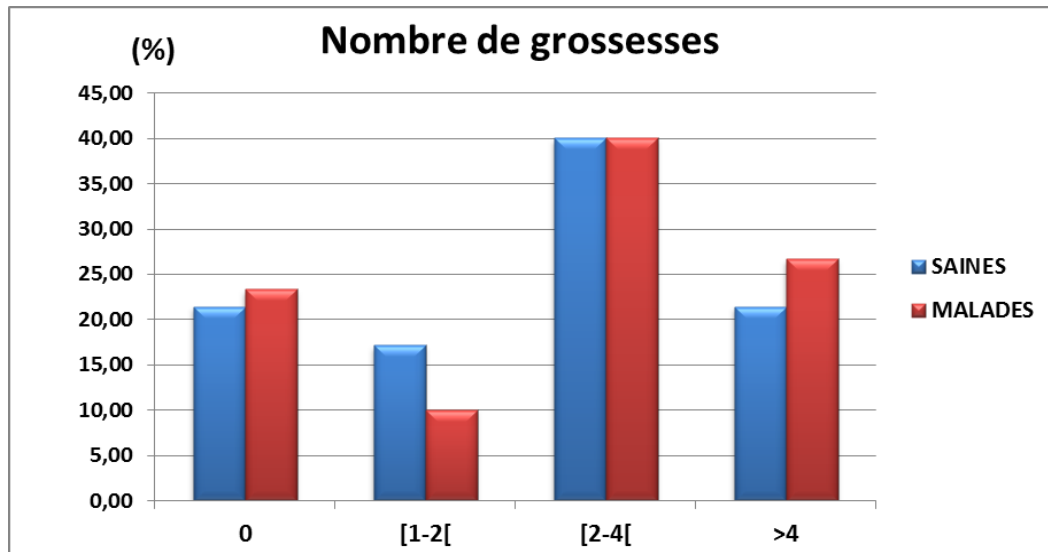


**Figure20:** Pourcentage de poids IMC entre les malades (n=30) et les saines (n=79)

Dans la figure ci-dessus on remarque dans le tranched'IMC [30-35] ,l'obésité des femmes malades et saines dans le pourcentage 40-50% une obésité.dans l'IMCde [16,5-18,5[on remarque l'absence totale des saines par contre les malades sont de pourcentage 3.33%.

### 2-Nombre de grossesses :

La figure suivante représente le pourcentage de le nombre des grossesses chez les malades et les saines:

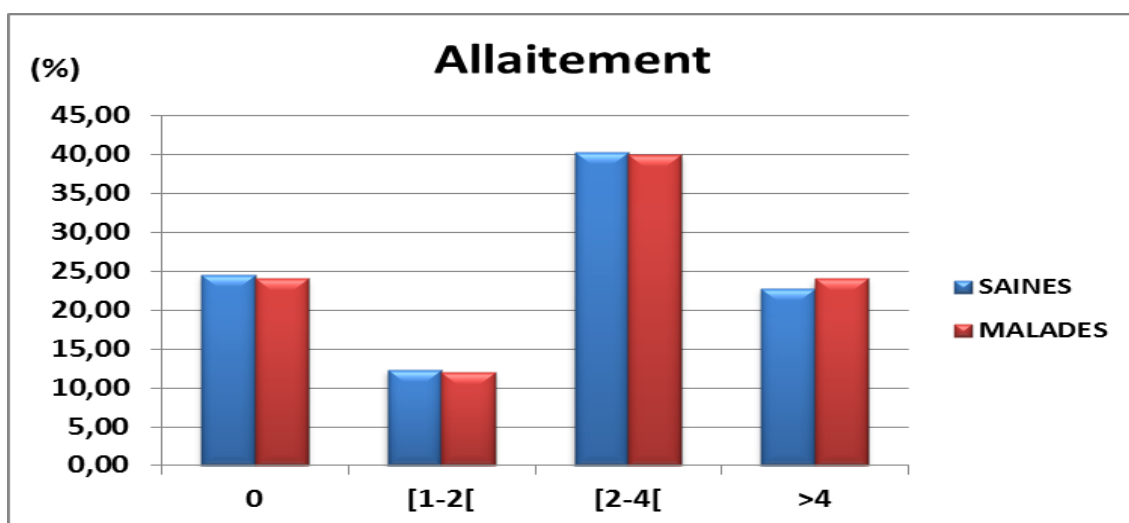


**Figure 21:** Répartition des femmes selon le nombre des grossesses (malades (n=30), saines(n=79))

On remarque que le nombre de grossesses chez les malades et les saines sont de rapport relatifs. Dans le nombre de grossesses de [2-4[ le pourcentage est élevé 40% chez les 2 sujets malade et saines par rapport aux autres nombres de grossesses ne dépasse pas 28%.

### 3-Le nombre d'allaitement :

La figure suivante représente le pourcentage d'allaitement chez les malades et les saines



**Figure 22:** La répartition des femmes malades et saines selon le nombre d'allaitement

## Résultats

La figure montre que le pourcentage d'allaitement ne diffère pas chez les 2 groupes, le pourcentage le plus élevé par rapport à l'autre est de 40%.

### 4-Etat hormonal:

**Tableau 6:** Statut marital et hormonal des sujets malades (n=30) et les saines (n=79)(p=0,05)

	SAINES (n=79)	MALADES (n=30)
Mariée (%)	71,42	86,66
Ménopausée (%)	7,45	6,66
Utilisation de méthodes contraceptives hormonales (%)	65,13	70,00

Le tableau nous donne des résultats que le pourcentage d'état hormonal chez les malades est supérieure à celle des saines.

Il n'y a pas de différence significative entre les femmes saines et les malades ménopausées.

### 5- Les paramètres de stress oxydant :

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

**Tableau 7 :** Paramètres de stress oxydant MDA, GPx chez les saines et malades.

	Saines (n=79)	Malades (n=30)
MDA ( $\mu\text{mol/L}$ )	3,12 $\pm$ 0,21	7,21 $\pm$ 0,15 *
GPx (U/ml)	82,12 $\pm$ 4,43	45,73 $\pm$ 0,11 *

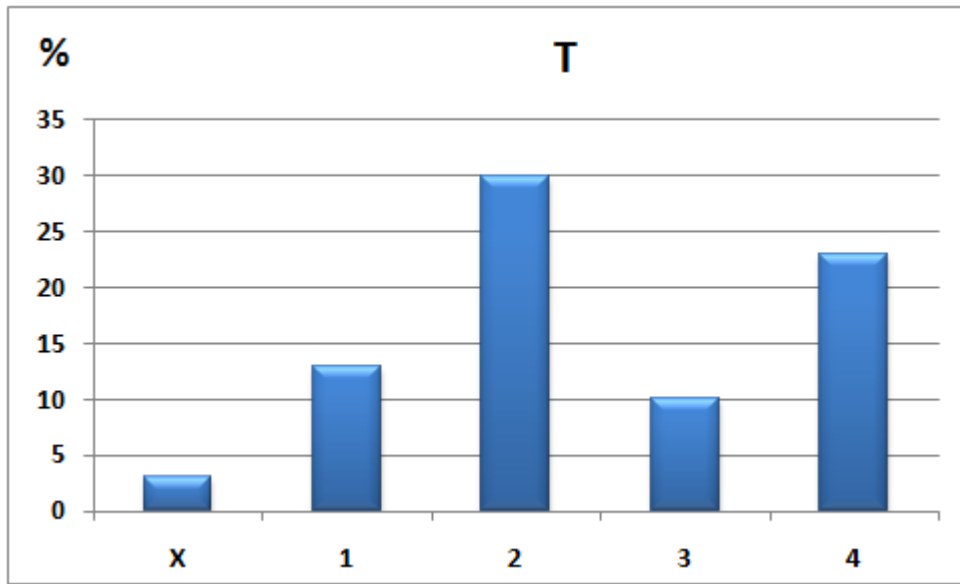
Dans le tableau ci-dessus on remarque une augmentation de la concentration de MDA et par contre une diminution dans le système anti-oxydant (GPx) chez les malades cancéreuses par rapport aux résultats des sujets témoins.

Il y a une différence significative dans les résultats de MDA et GPx entre les malades et les saines.

**6- La répartition des maladies selon la classification TNM:**

**6-1-le stade de classification T :**

La figure suivant représente la repartition des maladies selon la classification T

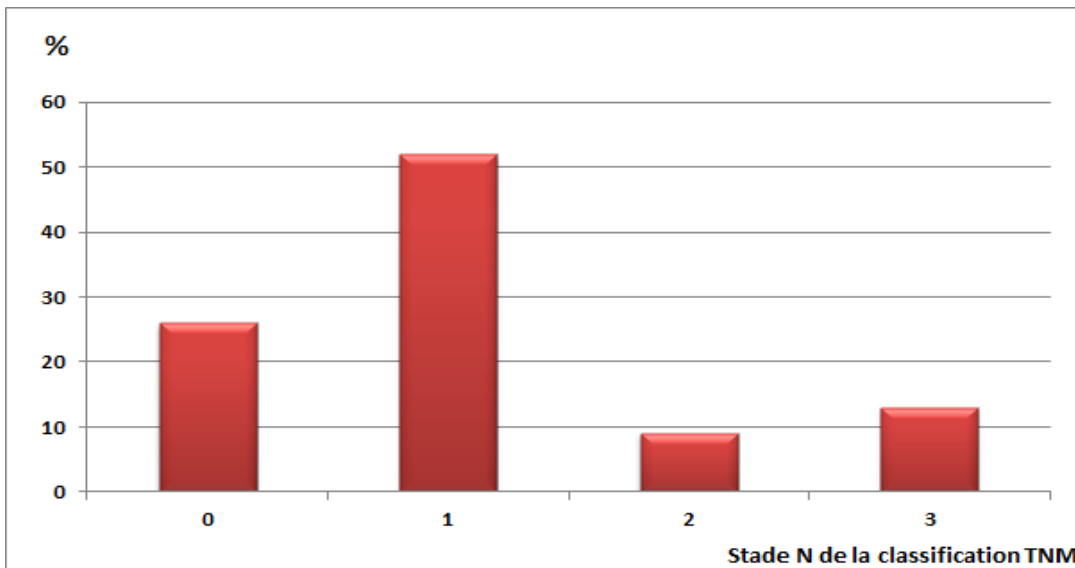


**Figure23 :** Répartition des patientes (n=30) selon le stade T de TNM

La figure s'avère que le pourcentage des malades le plus élevé c'est dans la classification T2 de 30% et stade T4 de 23%, par contre on remarque que le pourcentage des malades dans le stade 0 est très bas ne dépasse pas 3%.

**6-2-La classification N :**

La figure suivant represent la Répartition des patients selon la classification N

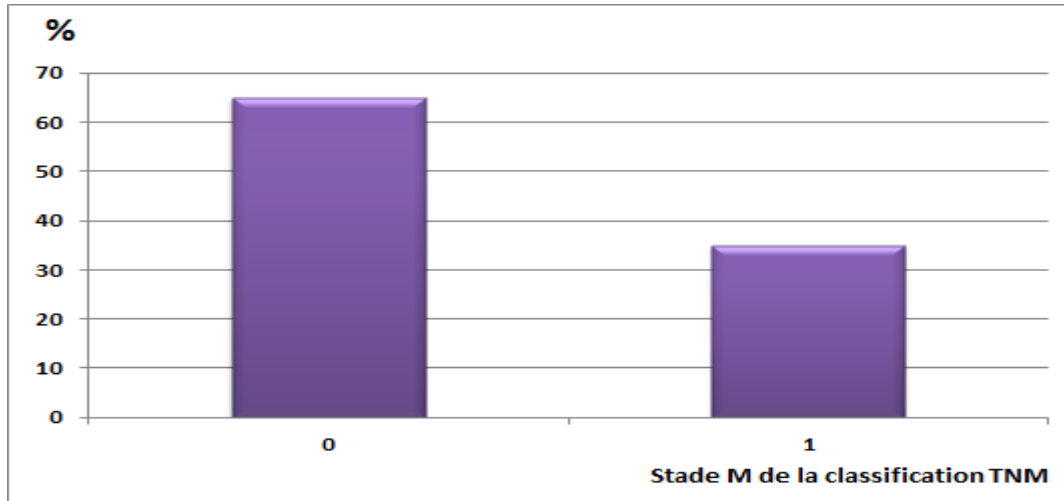


**Figure 24:** Répartition des patientes (n=30) selon le stade N de TNM

Dans cette figure on remarque que les malades présentent beaucoup plus dans le stade de classification N1 de pourcentage 43% par rapport aux autres stades de classification 0,2 et 3.

### 6-3- La classification M:

La figure suivante represent la repartition des maladies selon la classification M



**Figure 25:** Répartition des patientes (n=30) selon le stade M de TNM

65 % des patientes n'ont pas montré des signes suggérant l'apparition de métastase alors que 35 % des cas soit 10 résultat que les malades presente beaucoup plus dans le stade 0 de pourcentage 52% par rapport au stade 1 de pourcentage 40%.

## Résultats

**Tableau 8:** Résultats d'enquête représentative des caractéristiques de population étudiée

<b>Age (ans)</b>		48,07±10,41
<b>Age au moment diagnostic</b>		45,63 ±10,71
<b>Age au début du traitement</b>		46,03±10,61
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>		26,80±3,78
<b>État marital</b>	Célibataire	16%
	Mariée	84%
<b>Enfants (nombre)</b>		3,27±2,50
<b>Enfants allaités (nombre)</b>		3±2,59
<b>Taille de la tumeur pathologie</b>		2,5 cm
<b>Classification pathologie(T)</b>	x	3,00%
	1	17,00%
	2	40%
	3	14%
	4	26,00%
<b>Classification pathologie(N)</b>	0	26%
	1	52%
	2	9,00%
	3	13,00%
<b>Classification pathologie(M)</b>	1	65,00%
	2	35%
<b>État ménopausal (Pré-ménopause, post-ménopause).</b>	Post-ménopause	10%
	Pré-ménopause	90%
<b>Méthodes contraceptives utilisées</b>	OUI	70%
	NON	30%

## Résultats

- 3- Notre étude a porté sur des femmes âgées de 30 à 70 ans, les résultats d'enquêtes représentées dans le tableau montrent que l'âge moyen des patientes cancéreuses est de  $(48,07 \pm 10,41)$  ans, ils ont diagnostiqué à l'âge de  $45 \pm 10,71$  que leur début de traitement à l'âge de  $46,03 \pm 10,61$ .
- 4- L'indice de masse corporelle (IMC) est calculé selon l'indice de Quételet ( $\text{poids}/\text{taille}^2$ ,  $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). L'étude a débuté après consentement éclairé de toutes les femmes constituant la population étudiée. On remarque toutes les femmes étudiées (cancéreuses) sont presque obèses  $\text{IMC} = 26,80 \pm 3,78$  ; tant que la plupart des femmes cancéreuses sont mariées de 86% et ils sont présents dans les sous-types moléculaires avec égalité de pourcentage entre les sous-types luminaux et Her-2. Avec une taille de tumeur est 2,5 cm.
- 5- Les patients atteints d'un cancer du sein sont beaucoup plus représentés dans les stades les plus développés et métastatiques de même temps dans la classification TNM.
- 6- Les femmes atteintes par le cancer sont distribuées dans le troisième et deuxième grade.
- 7- Les femmes cancéreuses montrent que les récepteurs hormonaux d'ostéogène et des progestérones, Her-2 positive représente le pourcentage le plus élevé.
- 8- Les femmes atteintes d'un cancer du sein sont de pré-ménopause et de 10% post-ménopause.
- 9- Dans les données on remarque que la plupart des femmes cancéreuses utilisent les méthodes contraceptives hormonales et 30% n'utilisent pas les méthodes contraceptives.

**Tableau 9:** Paramètres alimentaires chez les malades cancéreuses

Le tableau suivant montre l'état nutritionnel des malades:

Paramètre	OUI	NON
Carence en vitamine D	23%	77%
Carence en fer	22%	88%
Supplémentation en acide folique (Vitamine B9)	0%	100%

Les femmes malades de cancer de seins du groupe étudié ne présentent pas de déficit nutritionnel apparent et n'ont pas besoin de prendre des suppléments comme l'acide folique (vitamine B9).



**Tableau 10:** Pourcentage d'occupation et niveau d'éducation chez les malades

	Paramètre	Pourcentage
Occupation	Travaille	20%
	Femme au foyer	80 %
Niveau d'éducation	Niveau bas	60%
	Primaire	10%
	Moyenne	13%
	Secondaire	7%
	Universitaire	10%

Nous savons que le niveau d'éducation ne contrôle pas, mais la maladie, mais notez que le pourcentage de femmes qui n'ont pas enseigné l'adolescence dans leurs maisons et une grande proportion.

# Discussion



### Discussion

Notre travail avait pour but de déterminer 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.

#### I. Âge:

L'âge est parmi les facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans, avec près des deux tiers des CS (Nkondjock & Ghadirian, 2005). Nos résultats en concordance avec l'étude de (Puddu & Tafforeau, 2005).

Justement, plusieurs études suggèrent que les cancers du sein sont plus agressifs chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. Le pourcentage de cancers de mauvais pronostic (haut grade histologique, taille de la tumeur >2 cm, envahissement ganglionnaire) serait plus élevé chez les femmes de 40-49 ans que chez celles de 50 ans et plus. La progression tumorale serait aussi plus rapide avec une phase préclinique raccourcie (Puddu & Tafforeau, 2005).

#### II. Indice la masse corporelle:

Le surpoids se définit comme des excès de masse grasse (IMC 25-35 kg/m<sup>2</sup>), dont à partir d'un certain seuil, on parle d'obésité (Darmon & Darmon, 2008). La prise de poids dès l'âge de 30 ans et dès l'âge de 40 ans joue un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein, en augmentant de 1,96 fois et de 2,5 fois le risque de ce cancer respectivement (Harvie et al., 2007). Les résultats obtenus que le cancer du sein touche 26,8% concordent avec l'étude (Harvie et al., 2007).

#### III. Ménopause:

Nos résultats sont soutenus par diverses études épidémiologiques. Régulière réduit le risque pour le CS pré-ménopausal de 90% et post-ménopausal de 10%. Diverses études suggèrent une association inverse entre l'apport en folate et le risque de CS chez toutes les femmes (Negri, 2000 ; Zhang, 2003), préménopausées (Negri, 2000; Shrubsole, 2001), et postménopausées (Zhang, 1999 ; Negri, 2000 ; Levi, 2001 ; Lajous, 2006a; 2006b). Le surpoids diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause, mais l'augmente en postménopause (après la ménopause, la taille et l'adiposité abdominale sont également des facteurs de risque de cancer du sein).

En postménopause, les tissus adipeux sont en effet l'unique source de production d'estrogènes et c'est par ce mécanisme que le risque de cancer du sein augmenterait avec le

niveau de corpulence. En revanche, en préménopause, le tissu adipeux agirait comme capteur d'hormones (**Bergstrom, 2001**).

Sellami et Collaborateurs (**Loanidou,1986**) disaient que les premières règles précoces et une ménopause tardive exposaient au cancer du sein. Les recherches de Doisy et Allen (**Macmahon,1970**) révélèrent en 1932 que la folliculine pouvait provoquer des cancers mammaires. (**Macmahon,1970**) emboita le pas en affirmant que la précocité de l'activité ovarienne et sa pour suite tardive sont des facteurs de risque carles œstrogènes seuls sont secrétés intensément à ces 2 époques extrêmes de l'activité génital.

#### **IV. FNS:**

Les analyses hématologiques relatives aux cas d'étude, montrent que les valeurs moyennes en globules rouges, globules blancs, plaquettes, hémoglobuline, chez les femmes cancéreuses. Les résultats concorde avec l'étude (**Jacotot & Campillo, 2003**). L'altération du système immunitaire chez ces patientes est donc difficile à apprécier. Ce dernier est influencé par beaucoup de paramètres, à savoir le déficit en micronutriments retrouvé au niveau de la population et qui est impliqué dans les réponses cellulaires du système immunitaire, le profil des acides gras, l'anorexie conséquente à un début de dénutrition qui s'installe progressivement chez les patientes, et dont le principal responsable est le TNF $\alpha$ , en général chez les cancéreux (**Jacotot & Campillo, 2003**).

#### **V. 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**).

#### **VI. Le bilan rénal:**

De même, la fonction rénale a subit des altérations fonctionnelles de type insuffisance rénale (**Dalenc,2008**). Cela a été déterminé par les taux de la créatinine dans le sang chez des patientes qui n'indique pas une changement par contre dans l'urée il y'a une changement progressive . Ces effets pourraient conduire à des changements dans le seuil de la réabsorption tubulaire (**Bouamra, 2016**) .nos résultats est similaire avec de résultats de (**Bouamra, 2016**).

### **VII. Dispositifs clinicopathologiques :**

Concernant le grade SBR, le SBR II est le grade dominant dans la majorité des études de la littérature, il est présent dans 57% des patientes selon **(Gouadfel et Badis 2012)**, suivi par le grade III environ 37% des patientes et enfin le grade I de pourcentage environ 6%. Nos résultats concordent avec ces résultats, le grade SBR II est présenté de 60% de nos patientes suivie par le grade III environ 35% et en fin le grade I environ 5% de nos patientes.

### **VIII. la classification TNM:**

Dans notre série, nous avons vu des malades à T0 avec 3% des cas, ce taux est supérieur à celui de **Coulibaly** qui est de 1,2% **(Coulibaly, 2009)**.

La majorité des cas sont vus au stade T2 et T3 avec respectivement 35 % et 34% ; alors que dans la série de **Wélé A à Bamako** 57,3% des malades sont vus à T4 **(Wélé, 1998)**. Ces taux s'expliquent par le fait que la plupart des patients sont vus tardivement, et aussi à cause de l'absence de dépistage systématique dans les pays en développement.

Pour ce qui touche l'atteinte ganglionnaire, 81% des patientes sont au stade N1 contre 27,1% au stade N0. Ces résultats se rapprochent de **(Diallo, 2007)** qui note que 72% des patientes sont au stade N1 et 20% sont au stade N0. Nos résultats sont similaires avec d'études de **(Diallo, 2007)**

### **IX. L'état nutritionnel :**

Il a été émise l'hypothèse que la vitamine D peut réduire le risque de cancer du sein. Plusieurs études ont examiné les effets de la vitamine D sur la carcinogenèse mammaire dans la cellule lignées et modèles animaux et ont trouvé un rôle protecteur de la vitamine D dans le développement du cancer du sein **(Ooi L, 2010, Koli, 2000)**. Nos résultats sont en accord avec cette étude **(Garland, 2007)**.

La réduction du risque de cancer de sein dépend de la quantité de 25-hydroxy vitamine D dans le sérum. Encore la vitamine A de 50 ng/ml a été associée 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)**.

### **X. Le niveau d'éducation:**

Le niveau d'instruction bas des femmes cancéreuses, exprimé comme facteur de risque,

témoigne d'un taux très important 60% d'analphabétisation. Ce résultat se concorde avec ceux d'autres études telles que (**Badid, 2012**) qui a noté 57.14%, ainsi que (**Fomba,2003**) qui a trouvé que 86.32% des patientes sont analphabètes ce qui souligne l'insuffisance d'information, d'éducation et de la communication en santé.

### **XI. Le statut matrimonial:**

La distribution du cancer du sein selon le statut matrimonial montre que 84% de femmes mariées et 16 % de femmes célibataires sur notre tableau n° 8. Le cancer de 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 avaient 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**).

### **Les paramètres de stress oxydatif:**

#### **XV.1.MDA:**

Le MDA, est l'un des produits de décomposition de peroxydation lipidique, est connu pour être présente dans le plasma l'homme et de posséder des propriétés biologiques qui peuvent être pertinentes pour la cancérogenèse. Les Peroxydes lipidiques et leurs produits peuvent endommager les enzymes membranaires et d'autres macromolécules, y compris l'ADN, et ont été impliqués dans plusieurs processus pathologiques, y compris le cancer. De nombreuses études ont examiné la possibilité d'une connexion entre la peroxydation lipidique et le cancer (**Das, 1991 et Torun, 1995**) et découverte de niveaux élevés de MDA chez les patients le cancer a fourni des preuves supplémentaires de cette relation. Nos résultats sont en accord avec cette étude (**Das, 1991 et Torun, 1995**).

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 fait démontrer pas l'influence de l'IMC sur les niveaux de l'MDA chez les patients.

#### **XV.2 GPx:**

La forte expression de GPX était associée à un taux élevé de mortalité, sur des analyses univariées et multivariées. En outre, les patients ayant une expression plus faible de la GPX avaient un temps de survie. L'association entre l'expression élevée de GPX et la mortalité est

## *Discussion*

---

restée significative lorsqu'elle est évaluée seulement dans les patients restreints au groupe de 37 femmes traitées avec chimiothérapie adjuvante et radiothérapie. Nos résultats est en accorde avec **(Ballatori,2009, Kasapović, 2010, Li, Estrela,2000)**.

Les corrélations trouvées dans cette étude peuvent être expliquées sur la base de réactions enzymatiques catalysées par GPX. Certains protocoles chimiothérapeutiques et radiothérapeutiques augmentent potentiellement stress oxydatif déjà existant dans les processus néoplasiques, provoquant dommages à l'ADN et mort cellulaire **(Murawaki ,2008)**.

Les niveaux élevés de GPx sont connu pour corrélér avec les réponses cellulaires au stress oxydatif.De cette façon, les traitements cytotoxiques peuvent réduire le GPX intracellulaire concentrations, en se basant sur la forte concentration de GSSG l'environnement, ou, d'autre part, les traitements cytotoxiques peut induire l'expression de GPX comme une réponse cellulaire à un haut concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**(Ballatori ,2009, Kasapović, 2010, Li, Estrela,2000 )**.

Un niveau élevé de GPX aideprévenir les dommages oxydatifs qui conduiraient autrement à la tumeur mort cellulaire due aux traitement **(Kumaraguruparan,2005, Rajneesh, 2008) .**

# Conclusion





## *Conclusion*

---

### *Conclusion*

Dans notre études, des niveaux élevés de MDA chez les patients avec le cancer du sein fournissent davantage d'évidence de le raccordement entre la peroxydation de lipide et le cancer et peut aider à contribuer à l'interprétation des études et de la planification épidémiologiques future recherche.

Cette association peut être modifiée mais le futur étudie 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 dedans pronostic de cancer de sein basé sur deux petites études jusqu'ici.

Les futures grandes études éventuelles qui incluent échantillon multiple dactylographie (tissu, urine) en utilisant des bio marqueurs valides mesurés à points multiples de temps après diagnostic (before.and.after cancer les traitements) peuvent être particulièrement instructifs et aide à surmonter les limitations méthodologiques de la prédiction précédente études .

# **Référence bibliographique**



**Référence Bibliographique**

**A**

**Abreu I.A., and Cabelli D.E., (2010)** Superoxide dismutases-a review of the et alassociated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804, 263-274.

**Ahmed H.,( 2006)** Les ravages du cancer du sein, Maghreb boutique, El-Annabi.

**Angelos.,M.G.,Kutala,V.K.,Torres,C.A.,He,G.,Stoner,J.D. ;Mohammed,M .,Oerannan,K .2005.**Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radiacal generation .*Am J Physiol Heart Circ Physiol*.Vol 290: 341-347.

**Angelos,M.G.,Kutala,V.K.,Torres,C.A.,He,G.,Stoner,J.D. ;Mohammed,M .,Oerannan,K. 2005.**Hypoxic reperfusion of the ischemic heart and oxygen radiacal generation .*Am J Physiol Heart Circ Physiol*.Vol 290: 341-347.

**Ansari K.N. , (1997)** The free radicals-the hidden culprits-an update. *Indian Journal of Medical Sciences*, 51, 319-336

**B**

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

**Barouagui., (2005)**Estimation del'hétérogénéité intra-tumorale mammaire et facteurs de risque : Pp 36- 78

**Bartosz G. ,(2003)** Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 9, 5-21.

**Bartsch H., Dally H., Popanda O., Risch A., & Schmezer P., (2007).** Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. *Recent Results Cancer Res.* 174: 19- 36

**Bastian D.; Et Gorins A. (2001)**Développement et anatomie du sein normal. In: Espie M. editors. *Le sein du normal au pathologique*. ESKA ; 40-60.

**Baudin., (2007).** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *MTC*.pp : 43-52

**Begg L., Kuller L.H., Gutai J.P., Caggiula A.G., Wolmark N., &Watsonc.G. (1987).**Endogenous sex hormone levels and breast cancer risk.*Genet Epidemiol.* **4(4)**:

**Belkheiri N.,( 2010).** Dérivés phénoliques à activité antiathérogènes .Thèse de 3 eme cycle. Université de Paul Sabatier. Toulouse. France. p : 244

## *Référence bibliographique*

---

**Ben Aissa L., et Mebarkia S. ,(2015).** Etude de l'effet de Sélénium sur l'hépatotoxicité du Nickel chez les souris. Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de MASTER En Toxicologie fondamentale. Université de Tébessa. pp : 17-19.

**Bergstrom A., Pisani P., Tenet V., Wolk A., & Adami H.O. (2001).** Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* **91(3):** 421-430

**Blanc M., Moinard C. and Cynober L., (2005)** "Monoxyde d'azote." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier, pp: 25-43.

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

**Boukli-Hacene A ., Abdelali W., Djaafari A., Yahiaoui M. El-A., Shetaya M., 2014 .** Etude Descriptive Rétrospective Des cas de cancer du sein pris en charge au niveau du service de gynéco-obstétrique : Pp8- 73

**Brandant N. ,Aguirre MA .,Victoria .,(2014).** génétique de cancer proto –oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs Pp 3-16

**Burstein H.J., Polyak K., Wong J.S., Lester S.C., & Kaelin C.M. (2004).** Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* 350(14): 1430-1441

### C

**Chebab S., Belli N., Leghouchi E., Lahouel M. , (2009) .** Stress oxydatif induit par deux pesticides : l'endosulfan et le chlorpyrifos. Environnement, Risques.

**Chen L., HU JY., and Wang SQ., (2012)** The rôle of antioxdants in photoprotection : a critical review. *Journal of American Academy of Dermatology,* 67(5), 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

**Christophe P. ,& Christophe S. ,(2011).** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Edition Springer, p 84.

**Cornu J.N., Roupret M., Bensalah K. , Soudard J.,Patard J.,(2008).** Les antiangiogénique. science direct, P7

**Coulibaly A.,( 2009)** Etude des facteurs de risque du cancer de sein au Mali Thèse Méd, Bamako.

## Référence bibliographique

**Curien H. ,(2001).** Dictionnaire des roches et minéraux. Ed. Albin Michel 18. Encyclopédia universalisé. 22. pp : 126-352.

### D

**Darmon M. ,& Darmon N., (2008).** L'équilibre nutritionnel. Concepts de base et nouveaux indicateurs. *Inserm. Lavoisier.* 300p

**Das UN. (1991)** Tumoricidal action of cis-unsaturated fatty acids and their relationship to free radicals and lipid peroxidation. *Cancer Letters*, 56,235±243

**Delattre J. ,(2003).** Biochimie pathologique (Aspects moléculaire et cellulaire). France. p61.

**Diallo S. ,(2007)** Etude épidémiologique, clinique et histopathologique des cancers du sein diagnostiqués dans les hôpitaux de Bamako ; Thèse Méd. Bamako.

**Douglas H. , Robert AW., (2011)** Hallmarks of cancer. the next generation .*cell.*144,646-674

**Douglas H. ,Robert AW.,(2000).** The hallmarks of cancer .*cell*,100,57-70.

### E

**El hage P., (2012)** .Etude du rôle du gène suppresseur de tumeur WWOX et de ses partenaires dans la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine et dans la carcinogénèse mammaire.

**El-Sohemy A., Baylin A., Spiegelman D., Ascherio A., Campos H. 2002.** Dietary and adipose tissue gamma-tocopherol and risk of myocardial infarction. *Epidemiology.* (13):216-230.

**Elston C.W. ,& Ellis I.O. , (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.* 19(5): 403-10.

**Esterbauer ,H. Gebicki,J. Puhl,H. Jurgens ,G. 1992.**The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free Radic Biol Med*,Vol 13: 341-390

### F

**Familial Breast Cancer (2001),** collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet.* **358:** 1389-1399.

## *Référence bibliographique*

---

**Favier,A.2003.** Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique.Vol 5: 108-115.

**Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., & Parkin D.M.(2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer.* 127: 2893-2917

**Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., & Parkin D.M.(2010).** Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer.* 127: 2893-2917

**Fomba R.,2003.** Etude des aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des cancers gynécologiques et mammaires au centre de santé de référence de la commune V du district de Bamako. Université du Bamako. Pp

### G

**Garait B., 2006.** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie). pp : 74-99. Thèse pour l'obtention de thèse de DOCTORAT. Université Joseph Fourier. Grenoble. France. pp : 74-99

**Gardès-Albert M. , and Jore D. (2005).** "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier: pp 1-23

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

**Gautier V.,& Dostie C. ,(2010).** SEINvestir dans la prévention. *Le sein.* **45 (10):** 51-56.

**Gauvin N. ,& Gingras P., (2010).** Quand les gènes vous gênent. *Le sein.* 45 (10): 67-71.

**Gey K., Moser U., Jordan P., Stahelin H., Eichholzer M., Ludin E. 1993.** Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin. Nutr.* 57 : 787- 797.

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

**Gouadfel Kahina ., et Badis Kheireddine.,2012** contribution à l'évaluation des nouveaux facteurs pronostique du cancer du sein et étude rétrospective sur une durée de 3 années, mémoire de master en science biologique, Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou..

## Référence bibliographique

### H

**Haleng J., Fincemail J., Defraigne J., Charlier C., Chapelle J. 2007.** Le stress oxydant. *RQV Med Liège*. 62 (10) : 628-638

**Harris A.L. , (2002).** Hypoxia-a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer*. 2(1): p. 38-47

**Harvie M.N., Bokhari S. Shenton A., Ashcroft L., Evans G., Swindellr., & Howell A. (2007).**Adult weight gain and central obesity in women with and without a family history of breast cancer: a case control study. *Fam Cancer*. 6(3):287-94.

**Hozawa A., Jacobs D., Steffes M. 2007.** Relation ships of circulating carotenoid concentrations with several markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction : the Coronary Artery Risk Developpement in Young Adults (CARDIA)/ Young Adult Longitudinal Trends in Antioxidants (YALTA) Study. *Clin Chem*. 53 : 1-9

<http://www.afrocancer.org/Les-chiffres-du-cancer--Monde-et-Afrique- 10 1 afrocaner.html>

<http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Facteurs-de-risque-et-de-protection/Agents-infectieux/Les-principaux-agents-infectieux>

### J

**Jacob R.A. (1995)** The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*, 15 (5), 755-66

**Jacotot B.,& Campillo B. (2003).** Nutrition humaine. *Masson*. Paris, 311p.

**Jacques B., et André R. 2008.** Biochimie métabolique. 2éme édition. France.p : 121.

**Jean De Brux** hormones et cancer du sein (histopathologie du sein) P. 267

**Jones D., Mody V., Carlson J. 2002.** Redox analysis of human plasma allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med* 33:1290-1300

### K

**Key T.J., & Pike M.C. (1998).**The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 24: 29-43.

**Key T.J., Verkasalo P.K., & Banks E. (2001).** Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncol*. 2: 133-140.

## *Référence bibliographique*

---

**Kohen R. and Nyska A. (2002)** Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30, 620-650.

**Kumaraguruparan R, Balachandran C, Manohar BM and Nagini S2005** Altered oxidant-antioxidant profile in canine mammary tumours. *Vet Res Commun* 29: 287-296,.

**Kumaraguruparan, R. et al. (2002).** Tissue lipid peroxidation and antioxidant status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clinica Chimica Acta*, 325: 165-170

### L

**Laight, D.W., Carrier, M.J., Anggards, E.E. 2000.** Antioxidants, diabetes and endothelial function. *Cardiovasc Res*. Vol 47: 457-464.

**Lajous M., Lazcano-Ponce E., Hernandez-Avila M., Willett W., & Romieu I. (2006a).** Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 15:443-8.

**Lajous M., Romieu I., Sabia S., Boutron-Ruault M.C., & Clavel-Chapelon F. (2006b).** Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control*. 17: 1209-13.

**Lambert J., Heath S., Even G., Campion D., Sleegers K., Hiltunen M., Combarros O., et al. (2009)** Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41, 1094–1099.

**Laurie, R (2009).** L'ADN polymérase et 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 de l'université de toulouse Pp : 1-268

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

**Levine, R.L., Garland, D., Oliver, C.N., Amici, A., Climent, I., Lenz, A.G., Ahn, B.W., Shaltiel S., Mc Cord JM 2002.** The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*. Vol 108: 652-659.

**Livasy CA, Karaca G, Nanda R, Tretiakova MS, Olopade OI, Moore DT et al (2006).** Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 19: 264-271



## Référence bibliographique

---

**Loanidou - Mouzaka L, Mantonakis-J, Toufexi. H** 1986 Le surmenage psychique prolongé est-il un facteur étiologique du cancer mammaire? *Gynécologie obstétrique Biologie de la reproduction* -1049-1053

**Loriot Y Et Morddant P**, (2011), « Cancérologie », édition Masson, France.

**Lubec G. (1996)** The hydroxyl radical: from chemistry to human disease. *Journal of investigative medicine*, 44, 324-346

**Ludovic Zephirin N'guie** 1989 *Physiologie générale des cancers du sein. Thèse de médecine*. Décembre. République du Congo.

### M

**Macmahon B, Cole P** 1970 Age at first birth and breast cancer risk. *Bulletin world health organisation*.

**Makridakis NM, Reichardt JK (2012)**. Translesion DNA polymerases and cancer. *Frontiers in genetics* 3: 174.

**Mao G and Paznausky H. 1992**. Electron spin resonance study on the permeability of superoxide radicals in lipid bilayers and biological membranes. *305 (3): 6-233*.

**Margaritis I. (2005)**. *Stress oxydant et antioxydants, Vitamines et éléments trace*. Master 2 professionnel en Sciences et Technologies du Mouvement Humain. Université de Nice Sophia Antipolis

**Marina P, Jean T (2005)**. Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique 24-282

**Mena S., Ortega A. and Estrela J. M. (2009)** Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutation Research - Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 674(1-2), 36-44.

**Murphy M.P., Packer M.A., Scarlett J.L. and Martin S.W. (1998)** Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *General Pharmacology*, 31, 179-186

### N

**Negri E., La Vecchia C., & Franceschi S. (2000)**. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* **92**: 1270-1.

## Référence bibliographique

**Nielsen TO, Hsu FD, Jensen K, Cheang M, Karaca G, Hu Z et al (2004).** Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 10: 5367-5374

**Nkondjock A. & Ghadirian P.** (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Erudit. Médecine/Sciences*. 21(2): 175-180.

### O

**OMS: Organization Mondiale De La Sante.** (2010). Rapport annuel intermédiaire 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: 1835-44

**Ophira G., Kim-Sing C., Foulkes W.D., Ghadirian P., Lunch H.T., & Narod S.A. & (2010).** Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. BRCA1 and BRCA2 and the risk of skin cancer. *Familial cancer*. 9(4): 489-493.

### P

**Park P. J., Jung W. K., Nam K.S., Shahidi F. and Kim S. K.** (2001) Purification and characterization of antioxidative peptides from protein hydrolysate of lecithin-free egg yolk. *Journal of the American oil Chemists Society*, 78 (6), 651-656.

**Parker JS, Mullins M, Cheang MC, Leung S, Voduc D, Vickery T et al (2009).** Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27: 1160-1167.

**Percy C., Fritz A., Jack A., Shanmuganathan S., Sobin L., & Parkin D.M. (2000).** International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). *Third edition WHO*.

**Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA et al (2000).** Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 406: 747-752

**Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., & Defraigne J.O. (2002).** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 16: 233-239

## *Référence bibliographique*

---

**Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne J.O., 1999.** L'évaluation du stress oxydatif photosynthétique dans les tissus. Foyer C.H., editor. Causes of Photooxidative Stress and Amelioration of Defense Systems in Plants. USA : CRC Press Ed., 77-104.

**Preston-Martin S., Pike M.C., Ross R.K., Jones P.A., Henderson B.E.(1990).** Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 50: 7415-7421.

**Puddu M. & Tafforeau J. (2005).** Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. *IPH/EPI Reports Nr. 001*

### R

**Rajneesh CP, Manimaran A, Sasikala KR and Adaikappan P.2008** Lipid peroxidation and antioxidant status in patients with breast cancer. *Singapore Med J* 49: 640-643,

**Rao C.V. (2004).** Nitric oxide signaling in colon cancer chemoprevention. *Mutation Research*, 555, 107-119

**Russo J., HU Y.F., Yang X., Russo I.H. (2000).** Developmental, cellular and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* E7. 17-37.

### S

**Sayre L., Moneira P., Smith M., Perry G. 2008.** Métal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1147(2): 143-164.

**Serafini, M., Laranjinha, J.A., Almeida, L.M., Maiani, G. 2000.** Inhibition of human LDL lipid peroxidation by phenol-rich compounds and their impact on plasma total antioxidant capacity in humans. *J Nutr Biochem.* Vol 11:585-590.

**Sertejn 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 Médecine Vétérinaire*, 147, 79-93

**Sertejn D., Mouithys-Mickalad A., Franck T., Grulke S., Lamy M, Deby C. and Deby-Dupont G. (2002)** La nature chimique et la réactivité de l'oxygène. *Annale de Médecine Vétérinaire*, 146, 137-53

**Silbernagl S. & Despopoulos A. (2008).** Atlas de poche de physiologie. *Flammarion. Médecine-Sciences.* 444p.

## *Référence bibliographique*

---

**Singletary K.W. et Gapstur S.M. (2001).** Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 286: 2143-2151

**Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, Hastie T, Marron JS, Nobel A et al (2003).** Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets.

**Stevnsner T., Tharslund T., De souza-pinto N., Boher V. 2002.** Mitochondrial repair of 8-oxoguanine and changes with aging. pp:1189-1196

**Suzuki T., Toi M., & Saji S. (2006).** Early breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 11:108-119.

### T

**Torun M, GoËnencË A, Yardõm S, Sargõn H, MenevsËe A, SË ims Ëek B. (1995) 5** Serum malondialdehyde (MDA), vitamin E and  $\beta$ -carotene levels in breast cancer. *Pharmaceutical Sciences*, 1, 63±65

**Tremellen K. (2008).** Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. *Hum Reprod Update*. 14, 243-258.

### 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.

### W

**Wassmann, S.Wassmann, K.Nickenig, G.2004.** Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten*. Vol 44: 381-386

**Wélé A. 1998** Etude clinique du cancer du sein en chirurgie B à l'H P.G à propos de 94 cas. Thèse Méd, Bamako, ; 65: 103.

**Wolin, M.S. 1996.** Reactive oxygen species and vascular signal transduction mechanisms. *Microcirculation*. Vol 3 :1-17.

**Wolin, M.S. Ahmed, M. Gupte, S.A. 2005.** Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms : basic concepts , current controversies , and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Vol 289 159-173.

## Référence bibliographique

---

### Z

**Zhang S., Hunter D.J., Forman M.R., & Willet W.C. (1999).** Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*. **91**: 547-556.

**Zhang S., Hunter D.J., Hankinson S.E., Giovannucci E.L., Rosner B.A., Colditz Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J., Hunter D.J., Giovannucci E.L., Holmes Colditz M.D., G.A., & Hankinson S.E. (2003).** Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* **95**: 373-80.

**Zou Y., Qian Z.L., Li Y., Kim M.M., Lee S.H. & Kim S.K. (2008).** Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem.*

# **Annexe**



## *Annexe*

---

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

Date:

Enquêteur : (Nom)

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

## *Annexe*

---

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

Date:

<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>

Enquêteur : (Nom)



## *Annexe*

---

### Questionnaire n°02: 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</b>
<b>Taille de la tumeur pathologique (cm)</b>	4cm
<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>