

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE de TLEMCEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de  
l'Univers

**Département de Biologie**

*Intitulé du Laboratoire de recherche*

**PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA NUTRITION**

**MEMOIRE**

Présenté par

**BENMOUSSA Leila**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

En Nutrition & Santé

**Thème**

**Statut Redox et Profil Alimentaire chez  
une Population de Femmes Atteintes de  
Cancer du Sein. Etude cas-Témoins**

Soutenu le: 06 / 07 / 2017, devant le jury composé de :

Présidente	Bakhti Fadia	Maitre de conférences B	Université de Tlemcen
Encadreur	Badid Naïma	Maitre de conférences B	Université de Tlemcen
Examinatrice	Madjdoub amel	Maitre de conférences B	Université de Mostaganem

Année universitaire 2016-2017

# TABLE DES MATIERES

P.

Remerciements .....	i
Dédicace .....	ii
Résumé .....	iii
Abstract .....	iv
Liste des figures .....	v
Liste des tableaux .....	vi
Liste des abréviations .....	vii
Introduction .....	01

## Etat actuel du sujet

### Chapitre I : Le cancer de sein

I.1.Épidémiologie descriptive du cancer de sein.....	03
I.2 Anatomie de la glande mammaire .....	03
I.3 Vascularisation du sein .....	04
a. Vascularisation artérielle .....	04
b. Vascularisation veineuse .....	05
c. Drainage lymphatique.....	05
I.4.Histologie de la glande mammaire.....	06
I.5 Concérogénese .....	06
I.6 Processus biologique et carcénogénese.....	06
I.7 Différents types du cancer de sein .....	07
I.7.1 Selon le mode d'évolution .....	07
I.7.1.1 Le cancer canalaire infiltrant.....	07

I.7.1.1.1 Le cancer canalaire infiltrant ou adénocarcinome infiltrant(CCI).....	08
I.7.1.1.2 Le cancer lobulaire infiltrant ou adénocarcinome lobulaire infiltrant(CLI) .....	08
I.7.1.2 Le cancer in situ .....	08
I.7.1.2.1 Le cancer intra-canalaire ou carcinome in situ(CCIS).....	08
I.7.1.2.2 Le cancer intra-lobulaire ou carcinome lobulaire in situ (CLIS).....	08
I.7.2 Classification des tumeurs malignes .....	09
I.8 Facteurs de risques du cancer de sein .....	09
a. Facteurs hormonaux endogènes.....	10
a.1 Age précoces des premières menstruations .....	10
a.2 Ménopause tardive.....	10
b- Facteurs hormonaux exogènes .....	11
b-1 Contraceptif oraux.....	11
b-2 Traitement hormonal substitutif(TSH).....	11
c- Facteurs liés à la reproduction.....	11
c.1 Multiparité et âge précoce de première maternité .....	11
c.2 Allaitement naturel .....	12
d-Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaire .....	13
d.1 Histoire familiale et mutation génétique .....	13
d.2 Radiation ionisantes .....	13
d.3 L'âge.....	13
d.4 Maladies bénignes du sein.....	13
d.5 Densité mammographique.....	14
d.6 Le sexe.....	14
e- Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition .....	14

e.1 Consommation des fruits et des légumes .....	14
e.2 Lait et dérivés .....	14
e.3 Viandes et dérivés, volailles et poissons .....	15
e.4 Café et thé.....	15
e.5 Fibres alimentaires.....	15
e.6 Les polyphénols.....	16
e.7 Les lipides.....	16
e.8 Les micronutriments.....	16
2- anthropométrie et activité physique .....	17
2.1 Obésité et prise de poids.....	17
2.2 Activité physique.....	17
2.3 Cigarette .....	18
2.4 Taille.....	18
2.5 Alcool.....	18
2.6 Autre déterminant nutritionnels.....	18

## **Chapitre II : Le système oxydants et systèmes antioxydants**

II.1 Origine du stress oxydant .....	20
II. 2. Les radicaux libres.....	20
II.2.1 L'anion superoxyde .....	21
II.2.2 Le radical hydroxyle .....	22
II.2.3 L'oxyde nitrique .....	22
II.2.4 Les radicaux pyroxyles .....	22
II.2.5 L'oxygène singlet .....	22
II.2.6 Le peroxyde d'hydrogène .....	23

II.2.7 Le peroxy-nitrite .....	23
II.2.8 L'acide hydrochlorique.....	23
II.3. Rôle pathologiques des RL sur les biomolécules .....	23
II.3.1 Dommage oxydatif a l'ADN .....	23
II.3.2 Dommage oxydatif des lipides .....	25
II.3.3 Dommage oxydatif aux protéines.....	25
II.3.4 Dommage oxydatif aux glucides .....	25
II.4 Systèmes de défense antioxydants.....	26
II. 4.1 Systèmes enzymatiques .....	26
II.4.1.1 Superoxyde dismutase (SOD) .....	26
II.4.1.2 Catalase.....	26
II.4.1.3 Glutathion peroxydase et glutathion réductase (GPX) .....	27
II. 4.2. Systèmes non enzymatiques .....	27
II.4.2.1 L'albumine.....	27
II.4.2.2 La vitamine c .....	27
II.4.2.3 Les tocophérols.....	27
II.4.2.4 Les beta-carotène .....	28
II.4.2.5 Le lycopene.....	28
II.4.2.6 Le glutathion réduit (GSH).....	28
II.4.2.7 La mélatonine .....	28
II.4.2.8 Les polyphenols .....	28
II.4.2.9 Le zinc .....	28
II.5 Rôle dans la prévention des dommages oxydatif .....	29

## MATERIEL ET METHODES

<b>I. Population étudiée</b> .....	30
I.1 Questionnaire de base .....	30
I.2 Activité physique .....	31
<b>II. Les données alimentaires</b> .....	32
<b>III. Le score du risque nutritionnel</b> .....	
<b>IV. Analyse biologiques</b> .....	32
IV.1 Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons .....	32
IV.2 Paramètres biochimiques .....	32
IV.2.1 Détermination des teneurs en glucose.....	32
IV.2.2 Dosage de l'Acide urique .....	32
IV.2.3 Dosage des teneurs en créatinine .....	33
IV.2.4 Dosage de l'urée.....	33
IV.2.5 Détermination des paramètres lipidiques au niveau de sérum.....	33
IV.2.5.1 Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique .....	33
IV.2.5.2 Détermination des teneurs en triglycérides plasmatique.....	33
IV.2.5.3 Détermination des teneurs en hdl-cholesterol plasmatique.....	34
IV.2.5.4 Détermination des teneurs en LDL-cholesterol plasmatique.....	34
<b>V .Marqueurs du Stress oxydatif</b> .....	34
V.1. Détermination des activités des enzymes antioxydantes plasmatiques.....	34
V.1.1 Dosage de l'activité de la catalase .....	34
V.1.2 Dosage de la vitamine c.....	35
V.1.3 Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique .....	35
V.1.4 Dosage de l'anion superoxyde érythrocytaire .....	35

V.1.5 Dosage du monoxyde d'azote érythrocytaire .....	35
V.1.6 Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) .....	36

## **RESULTATS ET INTERPRETATION**

<b>I. Description de la population étudié</b> .....	38
I.1 Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée .....	38
I.2 Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée.....	39
I.3 Facteurs prédictifs au cancer de sein.....	41
<b>II. Consommation alimentaire</b> .....	44
<b>III. Le score du risque nutritionnel</b> .....	44
<b>IV. paramètres biochimiques sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses</b> ...	44
IV.1 Teneurs plasmatique en glucose, cholestérol, triglycéride, HDL et en LDL chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses .....	44
IV.2 Teneurs sériques en urée, créatinine et acide urique chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	44
IV.3 Marqueurs du statut oxydant /antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	49
IV.3.1 Teneurs plasmatiques en vitamine C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses .	49
IV.3.2 Activité des enzymes érythrocytaire antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	49
IV.3.3 Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, superoxyde et en monoxyde d'azote chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses .....	49
<b>Discussion</b> .....	52
<b>Conclusion</b> .....	58
<b>Références Bibliographiques</b> .....	59
<b>Annexes</b> .....	73
<b>Résumé</b>	

# ***REMERCIEMENTS***

J'adresse mes sincères remerciements à :

**D<sup>r</sup> BADID N.**, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour ses conseils scientifiques et le soutien qu'elle a accordé à mon travail. Je la remercie vivement pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience pendant des intenses et rationnelles discussions qui m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions, pour son aide, sa confiance et son soutien moral.

**D<sup>r</sup> El AISSOUF Ahlem**, Maître de Conférences à l'Université de Mostaganem, qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail. Recevez Madame mon profond respect et ma profonde considération.

**D<sup>r</sup> BAKHTI Fadia**, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, d'avoir bien voulu présider cet honorable Commission de Jury, qu'elle trouve ici toute ma gratitude et mon profond respect.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.



# ***DEDICACES***

*Je dédie ce modeste travail à tous ceux que j'aime et respecte,  
tous ceux qui ont contribué à la réalisation de cette recherche.*

*Tout d'abord, à mes chers parents pour leurs sacrifices et leur éducation, pour leur soutien moral et matériel pendant toute ma vie. Ils ont été à mes côtés et partager avec moi mes rêves, mes joies, et mes espérances, que Dieu les garde*

*A mon marie Omar .*

*A ma grande père que Dieu la garde toujours pour nous.*

*A mes chères soeurs Oumkaltoum, Djamilia .*

*A ma tante Aicha.*

*A mon fils Mohamed.*

*A mes amies Wahiba, Fadila, Nadia, Atika, Soumia, Nouria, meriem, Hafida,  
souhila*

*A toute la promo « Nutrition et santé » 2017-2018.*

## Résumé

Le cancer du sein (CS) représente le cancer le plus fréquent chez la femme. Considéré comme une maladie multifactorielle il fait intervenir les principaux déterminants génétiques, environnementaux et nutritionnels. Le but de ce travail est d'évaluer le statut *rédox* conjointement au profil nutritionnel d'une population de femmes atteintes de CS au niveau de la wilaya de Tlemcen. Un échantillon de 15 femmes témoins contre 6 femmes atteintes de CS est recruté pour la réalisation de cette étude. L'investigation biochimique a ciblé les marqueurs du stress oxydant tels le MDA, l'O<sub>2</sub><sup>·</sup> et le NO<sup>·</sup>, et ceux antioxydants telles que la vitamine C, la CAT et la SOD. L'objectif à atteindre est de voir l'impact des ces paramètres sur la pathologie cancéreuse, et les éventuelles corrections nutritionnelles possibles pouvant être apportées à la balance oxydante / antioxydante. Les différentes analyses ont été faites par des méthodes enzymatiques et spectrophotométriques. Les analyses biochimiques montrent un abaissement global des teneurs en cholestérol, LDL-C, acide urique et créatinine chez les cas de CS vis-à-vis des femmes témoins. Par contre, les résultats soulignent des taux en NO<sup>·</sup> et O<sub>2</sub><sup>·</sup> significativement augmentés chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. L'activité de l'enzyme antioxydante SOD se révèle nettement augmentée contrairement à celle de la CAT qui en est relativement diminuée chez les cas de CS. La population étudiée est sujette à des troubles métaboliques et un terrain de stress oxydant évident.

**Mots clés :** Stress oxydant- prooxydants- antioxydants- paramètres nutritionnels- cancer du sein

## **Abstract**

Breast cancer is the most common cancer in women, considered as a multifactorial disease. It involves the main genetic, environmental and nutritional determinants. The objectives of this work are to investigate socio-economic variables and a food survey to look for risk factors in 06 cancer women compared to 15 control women, and to determine certain pro-oxidant markers for the purpose To reveal the existence of a relationship between breast cancer, oxidative stress and nutrition. Our study reports an association between oral contraceptives, family history and the risk of breast cancer, while breastfeeding and physical activity protect against this condition. Exploration of the oxidative stress markers revealed a break in the equilibrium of the oxidizing / antioxidant balance. In fact, these cancerous women represent a highly significant increase in nitric oxide and a high level of superoxide marked by lowered levels of catalase as well as a decrease in levels of cholesterol, LDL-C, uric acid and creatinine compared to the controls. This leads us to conclude that women with breast cancer have metabolic alterations and intra- and extracellular oxidative stress that can compromise their health.

**Key words:** Breast cancer, food consumption, metabolic disturbance, oxidative stress, po-oxidants

## Liste des figures

	<b>P.</b>
<b>Figure 1</b> : Anatomie du sein.....	4
<b>Figure 2</b> : Vascularisation artérielle du sein .....	5
<b>Figure 3</b> : Etapes de la cancérogénèse .....	7
<b>Figure 4</b> : Coupe transversale des canaux atteints d'un cancer (CS in situ,CS infiltrant)	8
<b>Figure 5</b> : Facteurs étiologiques impliqués dans le développement de cancer du sein.....	9
<b>Figure 6</b> : Mécanismes de production des ERO et ERN.....	20
<b>Figure 7</b> :oxydation au sense large du glucose (glycosoxydation)	26
<b>Figure 8</b> : Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein (CS) de la population étudiée.....	24
<b>Figure 9</b> : Teneur en glucose sérique, en cholestérol et en triglycérides.....	41
<b>Figure 10</b> : Teneurs sériques en HDL-c et LDL-c.....	44
<b>Figure 11</b> : Teneurs sériques acide urique, créatinine et urée.....	45
<b>Figure 12</b> : Teneur en vitamine C sérique et activités de la superoxy de dismutase et de la catalase erythrocytaires.....	46
<b>Figure 13</b> : Teneur en malondialdéhyde érythrocytaire, oxygène et monoxyde d'azote....	48

## Liste des tableaux

	<b>P.</b>
<b>Tableau 1</b> : Caractéristiques de la population étudiée.....	37
<b>Tableau 2</b> : Condition socioéconomiques et culturelles.....	38
<b>Tableau 3</b> : Facteurs prédictifs au cancer de sein.....	40
<b>Tableau 4</b> : Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	43

## Liste des abréviations

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>** : oxygène singulet  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**AG** : Acides gras  
**AGE** : Advanced glycation End-products  
**AP** : Activité physique  
**ASCO** : American Society of Oncologie  
**Cat** : Catalase  
**CCI** : cancer canal aire infiltrant  
**CCIS** : cancer intra-canal aire in situ  
**CK** : créatine kinase  
**CLI** : cancer lobulaire infiltrant  
**CLIS** : cancer intra-lobulaire in situ  
**CS** : Cancer de sein  
**DO** : Densité optique  
**EPIC** : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition  
**ERN** : Espèce réactives d'azote.  
**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène  
**GPX** : Glutathion Peroxydase  
**GR** : Glutathion réductase  
**GSH** : Glutathion réduit  
**GSSG** : Glutathion oxyde  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène  
**HClO** : Acide hypochloreux  
**HDL** : Lipoprotéines de densité élevée  
**HDL** : Lipoprotéines de haute densité  
**IARC** : International Agency for Research on Cancer  
**IMC** : Indice de masse corporel  
**IGF** : Insulin-like Growth Factor.  
**LDL** : Lipoprotéines de densité légère  
**LDL** : Lipoprotéines de basse densité  
**MDA** : Malon aldéhyde  
**MET** : Métabolique équivalent task  
**METs** : Métabolisme Energétique Totale par semaine  
**ml** : Millilitre  
**mM** : Mili Molaire  
**n** : Nombre  
**NADP+** : Nicotinamide adénine di phosphate oxydé.  
**NADPH** : Nicotinamide adénine di phosphate réduit.  
**nm** : Nanomètre  
**NO.** : Radical monoxyde d'azote  
**NOOH** : Nitroperoxyde  
**NOS** : Nitric Oxyde Synthases  
**O<sub>2</sub>.** : anion superoxyde.  
**OH.** : Radical hydroxyle

**PFG** : Produits Finaux de Glycosylation

**RL** : Radicaux libres

**SO** : Stress Oxydant

**SOD**: Superoxyde dismutase

**TNF- $\alpha$** : Timornécroses factor – $\alpha$  (facteur nécrosant de tumeur  $\alpha$ )

**TNM**: T (tumor-tumeur) ; N (nodes-ganglions) ; M (métastases-métastase)

**ZnSOD**: Superoxyde dismutase à zinc

**$\mu$ l** : Microlitre

**$\mu$ M** : Micromolair

# **INTRODUCTION**



## **I. Introduction**

Le cancer peut être défini comme une prolifération cellulaire anarchique 'opposant à la prolifération contrôlée, harmonieuse et le plus souvent intermittente qui caractérise les tissus normaux et qui n'a lieu que pour réparer les pertes cellulaires accidentelles par plaie ou agression et les pertes naturelles par vieillissement [1].

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le cancer est un terme général appliqué à un grand groupe de maladies qui peuvent toucher n'importe quelle partie de l'organisme. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide de cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases [2].

Le cancer constitue un fardeau de santé publique en termes de morbidité et de mortalité aussi bien dans les pays en développement que dans les pays industrialisés. Les cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde sont ceux du poumon (avec 1,8 million de cas, soit 13,0 % du total), du sein (1,7 million de cas, ou 11,9% du total) et le cancer colorectal (1,4 million de cas, ou 9,7% du total) [2].

L'incidence de CS a considérablement augmenté de 43% au cours de ces dernières décennies , cette augmentation est liée à divers facteurs de risques notamment d'ordre comportemental (usage du tabac, alcool, obésité, sédentarité, les nouvelles habitudes alimentaires), environnemental (industrialisation, l'urbanisation, la pollution atmosphérique, les micros organismes, les rayonnements ultraviolets,...) et génétique (prédisposition génétique pour certains cancers, les mutations et instabilités génétiques).

Le CS est le cancer le plus fréquent dans le monde, c'est la deuxième cause de décès par le cancer [3]. Il prend naissance des cellules épithéliales qui tapissent l'unité terminale ductulo-lobulaire et on peut le classer comme carcinome invasif ou non invasif selon le franchissement ou non de la membrane basale. Le carcinome invasif est divisé en deux principales catégories : le carcinome canalaire infiltrant qui constitue 80 % des cas, et le carcinome lobulaire qui constitue 10 à 15 % des cas. Certaines tumeurs montrent des aspects de proliférations et des morphologies cellulaires différentes et elles sont classées en se basant sur ces caractéristiques comme par exemple le tubulaire, le mucineux, le médullaire, le papillaire et le cribriforme [4].

En Algérie de cette situation sont apparus les nouvelles pathologies dont le cancer et les autres maladies chroniques non transmissibles qui s'inscrivent aujourd'hui parmi les nouveaux besoins prioritaires en santé publique. En Algérie 40000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès. Parmi ces cancers, le CS est devenu

un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. Le CS touche les deux sexes avec une nette prédominance féminine. Chaque année, en Algérie 7500 cas de CS sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année. le CS est diagnostiqué à un stade tardif avec un taux de survie bas [5].

Le but de ce travail est d'évaluer le statut *rédox* conjointement au profil nutritionnel d'une population de femmes atteintes de CS au niveau de la wilaya de Tlemcen. Les objectifs visés sont :

- Une étude cas-témoins ciblant deux groupes ; femmes indemnes de CS et femmes atteintes de CS, recrutés pour la réalisation de cette étude.
- Une investigation biochimique qui explore les marqueurs du stress oxydant tels le malondialdéhyde (MDA), l'anion superoxyde l'O<sub>2</sub><sup>·-</sup> et l'oxyde nitrique NO<sup>·</sup>, et ceux antioxydants telles que la vitamine C, la catalase (CAT) et la superoxyde dismutase (SOD).
- L'objectif final à atteindre est de voir l'impact des ces paramètres sur la pathologie cancéreuse, et les éventuelles corrections nutritionnelles possibles pouvant être apportées à la balance oxydante / antioxydante.

**ETAT ACTUEL**

**DU SUJET**

# Chapitre I : Le cancer du sein

## I.1 Epidémiologie descriptive du CS

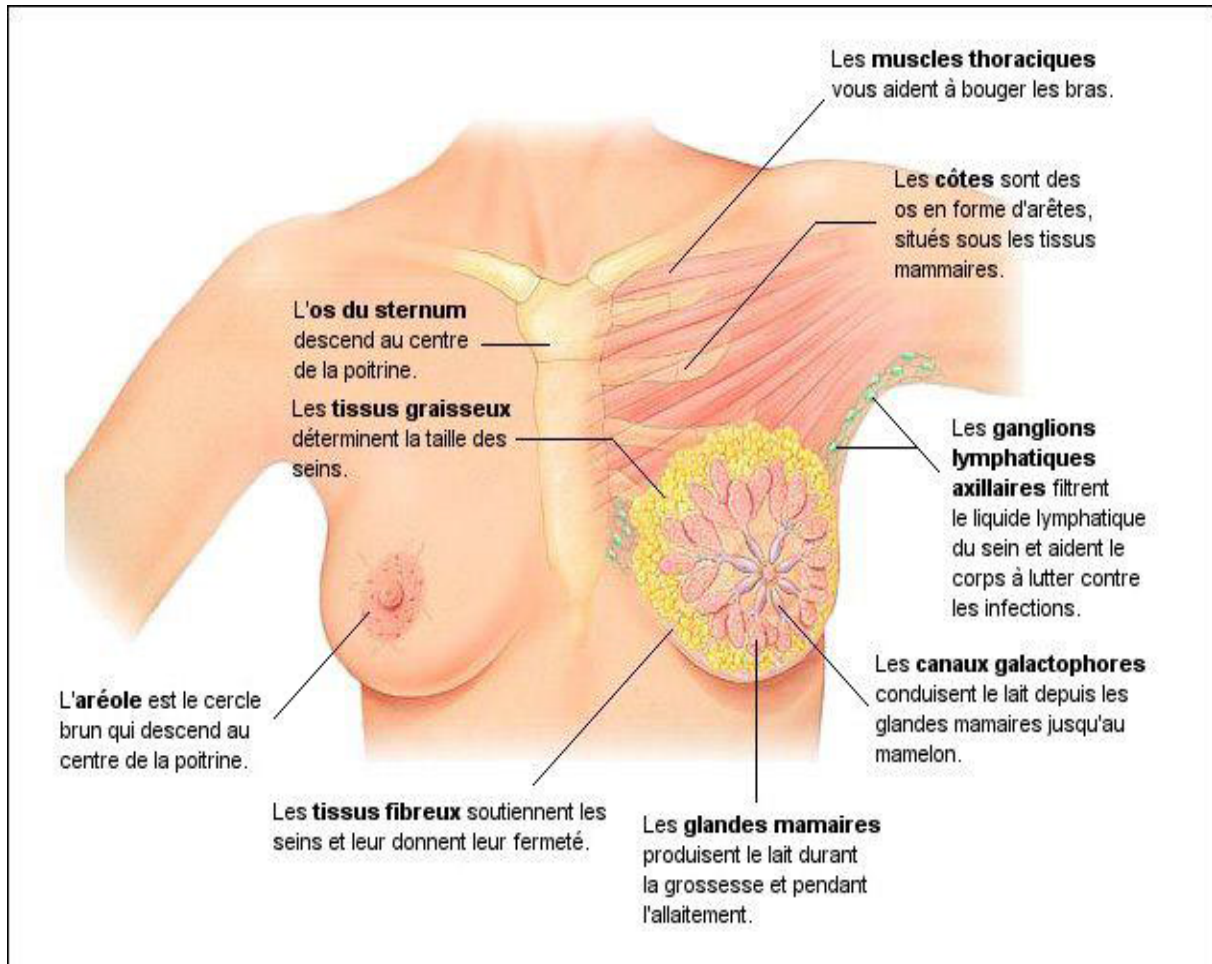
Le nombre de CS aurait connu une nette augmentation au cours des 30 dernières années. Une incidence en hausse dans toutes les régions du monde, y compris dans les pays en voie de développement. Une étude basée sur plus de 300 registres du cancer dans 187 pays a montré que le nombre de CS était passé de quelque 640.000 cas en 1980 à 1,6 millions en 2010, soit une augmentation de près de 250% [9]. L'incidence du CS a connu augmentation de 3,1% par an, et ce dans toutes les régions du monde. Sur les 1,6 millions des cas recensés en 2010, la moitié est ainsi survenue dans des pays en voie de développement. Par ailleurs, la hausse s'est principalement manifestée chez les femmes de 15 à 49 ans, avec deux fois plus de cas pour cette tranche d'âge dans les pays en voie de développement que dans les pays développés [1]. Toutefois, la hausse des décès a été plus lente (1,8% par an) que celle des cas, passant de 250.000 en 1980 à 425.000 en 2010, dont 68.000 femmes de 15 à 49 ans dans les pays en développement [9]. En Algérie, Le CS vient en tête des cas de cancer recensés avec 6625 nouveaux cas diagnostiqués en 2010[10]. C'est le premier cancer de la femme et prend des proportions épidémiques renseignant sur les obligations en matière de prise en charge tant sur le plan préventif que curatif. Son incidence connaît une progression exponentielle alarmante depuis environ 25 ans. A partir des années 1990, il est devenu plus fréquent que le cancer du col de l'utérus. Les données du registre d'Alger illustrent bien cette augmentation réelle et régulière. En effet, l'incidence est passée de 14,5 nouveaux cas p  $10^5$  habitants en 1993 à 70,2 p  $10^5$  en 2012. Le CS affecte de manière relativement importante la femme jeune. L'âge médian est à 47 ans selon les données du registre d'Alger de 2012. Les premiers cas de cancer du sein surviennent dès l'âge de 15 ans [11]. Cette caractéristique épidémiologique constitue une différence fondamentale avec le CS en occident où il survient vers 60 ans.

Les données sont insuffisantes pour estimer la mortalité par cancer du sein en Algérie.

## I.2 Anatomie de la glande mammaire

Les seins sont des glandes cutanées sudoripares modifiées situés sur la face latérale Antérieure du thorax. Chaque sein s'étend verticalement de la 2<sup>ème</sup> à la 3<sup>ème</sup> côte et transversalement du bord latéral du sternum à la ligne axillaire (figure 1) [12]. La glande Mammaire est composée de 15 à 20 lobes (de tailles variables), ces derniers sont composés de lobules contenant entre 10 et 100 alvéoles (ou acini). Chaque ainsi mesure 0,12 mm de Diamètres [13].

Les lobules sécrétoires divergent pour former 15 à 25 canaux (ducts) qui se fondent en gros canaux (conduit lactifère), ceux-ci se dilatent en aval pour former le sinus lactifère et débouchent sur la surface du mamelon (nipple). Le pore du mamelon est de 0,4 mm à 0,7 mm de diamètre et il est entouré par des fibres musculaires circulaires [13]. Le mamelon est entouré d'une zone de peau pigmentée appelée l'aréole (areola) [14].



**Figure 1** : Anatomie du sein [15].

### I.3. Vascularisation du sein

- Vascularisation artérielle

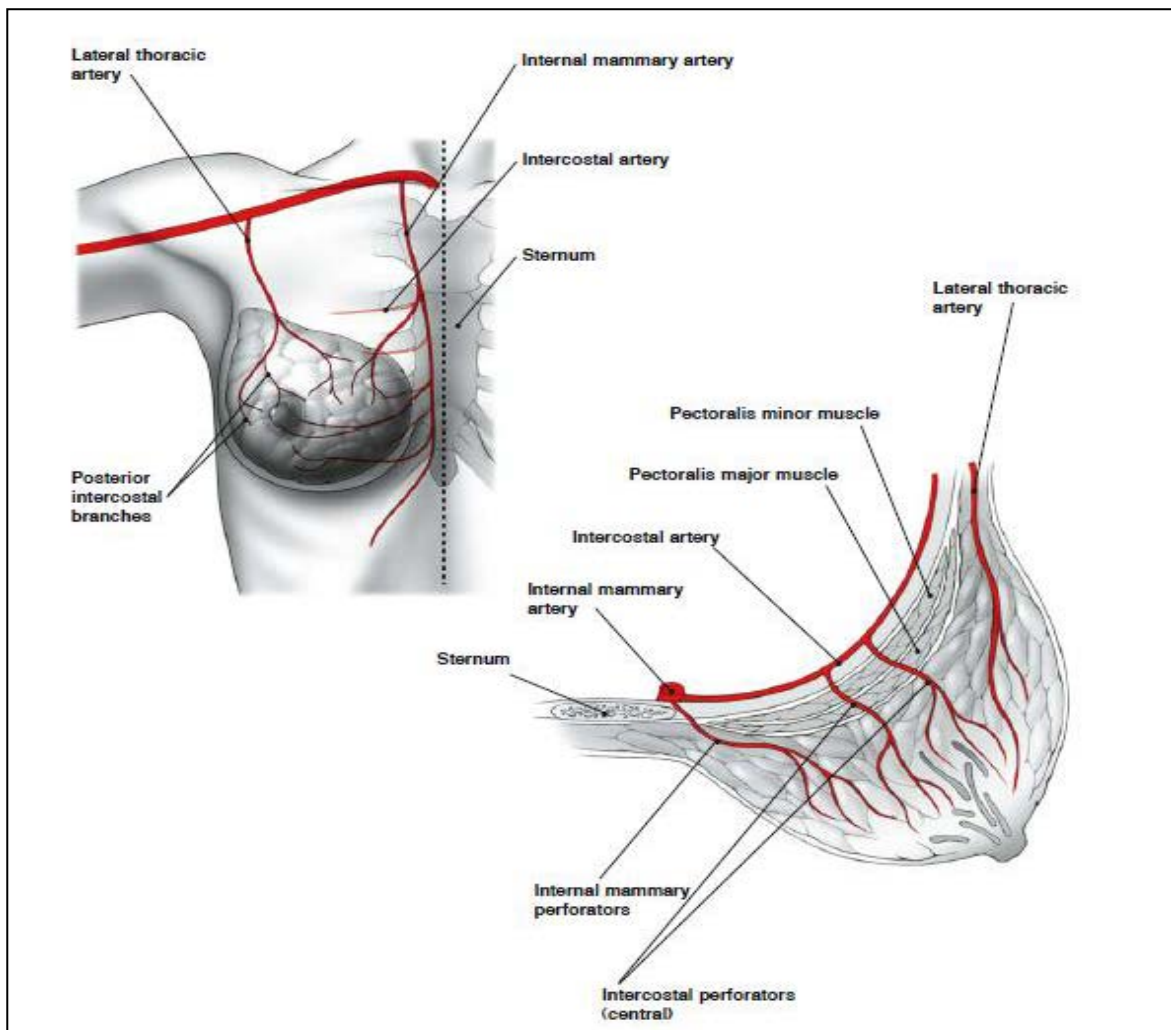
L'approvisionnement du sein en sang est assuré principalement à partir de branches médianes antérieure et postérieure de l'artère mammaire interne (60%) et les branches latérales mammaires de l'artère thoracique latérale (30%). Les deux artères précédemment cités proviennent de l'artère axillaire et entrent dans le sein par la région super médiale et super latéral, respectivement (figure 2) [14].

**a. Vascularisation veineuse :**

Le drainage veineux des seins est divisé en deux systèmes, système profond et système superficiel, qui sont reliés par de petite veine. Les deux systèmes se jettent dans la veine thoracique interne, axillaire et céphalique [13].

**b. Drainage lymphatique :**

Le drainage de la lymphe à partir du sein a été intensivement étudié particulièrement pour le cancer du sein, et on trouve deux voies lymphatiques par lesquelles la lymphe est drainée à partir des seins. La première correspond aux ganglions axillaires, la seconde aux ganglions mammaires internes. La majorité de la lymphe des deux parties médiale et latérale de seins est drainé vers les ganglions axillaires (75%) lorsque les ganglions lymphatiques mammaires internes drainent la partie profonde du sein [2].



**Figure 2 : Vascularisation artérielle du sein [12].**

#### **I.4 Histologie de la glande mammaire**

Les seins sont composés de glandes sécrétoires, de tissu adipeux et de tissu conjonctif bien développés qui entourent les canaux et les lobules. Le sein est soutenu par des fibres de tissu conjonctif appelé : ligaments de Cooper [13]. La structure de base de la glande mammaire mature est une série d'alvéoles organisés en lobules, chacun est drainé grâce à un système canalaire commun vers le mamelon. Les canaux et les alvéoles sont bordés par une double couche : une couche de cellules épithéliales liminales sécrétoires et une couche de cellules basales myoépithéliales qui fournissent la force contractile de l'éjection du lait pendant la lactation [16].

#### **I.5 Cancérogenèse :**

Cette maladie résulte de la transformation cancéreuse d'une cellule glandulaire du sein, qu'il s'agisse d'une cellule des canaux galactophores du sein (carcinome canalaire du sein) ou d'une cellule des lobules du sein, responsable de la production du lait (carcinome lobulaire du sein). Le phénomène de cancérisation d'une cellule normale de la muqueuse du sein provient de l'accumulation d'erreurs successives au niveau de son code génétique, et qui est transmis aux cellules filles lors de chaque division cellulaire.

#### **I.6 Processus biologique et cancérogénèse**

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. Le cancer se développe en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles un SO est impliqué.

**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).

**Phase de promotion**, d'autres altérations aboutissent à la prolifération d'une lésion précancéreuse (stade dysplasique).

**Phase de progression**, une tumeur maligne s'installe, puis des cellules métastatiques se propagent à d'autres tissus. Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus voisins ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases (Voir la figure n°3).

Sur le plan moléculaire, la cancérisation résulte de l'accumulation d'une série de changements qui coopèrent entre eux.

Changement génétique : mutation d'oncogènes spécifiques et inactivation de gènes suppresseurs impliqués dans la multiplication, la survie, la différenciation, l'apoptose, l'adhésion...etc. Défauts de réparation de l'ADN aboutissant à l'accumulation d'anomalies qui sont transmises à la cellule fille. Altération de la différenciation (conférant un phénotype immature avec capacité réplivative). Instabilité chromosomique [17].

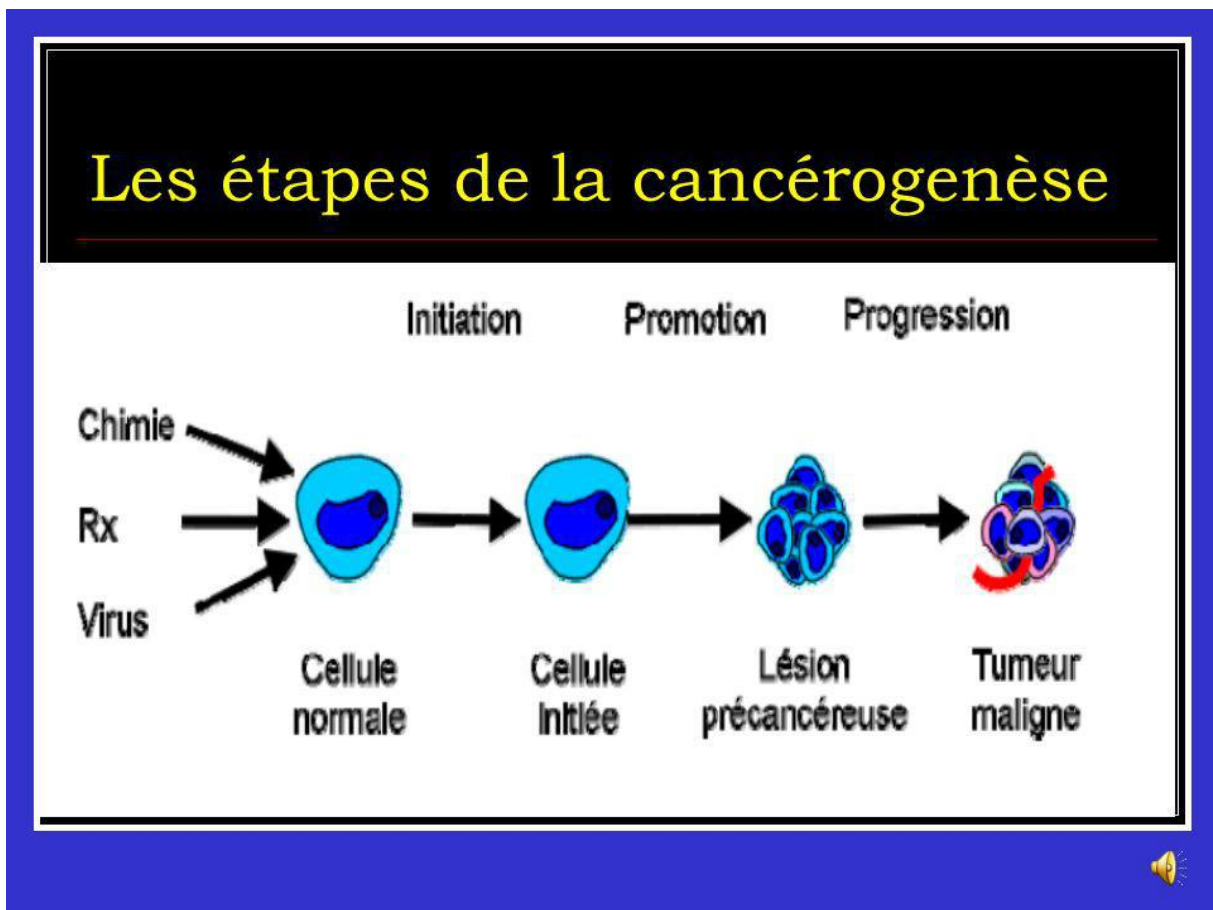


Figure 3: Etapes de la cancérogenèse [17].

## I.7. Différents types du cancer du sein

### I.7.1. Selon le mode d'évolution

#### I.7.1.1. Le cancer infiltrant

Le cancer infiltrant aussi appelé cancer invasif, les cellules cancéreuses vont infiltrer les tissus voisins [17]. Ce type de cancer se présente sous deux sous-catégories :



#### **I.7.1.1.1. Le cancer canalaire infiltrant ou adénocarcinome canalaire infiltrant (CCI)**

C'est le CS le plus fréquent chez la femme, en envahissant le sein, les cellules cancéreuses créent une inflammation et un tissu fibreux, non cancéreux, se développe pour entourer la tumeur.

Dans ce cas, le cancer lui-même est généralement plus petit que la masse (boule) palpée. Le mamelon peut se rétracter ou produire un écoulement, la peau peut également changer d'aspect, former un pli, se rétracter ou même avoir un aspect de « peau d'orange ». Tous ces changements peuvent être aussi la conséquence d'une affection bénigne et ceci selon l'emplacement du cancer [17].

#### **I.7.1.1.2. Le cancer lobulaire infiltrant ou adénocarcinome lobulaire infiltrant (CLI)**

Selon leur fréquence ces cancers occupent la deuxième forme (environ 15%); et ces cancers ne causent pas d'inflammation et sont donc moins palpables et presque invisibles à la mammographie [17].

#### **I.7.1.2. Le cancer in situ**

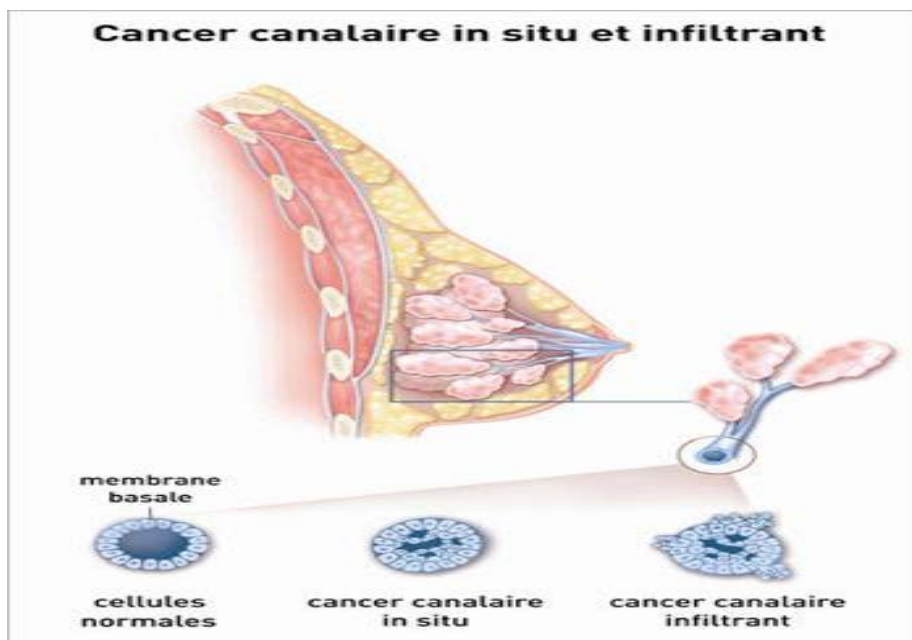
Contrairement au cancer infiltrant, il se pourrait que les cellules cancéreuses restent uniquement à l'intérieur des canaux ou des lobules, et donc les tissus voisins ne sont pas infiltrés. Les cancers in situ, sont parfois considérés comme des pré-cancers. On distingue dans ce type de cancer deux sous catégories [17].

##### **I.7.1.2.1. Le cancer intra-canalaire ou carcinome canalaire in situ (CCIS)**

Les cellules cancéreuses sont dans les canaux, et ce cancer était rarement détecté avant le dépistage par mammographie. Huit cancers in situ sur dix sont des cancers canaux in situ.

##### **I.7.1.2.2. Le cancer intra-lobulaire ou carcinome lobulaire in situ (CLIS)**

Les cellules cancéreuses sont dans les lobules, et sont découverts souvent au hasard, Ces cancers sont plus fréquents avant la ménopause, et si l'anomalie est présente dans un sein, il est fréquent qu'elle apparait aussi dans l'autre sein (Voir figure n° 4) [17].



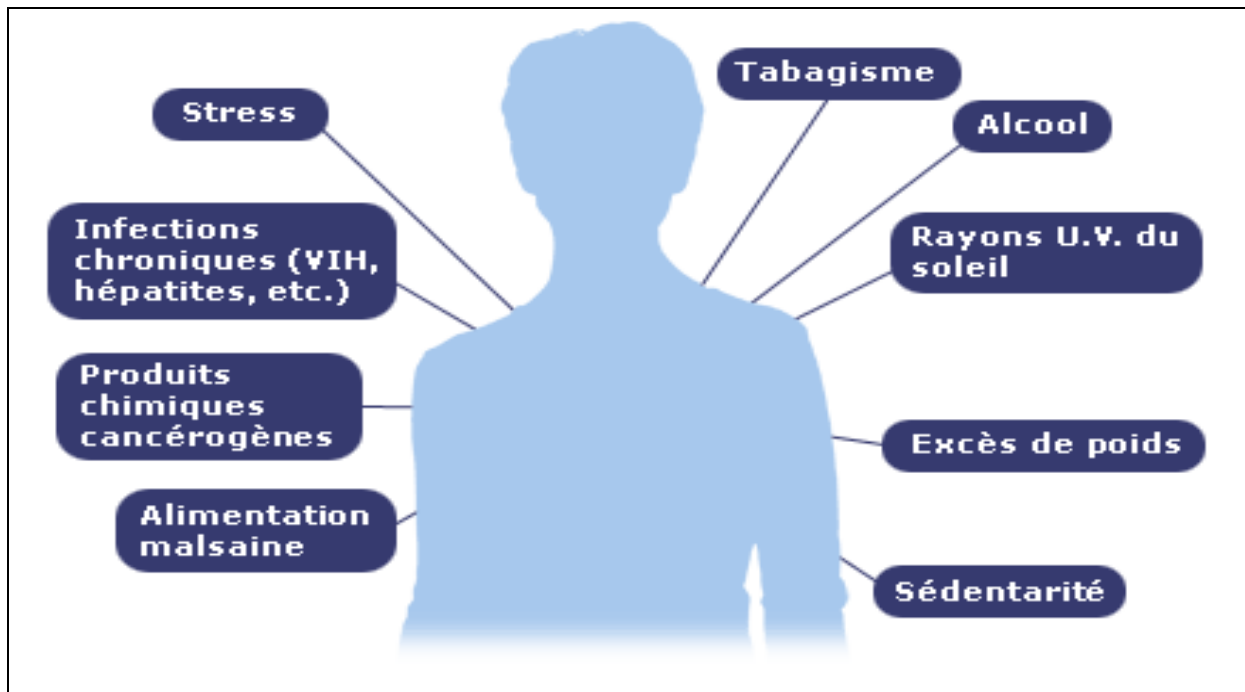
**Figure 4:** Coupe transversale des canaux atteints d'un cancer (CS in situ, CS infiltrant) [17].

### **I.7.2. Classification des tumeurs malignes**

Parmi les principales règles qui concernent la classification des tumeurs malignes, la classification TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions) ; M (metastasis-métastases) [68]. 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 à 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 à IV) est effectué [69].

### **I.8. Facteurs de risque du cancer du sein**

Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie (figure 5) [18].



**Figure 5 :** Facteurs étiologiques impliqués dans le développement de cancer du sein [18].

## **a- Facteurs hormonaux endogènes**

### ***a.1 Âge précoce des premières menstruations***

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de CS [19]. Le fondement biologique de cette association correspond à l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires.

Cette exposition est considérable lorsque les cycles menstruels sont réguliers. Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement [20].

### ***a.2 Ménopause tardive***

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de CS, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de CS augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [21]. Cette association entre l'âge et le risque de CS est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale [21]. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de CS semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

## **b- Facteurs hormonaux exogènes**

### ***b.1 Contraceptifs oraux***

Le risque de CS est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste [22]. Le risque de CS ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées. Le CS est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de CS au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de CS qui en résulteront sera important [22].

### ***b.2 Traitement hormonal substitutif (THS)***

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de CS si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé [21, 23], et le risque de CS augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26 % à 35 % [21, 23]. Cependant, le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. Il a également été montré que, chez les femmes ayant eu recours au THS à l'âge de 50 ans, et qui l'ont poursuivi durant 5, 10 et 15 ans, l'accroissement de risque est respectivement de 2, 6 et 12 cas pour 1000 [21].

Par ailleurs, l'effet du THS varie selon la composition des produits. Le risque relatif est de deux chez les femmes utilisant une association œstroprogestative, tandis qu'il n'est augmenté que de 30 % chez les femmes recevant un traitement œstrogénique seul [24]. Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause [21].

## **c-Facteurs liés à la reproduction**

### ***c.1 Multiparité et âge précoce à la première maternité***

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de CS diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares [25]. L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre

d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements [26]. Plusieurs mécanismes, par lesquels la multiparité influence le risque de CS, sont connus ou supposés. Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le CS. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du CS est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation [27].

### *c.2 Allaitement naturel*

L'effet de l'allaitement sur le risque de CS est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité [28]. Une diminution significative du risque de CS de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois [28]. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de CS semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées [20]. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le CS. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de CS n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes sont plausibles. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du CS [29].

Il a été montré que le niveau d'œstrogènes dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares [30]. Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales, dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité

mitotique [31]. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation.

#### **d- Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires**

##### ***d.1 Histoire familiale et mutations génétiques***

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de CS. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9% et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans [32]. Par ailleurs, certaines mutations génétiques sont susceptibles d'augmenter le risque de CS. Deux gènes, BRCA1 et BCRA2, semblent les plus impliqués. Par rapport à la population générale, les femmes porteuses des mutations sur ces gènes présentent un risque accru de CS. Il est estimé que le risque associé aux mutations de ces gènes dépasse 80 % pour les femmes et 6 % pour les hommes, lorsque le sujet porteur de ces gènes atteint l'âge de 70 ans [33, 34]. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de CS associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

##### ***d.2 Radiations ionisantes***

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [20]. L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un CS dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de CS multiplié par trois[35]. Le risque de CS est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [36]. Les radiations ionisantes augmentent le risque de CS dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

##### ***d.3 L'âge***

Est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du CS [37]. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein).

##### ***d.4 Maladies bénignes du sein***

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de CS. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes : les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives avec ou sans atypie. Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas

associées à un risque accru de CS ou, si elles le sont, le risque est très faible. Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque d'au moins quatre fois [20].

#### ***d.5 Densité mammographique***

Le risque de CS augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses en mammographie, le risque est multiplié de deux à six fois [38]. Cette augmentation du risque est indépendante de l'effet des autres facteurs de risque. On estime que 30 % des cas de CS sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50 % par rapport à la moyenne [38].

#### ***d.6 Le sexe***

Les dernières statistiques révèlent que 99% des personnes atteintes par le CS sont des femmes [50]. mais cela ne laisse pas échapper les hommes, même si le risque est presque nul (environ 1%). Les hommes sont atteints avec un ratio d'environ un homme pour 100 femmes.

### **e- Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition**

#### ***e.1 Consommation des fruits et des légumes***

Parmi les facteurs de mode de vie, les facteurs nutritionnels concernent les apports alimentaires sur le plan quantitatif et qualitatif, des équipes ont montrés une relation inverse entre une consommation régulière de fruits et légumes et le risque de carcinogène [51].

Dans le même contexte une autre équipe remarque un résique réduit de CS chez les porteurs de mutations BRCA ayant une consommation variée de fruits et légumes [52].

Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études de types cas- témoins, cohorte ou écologique ont été menées a travers le monde pour étudier la relation entre la consommation de fruits et / ou légumes et le cancer. Dans prés de 80% d'entre elles. On a pu mètre en évidence un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes.

Pour la plupart des sites de cancers.les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer de 1,5 a 2 plus élevé que les sujets ayant les niveaux d'apports initiaux les plus élevé (53).

#### ***e.2 Lait et dérivés***

Les produits laitiers (laits, fromages, beurre, yaourt, crème glacée ou brulée contiennent aussi des facteurs de croissance présents dans le lait cru [54]. D'après l'EPIC, la plus vaste étude européenne de longue durée qui a publié dans l'American Journal of clinicat Nutrition que le lait et les produits laitiers ne sont pas un facteur de risque du CS plutôt protecteurs contre ce dernier. Une étude française, concerne 3 627 femmes suivies pendant 7ans au cours desquels

92 cancers ont été diagnostiqués : elle montre une diminution du risque chez les plus fortes consommatrices de produits laitiers et de calcium, essentiellement chez les femmes avant la ménopause [57]. En effet le calcium peut neutraliser les acides biliaires mutagènes qui peuvent passer rapidement de l'intestin au sein [56]. Les antioxydants présents dans le lait et les produits laitiers proviennent des antioxydants et des polyphénols présents dans les graminées, les fourrages et les grains consommés par les femelles bovines [55].

### *e.3 Viandes et dérivés, volailles et poissons*

Tous les types de Viandes et dérivés, volailles et poissons apportent principalement les protéines animales et les acides aminés essentiels nécessaires à la croissance musculaire, ainsi que le fer indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et à l'intégrité du système immunitaire [58]. Concernant la consommation des viandes, une méta-analyse regroupant les résultats de 20 études a conclu à une absence d'association à la maladie [63]. En Angleterre on a révélé que c'était la viande préparée industriellement qui serait le plus fortement associée au risque de CS pour les grandes consommatrices comparées aux non-consommatrices. Des chercheurs de l'Université Harvard ont observé que les femmes qui consomment plus d'un repas de viande rouge par jour, présentent 50% plus de risque de développer un CS, par rapport à celles qui n'en consomment moins de trois fois par semaine [59]. Aussi une diminution du risque a été observée chez les grandes consommatrices de volailles [60].

### *e.4 Café et thé*

Plusieurs études épidémiologiques ont ainsi montré une progression retardée du CS dans la population asiatique consommant régulièrement du thé vert. Les résultats de cette étude suggèrent que Epigallocatechin gallate purifié versus extrait du thé vert inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules [61].

De nombreuses études ont déjà montré les bienfaits du café sur la santé, notamment par la présence de nombreux antioxydants dans sa composition, dont les polyphénols [62]. Deux études ont suggéré un sur-risque en-post-ménopause pour des tumeurs ER-/PR- ou de taille supérieur à celui des femmes buvant au moins 4 tasses de café quotidiennement, par rapport aux non consommatrices [163]

### *e.5 Fibres alimentaires*

Des études ont mis en évidence une baisse des tumeurs mammaires au cours d'un régime riche en fibres. La baisse d'absorption des œstrogènes suite à l'interruption entéro-hépatique, la diminution de la résistance à l'insuline et la réduction de l'obésité sont les modalités



d'action des fibres alimentaires dans la prévention du CS [65]. Cette action est couplée avec l'action protectrice de vitamines et minéraux contenus dans les fruits et légumes.

#### ***e.6 Les polyphénols***

Les polyphénols peuvent agir en tant qu'antioxydants de différentes façons. Leur capacité de chélation avec les métaux leur permet d'agir sur la génération de RL catalysée par des ions métalliques. Dans la mesure où il existe déjà des agents chélateurs dans les cellules, ce mode d'action peut être important au niveau du système digestif, avant absorption. En réagissant avec les RL dans des réactions métaboliques, les polyphénols empêchent ainsi la génération de nouveaux RL [65].

En inhibant les possibilités de dégradations cellulaires et lipidiques générées par les RL, les polyphénols joueraient un rôle dans la protection contre les maladies dégénératives, certains cancers et les maladies cardiovasculaires.

#### ***e.7 Les lipides***

La consommation excessive de lipides influence réellement la survenue de ce cancer. De même, la consommation des lipides, notamment en acides gras saturés. Augmente probablement le risque du cancer en général (également plus fréquent dans les pays riches d'Europe et d'Amérique du Nord) mais on connaît mal de quelle façon. A cet égard la recherche s'oriente vers l'étude d'acides gras spécifiques comme les oméga 6 ou les oméga 3. Sachant que ces deux familles sont des composants biologiquement actifs et font partie des différentes catégories de lipides tissulaires et qui sont principalement déterminés par les lipides alimentaires [66]. Les acides oméga-3 (ex. acide eicosapentaénoïque) et oméga-6 (ex. acide arachidonique,) s'antagonisent dans la médiation de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire.

Ceci permet le contrôle de ces deux réactions et par conséquent le développement du cancer car l'inflammation est aussi une cause de la production accrue des RL.

#### ***e.8 Les Micronutriments***

Depuis les années 70, on s'intéresse beaucoup au rôle de certains micronutriments dans les phénomènes de cancer pour leur effet anti-oxydant. Ce sont le sélénium, le fer, la vitamine A la vitamine E et la vitamine C. Ils jouent un rôle essentiel dans le processus du vieillissement et de la survenue de maladies régénératrices comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires. Aussi, plusieurs études tentent de montrer le rôle bénéfique de la vitamine D sur le risque du CS [67]. Des études ont montré une relation entre des apports trop faibles de sélénium et un taux élevé de CS et du côlon, ainsi qu'entre apports en vitamine A et cancer du

poumon. Un bon apport de Vitamine E influence de façon réduite la probabilité d'apparition de certains cancers.

## **2- Anthropométrie et activité physique**

### ***2.1 Obésité et prise de poids***

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné de favoriser le développement du CS. L'obésité augmente d'environ 50 % le risque de CS chez les femmes ménopausées, probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre [20]. L'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause. Elle serait même associée à un risque réduit chez ces femmes dans les pays économiquement développés [19]. Toutefois, l'obésité apparaît comme un facteur de risque important après la ménopause. Par ailleurs, les femmes ayant un surpoids de plus de 20 kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent, après la ménopause, un risque de CS multiplié par deux [39]. L'excès de tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes [40].

Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatase des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants.

### ***2.2 Activité physique***

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de CS d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées [19]. Un bénéfice maximal est tiré d'une activité physique intense et soutenue tout au long de la vie. Les mécanismes biologiques par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique [41].

Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue l'exposition générale aux œstrogènes endogènes. L'activité physique influence également le risque de CS en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est un facteur de risque bien circonscrit et indépendant du CS ; elle peut être évitée par l'activité physique, une composante majeure du maintien de l'équilibre énergétique.

### ***2.3 Cigarette***

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Pourtant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du CS. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause [42]. L'effet protecteur de la cigarette dans le CS serait dû à une diminution des œstrogènes circulants et à l'action anti-œstrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce et une concentration urinaire réduite d'œstrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel [43].

### ***2.4 Taille***

Une grande taille à l'âge adulte est associée à un risque accru de CS. Le risque augmente de 10 %, par tranche de 10 cm supérieure à la taille moyenne, chez les femmes ménopausées [19]. Cette relation serait en partie expliquée par la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. Durant ces périodes, il a été montré que la nutrition détermine la taille et influence le risque de CS [44].

Par ailleurs, l'effet de la taille sur le risque de CS implique un mécanisme hormonal. Les hormones et les facteurs de croissance, déterminants de la taille, affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse mammaire, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement [19].

### ***2.5 Alcool***

L'alcool est le seul facteur nutritionnel établi de risque de CS. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [45]. Les femmes ayant un CS, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool [46]. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor).

Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de CS, surtout avant la ménopause [47].

### ***2.6 Autres déterminants nutritionnels***

L'association entre le risque de CS et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les

phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études [19]. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. D'une manière générale, les résultats restent discordants [19, 48]. Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de CS de 23 % à 76 % [49]. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes.

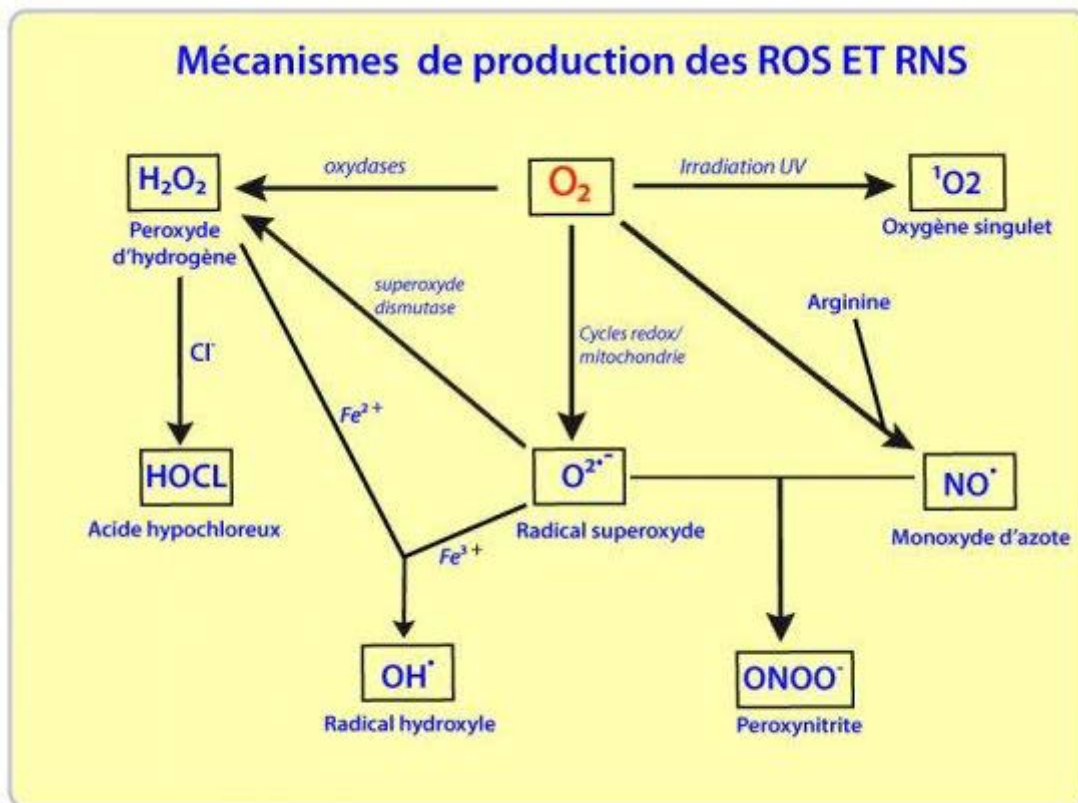
## Chapitre II : Le Système oxydants et systèmes antioxydants

### II. 1. Origine du stress oxydant

Le stress oxydatif, dénommé également SO, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants [70]. Ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène et/ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants [71]. Plusieurs années après la première publication de la définition du SO par Helmut Sies, Ce sujet est toujours l'accent d'un grand corps de l'attention et de la recherche dans le domaine du vieillissement cellulaire, de la neurodégénération, du cancer et la prévention des maladies [88]. Il est désormais entendu que les ERO / RNS (espèces réactives de l'oxygène/ l'azote) sont essentiels pour le métabolisme cellulaire normal et avoir des effets bénéfiques (Par exemple, la cytotoxicité contre les bactéries envahisseurs) [89].

### II.2. Les radicaux libres

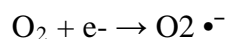
Par définition, un RL est défini comme toute molécule ou atome possédant un ou plusieurs électrons non appariés, capables d'exister sous forme indépendante, contenant au moins un électron libre sur sa couche externe (ou contenant deux électrons de même spin dans une case quantique). Cela qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation [90,91]. Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes voir quelques nanosecondes) et il est symbolisé par un point qui indique où l'électron libre se situe (Exemple :  $\cdot\text{OH}$ ) [91,92,93]. En effet, les RL de l'oxygène, plus généralement connus sous le nom des espèces réactives de l'oxygène (ERO) ainsi que des espèces réactives de l'azote (ERN) sont bien reconnus pour jouer un double rôle que les deux espèces nuisibles et bénéfiques [38]. Ainsi que, Les RL dérivés d'oxygène et d'azote peuvent être converti en d'autres espèces réactives non-radicalaires tels que le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et l'acide hypochloreux ( $\text{HClO}$ ) (figure 6), [74]. L'oxygène singulet ( $\text{O}_2$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et le nitroperoxyde ( $\text{ONOOH}$ ), ne sont pas des LR, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des RL et de leurs précurseurs est souvent appelé ERO [73].



**Figure 6 :** Mécanismes de production des ERO et ERN [74].

### II.2.1 L'anion superoxyde ( $O_2 \bullet^-$ )

C'est l'une des premières ERO à être formées, l'espèce la plus couramment générée par la cellule ; relativement stable, elle n'est pas très toxique pour l'organisme. Mais elle est à l'origine de cascades de réactions conduisant à la production de molécules très nocives. ; L'anion superoxyde ( $O_2 \bullet^-$ ) peut provenir de plusieurs sources cellulaires. Il est formé après réduction d'une molécule d' $O_2$  par un électron et en présence d'un cofacteur NADPH.



Les différentes enzymes permettant cette réaction sont : la NADPH oxydase, la xanthine oxydase, les cyclo-oxygénases ou COX, les lipo-oxygénases, les oxyde nitrique synthéases NOS (Nitric Oxyde Synthéases), les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (cytochrome P450) et celles de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie [77].

### II.2.2 Le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ )

Le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ) peut être induit par la réduction de l' $H_2O_2$  selon la réaction d'Haber-Weiss engendrant alors un ion  $-OH$  inoffensif et un radical hydroxyle  $\bullet OH$ .

$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{O} \longrightarrow \text{HO}\cdot + \text{O}_2 + \text{OH}^-$ . Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l' $\text{H}_2\text{O}_2$  donne naissance in vivo via la Réaction de Fenton à un radical hydroxyle

$\text{HO}\cdot$  hautement réactif :  $\text{O}_2^{\cdot -} + \text{Fe}^{+3} \longrightarrow \text{O}_2 + \text{Fe}^{+2}$

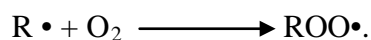
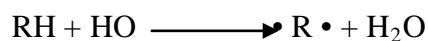
Il est certainement l'ERO la plus destructrice pour la cellule et ses composants. Malgré une durée de vie très brève et l'impossibilité pour lui de franchir les membranes, il possède une très grande réactivité liée à un potentiel oxydant très élevé [78].

### II.2.3 L'oxyde nitrique ( $\text{NO}\cdot$ )

L'oxyde nitrique est un gaz qui ainsi diffuse bien à travers les membranes. Il est synthétisé par l'enzyme oxyde nitrique synthase (NOS) à partir de l' $\text{O}_2$  et l'acide aminé Larginine. Il n'est vraiment délétère pour la cellule que lorsqu'il est présent en quantité importante et qu'il génère ainsi une autre ERO : le peroxydrite  $\text{NO}_3^-$  [79,80].

### II.2.4 Les radicaux peroxydes ( $\text{ROO}\cdot$ )

Ils font plutôt partie de la « deuxième vague » d'ERO, dans la mesure où leur formation fait suite à une réaction d'oxydation d'acides gras polyinsaturés par d'autres ERO formées préalablement. La partie « R » correspond à un acide gras polyinsaturé. Leur formation comprend 2 étapes principales : la première (réaction 1) correspond à la perte d'un atome d'hydrogène causée notamment par un radical hydroxyle, et la seconde (réaction 2) à la liaison avec une molécule d'oxygène [81,82].



### II.2.5 L'oxygène singlet ( $^1\text{O}_2$ )

L'oxygène singlet ( $^1\text{O}_2$ ) correspond à une forme excitée de l'oxygène  $\text{O}_2$ , il possède la même structure électronique que l'oxygène mais « agencée » différemment, à savoir que les électrons de la couche externe initialement non appariés se sont appariés. Il n'est donc pas radicalaire. Son état « excité » lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène [83].

### II.2.6 Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

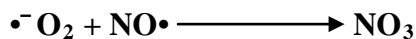
Le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est une molécule stable, mais diffusable et avec une durée de vie compatible avec une action à distance de son lieu de production. Il est généré dans le peroxysome, les microsomes et les mitochondries par une réaction de dismutation

[84].  $O_2^{\bullet-} + O_2^{\bullet-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$ . La dismutation de  $\bullet-O_2$  spontanée ou catalysée par les super oxydes discutasses est la source majeure de l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> n'est pas un radical libre mais a la capacité de générer des radicaux hautement réactifs.

En présence de métaux de transition (fer et cuivre), l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> donne naissance via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO $\bullet$  hautement réactif [85].

### II.2.7 Le peroxyde nitrite (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

Son apparition est extrêmement rapide, et se produit par une réaction entre deux ERO:



A l'instar du radical hydroxyle, NO<sub>3</sub><sup>-</sup> est une ERO qui cause beaucoup de dommages aux composants cellulaires [86].

### II.2.8 L'acide hypochlorique (HOCl)

Il est formé à partir du peroxyde d'hydrogène. Il passe facilement à travers les membranes biologiques, et peut altérer les constituants protéiques de la cellule à cause de son fort pouvoir oxydant [87].  $H_2O_2 + Cl^- \longrightarrow HOCl + HO^-$ .

## II.3. Rôle pathologique des ERO sur les biomolécules

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 à cause du caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides [96]. Bien que les RL 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. Toutefois, en concentrations élevées, ils deviennent hautement cytotoxiques [94].

### II.3.1. Dommages oxydatifs à l'ADN

Les ERO constituent la plus importante source endogène de dommages à l'ADN. Elles peuvent lui induire de nombreuses modifications telles que des lésions aux bases nucléotidiques (purines et pyrimidines), des cassures simples brin ou doubles brin de la chaîne oligonucléotidique [95]. La guanine, par exemple, peut réagir avec OH $\bullet$  pour former la 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OH-dG) qui au lieu de s'apparier avec la cytosine, s'associera



avec l'adénine, entraînant des mutations au sein de l'ADN et conduisant à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement du cancer et le vieillissement [97].

Ces modifications peuvent avoir de graves conséquences sur la réplication du génome. Les niveaux élevés de ces lésions ont été enregistrées dans plusieurs types tumoraux et sont grandement impliquées dans tous les étapes de cancérogenèse [98]. Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, soit l'initiation, la promotion et la progression du cancer.

Puisque le risque de développer un cancer est associé à l'accumulation de dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers ont reçu une attention croissante au cours des dernières années [99]. C'est le cas, entre autres, du 8-hydroxy-2'désoxyguanosine (8-OHdG), une forme majeure de dommage oxydatif à l'ADN~ reconnu pour être grandement impliqué dans la carcinogenèse de par sa capacité à induire une mutation, plus précisément une substitution des bases azotées complémentaires G-C(guanine-cytosine) par les bases azotées T-A (thymine-adénine) [100]. Le radical hydroxyle, pour sa part, peut induire de nombreuses lésions aux bases azotées et certaines molécules d'ADN modifiées qui en découlent ont un pouvoir mutagène. Une mutation de l'ADN est considérée comme étant une étape cruciale dans le développement d'un cancer. Des niveaux élevés de mutations dues à l'oxydation ayant été observés dans de nombreuses tumeurs, il devient très plausible d'affirmer que les dommages oxydatifs soient fortement impliqués dans l'étiologie du cancer [99]. De plus, il existe une relation positive entre les dommages oxydatifs à l'ADN et le risque de développer un cancer au cours de la vie [101]. Un facteur important à considérer dans le développement du cancer est celui de la mutation du gène suppresseur de tumeur p53, un facteur de transcription dont le rôle est de stopper la division cellulaire. Des mutations du gène p53 se retrouvent dans 50% des lésions cancéreuses et ce sont les dommages oxydatifs qui sont responsables de certaines substitutions (cytosine en thymine et guanine en adénine) fréquemment retrouvées dans ce gène muté [102]. Bien que les mutations représentent une conséquence majeure des dommages oxydatifs à l'ADN, elles ne sont pas les seules. En effet, ces mêmes dommages ont la capacité d'altérer l'expression génique par l'entremise de dommages aux séquences promotrices, de modifier les patrons de méthylation de l'ADN, d'accélérer le raccourcissement des télomères et d'accroître l'instabilité des microsattellites, toutes des caractéristiques typiques des cellules cancéreuses. Il a été proposé que ces modifications, y compris les dommages oxydatifs, soient utilisées comme marqueurs de risque de cancer [99].

### **III .3.2. Dommages oxydatifs des lipides**

La peroxydation des membranes lipidiques causée par le stress oxydatif peut être très dommageable puisqu'elle altère les propriétés biologiques de la membrane telles le degré de fluidité et peut aussi mener à l'inactivation d'enzymes et de récepteurs liés à la membrane, ce qui risque d'affecter le fonctionnement cellulaire normal et d'augmenter la perméabilité [101]. Par ailleurs, les conséquences seront différentes ; l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires. L'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane, en induisant une perturbation des membranes des organites cellulaires, une inactivation des enzymes membranaires et une augmentation de la perméabilité membranaire [103].

### **III .3.3. Dommages oxydatifs aux protéines**

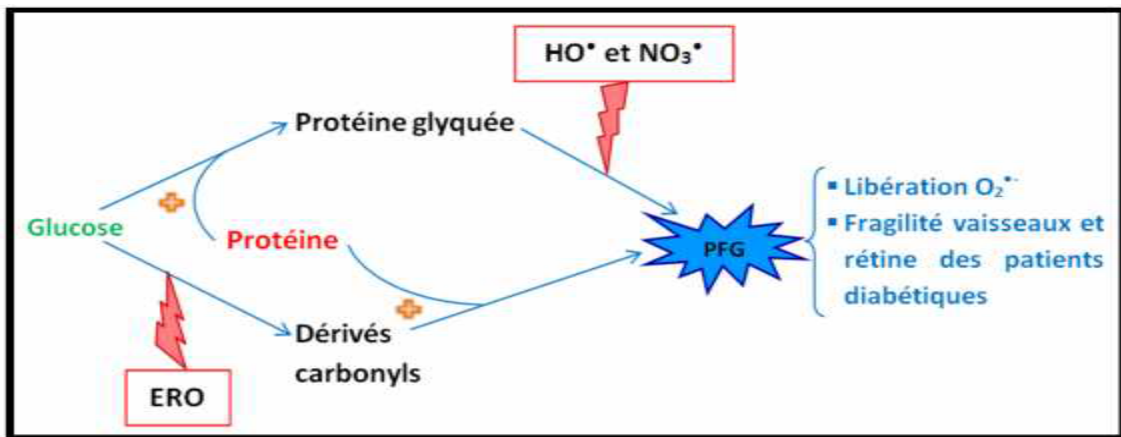
Les protéines peuvent être la cible de réactions radicalaires ou oxydatives et subir des modifications sous l'action des ERO et ERN. Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le cuivre et le fer. Les protéines atteintes peuvent se fragmenter ou se dénaturer avec l'altération de leurs structures primaires et secondaires. On peut observer une oxydation des chaînes latérales des acides aminés notamment de la cystéine et de la méthionine, avec formation de ponts disulfures [104].

### **II.3.4. Dommages oxydatifs aux glucides**

Les cibles glucidiques sont essentiellement le glucose et les protéoglycanes du cartilage. L'oxydation au sens large du glucose est aussi appelée « glycosoxydation » et se groupe en fait 2 mécanismes possibles (figure7) [75] :

\*Soit oxydation au sens strict du glucose, donnant des dérivés carbonyles susceptibles de réagir avec une protéine, pour aboutir à la formation de « produits finaux de glycosylation(PFG)».

\*Soit formation d'une liaison covalente entre un ose et les groupements aminés libres d'une protéine, on parle de « glycosylation non-enzymatique des protéines ». Cela forme une protéine glyquée, qui peut être attaquée par des ERO telles que HO• ou NO<sub>3</sub><sup>-</sup> pour former des PFG. Ces PFG sont d'une importance capitale, car en présence de métaux de transition ils favorisent la libération d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, et fragilisent les parois vasculaires et la rétine chez les patient diabétiques [76].



**Figure 7** : Oxydation au sens large du glucose ou « Glycosoxydation », selon les 2 voies principales : glycosylation non enzymatique des protéines en haut, et oxydation au sens strict du glucose en bas. PFG : produits finaux de glycosylation [75].

## II.4. Systèmes de défense antioxydants

Les antioxydants sont définis comme l'ensemble des molécules susceptibles d'inhiber directement à faibles doses la production, de limiter la propagation ou de détruire les ERO [105]. Il est clair que tous les systèmes biologiques, dans leurs environnements oxygénés, ont élaboré des mécanismes pour contrer les conséquences potentiellement délétères des agents pro- oxydants [106]. On distingue au niveau des cellules deux lignes de défense inégalement puissantes pour détoxifier la cellule.

### II.4.1. Systèmes enzymatiques

Ce système est principalement composé par des superoxy des dismutases (SOD), des catalases (CAT), des glutathions peroxydases (GPx), des glutathion réductase (GR) et des thiorédoxines, capables d'éliminer les RL et les espèces réactives [107].

#### II.4.1.1. Les super oxydes dismutase

Les super oxydes dismutases (SOD) sont des métallo-enzymes qui catalysent la dismutation des ions peroxydes en oxygènes moléculaires et peroxydes d'hydrogènes, des composés stables et moins toxiques [108]. Ces systèmes antioxydants se situent donc aux endroits où l'oxygène est libéré, essentiellement au niveau de la membrane des mitochondries et dans le cytosol au niveau du réticulum endoplasmique [147].

#### II.4.1.2. La Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme hémique capable de transformer le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire. Elle est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et

cytoplasme. Elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène [109 ; 110].

#### **II.4.1.3. La Glutathion Peroxydase (GPx)**

La glutathion peroxydase (GPx) est une enzyme dépendante du sélénium qui a une forte affinité pour le peroxyde d'hydrogène, elle permet donc l'élimination du peroxyde d'hydrogène, même présent à faible concentration. Le maintien de l'activité de la GPx nécessite la régénération du glutathion (GSH) assurée par la glutathion réductase [111].

#### **II.4.2. Systèmes non enzymatiques**

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart des antioxydants non enzymatiques ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie, nous retrouvons les oligoéléments (le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc), le (GSH), l'ubiquinone (CoQ10), l'acide ascorbique (vitamine C), l'alpha tocophérol (vitamine E) et les caroténoïdes [112].

##### **II.4.2.1. L'albumine**

C'est la protéine la plus abondante du plasma, synthétisée par le foie. Les propriétés antioxydantes de l'albumine sont liées à trois sites de sa structure :

- La cystéine en position 34 dont l'action antioxydante est liée à la capture des RL de l'O<sub>2</sub> (anion superoxyde, peroxyde d'hydrogène, radical hydroxyle, ...) et par la liaison des RL de l'azote.
- Le site I, site de liaison à l'hème et à la bilirubine.
- La portion N terminale composée de quatre acides aminés DAHK (Asp-Ala-His-Lys) qui représente un site de liaison pour les métaux prooxydants (Cu, Fe, Co, Ni) et qui, même l'isolément sous la forme d'un peptide recombinant composé de ces quatre aminoacides, conserve ses propriétés antioxydantes puissantes [113].

##### **II.4.2.2. La vitamine C**

La vitamine C est un antioxydant puissant, et agit comme un piègeur de ROS pour empêcher, ou au moins atténuer, les effets délétères causés par les ROS [114]. Elle agit en synergie avec la vitamine E pour éliminer les RL et régénère également la forme réduite de la vitamine E [115].

##### **II.4.2.3. Les tocophérols**

Sont collectivement connus sous le nom de vitamine E [116]. Le  $\alpha$ - tocophérol a été le plus étudié car il possède la plus grande biodisponibilité, d'absorption et métabolisation par le

corps. Il protège les membranes de l'oxydation par réaction avec les radicaux lipidiques produits dans la réaction en chaîne de la peroxydation lipidique [117].

#### **II.4.2.4. Le bêta-carotène (provitamine A)**

C'est un élément liposoluble des caroténoïdes [118]. Les caroténoïdes sont capables de diminuer les dommages oxydatifs de l'ADN [119].

#### **II.4.2.5. Le lycopène**

Un membre de la famille des caroténoïdes [120]. A tendance à agir comme piègeur de l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) et des RL peroxydes (LOO-) [121]. Des études ont démontré que le lycopène protège les molécules lipidiques, les lipoprotéines de basse densité, les protéines et l'ADN contre les attaques des RL, jouant un rôle essentiel dans la protection contre les maladies [122].

#### **II.4.2.6. Le glutathion réduit (GSH)**

C'est un tripeptide (L- $\gamma$ -glutamyl-L-cystéinyglycine) avec de multiples fonctions dans les organismes vivants [123]. C'est un thiol non protéique majeur dans les organismes vivants qui joue un rôle crucial dans la coordination des mécanismes de défenses anti-oxydantes naturelles [124]. Il agit comme un antioxydant, soit directement en interagissant avec les ERO et RNS et les électrophiles ou en agissant comme un cofacteur de plusieurs enzymes [123].

#### **II.4.2.7. La mélatonine**

C'est un antioxydant puissant qui peut facilement traverser les membranes cellulaires et la barrière hémato-encéphalique. La mélatonine, une fois oxydée, ne peut pas être réduite à son état initial, car elle forme plusieurs produits finaux stables en réagissant avec les RL. Par conséquent, elle a été considérée comme un antioxydant terminal [125].

#### **II.4.2.8. Les polyphénols**

Sont des métabolites secondaires des plantes aromatiques et sont largement répandues dans le règne végétal [126]. L'effet protectif des polyphénols semble être dû à leur large éventail d'actions biologiques, tels que le piégeage des RL, la chélation des métaux et les capacités de modulation d'enzymes, ainsi que leurs effets sur les voies de signalisation cellulaire et sur l'expression des gènes [127].

#### **II.4.2.9. Le zinc**

C'est un oligo-élément, un des cofacteurs essentiels de la SOD. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothionéines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre [128].

## **II.5. Rôle dans la prévention des dommages oxydatifs**

Tous les antioxydants ont la capacité de réagir avec les RL. Plus spécifiquement, Les réactions métaboliques catalysées par les enzymes antioxydants permettent d'éliminer les RL par la formation de composés neutres comme l'eau. Cependant, en ce qui concerne les antioxydants exogènes, les produits de leur interaction avec les RL ne sont pas des composés neutres, mais bien des molécules plus stables. En effet, contrairement aux RL qui sont hautement réactifs, c'est -à-dire qu'ils cherchent à donner ou à arracher un électron afin d'atteindre un état de stabilité, les antioxydants non-enzymatiques peuvent s'accommoder de l'addition ou de la perte d'électron(s) sans pour autant augmenter significativement leur niveau de réactivité [129]. De par leur rôle à neutraliser les RL, les antioxydants ont donc le pouvoir de diminuer les niveaux de stress oxydatif et, par conséquent, les dommages oxydatifs. Ainsi, ils ont le potentiel de réduire les effets délétères des facteurs oxydants responsables de l'augmentation de la production de RL par l'organisme.

# **MATERIEL & METHODES**

# Matériels et méthodes

## I. Population étudiée

Cette étude concerne l'exploration des facteurs de risque dans le développement du CS au niveau de la population de la wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). Le recrutement des cas de CS était basé sur un diagnostic confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou l'ablation chirurgicale par les médecins spécialistes du EPSH (établissement public spécialisé hospitalier mère et enfant) au niveau de wilaya de Tlemcen.

Les critères d'inclusion des cas de CS sont:

- ✓ Les cas recrutés et interrogés doivent être de la même région et de tous les âges,
- ✓ Etre atteints du CS nouvellement diagnostiqué,
- ✓ N'ayant pas encore subi de traitement de chimiothérapie.

Les témoins étaient sélectionnés en même temps que les cas. Les critères d'inclusion pour les témoins sont:

- ✓ Les témoins recrutés et interrogés doivent être de la même région et de tous les âges,
- ✓ N'ayant eu aucun type de cancer,
- ✓ Etre indemnes de toute pathologie liée au foie.
- ✓ Ayant un IMC >30,
- ✓ Ceux ayant subi une cholécystectomie.

La taille de l'échantillon destiné à l'étude épidémiologique est  $n = 06$  pour les cancéreuses et  $n = 15$  pour les témoins. Un échantillon restreint est orienté vers les analyses biochimiques.

### I.1. Questionnaire de base

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base, complété par les sujets pendant une entrevue durant 15 à 20 minutes. Il a été développé, évalué et testé sur la base des études antérieures. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient : les caractéristiques socioéconomiques et culturelles (situation matrimoniale, niveau d'étude, emplois, salaires...), corporelles (poids, taille, tour de taille, tour de hanche...), 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 tabac ou d'alcool, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux du CS, exposition à certains produits.



## I.2. Activité physique

Le questionnaire prend en compte l'activité physique de façon générale, incluant les activités au quotidien et la participation à des activités sportives avant le diagnostic (cas) ou l'entretien (témoins). Les questions ont été posées par catégorie d'activité, séparant les activités domestiques, le travail et les activités de loisirs les plus communes dans la région. La fréquence et la durée moyenne pour chacune des activités sont notées. Ces activités physiques incluent la marche, le jogging ou la course, le chemin au travail, le chemin vers la crèche, les achats au marché, le ménage, le lavage du linge, la natation, la bicyclette, les activités artisanales manuelles, le bricolage et le jardinage. Les questions permettent aussi d'évaluer la fréquence (nombre de jours sur la semaine passée) et la durée des activités physiques.

L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité a permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h) [6]. A chaque type d'activité correspond un nombre de METs selon le questionnaire d'activité physique:

- Activités intenses (8 METs) correspondent aux sports collectifs (basket, football, ...) ou individuels (natation, aérobic, jogging, ...), ou encore à d'autres moments (danse de manière vigoureuse, saut répété, ....), où ils transpirent.
- Activités élevées (6 METs) correspondent aux activités qui ont demandé à la femme un effort physique important et qui l'ont fait respirer beaucoup plus difficilement que normalement (porter de charges lourdes, jardinage, courir pendant un temps court, faire du « step »).
- Activités modérées (4 METs) correspondent à la marche rapide, au fait de faire du vélo, faire du ménage,.... Dans ce cas, ils ne transpirent pas et a une respiration normale.

L'addition des différents types d'activités physiques pour chaque témoin et cas a permis d'obtenir un score d'activité physique en quatre classes (niveaux d'activité physique faible, moyen, intense et très intense):

- ✓ Niveau activité physique très intense: score  $\geq 50$  METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique intense: score 50 - 30 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique moyenne: score 30 - 10 METs/semaine
- ✓ Niveau activité physique faible: score  $\leq 10$  METs/semaine.

Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude et l'anonymat et la confidentialité des sujets à l'étude étaient respectés.

## **II. Les données alimentaires**

### **Questionnaire de fréquence de consommation**

Le sujet reporte la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste préétablie. Les questions portent sur les aliments mais peu d'informations sont apportées sur la manière dont les aliments sont consommés. Chaque aliment est composé d'un aliment simple (par exemple, orange) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, céréales). Les composantes des ingrédients étaient pondérées selon leur contribution au régime de la population d'intérêt.

Le questionnaire de base et le journal alimentaire étaient administrés aux cas au cours de la période de leur diagnostic; les témoins ont été interrogés pendant la même période que celle des cas.

## **III. Le score de risque nutritionnel**

Le score permet d'évaluer l'état nutritionnel chez la population étudiée.

## **IV. Analyse biologiques**

### **IV.1. Prélèvements sanguins**

Les prélèvements sanguins sont réalisés le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes avec anticoagulant (EDTA ou héparine). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé est centrifugé à 3000 tours pendant 10 minutes à température ambiante. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages sérologiques et il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

### **IV.2. Paramètres biochimiques**

#### **IV.2.1. Dosage du glucose**

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique (Kit SPINREACT). En présence de la glucose-oxydase, le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un colorant rouge à structure quinoneimin. L'absorption est mesurée à 505 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.

#### **IV.2.2. Dosage de l'acide urique**

Le dosage est réalisé par l'utilisation du (Kit biomaghreb). L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoiné et peroxyde d'hydrogène qui, sous l'influence de la POD, 4-aminophénazone (4-AP) et 2-4dichlorophénolsulfonate(DAAC), forme un composé quinoneimine rose. L'intensité de la couleur rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon. L'absorption est mesurée à 520 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en acide urique.

#### **IV.2.3. Dosage de la créatinine**

Détermination cinétique de la créatine kinase en suivant les recommandations(IFCC) et (DGKC) (Kit SPINREACT). La créatine kinase (CK) catalyse le transfert réversible d'un groupe phosphate de la phosphocréatine vers l'ADP. Cette réaction s'ajoute à d'autres catalysées par l'hexokinase (HK) et par le glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6P-DH). La vitesse de formation de NADPH, déterminé par photométrie, est proportionnelle à la concentration catalytique de CK dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 492 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en créatinine.

#### **IV.2.4. Dosage de l'urée (Kit SPINREACT)**

L'uréase catalyse l'hémolyse de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac ( $\text{NH}_3$ ) et en anhydride carbonique ( $\text{CO}_2$ ). Les ions ammonie réagis avec salicylate et hypochlorithe ( $\text{ClONa}$ ), en présence du catalyseur nitroprisuate, pour former un indophénol vert. L'intensité de couleur formé est proportionnel à la concentration d'urée en le test a diminution de la concentration de  $\text{NAD}^+$  dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé. L'absorption est mesurée à 580 nm et l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en urée.

#### **IV.2.5. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum**

##### **IV.2.5.1. Dosage des triglycérides**

Les triglycérides plasmatiques sont dosés par une méthode enzymatique (Kit Spinreact). Les triglycérides sont dosés après hydrolyse enzymatique par des lipases en glycérol et en acides gras libres. L'indicateur est une quinoneimine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du 4-chlorophénol sous l'action catalytique de la peroxydase.

La concentration en quinoneimine est proportionnelle à la concentration totale en triglycérides plasmatiques. Le taux des triglycérides est déterminé à une longueur d'onde de 505 nm.

#### **IV.2.5.2. Détermination des teneurs en cholestérol plasmatique**

Le cholestérol total est dosé sur le sérum total et par une méthode enzymatique (Kit Spinreact). Par l'action d'une enzyme, le cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol-oxydase en  $\Delta^4$  cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

#### **IV.2.5.3. Détermination des teneurs en HDL-cholestérol (Kit SPINREACT)**

Le cholestérol-HDL est une lipoprotéine qui est considérée comme étant du bon cholestérol, il est véhiculé vers le foie pour être métaboliser et excréter sous forme de sels biliaires, il n'est pas hétérogène par opposition au reste du cholestérol lié à la fraction VLDL et LDL. Après une précipitation par l'acide phosphotungstique en présence d'ions magnésium, les chylomicrons et les lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) contenus dans le sérum ,on procède au dosage enzymatique des lipoprotéine de haute densité(HDL) contenue dans le surnageant obtenue après centrifugation. Le taux des HDL-C est déterminé à une longueur d'onde de 505 nm.

#### **IV.2.5.4. Détermination des teneurs en LDL-cholestérol (Kit SPINREACT)**

Fraction du cholestérol contenue dans les lipoprotéines de type LDL. Celui-ci correspond à l'essentiel du cholestérol transporté dans le sang. La formule de Friedewald permet de calculer la valeur du cholestérol -LDL à partir du cholestérol total, du cholestérol-HDL et des triglycérides. La méthode de calcul des LDL -cholestérol de Friedewald :

$$\text{LDL-Cholestérol (en g/L)} = (\text{Cholestérol total}) - (\text{HDL cholestérol}) - (\text{Triglycérides}) / 5.$$

### **V. Marqueurs du Stress oxydatif**

#### **V.1. Détermination des activités des antioxydants**

##### **V.1.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT)**

Le taux de l'activité de la catalase est mesuré au niveau du plasma, du lysat érythrocytaire. Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène selon la méthode d'AEBI (1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de  $\text{H}_2\text{O}_2$  en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat), le  $\text{H}_2\text{O}_2$ , et le tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif titanium oxyde sulfate  $\text{TiOSO}_4$  est ajouté.

La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L. Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est:

$$A = \log A_1 - \log A_2.$$

A<sub>1</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de départ.

A<sub>2</sub> est la concentration de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> après incubation (au bout de 5 min).

L'activité spécifique est exprimée en U/min/ml de lysat érythrocytaire.

### **V.1.2. Dosage de la vitamine C**

Les concentrations en vitamine C plasmatique sont déterminées selon la méthode de JACOTA & DANI (1982). Utilisant le réactif de folin ciocalteau et une gamme étalon d'acide ascorbique. Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, le surnageant est incubé en présence du réactif de coloration folin ciocalteau dilué pendant 15 min à 37 °C. La vitamine C présente dans le plasma réduit le réactif de folin donnant une coloration jaune. La lecture de l'absorbance est réalisée à une longueur d'onde de 769 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration exprimée en µg/ml est déterminée à partir de courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

### **V.1.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA) plasmatique**

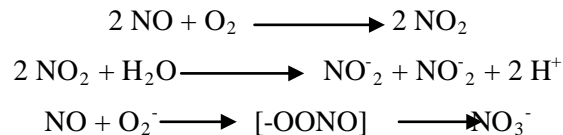
Le malondialdéhyde (MDA) plasmatique, érythrocytaire et placentaire est mesuré selon la méthode de NOUROOZ-ZADEH et al (1996). Il représente le marqueur le plus utilisé de la peroxydation lipidique notamment par la simplicité et la sensibilité de dosage. Après traitement par acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en deux molécules de TBA et une molécule MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 532 nm. La concentration en MDA plasmatique, ou érythrocytaire, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ( $\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ).

**V.1.4. Dosage de l'anion superoxyde érythrocytaire** (NOUROOZ-ZADEH et al 1996) Les hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires, marqueurs de l'oxydation des lipides, sont mesurés par l'oxydation d'ion ferriques utilisant le triphénylphosphine (TPP). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe<sup>2+</sup> en Fe<sup>3+</sup> en milieu acide. Les ions Fe<sup>3+</sup> en présence du xylénol orange [(O-cresolsulfonphthalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acide sodium)], forment un complexe Fe<sup>3+</sup>- xylénol orange. Le taux d'hydroperoxydes plasmatique, érythrocytaire et placentaire correspond à la différence entre l'absorbance du

plasma et l'absorbance du blanc. La lecture se fait à 560nm. Le taux des HP est calculé en utilisant le coefficient d'extinction ( $\epsilon=4.4*10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) à 560 nm.

#### V.1.5. Dosage du monoxyde d'azote érythrocytaire (Guevara et al, 1998)

La formation du NO est évaluée de manière indirecte par la détermination des concentrations de nitrites ( $\text{NO}_2^-$ ) et de nitrates ( $\text{NO}_3^-$ ), qui constituent les produits de dégradation oxydative du NO. En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates selon les réactions suivantes:



La technique utilisée pour doser les nitrites (et les nitrates après réduction) est la réaction de Griess qui représente une réaction de diazotation en deux étapes: les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 540 nm. L'échantillon déprotéinisé est incubé à 37 °C avec l'acide sulfanilique dissous dans HCl puis avec la N-naphtyléthylène diamine. La déprotéinisation est réalisée par le sulfate de zinc. La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés. La transformation des nitrates en nitrites est basée sur une réaction de réduction par le cadmium sous forme de granules, régénérés à l'aide d'une solution de  $\text{CuSO}_4$  dans un tampon glycine-NaOH (pH 9,7). La concentration ainsi mesurée représente la somme des nitrites et des nitrates. Les concentrations en NO sont calculées en utilisant le coefficient d'extinction molaire:  $\epsilon = 38\ 103 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ .

#### V.1.6. Dosage de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD ; EC1.15.1.1)

Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde ( $\text{O}_2^-$ ) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de  $\text{MnCl}_2$  et du mercaptoéthanol. L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH. Quatre cents (400)  $\mu\text{l}$  de réactif (éthanol/ chloroforme; 62,5/ 37,5; v/v) sont ajoutés à 250  $\mu\text{l}$  de lysat afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré. Le milieu réactionnel contient 5  $\mu\text{l}$  de lysat, 10  $\mu\text{l}$  de tampon et 100  $\mu\text{l}$  de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/L, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chloride (0,69 mg/mL), 1 ml d'antraquinone (0,132 mg/mL) et 1 ml de diaphorase (1 mg/mL d'une solution de 15 U/mL). Le mélange est ensuite incubé avec 10  $\mu\text{l}$

de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Ensuite, 100 µl de réactif 2 (contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25 % et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/mL) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 minutes. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

# **RESULTATS & DISCUSSION**



# Résultats & Interprétation

## I. Description la population étudiée

### I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée : (Tableau 1)

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 1. Les femmes volontaires pour cette étude sont recrutées en milieu hospitalier. Le recrutement des cas de cancer du sein se base sur le diagnostic de cancer du sein confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes du Etablissement Hospitalier Spécialisé Mère et Enfant de Tlemcen (EHS). Les critères de sélection pour les femmes cancéreuses sont un CS nouvellement diagnostiqué, n'ayant pas subi de traitement de chimiothérapie, et doivent être de la même région et de tous les âges. Les critères relatifs aux femmes témoins sont un bon état de santé général, n'ayant eu aucun type de cancer, être indemnes de toute pathologie liée au foie, et être de la même région et de tous les âges. Des critères d'exclusion sont pris en compte pour les femmes témoins tels qu'un IMC > 30, et celles ayant subi une cholécystectomie. Après un consentement des femmes à participer à l'étude, la population sélectionnée atteint 15 femmes témoins et 06 femmes cancéreuses. Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge moyen, quelque soit le statut ménopausique. Par contre, l'indice de masse corporelle est démunie de manière significative chez les femmes cancéreuses, comparées aux femmes témoins. La ménopause survient en moyenne à  $46,5 \pm 1,5$ ans chez les femmes cancéreuses et à  $49,5 \pm 5,41$  ans chez les femmes témoins. On observe également une différence significative concernant le rapport Tour de taille/Tour de hanche. par contre on a trouvé aucune signification concernant la durée et le mode de contraception, le type de pilule contraceptive.

### I.2. Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée (Tableau 2)

Les paramètres socio-économiques et culturels des deux populations étudiées sont déterminés à partir d'enquêtes sous formes de questionnaire détaillé donné en annexe. La situation matrimoniale de la population cible est majoritairement d'un statut de femme mariée, dominant pour les femmes cancéreuses. Le niveau d'instruction montre de façon globale un niveau relativement bas chez les cas de CS comparés aux femmes témoins. Le taux d'analphabètes est exceptionnellement important chez les femmes témoins par rapport aux cancéreuses (20% versus 00%). Les revenus mensuels sont nettement réduits chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. La taille des ménages est similaire dans les deux

**Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristique	Femmes témoins		Femmes cancéreuses	
	Prés- ménopausées	Post- ménopausées	Prés- ménopausées	Post- ménopausées
Effectif	N=15		N=06	
Age (ans)	11 /15 (73 ,33%) 40±7,46	4/15 (26,66%) 49,5±5,41	4/6 (66,66%) 41±6,87	2/6 (33,33%) 46,5±1,5
Poids	75,2 ± 7,5		59,83 ± 4,30***	
Classe d'âge (n,%)				
▪ ≤40	9(60%)		4(66,66%)	
▪ >40	6(40%)		2(33,33)	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,01±3,16		24,12±2,78**	
▪ normal	2(13,33%)		4(66,66%)	
▪ < surpoids	9(60%)		2(33,33%)	
▪ >obésité	4(26,66%)		00	
Tour de taille /tour de hanche	1 ,60 ± 0,15		1,40 ± 0,30*	
Utilisation de la pilule plus de 05ans	9(60%)		4(66,66%)	

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée.

**Tableau 2 : Condition socioéconomiques et culturelles**

<b>Caractères</b>	<b>Femmes témoins</b>	<b>Femmes cancéreuses</b>
<b>Situation matrimoniale (%)</b>		
✓ Célibataire	0(0%)	2(33,33%)
✓ Mariée	13(86,66%)	3(50%)
✓ Divorcée	1(6,66%)	00
✓ Veuve	1(6,66%)	1(16,66%)
<b>Niveau d'instruction (%)</b>		
✓ Analphabète	3(20%)	0(00%)
✓ Primaire	0(00%)	2(33,33%)
✓ Moyen	1(6,66%)	2(33,33%)
✓ Secondaire	5(33,33%)	1(16,66%)
✓ Supérieur	6(40%)	1(16,66%)
<b>Profession (%)</b>		
Sans emploi	6(40%)	5(83,33%)
Avec emploi	9(60%)	1(16,66%)
<b>Revenu mensuel (pension ou conjoint) (%)</b>		
✓ Sans	5(33,33%)	4(66,66%)
✓ Faible	00	00
✓ Moyen	4(26,66%)	00
✓ Elevé	6(40%)	2(33,33%)

Chaque valeur représente le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée.

groupes de femmes, et est dans la majorité des cas supérieure à 4 personnes par famille. La grande majorité des femmes cancéreuses sont sans emploi vis-à-vis des témoins (83,33% versus 40%).

### **I.3. Facteurs prédictifs au cancer du sein (Tableau 3)**

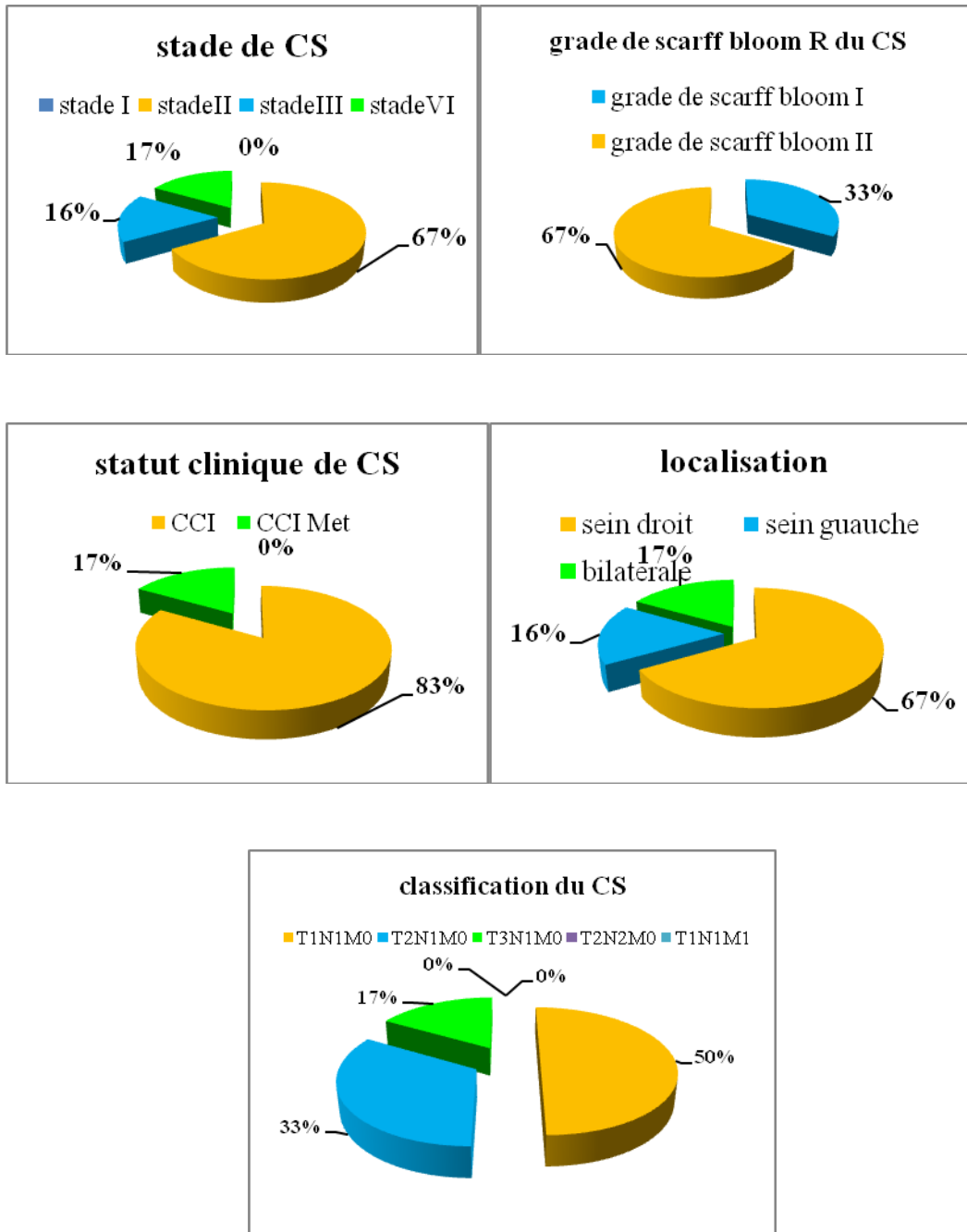
Parmi les facteurs sous cités, certains sont associés à un risque accru du CS, d'autres sont associés à un risque réduit. Ainsi, pour la détermination des facteurs prédictifs ou protecteurs du CS dans la région de Tlemcen, une analyse logistique est réalisée, incluant les différents facteurs étiologiques comme variables d'exposition. La ménopause tardive se révèle comme un facteur de risque significatif du CS alors que dans notre étude on a obtenu un pourcentage nul chez les femmes cancéreuses par rapport aux témoins. De plus, les antécédents familiaux du CS du 2<sup>ème</sup> degré de parenté, les antécédents familiaux d'autres types de cancers du 1<sup>er</sup> degré de parenté sont apparus chez les femmes cancéreuses. Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant les antécédents chirurgicaux, colopathie pathologique et colopathie fonctionnelles. Par ailleurs, nos résultats indiquent que l'apparition des premières règles avant l'âge de 14 ans, l'âge précoce à la 1ère maternité et la durée d'allaitement supérieure à 12 mois ne sont pas considérés comme des facteurs prédictifs du CS. Les colopathies fonctionnelles montrent un pourcentage relativement négatif chez les femmes cancéreuses et aussi les femmes témoins. Le score d'activité physique (AP) est significativement faible ( $p < 0,05$ ) chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins. Ceci indique une dépense énergétique moindre chez les cas de cancer par rapport aux femmes témoins. Egalement, la sédentarité est considérée comme un facteur de risque très important au sein de la population étudiée est élevé chez les femmes cancéreuses (66,66%).

Les paramètres cliniques de la population étudiée sont donnés dans le questionnaire. Le statut clinique montre que les patientes arrivent au service de santé à un stade tardif. Effectivement, le carcinome canalaire *in situ* (CC *in situ*) n'apparaît pas, contrairement au carcinome canalaire infiltrant (CCI) et au carcinome canalaire avec métastases ganglionnaires (CCI avec métastases ganglionnaires). Le grade histologique SBR (*Grade de Scarff Bloom Richardson*) montre un taux élevé pour le grade II (67%). Il est à noter que plus le grade est élevé, moins le cancer est différencié et donc plus il a une évolution plus grave et plus rapide. La classification TNM qui est basée sur l'extension anatomique témoigne d'une extension régionale (T1N1M1, T2N1M0, T3N1M0, T2N2M0) et générale (T1N1M0). Le stade de la maladie (II, III et IV) confirme le statut clinique qui dévoile un état assez avancé pour pouvoir prévoir une bonne prise en charge médicale (Figure 8).

**Tableau 3 : Facteurs prédictifs au cancer de sein**

Facteurs de risque	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Age moyen de ménarche (%)		
Avant 14 ans	10(66,66%)	5(83,33%)
>14ans	5(33,33%)	1(16,66%)
Allaitement		
✓ 0	6(40%)	4(66,66%)
✓ 1-6mois	4(26,66%)	00
✓ 6-12	00	00
✓ >12	5(33,33%)	2(33,33%)
Antécédents médicaux		
✓ Diabète	00	00
✓ Hypercholestérolémie	00	00
✓ Hypertension Artérielle	00	00
Antécédents chirurgicaux	00	00
✓ Cholécystectomie	00	00
✓ Appendicectomie	00	00
Colopathie fonctionnelle(%)		
✓ Constipation	1(6,66%)	00
✓ Ballonnement	00	00
✓ Diarrhée	00	00
Colopathie pathologique	00	00
Ménopause tardive ( $\geq 50$ ans)	3(33,33%)	00
Antécédents familiaux de CS (%)		
1 <sup>er</sup> degré de parenté	00	2(33,33%)
2 <sup>eme</sup> degré de parenté	00	2(33,33%)
Sédentarité (%)	00%	4(66,66%)
Activité physique (METs)	55,16 $\pm$ 3,46	35,30 $\pm$ 2,87
✓ Faible	00%	1(16,66%)
✓ Moyenne	3(20%)	3(50%)
✓ Intense	12(80%)	2(33,33%)

L'activité physique est exprimée en équivalents métaboliques, METs/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos estimée à 1kcal/kg/h). Les niveaux d'activité physique (AP) sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques: AP faible (Mets/semaine) = 2 x durée AP (heure) x fréquence (jours); AP moyenne (Mets/semaine) = 4,0 x durée AP moyenne (heure) x fréquence (jours); AP élevée (Mets/semaine) = 6,0 x durée AP élevée (heure) x fréquence (jours).



**Figure 8 :** Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein (CS) de la population étudiée.

## **II. Consommation alimentaire (Tableau 4)**

L'analyse de la fréquence alimentaire, exprimée en nombre de fois par semaine, montre des résultats intéressants. La consommation des œufs, viandes et poissons en général et celle des viandes rouges spécifiquement est significativement augmentée ( $p < 0,05$ ) chez les femmes atteintes de CS comparées aux témoins.

La consommation des graines oléagineuses est également significativement abaissée ( $p < 0,05$ ) chez les cas de CS. La consommation des boissons chez les femmes cancéreuses est plus élevée ( $P < 0,05$ ) que les femmes témoins. Et aussi les produits sucrés est significatives élevé ( $p < 0,05$ ) chez les femmes cancéreuses comparés aux témoins. La fréquence de consommation des autres familles d'aliments est relativement similaire dans les deux groupes de femmes étudiées.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart -type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student.

### **III-Le score du risque nutritionnel**

Montre un taux de 100% d' une détérioration de l'état nutritionnel  $< 18,50$ , une perte de poids  $\geq 5\%$  en 1 mois, un apport alimentaire durant la dernière semaine est de 0 à 25% des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels avec une sévérité modéré de la maladie chez les femmes cancéreuses.

### **III. Paramètres biochimiques sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.**

#### **IV.1. Teneurs sériques en glucose, cholestérol, trigycéride, HDL-Cet LDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (figure 9 et 10)**

Les teneurs sériques en glucose sont similaires entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins. Les teneurs sériques en cholestérol total, et en HDL-C sont significativement diminués ( $p < 0,01$ ) chez les femmes atteintes du cancer du sein comparés aux femmes témoins. Les teneurs en LDL-C en relativement diminuées chez les cas de cancer.

#### **IV.2. Teneurs sériques en urée, créatinine et l'acide urique chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (figure11)**

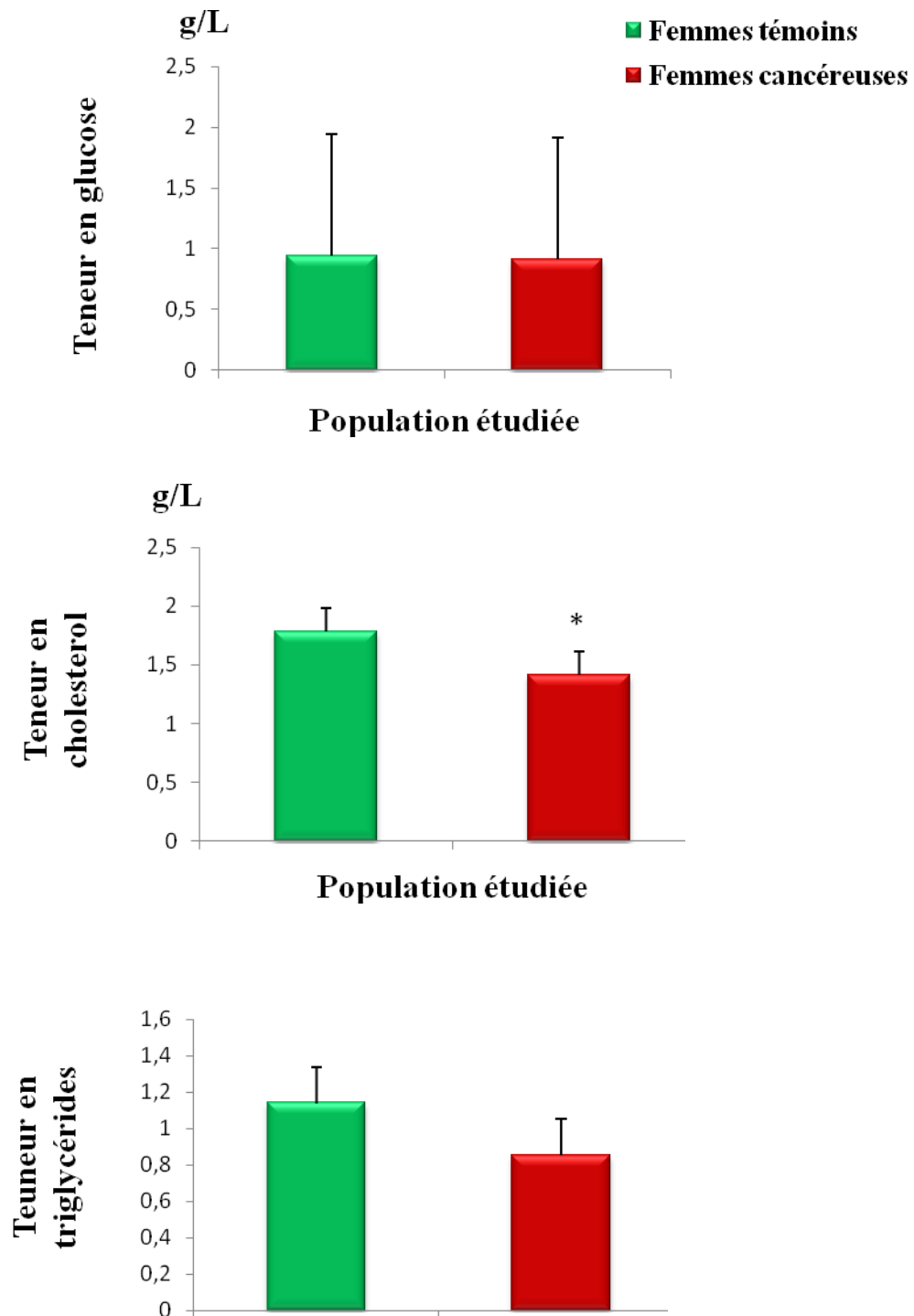
Une diminution significative en acide urique est notée chez les femmes cancéreuses comparées à leurs témoins ( $p < 0,05$ ).

Les teneurs en créatinine sont significative diminuées chez les femmes cancéreuses comparées à leurs témoins ( $p < 0,05$ ). Les teneurs en urée en sont relativement augmentées chez les femmes cancéreuses.

**Tableau 4 :** Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.

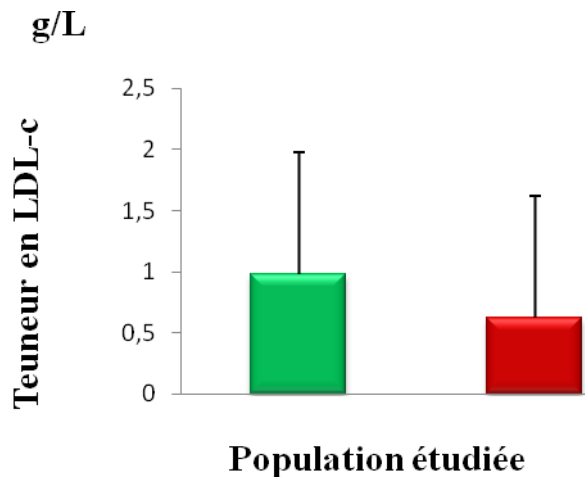
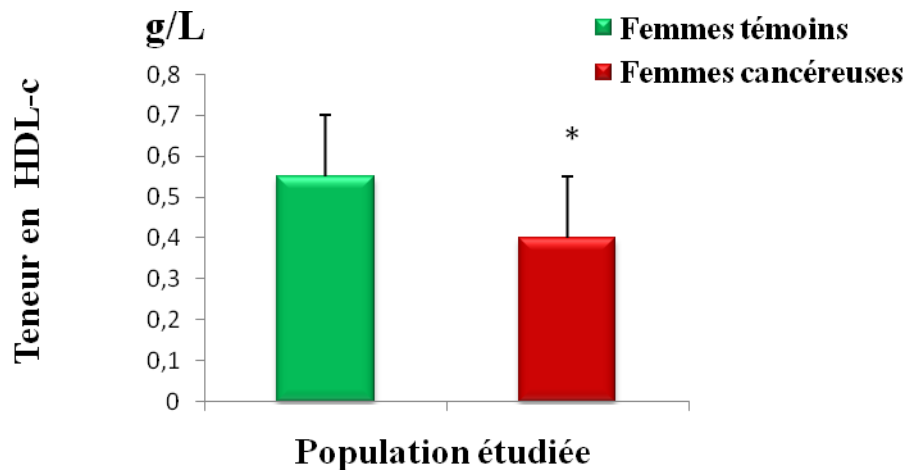
<b>Aliments</b>	<b>femmes. Témoins</b>	<b>femmes. Cancéreuses</b>
Œuf	1,73 ± 1,33	2,33 ± 2,28*
Viande rouge	2,21 ± 2,33	03 ± 1,63*
Viande blanche	3,93 ± 2,59	4,66 ± 1,88*
Viande (tout types confondus)	1,27 ± 1,00	0,83 ± 1,07*
Poisson	1,06 ± 0,66	1,2 ± 0,4*
Matières grasses ajoutées	6,07 ± 2,38	07 ± 00
Lait et ses dérivées	07 ± 00	6,33 ± 1,49*
Légumes et fruits	07 ± 00	07 ± 00
Céréale et légumineuses	6,6 ± 1,50	6,17 ± 1,86*
Produit sucrés	4,4 ± 2,70	5,33 ± 2,43*
Boissons	4,73 ± 2,86	07 ± 00**





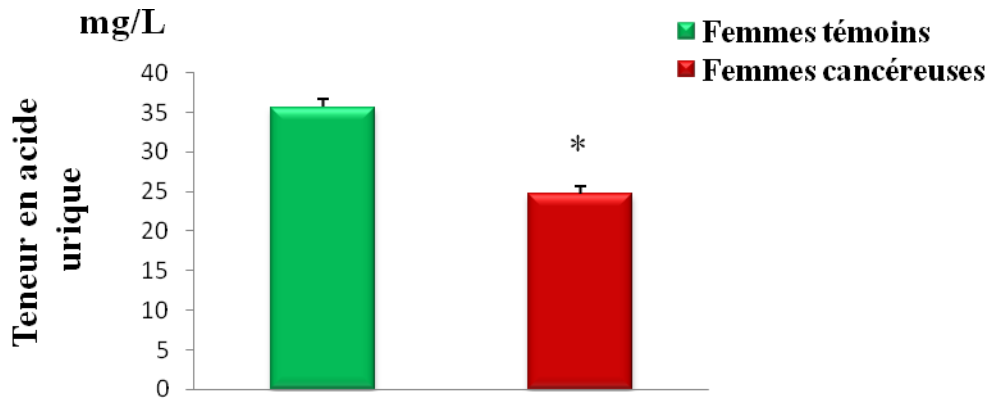
**Figure 9 :** Teneur en glucose sérique, en cholestérol et en triglycérides.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$

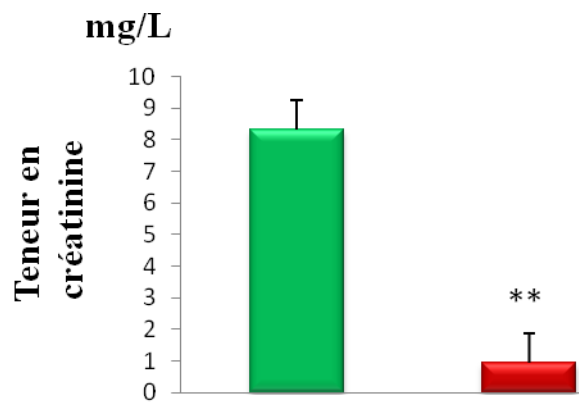


**Figure 10** : Teneurs sériques en HDL-c et LDL-c.

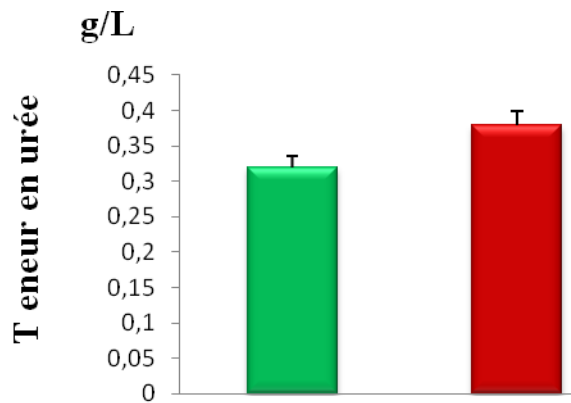
Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$



Population étudiée



Population étudiée



Population étudiée

**Figure 11** : Teneurs sériques acide urique, créatinine et urée.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance. \*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$

### **IV.3 Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses**

#### **IV.3.1 Teneurs plasmatiques en vitamine C antioxydants chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (figure 12)**

Les teneurs plasmatiques en vitamines C sont significativement abaissées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ( $p < 0,01$  et  $p < 0,05$ , respectivement).

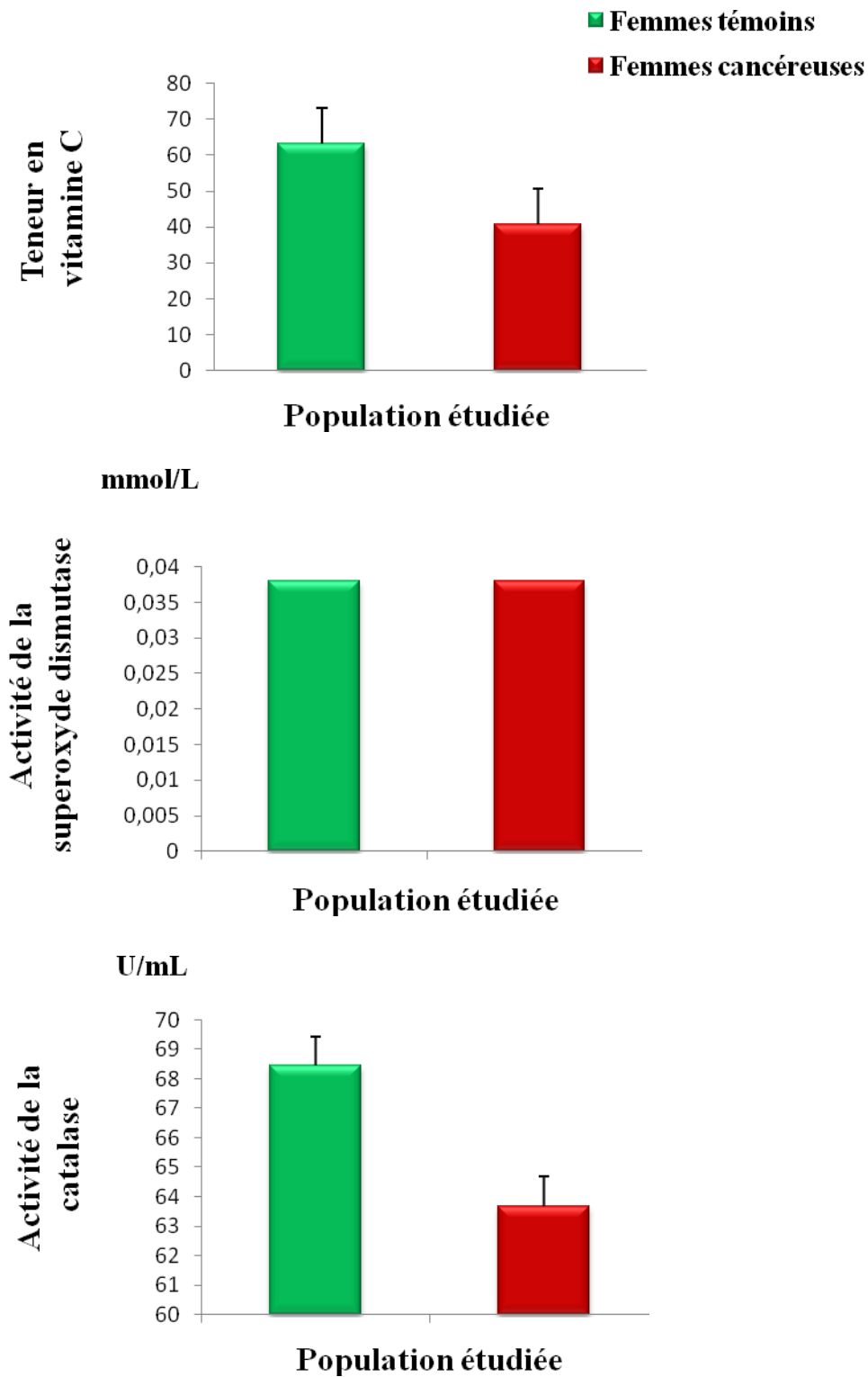
#### **IV.3.2 Activités des enzymes érythrocytaires antioxydants chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (figure 12)**

L'activité de l'enzyme antioxydant superoxyde dismutase (SOD) est similaire chez les deux groupes.

L'activité de la catalase est relativement abaissée chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins.

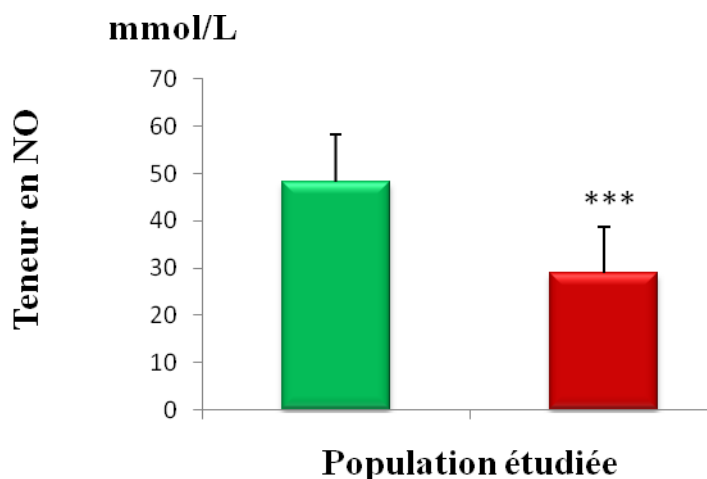
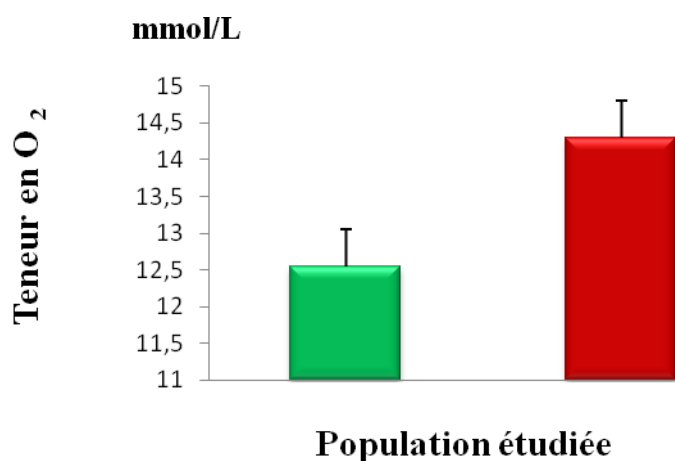
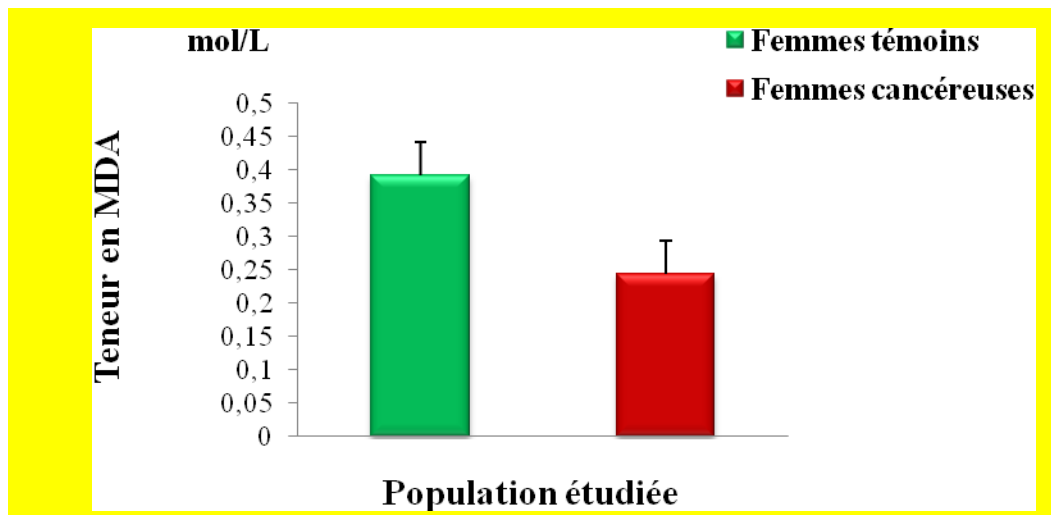
#### **IV.3.4 Teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde, anion superoxyde et en monoxyde d'azote (figure 13)**

Les teneurs érythrocytaires en malondialdéhyde sont relativement abaissés chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Celles de l'anion superoxyde, s'est révélée par contre nettement augmentée chez les femmes cancéreuses. Le monoxyde d'azote témoigne d'une élévation hautement significative chez les cas de cancer des seins comparés aux femmes témoins ( $p < 0,001$ ).



**Figure 12 :** Teneur en vitamine C sérique et activités du superoxyde dismutase et de la catalase erythrocytaires

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$



**Figure 13 :** Teneur en malondialdéhyde érythrocytaire, oxygène et monoxyde d'azote.

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance.\*  $p < 0,05$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

# **Discussion**

## Discussion

Notre travail concerne un problème de santé majeur émanant de la pathologie cancéreuse, notamment, les facteurs de risque liés au CS. Dans cette optique, une étude cas-témoins a été menée auprès d'une population atteinte de CS et une autre saine en vue d'évaluer le statut antioxydant vis-à-vis du CS, l'impact du mode de vie et du profil nutritionnel sur ce dernier. La population cible est recrutée au niveau des **Etablissements Publics Hospitaliers Spécialisée « Mère et Enfant »** de la Wilaya de Tlemcen et celle des femmes témoins recrutées au niveau de **« Etablissement Public de Santé de Proximité » (EPSP)**, à Tlemcen. Les critères de sélection pour les femmes cancéreuses sont un CS nouvellement diagnostiqué, n'ayant pas subi de traitement de chimiothérapie, et doivent être de la même région et de tous les âges. Les critères relatifs aux femmes témoins sont un bon état de santé général, n'ayant eu aucun type de cancer, être indemnes de toute pathologie liée au foie, et être de la même région et de tous les âges. Un effectif de 06 femmes atteintes de CS a été recruté durant la période allant de février à Mai 2017. Un groupe de 15 femmes saines indemnes de pathologies cancéreuses était recruté en parallèle comme témoins.

Les femmes atteintes de CS sont caractérisées par un carcinome canalaire infiltrant (CCI) et carcinome canalaire avec métastases ganglionnaires (CCI avec métastases ganglionnaires). Le grade histologique SBR (*Grade de Scarff Bloom Richardson*) montre un taux élevé pour le grade II (67%). La localisation de la tumeur montre une dominance de l'affection au niveau du mamelon droit, ensuite le mamelon gauche contrairement aux résultats trouvés par Badid N. et al, [139]. Le CS est une pathologie cliniquement hétérogène et complexe [133]. L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque de CS (66,66%) de la population cancéreuse. La ménopause tardive représente 33,33% chez les femmes témoins par rapport aux femmes cancéreuses (0%) alors que de nombreuses études ont montré que la ménopause tardive est un facteur de risque du CS. Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de CS, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de CS augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause [145]. L'interaction entre l'allaitement et le CS illustre un effet protecteur contre la pathologie. L'effet de l'allaitement sur le risque du CS est controversé [140]. Dans notre étude, le pourcentage des femmes témoins allaitantes est de 59,99% *versus* celui des femmes cancéreuses de 33,33%. De plus allaiter, permet d'éliminer du sein des cellules



endommagées susceptibles de se transformer en cancer. Ainsi, plus la durée d'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand [134].

La prise de contraceptifs oraux chez les femmes cancéreuses, était bien importante par rapport aux femmes témoins. Selon le groupe de recherche « *Collaborative Group On Hormonal Factor In Breast Cancer* », le risque de CS est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment des contraceptifs oraux [21].

L'âge des femmes cancéreuses  $\leq 40$  ans concerne 33,33%, celui  $>40$  ans concerne 66,66% femmes cancéreuses. Selon I.N.C, pour la tranche d'âge  $\leq 40$  ans, le CS est rare. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans et s'accroît ensuite nettement jusqu'à 80 ans. 94 % des CS se manifestent chez les personnes de plus de 50 ans [141].

L'IMC de la population étudiée révèle 33,33% vs 46,66% des femmes cancéreuses en surpoids et 13,33% vs 0% en état d'obésité, comparées aux femmes témoins. Notons que le surpoids et l'obésité sont considérés comme la principale cause de mortalité dans le monde reflétant comorbidités y compris le risque de cancer, en particulier celui de sein [131]. Selon I.N.C, chez les personnes en surpoids et/ou obèses, on observe une augmentation des taux de plusieurs hormones, impliquées dans le développement de cellules cancéreuses (141). De nombreuses études ont examiné l'influence du surpoids et de l'obésité sur la survenue de cancers, L'existence d'une association entre l'IMC et l'incidence du CS est bien établie chez les femmes ménopausées. Pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m<sup>2</sup>, l'augmentation de risque de CS après la ménopause est estimée entre 12 et 13 % [142, 143]. Ainsi, dans une étude de cohorte portant sur plus d'un million de femmes, le risque relatif de CS augmente proportionnellement avec le degré d'excès pondéral, passant de 1 pour un IMC inférieur à 25 à 1,21 en cas de surpoids et à 1,29 en cas d'obésité [144].

Les conditions socioculturelles et économiques révèlent un taux d'analphabétisation accru chez les femmes témoins vis-à-vis des cancéreuses (00% versus 20%), un revenu mensuel chez les femmes cancéreuses allant de « sans à élever », comparées aux témoins variant de « sans, moyen à élevé ». Selon les études antérieures, le niveau socio-économique est un facteur majeur d'inégalités face à la santé. Il est bien établi qu'il est un facteur pronostique important de nombreux cancers, dont le CS [132].

Il est à noter qu'aucun antécédent médical (diabète et d'hypercholestérolémie,..) n'a été signalé chez les femmes cancéreuses.

Le taux de la sédentarité est élevé chez les femmes cancéreuses. L'activité physique en est relativement faible. Cette dernière est considérée comme un facteur prédictif de CS [141].

L'activité physique joue un rôle important dans la prévention des maladies chroniques. De plus, elle procure une sensation de bien-être. L'effet bénéfique de l'activité physique est dû notamment à des mécanismes hormonaux et à une amélioration de l'immunité et du transit intestinal. L'activité physique permet aussi de limiter le surpoids et l'obésité [141]. D'après les études de cohorte, la diminution du risque du CS pour les femmes les plus actives par rapport aux moins actives est estimée à environ 20 % [146].

Les antioxydants d'origine alimentaire participent soit directement, soit comme constituants ou précurseurs de défenses endogènes au contrôle du stress oxydatif. D'après le 'Fond Mondial de Recherche Contre Les Cancers', un simple changement d'habitudes alimentaires permettrait de prévenir 30 à 40% des cas de cancer dans le monde. L'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques / hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence du cancer dans le monde [135 ; 138 ; 136 ; 137].

L'alimentation peut également prévenir ou empêcher la croissance d'un cancer qui est déjà amorcé. Il est possible que l'effet protecteur de certains aliments tels que les fruits et légumes sur le risque de CS soit contré par l'effet nocif de certains aliments contaminés par les résidus des pesticides [148]. Les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans le risque de survenue ou de la complication de CS. La population étudiée est effectivement sujette à un déséquilibre alimentaire. Les résultats montrent un taux significativement élevé de consommation de viande rouges, viande banches, poisson, produits sucrés et œufs chez les femmes cancéreuses par contre, la consommation des fruit, légumes et les céréales est similaire chez les deux groupes. Alors que la consommation des boissons est significativement élevée chez les femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins. Selon I.N.C, les différents types de viandes sont des aliments intéressants au plan nutritionnel (apports en protéines, fer, zinc, vitamine B12). Cependant, comme les charcuteries, les viandes rouges augmentent le risque de cancer. La consommation quotidienne d'aliments riches en fibres diminue le risque du CS. Elles contribuent au bon fonctionnement du système digestif, permettant ainsi de réduire le risque de cancer. Les fruits et légumes contiennent en effet une grande diversité de composants bénéfiques pour notre santé (fibres, antioxydants, vitamines, minéraux...). La consommation de fruits et légumes diminue le risque de développer plusieurs cancers [141].

Au sujet des paramètres métaboliques, de la population étudiée, les résultats montrent que les teneurs sériques en glucose sont similaires chez les deux groupes. Les mêmes résultats sont retrouvés au niveau des travaux de recherche de Badid et *al.*, en 2010, mais avec des taux en

insuline et en leptine élevés [141]. Des travaux expérimentaux confirment la stimulation de la croissance des cellules tumorales coliques et mammaires par l'insuline et l'insuline-like-growth-factor dont la concentration sérique est élevée en cas d'insulinorésistance. Une autre analyse a démontré le lien entre insulinorésistance (Glycémie à jeun et insulinémie) et développement du CS [149]. Par ailleurs, une diminution significative de la teneur de cholestérol est notée chez les femmes cancéreuses. Egalement, les teneurs en triglycérides diminuées chez les femmes cancéreuses, quoique certains auteurs ont obtenu des teneurs normales en TG sériques chez des femmes pré-ménopausées atteintes de CS [161]. Les teneurs en HDL-C sont également relativement abaissées chez les cas de CS. Ce qui est en accord avec des résultats d'études réalisés par AM et *al.* en 2000 [162]. Cependant, dans notre travail, les taux de LDL-C sont significativement diminués chez les femmes cancéreuses. Un taux significativement diminué d'acide urique est observé chez les cas de cancer; également celui de créatinine. Noter que l'acide urique peut jouer un rôle d'antioxydant de faible poids moléculaire. Le taux de créatinine dans le sang varie en fonction de la masse musculaire (et donc du poids), d'où des taux habituellement plus faibles chez les femmes que chez les hommes, et dépend aussi de l'intensité de l'activité physique pratiquée. On retiendra qu'il est normal qu'un sportif dont la masse musculaire est importante et dont les muscles travaillent intensément, présente un taux de créatinine plus élevé que la moyenne, tout en ayant une fonction rénale normale. Alors que les taux de l'urée sont augmentés chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins. L'urée est un déchet azoté provenant de la dégradation des protéines par le foie, filtré par reins et éliminé par les urines. Un taux élevé d'urée dans le sang peut être le signe d'une altération rénale.

Un dernier volet à investiguer, celui de la balance oxydante / antioxydante. On souligne des résultats pertinents quand au SO. Effectivement, plusieurs études confirment une association positive entre le SO et le CS. Il est clairement établi qu'une production excessive des ERO induit des dommages oxydatifs qui participent à l'initiation et à la promotion tumorale. Le SO représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ERO, en raison de l'existence d'un déséquilibre entre la production de ces substances et la capacité de défense des antioxydants [150]. Le SO se caractérise par un déséquilibre entre les pro-oxydants (radicaux libres, peroxydes) et les antioxydants (superoxy dismutases, catalase, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes) [151 ; 152]. Les cibles privilégiées des RL sont l'ADN, les lipides membranaires et les protéines. De ce fait, le SO touche l'ensemble des tissus et des métabolismes [153]. Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un SO ont été impliquées dans le développement de différentes pathologies [150]. Donc la

détermination du statut oxydatif d'un individu est devenue un sujet de priorité en termes de prévention de maladies. L'excès en ERO est généralement inactivé par différents mécanismes en utilisant les molécules antioxydantes endogènes ou exogènes qui peuvent retarder ou empêcher l'oxydation d'un substrat [154]. Les principaux paramètres ayant été explorés dans notre étude au niveau du plasma et des érythrocytes sont le profil des antioxydants (les vitamines antioxydantes C et les enzymes SOD et CAT et aussi les marqueur de stress oxydatif ( $O_2\cdot^-$ , NO $^\circ$  et MDA). Les résultats obtenus montrent une diminution très significative du taux plasmatique de vitamine C chez les femmes cancéreuses par rapport à leurs témoins. Le taux sérique de cette vitamine est significativement réduit chez les cancéreux en comparaison de leurs témoins [155]. On a noté aussi un taux abaissé de CAT chez les cas de CS comparés à leurs témoins. Les cellules de l'organisme développent un mécanisme de défense qui neutralise les ERO et limite leur production [155]. De très nombreuses études indiquent que les patients cancéreux présentent un déficit en antioxydants en comparaison à des sujets sains, particulièrement dans le taux des antioxydants enzymatiques [156]. Alors que le taux de SOD est similaire chez les deux groupes. Les SOD permettent de convertir l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène (toxique). A défaut de cette réaction,  $H_2O_2$  va réagir avec les ions fer et générer des réactifs hautement toxiques pour les acides nucléiques des cellules (formation du RL le plus puissant,  $OH^\circ$ ). Ce dernier doit être détoxifier par la glutathion peroxydase, qui peut aussi réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en présence du glutathion et permettre également de limiter la propagation des réactions radicalaires en chaîne en réduisant les peroxydes instables en acides gras hydroxylés [157]. Les résultats de notre étude montrent que les concentrations en MDA plasmatiques et érythrocytaires sont diminuées chez les femmes cancéreuses par rapport à celles observées chez les témoins. Les marqueurs les plus utilisés pour évaluer le statut oxydatif sont celles de la peroxydation lipidique. Un des meilleurs marqueurs de cette réaction est le malendialdéhyde (MDA). Les taux élevés de MDA signent donc un SO portant notamment sur l'oxydation des lipides [158]. Les teneurs érythrocytaires en anion superoxyde montrent une augmentation chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins. L'anion superoxyde ( $O_2^\circ$ ) est une espèce oxygénée réactive qui réagit rapidement avec le monoxyde d'azote (NO $^\circ$ ) dans le système vasculaire. La réaction produit du peroxyde nitrite et réduit la bioactivité du NO $^\circ$ . Le NO $^\circ$  est un médiateur clé dans de nombreuses fonctions importantes, y compris la régulation du tonus vasculaire des muscles lisses, de la pression artérielle, l'activation plaquettaire et la signalisation des cellules vasculaires [159]. Une augmentation également hautement significative des taux érythrocytaires en monoxyde d'azote est observée chez les femmes cancéreuses par rapport à

celles des témoins. Le  $\text{NO}^\circ$  est normalement produit au niveau de l'endothélium par la NO-synthase, mais lors des états inflammatoires, l'expression de la NOS inductible au niveau des macrophages et des cellules musculaires lisses contribue à une production massive de  $\text{NO}^\circ$ . Quand  $\text{O}_2^{\circ-}$  se trouve en présence de  $\text{NO}^\circ$ , il peut rapidement interagir avec celui-ci pour donner une espèce radicalaire hautement réactive, le peroxynitrite ( $\text{ONOO}^{\circ-}$ ). Celui-ci est un médiateur important de la peroxydation lipidique et de la nitration protéique [161]. Cette augmentation de monoxyde d'azote et d'anion superoxyde signe un SO évident. Le SO a une grande responsabilité dans la genèse de maladies cardiovasculaires, neurodégénératives et métaboliques ainsi que dans le vieillissement et la formation de cancers [160].

# **CONCLUSION GENERALE**

## Conclusion

Le CS est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde, qui entraîne des altérations métaboliques, considéré ainsi comme une maladie multifactorielle. Le but de ce travail était d'explorer l'impact du stress oxydant au niveau du CS et celui des paramètres alimentaires comme d'éventuels facteurs de correction et/ou néfastes en cas de déséquilibre.

Nos résultats montrent des perturbations du métabolisme lipidique et du métabolisme protéique chez les femmes atteintes d'un CS comparés aux femmes témoins. Ces anomalies rejoignent l'association trouvée entre les contraceptifs oraux, les antécédents familiaux, le surpoids, les apports alimentaires et le CS, contrairement à l'activité physique qui minimisent le risque relatif à cette pathologie. Dans ce même travail les résultats obtenus supportent un déséquilibre dans la balance oxydant/antioxydant témoignant d'un stress oxydant évident. Ceci est bien représentée par les marqueurs analysés à savoir  $O_2^-$ ,  $NO^-$ , MDA et ceux de la défense antioxydante dont la vitamine C, la SOD et la CAT. tous en faveur d'un SO chez les patientes atteintes le CS.

La première préoccupation est d'équilibrer la balance oxydante / antioxydante chez les cancéreux afin de minimiser voire éviter la survenue des métastases en manipulant les facteurs alimentaires, source de vitamine C, E et autres antioxydants exogènes. Conjointement, il faut vivement recommander une activité physique régulière à raison d'une demi-heure chaque jour de semaine ou une heure et demi trois fois par semaine, afin de préserver un IMC ou un tour de hanche le plus faible possible, cette dernière est utilisée en prévention primaire, secondaire et tertiaire au CS. Quelques brèves recommandations à titre de sensibilisation pour toute population, que ce soit avant ou après la survenue de la pathologie :

- ✓ Une consommation alimentaire riche en polyphénols et phyto-œstrogènes, disponible et à un prix d'achat raisonnable,
- ✓ une consommation modérée de viande rouge, orientée plutôt vers celle des viandes blanches et poissons,
- ✓ un dépistage mammographique chez les femmes de 40 à 69 ans pouvant réduire le taux de mortalité par CS,
- ✓ Développer et Organiser un « Programme National Nutrition Santé » puisque les preuves des risques encourus en cas de prévention primaire au CS, secondaire et tertiaire s'accumulent.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**



## Références bibliographiques

- [1]. **QUEVAUVILLIER JAQUES, ALEXANDER SOMOGYI, ABE FINGERHUT LAROUSSE MEDICAL.**(2015) Edition elsevier ISBN 978-2-294-70513-7 Paris.
- [2]. **OMS. (2012).ORGANISATION MONDIALE DU SANTE.** Facteur pronostiques et prédictifs du cancer sein.
- [3]. **SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY AND END RESULTS (SEER) 2004** program (w.w.w.seercancer.gov). SEER stat database- SEER 9 regs public use, Nov sub (1937-2002) national cancer institute, DCCPS , surveillance research program,cancer, statistics branch, april2005 , based on the november 2004 submission.
- [4]. **BOYLE P.BREAST CANCER CONTROL (2005)** :signs of progress work required breast,14:429-38.
- [5]. **EPIDEMIOLOGIE DU CANCER DE SEIN EN ALGERIE.MOHAMED A .HAMIDI CHRIF M(2012)** . Registe du cancer de setif , laboratoire santé. environnement des haute plateaux setifiens ,18 fevier.
- [6]. **SHEPHARD R.J. (2003).** Limits to the measurement of physical activity by questionnaires. *British Journal of sports Medicine.* 37(3) : 197-206.;
- [7]. **JACOTOT B. & CAMPILLO B. (2003).** Nutrition humaine. *Masson.* Paris, 311p.
- [8]. **FEINBERG M. (2001).** REGAL MICRO pour Windows, Répertoire général des aliments. *INRA.*
- [9].**Forouzanfar MH, Foreman KJ, Delossantos AM, et al (2011).** Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis; published online Sept 15. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61351-2.
- [10]. **Terki. N et col.(2015)** Incidence annuelle du cancer du sein dans la population Algérienne diagnostiquée au niveau des centres de référence d'anatomopathologie en Algérie. Le fascicule de la santé n°19- .
- [11]. **REGISTRE DU CANCER D'ALGER ( 2012)** :Le plan national du cancer .
- [12]. **ISMAIL J., MANFRED K., JEAN Y.P.** Atlas of breast surgery. Springer, Lièr édition. 2006 :133p.
- [13]. **Donna T.G(2007).** Inside the lacting breast: the latest anatomy research. *Midwifery & Women's Health.* : 52(6), 556-563.

- [14]. **RICHARD L.D., WAYNE V., ADEM W.M.M. GRAY'S(2006)** anatomie pour les étudiants. Elsevier: 1111 pages.
- [15]. **TIAGO B.B., ANA C., RITA C.F.L., ROGER R., ET ANGEL F(2013)**. Breast thermography from an image processing viewpoint : A survey. Elsevier : 93(10), 2785-2803.
- [16]. **ELIZABETH M., QING S., ET DALE W.L(2007)**. Connexions and gap junctions in mammary gland development and breast cancer progression. Membrane Biology : 218(1-3),107-21.
- [17].**DESCHENES F ET AL. J NATL(2010)** Cancer Nutr; 83 :766-9.
- [18]. **ANDRE N., ET PARVIZ G.(2005)** Facteurs de risque du cancer du sein. MEDECINE/SCIENCES : 21 : 175-80.
- [19].**WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH( 1997)**. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. Washington, DC : American Institute for Cancer Research.
- [20].**KEY TJ, VERKASALO PK, BANKS E( 2001)**. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol ; 2 : 133-40.
- [21].**COLLABORATIVE GROUP(1997)** on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet ; 350 : 1047-59.
- [22].**COLLABORATIVE GROUP(1996)** on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptive : collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet ; 347 : 1713-27.
- [23].**WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS(2002)**. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA ; 288 : 321-33.
- [24].**MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS(2003)**. Breast cancer and hormone : replacement therapy in the Million Women study. Lancet 2003; 362 : 419-27.
- [25].**LAYDE PM, WEBSTER LA, BAUGHMAN AL, ET al (1989)**. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol ; 42 : 963-73.

- [26].**HINKULA M, PUKKALA E, KYRONEN P, KAUPPILA A (2001)**. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* ; 12 : 491-500.
- [27].**RUSSO J, HU YF, YANG X, RUSSO IH (2000)**. Developmental, cellular , and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* ; 17-37
- [28].**COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER (2002)**. Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease ; 360 : 187-95.
- [29]. **KEY TJ, PIKE MC(1988)**. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* ; 24 : 29-43.
- [30]. **PETRAKIS NL, WRENSCH MR, ERNSTER VL, ET AL (1987)**. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels : implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* ; 40 : 587-91.
- [31]. **KENNEDY KI(1994)**. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* ; 47 : S11-20.
- [32]. **PHAROAH PD, DAY NE, DUFFY S, ET al( 1997)**. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* ; 71 : 800-9.
- [33].**FORD D, EASTON DF, STRATTON M, ET al(1998)**. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* ; 62 : 676-89.
- [34]. **WOLPERT N, WARNER E, SEMINSKY MF, ET al(2000)**. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in male breast cancer patients in Canada. *Clin Breast Cancer* ; 1 : 57-63.
- [35]. **BOICE JD(1996)**. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol* ; 1 (suppl) : 29-34.
- [36]. **LITTLE MP, MUIRHEAD CR, HAYLOCK RG, THOMAS JM(1999)**. Relative risks of radiation-associated cancer : comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* ; 38 : 267-83.
- [37]. **KELSEY JL, BERNSTEIN L (1996)**. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Publ Health* ; 17 : 47-67.
- [38]. **BOYD NF, LOCKWOOD GA, BYNG JW, ET al(1998)**. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 7 : 1133-44.

- [39]. **WENTEN M, GILLILAND FD, BAUMGARTNER K, SAMET JM(2002)**. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* ; 12 : 435-44.
- [40]. **KIRSCHNER MA, SAMOJLIK E, DREJKA M, ET al(1990)**. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* ; 70 : 473-9.
- [41]. **FRIEDENREICH CM, COURNEYA KS, BRYANT HE(2001)**. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* ; 12 : 604-12.
- [42]. **JOHNSON KC, HU J, MAO Y(2000)**. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* ; 11 : 211-21.
- [43]. **MACMAHON B, ANDERSEN AP, BROWN J, ET al(1980)**. Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. *Eur J Cancer* ; 16 : 1627-32.
- [44]. **DE WAARD F(1998)**. Risk factors for breast cancer at various ages. *Eur J Cancer Prev* ; 7 (suppl 1) : S13-5.
- [45]. **COLLABORATIVE GROUP.(2002)** on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* ; 87 : 1234-45.
- [46]. **FEIGELSON HS, CALLE EE, ROBERTSON AS, ET al(2001)**. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* ; 12 : 895-902.
- [47]. **YU H(1998)**. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* ; 280 : 1138-9.
- [48]. **KEY TJ, SCHATZKIN A, WILLETT WC, ALLEN NE(2004)**. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* ; 7 : 187-200.
- [49]. **MICHELS KB, EKBOM A(2004)**. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA* ; 291 : 1226-309.
- [50]. **INC : INSTITUT NATIONAL DU CANCER ET RESEAU NACRE, (2013)** rapport alcool et risque de cancer 60 pages.
- [51]. **TAYLOR ET FRANCIS GOUP (2009)** dietary modulation of cell signaling pathways .CRC press .481p.
- [52]. **GHADIRIAN P., NAROD.S, FAFARD .E,COSTA.M, ROBIDOUX.A et NKONJOK.A (2009)**.breast cancer risk in relation to th joint effect of BRCA mutation and diet diversity .breast cancer reseat.117 :127-422.

- [53]. **W.C.R.F/ A.I.C.R : WORLD CANCER RESEAECH FUND AMIRICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEACH (2007)**. Fond nutrition physical activity , and the prevention of cancer : A global perspective AICR, washingtons DC.517p.
- [54]. **AFSSA : AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS. (2007)**. INCA2, Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des français. Afssa, Maison-Alfort.
- [55]. **BASDEVANT A., LAVILLE M., LEREBOURS E., (2001)** : Traite de nutrition clinique de l'adulte. Flammarion Medecine-Sciences, Paris.
- [56]. **JAVITT N.B., BUDAI K., MILLER D., KAHAN A., RAJU U., ET LEVIDZ M., (1994)**. Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholicacid in breast cyst fluid.lancet.343:633-635.
- [57].**KESSE E ET AL(2007)**. Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: result of the French SUVIMAX prospective study. Ann NutrMetab 2007;51(2): 139-45.28.
- [58].**BASDEVANT A., LAVILLE M., LEREBOURS E., (2001)** : Traite de nutrition clinique de l'adulte. Flammarion Medecine-Sciences, Paris.
- [59].**GUICHARDANT M, BACOT S, MOLIERE P, LAGARDE M (2006)**. Les marqueurs de la peroxidation lipidique. OCL. 13(1) : 1-3.
- [60].**CATHERINE CERISEY(2011)** : Historique des traitements du cancer par JP Lafrane-service de chirurgie gynécologique de la salpêtrière.
- [61].**THANGAPAZHAM R., SINGH A., WARREN J., GADDIPATI J., MAHESHWARI R., (2006)** ; Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechingalate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. Cancer Let. Mar3.
- [62].**CROZIER A, CLIFFORD MN, ASHIHARA H. (2006)** Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. Blackwell publishing.
- [63].**MISSMER S A, SMITH-WARNER S A, SPIEGELMAN D ET AL. (2002)** Meat and dairy food consumption and breast cancer : a pooled analysis of cohort studies.
- [64]**VARRAY A. (2005)**. Question 3-6. Physical activity questionnaires- application to chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir.* 22(5 pt 3) : 7S47-7S53.
- [65].**BALENTINE D.A., WISEMAN SHEILA A., BOUWENS LISBETH C.M., MALVY D(2000)**. Chimie des flavonoïdes du thé, *Cah. Nutr.Diét*, vol. 35, supplément 1, p. 1S13-1S21.
- [66].**JEAN PHILIPPE BRETTE, CAROLE MATHELIN, BEATRICE GAIRARD, JEAN PIERREBELLOCQ(2007)**, Cancer du sein, Edition Masson 2007, Chapitre II.

- [67]. **FRIEDENREICH C. (2001)**. Examen des facteurs anthropométriques et du cancer du sein. Examen des facteurs de risques de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement. Ed. Ministre des travaux publics et services gouvernementaux Canada. 39-586/ ISBN 0-662-86052-7.
- [68]. **PERCY C., FRITZ A., JACK A., SHANMUGANATAHN S., SOBIN L., & PARKIN D.M. (2000)**. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). *Third edition WHO*.
- [69]. **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.
- [70]. **ALMASIOVA V., HOLOVSKA K., TARABOVA L., CIGANKOVA V., LUKACINOVA A., NISTIAR F. (2012)**. Structural and ultrastructural study of the rabbit testes exposed to carbamate insecticide. *Journal of Environmental Science and Health, Part A: Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering*. **47** :1319-1328.
- [71]. **JALADY A.-M., DORANDEU F. (2013)** Interest of the cholinesterase assay during organophosphate poisonings *Annales Francaises d'Anesthésie et de Reanimation* **32** : 856–862
- [72]. **VALKO M., RHODES C.J., MONCOL J., IZAKOVIC M. & MAZUR M. (2006)**. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact*. **160(1)**:1-40.
- [73]. **KOHEN R. & NYSKA A. (2004)**. Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, **202,30**, 620-650.
- [74]. **FAVIER A. (2003)**. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Review. L'actualité chimique-novembre* : 108-115.
- [75]. **HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C. (2007)**. Free Radicals in Biology and Medicine. 4th edition. Oxford University Press, USA. 704p.
- [76]. **GRANDJEAN D. (2005)**. Comprendre le stress oxydatif cellulaire chez le chien. *Le Nouv. Prat. Vét.* **22**: 11-15.
- [77]. **GBADEGESIN M.A., OWUMI S.E., AKINSEYE V., ODUNOLA O.A. (2014)**. Evaluation of hepatotoxicity and clastogenicity of carbofuran in male Wistar rats. *Food and Chemical Toxicology*. **65**: 115-119.

- [78]. **ROBINEAU P, MERCIER T (2012)**. Quelle évaluation pour les produits phytopharmaceutiques Which assessment for plant protection products Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement 6 : 927–933.
- [79].**KALENDER S., UZUN F.G., DURAK D., DEMIR F., KALENDER Y. (2010)**. Malathion-induced hepatotoxicity in rats: The effects of vitamins C and E. Food and Chemical Toxicology. 48: 633-638.
- [80]. **ROSS JH, DRIVER JH, LUNCHICK C, WIBLE C, SELMAN F (2006)**. Pesticide exposure monitoring databases in applied risk analysis. Rev Environ Contam Toxicol. 186 :107-32
- [81]. **MCMICHAEL M. (2007)**. Oxidative stress, antioxidants, and assessment of oxidative stress in dogs and cats. JAVMA. 231: 714-720.
- [82].**POWERS S., JACKSON M. (2008)**. Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol. Rev. 88: 1243-1276
- [83]. **BONNEFONT R D; THEROND P ; DELATTRE J. (2003)**. Radicaux libres et antioxydants. Biochimie pathologique. Flammarion, Paris. 317.
- [84]. **RAJESWARY, S., KUMARAN, B., ILANGO VAN, R., YUVARAJ, S., SRIDHAR, M., VENKATARAMAN,P., SRINIVASAN, N., ARULDHAS, M. M., (2007)** Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. Reproductive Toxicology. 24 :371-380.
- [85]. **SAOUDI M., MESSARAH M., BOUMENDJEL A., JAMOUSSE K., EL FEKI A. (2011)**. Protective effects of vitamin C against haematological and biochemical toxicity induced by deltamethrin in male Wistar rats. Ecotoxicology and Environmental Safety. 74: 1765-1769.
- [86]. **MARGARET E. SEARS AND STEPHEN J. GENUIS(2012)**. Environmental Determinants of Chronic Disease and Medical Approaches: Recognition, Avoidance, Supportive Therapy, and Detoxification. J Environ Public Health. 35 :67-98.
- [87]. **OGNJANOVIC B.I., MARKOVIC S.D., PAVLOVIC S.Z, ZIKIC R.V, STAJN A.S, SAICIC Z.S.(2008)**. Effect of chronic cadmium exposure on antioxidant defense system in some tissues of rats: protective effect of selenium. Physiol. Res. 57: 403-411
- [88]. **POLIDORI M.C., SCHOLTES M. (2016)**. Beyond and behind the fingerprints of oxidative stress in age-related diseases: Secrets of successful aging. doi: 10.1016/j.abb.2015.06.021
- [89]. **ARTEEL G.E. (2016)**. Leveraging oxidative stress questions in vivo: Implications and limitations. doi: 10.1016/j.abb.11.009.

- [90]. FINAUD J., LAC G & FILAIRE E.(2006). Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. *Sports Med.*36 (4);327-58.
- [91]. MAC LAREN D(2007). Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. *Elsevier*.
- [92]. SAYRE L.M., MOREIRA P.I., SMITH M.A & PERRY G. (2008). Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità.*41(2):143-164.
- [93]. GOTO M., UEDA K., HASHIMOTO T., FUJIWARA S., MATSUYAMA K., KOMETANI T & KANAZAW K. (2008).A formation mechanism for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine mediated by peroxidized 2'-deoxythymidine. *Free Radical Biology and Medicine.*45;1318-1325.
- [94]. ZOU Y, QIAN ZL, LI Y, KIM MM, LEE SH & KIM SK (2008) Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishige okamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J Agric Food Chem*.
- [95]. WANG Y (2008) Bulky DNA lesions induced by reactive oxygen species. *Chem Res Toxicol* 21, 276-281.
- [96]. HARRIS A.L. (2002). Hypoxia-a key regulatory factor in tumor growth. *Nat Rev Cancer*. 2(1): p. 38-47.
- [97]. HALENG J., PINCEMAIL J., DEFRAIGNE J.O., CHARLIER C., & CHAPELLE J.P. (2007).Le stress oxydant. *Rev Med Liege*. 62: 10: 628-638.
- [98]. TRACHOOTHAM D., ALEXANDER J. & HUANG P. (2009).Targeting cancer cells by ROSmediated mechanism: a radical therapeutic approach? *Nat. Rev.* 8. 579–591
- [99]. LOFT S, MOLLER P, COOKE MS, ROZALSKI R & OLINSKI R (2008) Antioxidant vitamins and cancer risk: is oxidative damage to DNA a relevant biomarker? *Eur J Nutr* 47Suppl 2, 19-28.
- [100]. NAKASHIMA T, OKADA T, ASAHI J, YAMASHITA A, KAWAI K, KASAI H, MATSUNO K, GAMOU S &HIRANO T (2008) 8-hydroxydeoxyguanosine generated in the earthworm *Eisenia fetida* grown in metal-containing soil. *Mutat Res* 654, 138-144.
- [101]. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D & Milzani A (2006) Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem* 52, 601-623.
- [102]. WILLCOX LK, ASH SL & CATIGNANI GL (2004) Antioxidants and prevention of chronic disease. *CrU Rev Food Sei Nutr* 44, 275-295.
- [103]. CASSAVAUGH J. & LOUNSBURY K.M. (2001). Hypoxia-mediated biological control. *Cell Biochem*. 112(3). p. 735-44.



- [104]. **SERVAIS S., (2004).** Altérations mitochondriales et stress oxydant pulmonaire en réponse à l'ozone :effets de l'âge et d'une supplémentation en OMEGA-3. Thèse de Doctorat. Université Claude Bernard. Lyon1.
- [105]. **FAVIER A. (2003).** Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Review. L'actualité chimique-novembre* :108-115.
- [106]. **RIZZO A.M., BERSELLI P., ZAVA S &AL. (2011).** Endogenous antioxidants and radical scavengers. *Adv Exp Med Biol.***698**;52-67.
- [107]. **HIGASHI Y., NOMA K., YOSHIZUMI M. & KIHARA Y. (2009).** Endothelial function and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J.* **73(3)**: 411-418.
- [108]. **DELATTRE J., BEAUDEUX J.L., BONNEFONT-ROUSSELOT D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydatif induit par pesticides organophosphorés. *Food and Chemical Toxicology* 52177–180
- [109]. **YOSHIMOTO M., SAKAMOTO H., YOSHIMOTO N., KUBOI R. & NAKAO K. (2007).** Stabilization of quaternary structure and activity of bovine liver : Catalase through encapsulation in liposomes. *Enzyme and Microbial Technology.* 41, 849–858.
- [110]. **NICHOLLS P.(2012).** Classical catalase: Ancient and modern. *Archives of Biochemistry and Biophysics.* 525, 95–101.
- [111]. **BEDANE C. (2008).** Photodermatologie : Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. *Edition Wolters Kluwer France*, p 20.
- [112]. **VERTUANI S., ANGUSTI A., & MANFREDINI S. (2004).** The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr Pharm Des.* **10(14)**: 1677-1694.
- [113]. **MIRA J.P. (2008).** L'albumine endogène: un pouvoir anti oxydant majeur. *Réanimation.***17 (651)**: 7-8.
- [114]. **FOYER C.H., & NOCTOR G. (2005).** Redox homeostasis and antioxidant signaling: a metabolic interface between stress perception and physiological responses. *Plant Cell.* **17(7)**:1866-1875.
- [115]. **ARULMOZHI V, KRISHNAVENI M, KARTHISHWARAN K., DHAMODHARAN G & MIRUNALINI S.AUBINEAU N. (2015).** Diététique, Nutrition du sport et en clinique - stress oxydatif
- [116]. **LI Z., KEASLING J.D & NIYOGI K. (2012).** Overlapping photoprotective function of vitamin E and carotenoids in *Chlamydomonas*. *Plant Physiol.* **158(1)**: 313-23.

- [117]. KUMAR S.V, SARITHA G & FAREEDULLAH M. (2010). Role of antioxidants and oxidativestress in cardiovascular diseases. *Annals of Biological Research*. **1(3)**: 158-173.
- [118]. HUY LP, HE HG & HUY CP, (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health. *Int J Biomed Sci*. **4(2)**: 89-96.
- [119]. COLLINS AR & HARRINGTON V. (2002). Antioxidants: not the only reason to eat fruit and vegetables. *Phytochemistry Reviews*. **1(2)**: 167-174.
- [120]. RAO C.V. (2004). Nitric oxide signaling in colon cancer chemoprevention. *Mutation Research*, **555**,107-119.
- [121]. KONG S.Y, TRAN H.Q, GEWIRTZ A.T, MCKEOWN-EYSSEN G, FEDIRKO V, ROMIEUI, TJØNNELAND A, OLSEN A, OVERVAD K, BOUTRON-RUAULT M.C, BASTIDEN, AFFRET A, KÜHN T, KAAKS R, BOEING H, ALEKSANDROVA K, TRICHOPOULOU A, KRITIKOU M, VASILOPOULOU E, PALLI D, KROGH V, MATTIELLO A, TUMINO R, NACCARATI A, BUENO-DE-MESQUITA H.B, PEETERS P.H,WEIDERPASS E, QUIROS J.R, SALA N, SANCHEZ M.J, CASTAÑO J.M, BARRICARTE A, DORRONSORO M, WERNER M, WAREHAM N.J, KHAW K.T, BRADBURY K.E, FREISLING H, STAVROPOULOU F, FERRARI P, GUNTER M.J., CROSS A.J, RIBOLI E, BRUCE W.R. & JENAB M. (2016). Serum Endotoxins and Flagellin and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **25(2)**:291-301.
- [122]. OLIVEIRA DDA S, LOBATO AL, RIBEIRO SM, SANTANA AM, CHAVES JB & PINHEIRO-SANT'ANA HM (2010). Carotenoids and Vitamin C during Handling and Distribution of Guava (*Psidium guajava L.*), Mango (*Mangifera indica L.*), and Papaya (*Carica papaya L.*) at Commercial Restaurants. *J Agric Food Chem*. **58(10)**: 6166-6172.
- [123]. LUSHCHAK VI. (2011). Glutathione homeostasis and functions: potential targets for medical interventions. *Journal of Amino Acids*. 1-26.
- [124]. RAMESH T, KIM SW, SUNG JH, HWANG SY, SOHN SH, YOO SK & KIM SK. (2012)Effect of fermented Panax ginseng extract (GINST) on oxidative stress and antioxidant activities in major organs of aged rats. *Exp Gerontol*. **47(1)**: 77-84
- [125]. HAMID AA, AIYELAAGBE OO, USMAN LA, AMEEN OM & LAWAL A. (2010). Antioxidants:Its medicinal and pharmacological applications. *African Journal of Pure and AppliedChemistry*. **4(8)**: 142-151.

- [126]. **D'ANGELO S, MORANA A, SALVATORE A, ZAPPIA V, & GALLETTI P. (2009).** Protective effect of polyphenols from *Glycyrrhiza glabra* against oxidative stress in Caco-2 cells. *J Med Food*. **12(6)**: 1326-1333.
- [127]. **RODRIGO R, MIRANDA A & VERGARA L. (2011)** Modulation of endogenous antioxidant system by wine polyphenols in human disease. *Clin Chim Acta*. **412(5-6)**: 410-424.
- [128]. **MEZZETTI A, PIERDOMENICO SD, COSTANTINI F, ROMANO F, DE CESARE D, CUCCURULLO F, IMBASTARO T, RIARIO-SFORZA G, DI GIACOMO F, ZULIANI G & FELLIN R. (1998).**Copper/zinc ratio and systemic oxidant load: effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Radic Biol Med*. **25(6)**: 676-681.
- [129]. **COUILLARD C (2006)** Antioxydants et systèmes biologiques. In *Antioxydants et santé: NTR-67049* [U Laval, editor]. Québec.
- [130]. **PINCEMAIL J, LECOMTE J, CASTIAU J, DEGRUNE F, VOUSSURE S (2004).** Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agri Food Chem*, 52: 40264037.
- [131]. **BLOMAIN E.S, MERLINO D.J, PATTISON A.M, SNOOK A.E & WALDMAN S.A. (2016).** GUCY2C hormone axis at the intersection of obesity and colorectal cancer. *Mol Pharmacol*.115.103192.
- [132]. **MITRY E & RACHET B. (2006).** Pronostic des cancers colorectaux et inégalités socio-économiques. *Gastroentérologie Cli et Bio*. 30(4) : 598-603.
- [133]. **EINBEIGI Z, BERGMAN A, KINDBLOM L.G, MARTINSSON T, MEIS-KINDBLOM J.M, NORDLING M, SUURKULA M, WAHLSTROM J, WALLGREN A., KARLSSON P. (2001).** A founder mutation of the BRCA 1 GENE IN Western. Sweden associated with a high indice of breast and ovarjan cancer. *Eur J Cancer*. 37:1904-9.
- [134]. **WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. (2009)** Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition , and physical activity : a global perspective. AICR, Washington DC, 188 p. Disponiblesurwww.rapportalimentationetcancer.fr.
- [135]. **RIECK G. & FIANDER A. (2006).** The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. **20**: 227-251.
- [136]. **ROSS L.P, SHAW P.A, BINGHAM S.A, BERESFORD S.A.A, CAAN M.B, NEUHouser L, PATTERSON R.E, MARCIA L.S, SATTERFIELD S, THOMSON C.A, SNETSELAAR L, THOMAS A & TINKER L.F. (2009).** Biomarker-calibrated Energy and

Protein Consumption and Increased Cancer Risk Among Postmenopausal Women. *The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*. **169(8)**: 10.1093.

[137]. **VILLELA N.R., KRAMER-AGUIAR L.G., BOTTINO D.A., WIERNSPERGER N., &PERFUSION, ED.(2009)**, *Arq Bras Endocrinol Metabol*. **53(2)**: 238-45.

[138]. **GERBER M. (2009)**. Impact de l'alimentation sur le pronostic du cancer du sein. *Oncologie*. **11**: 236–242.

[139]. **BADIDE .N. (2012)**. stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes de cancer du sein dans la region de tlemcen .

[140]. **B.C.B.: BREAST CANCER AND BREASTFEEDING (2002)**. Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet*. **360**: 187-195.

[141]. **INC : Institut national du cancer (2015)**:nutrition et cancer ,consommation d'alcool,activité physique et poids .

[142]. **RENEHAN AG, TYSON M, EGGER M, HELLER RF, ZWAHLEN M (2008)**. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. Feb 16;371(9612):569-78.

[143]. **WORLD CANCER RESEARCH FUND, (WCRF), AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (2010)**, (AICR). Continuous Update Project Report Summary. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of breast cancer.

[144]. **REEVES GK, PIRIE K, BERAL V, GREEN J, SPENCER E, BULL D (2007)**. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. Dec 1;335(7630):1134.

[145]. **ANDRE NKONDJOCK, PARVIZ GHADIRIAN (2005)** Facteurs de risque du cancer du sein ; *MEDECINE/SCIENCES* ; 21 : 175-80.

[146]. **FRIEDENREICH CM, CUST AE. PHYSICAL ACTIVITY AND BREAST CANCER RISK:(2008)** impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British journal of sports medicine*. Aug;42(8):636-47.

[147]. **SOCIETE FRANÇAISE D'HYDROLOGIE ET DE CLIMATOLOGIE MEDICALES, (2010)**.

[148]. **SHEARER J, FARAH A., DE PAULIS T., BRACY D.P., PENCEK R.R., GRAHAM T.E., & WASSERMAN D.H. (2003)**. Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. *J Nutr*. **133**: 3529–3532.

[149]. **MEKAHLI F. (2010)**. Metformine, diabète et cancer. *Louvain Med*. **129(3)**: S26-29.

- [150]. KARIHTALA P., WINQVIST R., SYVAOJA J.E., KINNULA V.L., AND SOINI Y. (2006). Increasing oxidative damage and loss of mismatch repair enzymes during breast carcinogenesis. *Eur J Cancer* 24, 2653-2659.
- [151]. HALENG J, PINCEMAIL J, DEFRAIGNE J.-O., CHARLIER C, CHAPELLE J.-P(2007). Oxidative stress. *Rev Med Liège*. Oct;62(10):628-38.
- [152]. BONNEFONT-ROUSSELOT D, BASTARD JP, JAUDON MC, DELATTRE J (2000). Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. *Diabetes Metab*, 26:163-176.
- [153]. PINCEMAIL J, LECOMTE J, CASTIAU J, DEGRUNE F, VOUSSURE S (2004). Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agri Food Chem*, 52: 40264037.
- [154]. ALDINI G., KYUNG-JIN Y., ETSUO N., & RUSSEL M. (2010). Biomarker for antioxidant Defense and oxidative Damage. *Wiley-Blackwell* 363p.
- [155]. VALKO M., LEIBFRITZ D., MONCOL J., CRONIN MTD., MAZUR M., TELSER J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 39: 44–84.
- [156]. PINCEMAIL J., MEURISSE M., LIMET R & DEFRAIGNE J.O .(1999). Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer.*Vaisseaux, Coeur, Poumons*. 4(4).
- [157]. CHEN C.J., HUANG H.S., LIN S.B. & CHANG W.C. (2000). Regulation of cyclooxygenase and 12- lipoxygenase catalysis by phospholipid hydroperoxyde glutathione peroxydase in A431 cells. *Prostag Leucotr Ess*. 62(4): 261-268.
- [158]. DFRAIGNE JO ; PINCEMAIL J (2008). Stress oxydant et antioxydant : mythes et réalités. *Rev Med Liege*. 63 :10-19.
- [159]. GUZIK T.J., WEST N.E., PILLAI R., TAGGART D.P & CHANNON K.M (2002). "Nitric oxide modulates superoxide release and peroxynitrite formation in human blood vessels".*Hypertension*. 39(6): 1088-1094.
- [160]. DORNEVIĆ N.Z., BABIĆ G.M., MARKOVIĆ S.D., OGNJANOVIĆ B.I., ŠTAJN A.Š., ŽIKIĆ R.V & SAIČIĆ ZS.(2008).Oxidative stress and changes in antioxidative defense system in erythrocytes of preeclampsia in women.*Reproductive Toxicology*. 25(2): 213-218.
- [161]. ABU-BEDAIR F.A., EL-GAMAL B.A., IBRAHIM N.A., & EL-AASER A.A. (2003). Serum lipids and tissue DNA content in Egyptian female breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 33 (6): 278–282.

[162]. AM F., BRANCHI A., & SOMMAVIVA D. (2000). Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res.* **30**: 141–145.

[163]. **World Health Organization & International Diabetes Federation, (2006)** ;definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyerglycamie.

# **ANNEXES**

<b>Nom :</b>	<b>Prénom :</b>	<b>Age :</b>
<b>Sexe :</b>	<b>Poids ( Kg ):</b>	<b>Taille ( m ):</b>

**Caractéristiques socio-démographiques :**

**Habitat** domicile  institution

**Milieu de vie** seul  avec quelqu'un

**Emploi** oui  non  retraité

**Revenus mensuels**

Sans  moins de 10000 DA  10000-25000  supérieur à 25000

**Niveau d'instruction** aucun niveau  primaire  moyen

Secondaire  universitaire

**-La patiente est** mariée  veuve  divorcée  célibataire

**-La patiente est :**

- Diabétique oui  non
- Hypertendue oui  non
- Autres :

**Antécédents familiaux**

Diabète  maladies cardiovasculaires  autres :

**Le patient prend-il du :**

- Tabac ? oui  non
  - Alcool ? oui  non
- si oui , Tabac actif  Tabac passif

**La patiente présente t-elle des problèmes digestifs ?** oui  non

lesquels :

.....  
 .....



**A. HISTOIRE DE FERTILITE**

1. A quel âge avez-vous eu vos premières menstruations ? .....

(Si jamais menstruée, écrire 00)

2. Au cours de votre vie adulte, votre cycle était-il :

a- toujours régulier

b- parfois régulier

c- jamais régulier

3. En moyenne, quelles était la durée de votre cycle (en jours) ?.....

4. Vos menstruations ont t-elles cessé ? oui  non

5. Si oui, quel âge aviez-vous à l'arrêt des menstruations ? .....

6. Vos menstruations ont t-elles cessé ?

Naturellement  Chirurgicalement  Par chimiothérapie  autres

7. Avez-vous déjà été enceinte ? oui  non

8. Avez-vous de la difficulté à allaiter par manque de lait ?

- Non  Oui/ Pour quel enfant  (Encerclez chacun des enfants) 1 2  
3 4 5 6 7 8 9 10

-

**B. PRISE D'HORMONES**

**B.1. Pour infertilité**

1. Avez-vous déjà consulté un médecin pour des problèmes de fertilité ou des difficultés à mener à terme une grossesse (ex : multiples fausses couches)

✓ Oui  Non  (aller à 3)

2. Si oui décrire le problème.....

3. Avez-vous déjà pris des médicaments pour augmenter vos chances de devenir enceinte ?

✓ Oui  non

4. Si oui, pour chaque cycle de traitement, dites nous le nom du médicament, à quel âge vous l'avez débuté et pendant combien de moi vous l'avez pris.

Cycle	Traitement	Code	Age début	Durée mois
01				
02				

## **B.2. Pour contraceptifs**

1. Avez-vous déjà pris des contraceptifs :

✓ Oui  non

2. Si oui dites nous de quel âge à quel âge (sans oublier d'exclure les arrêts)

Période	Mode de contraception
01 de .....ans à .....ans	Pillule / implant contraceptif / injection
02 de .....ans à .....ans	Pillule / implant contraceptif / injection
03 de .....ans à .....ans	Pillule / implant contraceptif / injection

3. Prenez vous actuellement des contraceptifs ?

✓ Oui  non

4. Si oui, nom du contraceptif et forme :.....Dose :

.....

## **B.3. Pour la ménopause**

1. A quel âge avez-vous eu la ménopause ?.....

2. Avez-vous déjà pris des hormones de remplacement pour la ménopause en pilule, en injection ou en pach ou en suppositoire vaginal ? Oui  non

3. Si oui, dites nous le nom de l'hormone, sous quel forme vous l'avez prise et de quel âge à quel âge ?

Nom de l'hormone et forme	Code	Age de ..... à
01.....		.....à.....
02.....		.....à.....
03.....		.....à.....

4. Prenez vous actuellement des hormones ?

✓ Oui  non

5. Si oui, nom de l'hormone :.....Dose :.....

## **C. HISTOIRE CHIRURGICALE**

### **C.1. Sein**

1. Avez-vous déjà été opéré du sein ?

✓ Oui  non

2. Si oui, avez-vous été opérée pour :

1 : Oui 2 : non	En quelle année ?	Type de chirurgie
• Maladie fibrokystique		Type de tumeur.....
• Tumeur bénigne (fibroadénome, lipome, kyste)		Type de tumeur.....
• Réduction mammaire		
• Cancer du sein		Si oui : cancer à 1 sein ou aux 2 seins ?
5. Autres		Décrire.....

3. Y'a-t-il un membre de votre famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) qui a été opéré pour le sein ?

✓ Oui  non

• Si oui, quel est le lien de parenté ?.....Type de chirurgie :.....

## D.2. Ovaires

1. Avez-vous déjà eu une chirurgie au niveau des ovaires ?

✓ Oui  non

2. Si oui, dites nous la (les) raisons, en quelle année, et si l'ovaire (en partie ou en entier) a été enlevé.

Raison	Code	Année	Ovaire enlevé : 1 : en entier 2 : en partie
1 <sup>er</sup> ovaire :.....			
2 <sup>eme</sup> ovaire : .....			

3. Avez eu de la chimiothérapie pour le cancer de l'ovaire ?

✓ Oui  non

4. Avez-vous eu de la radiothérapie au niveau de l'ovaire ?

✓ Oui  non

5. Y'a-t-il une parente de votre famille qui a été opérée pour les ovaires?

✓ Oui  non

- Si oui, quel est le lien de parenté ?.....Type de chirurgie :.....

### C.3. ORGANES REPRODUCTEURS

1. Avez-vous déjà eu la ligature de trompe ?

✓ Oui  non

2. Si oui, en quelle année ? .....

3. Avez-vous eu une chirurgie aux autres organes reproducteurs : trompes, utérus, col de l'utérus ?

✓ Oui  non

4. Si oui, quelle opération, pour quelle raison, et en quelle année ?

Chirurgie ou organe et raison	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		
03 :.....		

### C.4. AUTRES CHIRURGIES ABDOMINALES

1. Avez-vous déjà eu une autre opération à l'abdomen comme une cholécystectomie, appendicectomie, etc. ?

✓ Oui  non

2. Si oui, pour chaque année, dites nous le type de chirurgie et en quelle année vous l'avez eu ?

Chirurgie ou organe	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		

03 :.....		
-----------	--	--

**C.5. ANTECEDANTS MEDICAUX**

1. Avez-vous déjà pris des médicaments au cours de votre vie sur une base régulière ?

✓ Oui  non

- Médicaments.....de.....(année) à .....(année)

Raison.....

- Médicaments.....de.....(année) à .....(année)

Raison.....

- Médicaments.....de.....(année) à .....(année)

Raison.....

2. Avez-vous déjà eu des problèmes médicaux qui ont nécessité une hospitalisation ?

Problème médical	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		
03 :.....		

**D. EXPOSITION A CERTAINS PRODUITS**

**D.1. Tabac**

1. Avez-vous déjà fumé la cigarette régulièrement ?

✓ Oui  non

2. Si oui, à quel âge avez-vous commencé à fumer régulièrement ?.....

3. Fumez-vous actuellement ?

✓ Oui  non

• Sinon, à quel âge avez-vous cessé ?.....

5. Si oui, combien de paquet de cigarettes fumiez-vous par semaine ?.....

6. Avez-vous fumé durant vos grossesses ?

✓ Oui  non

• Si oui ? Lesquelles ?.....

8. Pendant vos grossesses, étiez-vous une fumeuse passive ?

✓ Oui  non

9. Lorsque votre mère était enceinte de vous était-elle exposée à la fumée de tabac ?

✓ Oui  non

10. Êtes-vous exposé de façon permanente au tabac passif ?

✓ Oui  non

## D.2. Alcool

1. Buvez-vous des boissons alcoolisées ?

✓ Oui  non

2. Si oui, actuellement en moyenne à quelle fréquence buvez-vous par semaine ?

## E. CRITERES ALIMENTAIRES

1. Avez-vous des préférences alimentaires particulières ?

✓ Oui  non

2. Si oui, lesquelles ?.....

3. Avez-vous une intolérance à un aliment ou plat particulier ?

✓ Oui  non

4. Si oui, lequel ?.....

5. Etes-vous sujette à une colopathie fonctionnelle ?

✓ Oui  non

6. Si oui, décrire :.....

7. Avez-vous eu une colopathie pathologique ?

✓ Oui  non

8. Si oui, laquelle ?.....

9. Prenez-vous vos repas de façon régulière dans la journée ?

✓ Oui  non

10. Si non, quel est votre repas de base dans la journée ?.....

## G. DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN

1. Quel était le motif de consultation ?

✓ Nodule ou masse

✓ Modification de la peau de sein et/ou du mamelon

✓ Une fatigue ou un amaigrissement sans raison apparente

✓ Gonflement d'une partie du sein sans masse distincte

✓ Irritation ou irrégularité de la peau

✓ Une douleur ou rétraction du mamelon

✓ Une rougeur, la peau du sein et du mamelon qui pèle

✓ autres

2. Sur quelle base le diagnostic a-t-il été fait ?

Clinique  Radiologique  Cytoponction  Biopsie

3. Quelle est sa localisation ?

Sein droit  Sein gauche  Bilatérale

4. Quel est le siège de la tumeur ?

Mamelon et oréole  centrale  Q.supéro-interne  Q-supéro- externe   
Q-inféro-interne  Q inféro-externe  prolongement axillaire  Autres

5. Quel est le stade du cancer du sein ?

pTis  stade I  stade II  stade III  stade IV

6. Y a-t-il des métastase à distance : oui  non

7. Quel est la classification de ce cancer ?

## CONSENTEMENT

Je soussignée, Madame/Mademoiselle.....

Certifie après avoir pris connaissance de l'étude scientifique portant sur « *Le Stress oxydatif et le Cancer du sein* ». Par la présente, je donne mon accord pour la réalisation des diverses prises de sang concernant cette étude dans un laboratoire défini, et j'autorise l'utilisation des informations relatives à mes antécédents médicaux et /ou chirurgicaux pour la réalisation de l'étude qui m'a été clairement détaillée, de répondre à l'interrogatoire proposé, de participer à l'enquête nutritionnelle et la publication des résultats dans le respect de mon anonymat, en vertu du secret médical qui incombe à tout acte médical.

Pour accord, le ..... 2017



## GUIDE DE DETERMINATION DU SCORE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

DATE DE L'ENTREVUE :...../...../.....

CODE D'IDENTIFICATION : .....

CATÉGORIE D'ATIVITÉS PHYSIQUES	NOMBRE DE JOURS PAR SEMAINE	NOMBRE DE MINUTES OU HEURES PAR JOUR
<p><b>Activités à intensité élevée</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Activité sportive varié</li><li>b. Faire l'aérobique,</li><li>c. la marche active, le jogging ou la course, la natation</li><li>d. Utilisation d'un instrument musical</li><li>e. Faire du jardinage</li><li>f. Lecture intense</li><li>g. Lavage du linge repassage</li><li>h. Faire le ménage</li></ul> <p><b>Activités à intensité moyenne</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Accompagner son enfant a l'école</li><li>b. Faire les cours aux enfants</li><li>c. Faire le chemin vers le travail</li><li>d. Travailler sur micrordinateur</li><li>e. Danser aux fêtes</li><li>f. Achats au marché</li></ul> <p><b>Activité à intensité faible</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Regarder la television</li><li>b. Activité artisanale</li><li>c. Visite familiale</li><li>d. Faire la cuisine</li><li>e. Faire le chemin vers la crèche</li><li>f. Faire du bricolage chez soit</li><li>g. Faire la lecture pour le plaisir</li></ul> <p><b>Autres activités</b></p>		

## QUESTIONNAIRE DE FREQUENCE ALIMENTAIRE

DATE DE L'ENTREVUE:...../...../.....

CODE D'IDENTIFICATION: .....

CATEGORIES	ALIMENTS	FREQUENCE DE CONSOMMATION	
		/ jour	/ semaine
1 <sup>ère</sup> Catégorie	Œufs Viandes (tout types confondus) Poissons Viandes blanches Viandes rouges		
2 <sup>ème</sup> Catégorie	Produits laitiers		
3 <sup>ème</sup> Catégorie	Matières grasses ajoutées (cuisson et assaisonnements)		
4 <sup>ème</sup> Catégorie	Céréales et légumineuses		
5 <sup>ème</sup> Catégorie	Fruits et légumes		
6 <sup>ème</sup> Catégorie	Produits sucrés		
7 <sup>ème</sup> Catégorie	Boissons (autres que l'eau)		

## Le Score du Risque Nutritionnel

(Adapté pour le Laboratoire de recherche PPABIONUT)

<b>A.</b>	Détérioration de l'état nutritionnel (0à 3points)	<b>Points</b>
	Choisir parmi ces trois facteurs « A » celui qui vaut le plus de points ;	
<b>A.1.</b>	IMC (BMI)	
	> 20 pas de détérioration de l'état général.....	<b>0point</b>
	18.50 à 20 détériorations de l'état général.....	<b>2points</b>
	<18 .50 détérioration de l'état général.....	<b>3points</b>
<b>A.2.</b>	Perte de poids	
	%perte de poids = (poids antérieur – poids actuel) x100 /poids habituel	
	<5% en 3mois.....	<b>0point</b>
	≥ 5% en trois mois.....	<b>1point</b>
	≥ 5% en 2mois.....	<b>2points</b>
	≥ 5% en 1mois.....	<b>3points</b>
<b>A.3.</b>	Apport alimentaire durant la dernière semaine	
	A mangé > 75% des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels	<b>0point</b>
	A mangé 50 à 75% des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels	<b>1point</b>
	A mangé 25 à 50% des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels	<b>2points</b>
	A mangé 0 à 25 % des repas usuels censés couvrir des besoins nutritionnels	<b>3points</b>
<b>B.</b>	Sévérité de la maladie (stress) (0 à 3 points)	
	Pas de stress	<b>0point</b>
	.....	
	Sévérité légère : fracture de la hanche, patients chronique et présentant des complications aiguës : cirrhose, BPCO, dialyse, diabète, tumeur maligne	<b>1point</b>
	Sévérité modérée : Opération importante de l'abdomen et du thorax,	

	accident vasculaire cérébral, pneumonie grave.....	<b>2 points</b>
	Sévérité importante : traumatisme crânio-cérébral, polytraumatisme, brûlure grave, transplantation de moëlle (allogreffe), patients de soins intensifs (score APACHE > 10).....	<b>3points</b>
<b>C.</b>	Age du patient (0 à 1point)	
	< 70ans.....	<b>0point</b>
	≥ 70ans.....	<b>1point</b>

**Score NRS = total des points A+B+C (0 à 7points)**

**Interprétation**

**NRS ≥ 3** : Patient à risque nutritionnel. Entreprendre une assistance nutritionnelle

**NRS 1-2** : Réévaluer 1 fois par semaine. Envisager une assistance nutritionnelle, notamment si une chirurgie majeure est prévue afin d'éviter les complications associées.

**TABLEAU A1. Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein de la population étudiée**

<b>Caractéristiques anatomopathologiques</b>	
<b>Statut clinique du CS</b>	
- Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CC <i>In situ</i> )	83%
- Carcinome canalaire Infiltrant(CCI)	0%
- CCI avec métastases ganglionnaires (CCI Met)	17%
<b>Localisation du CS</b>	
- sein droit	67%
- sein gauche	16%
- bilatérale	17%
<b>Stade du CS</b>	
- Stade I	17%
- Stade II	67%
- Stade III	16%
- Stade IV	0%
<b>Grade de Scarff Bloom Richardson du CS</b>	
- Grade I	33%
- Grade II	67%
<b>Classification du CS</b>	
- T1N1M0	50%
- T2N1M0	33%
- T3N1M0	17%
- T2N2M0	0%
- T1N1M1	0%

CS : Cancer du sein ; CC *in situ*: Carcinome canalaire *in situ* ; CCI: Carcinome canalaire infiltrant; CCI Carcinome canalaire infiltrant avec métastases ganglionnaires; TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastases)

## ملخص

سرطان الثدي يمثل السرطان الأكثر انتشاراً عند النساء، يعتبر مرض متعدد العوامل منها: العوامل الوراثية والبيئية والغذائية. الغرض من هذا العمل هو ان نحاول ايجاد العلاقة التي تربط و الإجهاد التأكسدي و نمط التغذية لدى النساء الاتي لدهن ورام سرطان الثدي على مستوى المستشفى المتخصص للام و الطفل لولاية تلمسان. في هذا العمل قمنا بدراسة مجموعة من النساء من بينهن 06 نساء لديهن مرض السرطان و15 امرأة سليمة . قمنا بالتحاليل البيوكيميائية التي تشمل علامات الإجهاد التأكسدي منها 'O2' .MDA. 'NO' و ايضا علامات ضد الإجهاد التأكسدي مثل الفيتامين C، CAT، وSOD.

الهدف من هذا البحث الوصول الي تحديد تأثير هذه العوامل على مرض سرطان الثدي و من المحتمل ان التصحيح الغذائي له تأثير على توازن ميزان الاكسدة و ضد التاكسد.مختلف التحاليل البيوكيميائية تظهر انخفاض في مجمول الكولستيرول. LDL-c و حمض اليوريك و الكرياتنين عند الحالات المرضية مقارنة بالسليمة. علي العكس من ذلك النتائج المتوصل اليها تسجل ارتفاع في نسبة . 'O2' و'NO' عند الحالات المرضية مقارنة مع السليمة.النشاط الانزيمي ال SOD المضاد للتاكسد مرتفع نسبيا على خلاف CAT التي تنخفض عند الحالات المرضية. العينة الدروسة معرضة الي اختلافات ايضية و تعتبر ايضا ارضية مهيئة للإجهاد التأكسدي.

**كلمات البحث:** سرطان الثدي، الدهون، التغذية، واضطراب التمثيل الغذائي، الإجهاد التأكسدي.

\*\*\*\*\*

## Résumé

Le cancer du sein (CS) représente le cancer le plus fréquent chez la femme. Considéré comme une maladie multifactorielle il fait intervenir les principaux déterminants génétiques, environnementaux et nutritionnels. Le but de ce travail est d'évaluer le statut *rédox* conjointement au profil nutritionnel d'une population de femmes atteintes de CS au niveau de la wilaya de Tlemcen. Un échantillon de 15 femmes témoins contre 6 femmes atteintes de CS est recruté pour la réalisation de cette étude. L'investigation biochimique a ciblé les marqueurs du stress oxydant tels le MDA, l'O<sub>2</sub>' et le NO', et ceux antioxydants telles que la vitamine C, la CAT et la SOD. L'objectif à atteindre est de voir l'impact des ces paramètres sur la pathologie cancéreuse, et les éventuelles corrections nutritionnelles possibles pouvant être apportées à la balance oxydante / antioxydante. Les différentes analyses ont été faites par des méthodes enzymatiques et spectrophotométriques. Les analyses biochimiques montrent un abaissement global des teneurs en cholestérol, LDL-C, acide urique et créatinine chez les cas de CS vis-à-vis des femmes témoins. Par contre, les résultats soulignent des taux en NO' et O<sub>2</sub>' significativement augmentés chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. L'activité de l'enzyme antioxydante SOD se révèle nettement augmentée contrairement à celle de la CAT qui en est relativement diminuée chez les cas de CS. La population étudiée est sujette à des troubles métaboliques et un terrain de stress oxydant évident. **Mots clés :** Stress oxydant- prooxydants- antioxydants- paramètres nutritionnels- cancer du sein

\*\*\*\*\*

## Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, considered as a multifactorial disease. It involves the main genetic, environmental and nutritional determinants. The objectives of this work are to investigate socio-economic variables and a food survey to look for risk factors, in 06 cancer women compared to 15 control women, and to determine certain pro-oxidant markers for the purpose To reveal the existence of a relationship between breast cancer, oxidative stress and nutrition. Our study reports an association between oral contraceptives, family history and the risk of breast cancer, while breastfeeding and physical activity protect against this condition. Exploration of the oxidative stress markers revealed a break in the equilibrium of the oxidizing / antioxidant balance. In fact, these cancerous women represent a highly significant increase in nitric oxide and a high level of superoxide marked by lowered levels of catalase as well as a decrease in levels of cholesterol, LDL-C, uric acid and creatinine compared to the controls. This leads us to conclude that women with breast cancer have metabolic alterations and intra- and extracellular oxidative stress that can compromise their health.

**Key words:** Breast cancer, food consumption, metabolic disturbance, oxidative stress, po-oxidants.