

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Tlemcen Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et
Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie
Laboratoire de recherche
Physiologie, Physiopathologie Et Biochimie de La Nutrition

MEMOIRE

Présenté par

LARABI Meriem

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

Option : Nutrition & Santé

Thème

EVALUATION DU STRESS OXYDANT AU NIVEAU D'UNE POPULATION DE FEMMES ATTEINTES DE CANCER DE L'OVAIRE -ETUDE- CAS-TEMOINS-

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

Présidente	BAKHTI Fadia	Maitre de conférence	B	Université Tlemcen
Encadreur	BADID Naïma	Maitre de conférence	B	Université Tlemcen
Examinatrice	LAISSOUF Ahlem	Maitre de conférence	A	Université Tlemcen
Examineur	MEDJDOUB Amel	Maitre de conférence	B	Université Tlemcen

Année 2016-2017

Dédicaces

Que ce travail témoigne de mes respects

A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et Source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, mon père

LARABI ABDELGHANI.

Et

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon coeur, ma ; vie et mon bonheur maman que j'adore **LARABI KHAIRA**, je remercie de m'avoir donné tant d'amour et de tendresse. « Je suis très fier d'être votre fille ».*

Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux.

A Mon mari Abdelkader

pour leur soutien moral que dieu le garde.

A mon petit garçon Mohamed yacine

A mes chères sœurs

Zahia, fatema, hadjer, douaa, khaldia

A mes chers frères mohamed, abdelmadjid

Et

À toute Personne souffrante du Cancer

Je dédie tous ceux qui m'ont rendue service et qui ont contribué de près ou de loin pour accomplir ce travail.

Je dis Merci pour tout !

REMERCIEMENTS

Au nom de Dieu puissant et miséricordieux que je loue et que j'adore pour tous ses bienfaits et que le salut soit sur son prophète Mohammed.

*Je tiens à exprimer mes remerciements et ma gratitude à madame **Naima BADID**, qui m'a par son assiduité, son engagement, son soutien et sa présence constante dans toutes les conditions accompagné dans ma formation, jusqu'à pouvoir exposer mon présent mémoire.*

*J'exprime toute ma reconnaissance à Mme **BAKHTI FADIA**, maitre de conférences à l'université de Tlemcen de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce travail. Trouvez ici l'expression de mes sincères remerciements.*

*Je remercie Mme **LAISSOUF AHLEM**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, de l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger et de faire partie du jury. Qu'elle soit assurée de ma profonde reconnaissance.*

*Je remercie également Mme **MEDJDOUB AMEL**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, de l'intérêt qu'elle a bien voulu porter à ce travail en acceptant de le juger et de faire partie du jury. Qu'elle soit assurée de ma*

Profonde gratitude.

Merci également à toutes les personnes dont l'amitié m'a apporté des moments de réconfort et d'encouragement nécessaires au bon déroulement de ce projet, le groupe de laboratoire d'analyse ainsi que le service d'oncologie pour sa disponibilité, son aide et son soutien à tout moment.

Enfin, un grand merci pour les malades qui ont accepté de me recevoir et répondre honnêtement à mon questionnaire.

TABLE DES MATIERES

	P.
LISTE DES FIGURES.....	i
LISTE DES TABLEAUX.....	ii
LISTE DES ABREVIATIONS.....	iii
INTRODUCTION.....	1
ETAT ACTUEL DU SUJET	
Chapitre 01 : Le Cancer de l’ovaire	
I. Anatomie.....	3
I.1. Histologie.....	3
I.2. L’ovaire Double Fonction.....	3
I.3. Définition du Cancer.....	5
I.4. Les Type Histopathologique du Cancer de L’ovaire.....	6
I.4.1. Les Tumeurs Stromal.....	6
I.4.2. Les Tumeurs Germinales.....	6
I.4.3. Les Tumeurs Epithéliales.....	6
I.5. Classification.....	7
I.5.1. Classification Clinique des Tumeurs.....	7
I.5.2. Classification par Stades et Grades.....	7
I.5.2.1. Le Stade.....	8
I.5.2.2. Le Grade.....	8
Chapitre 02 : Facteurs de risque au CO	
II.1. L’âge.....	10
II.2. L’origine ethnique	10
II.3. Les facteurs familiaux et héréditaires	10
II.4. Les facteurs Liées aux Hormones et a L’activité de Reproduction.....	10
II.5. L’utilisation du Talc.....	11
II.6. L’allaitement.....	11
II.7. Les Facteurs Liés aux Habitudes de Vie et Nutrition.....	11
II.7.1. Consommation de Fruit et Légume.....	11
II.7.2. Consommation de Produit Laitier.....	11
II.7.3. Consommation de viande rouge.....	11
II.7.4. L’alcool.....	12
II.7.5. Tabac.....	12

II.7.6. Obésité et Prise de Poids.....	12
II.7.7. L'activité Physique.....	12

Chapitre 03 : Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

III. Systèmes Oxydant et Systèmes Antioxydant.....	13
III.1. Origine du Stress Oxydant.....	13
III.2. Les Radicaux Libre.....	13
III.3. Rôles Pathologique des ERO sur Les Biomolécules.....	15
III.3.1. Dommages Oxydatifs à L'ADN.....	15
III.3.2. Dommages Oxydatifs des Lipides.....	15
III.3.3. Dommages Oxydatifs aux Protéines.....	16
III.4. Systèmes de Défense Antioxydants.....	16
III.4.1. Systèmes Enzymatique.....	16
III.4.1.1. Les Superoxydedissmutase.....	16
III.4.1.2. La Catalase.....	16
III.4.1.3. La Glutathion peroxydase.....	17
III.4.2. Systèmes Non Enzymatiques.....	17
III.4.2.1. La Vitamine C.....	17
III.4.2.2. Les Tocophérols.....	17
III.4.2.3. Les Beta-Carotène.....	17
III.4.2.4. Le Lycopène.....	17
III.4.2.5. La Glutathion Réduit.....	18
III.4.2.6. La Mélatonine.....	18
III.4.2.7. Les Poly phénols.....	18
III.4.2.8. Le Zinc.....	18
III. Rôles des Antioxydants Dans la Prévention Des Dommages Oxydatifs.....	18

Matériels et méthodes

I. Population Etudiée.....	21
I.1. Questionnaire de Base.....	21
I.2. Activité Physique.....	22
I.3. Considération Ethiques.....	23
II. Les Données Alimentaires.....	23
II.1. Questionnaire de Fréquence de Consommation.....	23
III. Analyse Biologique.....	23

III.1. Prélèvement Sanguins.....	23
III.2. Paramètre Biochimiques.....	24
III.2.1. Dosage du Glucose.....	24
III.2.2. Dosage de L'acide Urique.....	24
III.2.3. Dosage de Créatinine.....	24
III.2.4. Dosage de L'urée.....	24
III.2.5. Détermination des Paramètres Lipidiques au Niveau du Sérum.....	25
III.2.5.1. Dosage du Triglycéride.....	25
III.2.5.2. Détermination des Teneurs en Cholestérols Plasmatique.....	25
III.2.5.3. Détermination des Teneurs en HDL-Cholestérols.....	25
III.2.5.4. Détermination des Teneurs en LDL-Cholestérols.....	25
IV. Marqueurs de Statut Oxydant et Antioxydant.....	26
IV.1. Dosage de L'activité de la Catalase.....	26
IV.2. Dosage de la Vitamine C.....	26
IV.3. Dosage de Malonalaldéhid Plasmatique.....	27
IV.4. Dosage de L'anion superoxyde, Monoxyde D'azote, et en Super Oxyde Dismutase.....	28

Résultats et interprétation

I. Description de la Population Etudiée.....	29
I.1. Caractéristique Epidémiologique de La Population.....	29
I.2. Condition Socioéconomique et Culturelles.....	31
I.3. Facteur Prédicatifs au Cancer de L'ovaire.....	31
II. Consommation alimentaire.....	32
II.1. Fréquence de Consommation Des différentes Familles D'aliments (nombre de fois /semaine) Chez Les Femmes Témoins et Les Femmes Cancéreuses.....	35
III. Détermination des Altérations Métaboliques.....	37
III.1. Détermination des Teneurs en Glucose Sérique.....	37
III.2. Détermination des Teneurs en Cholestérol Plasmatique.....	37
III.3. Détermination des Teneurs en Triglycéride Plasmatique.....	37
III.4. Détermination des Teneurs en HDL-Cholestérol	37
III.5. Détermination des Teneurs en LDL-Cholestérol.....	37
III.6. Détermination des Teneurs en Urée.....	37

III.7. Détermination des Teneurs en Créatinine.....	37
III.8. Détermination des Teneurs en Acide Urique.....	37
IV. Marqueurs du Statu Oxydant/Antioxydant Chez les Femmes Témoins et Les Femmes Atteintes Du CO.....	41
IV.1. La teneur plasmatique en Vitamine C chez Les Femmes Témoins et les Femmes Atteintes du CO.....	41
IV.2. La Teneur Erythrocytaire de la Catalase Chez les Femmes Témoins et Les Femmes du CO.....	41
IV.3. La Teneur érythrocytaire en Superoxydedismutase (SOD) Chez les Femmes Témoins et Les Femmes Cancéreuses.....	41
IV.4. La Teneur Erythrocytaire en Anion Superoxyde.....	43
IV.5. La Teneur Erythrocytaire en Monoxyde D'azote.....	43
IV.6. La teneur Erythrocytaire en Malondialdéhyde (MDA).....	43
DISCUSSION	45
CONCLUSION	49
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
ANNEXES	54

LISTE DES FIGURES

	P
Figure 1 : Schéma de l'appareil génital féminin	4
Figure 2 : Schéma représentant la coupe transversale d'un ovaire	4
Figure 3 : Schéma représentant la variation des hormones au cours du cycle ovarien.....	5
Figure 4 : Aperçu des espèces réactive de l'oxygène.....	19

LISTE DES TABLEAUX

	P
Tableau 1 : Starification de cancer de l’ovaire selon la fédération international gynécologique et obstétrique (FIGO).....	9
Tableau 2: Les principales espèces réactives de l’oxygène.....	14
Tableau 3 : Caractéristiques de la population étudiée.....	30
Tableau 4 : Condition socioéconomiques et culturelles.....	32
Tableau 5 : Facteurs prédictifs au cancer.....	36
Tableau 6 : Fréquence de consommation des différentes familles d’aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	40

LISTE DES TABLEAUX ANNEXES

	P
TABLEAU A1 : Paramètres biochimiques de la population étudiée.....	58
TABLEAU A2 : Paramètres du statut antioxydant de la population étudiée...	59

LISTE DES ABRIVIATIONS

ADN	: Acide désoxyribonucléique
AG	: Acides gras.
AGMI	: Acides gras monoinsaturés.
AGPI	: Acides gras polyinsaturés.
Cal	: Calorie
CAT	: catalase
CO	: Cancer de l'ovaire
CT	: Cholesterol total
EDTA	: Acideéthylénediamine-tétraacétique
ERO	: Espèces oxygénées réactives
G I	: Grade 1
G II	: Grade 2
G III	: Grade 3
BRCA	: Breast cancer gene (gène de susceptibilité au cancer du sein)
HRT	: Hormone replacement thérapie
H₂O₂	: Peroxyde d'hydrogène.
HDL	: Lipoprotéines de haute densité (High densitylipoprotein).
IMC	: Indice de masse corporelle
INSP	: Institut national de la sante publique
LDL	: lipoprotéines de basse densité
MDa	: Malondialdéhyde.
NO	: monoxyde d'azote
O₂⁻	: L'anionsuperoxyde
OH⁻	: Radical hydroxyle.....
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
RL	: radicaux libres
SO	: Stress oxydant
SOD	: superoxydedismutase
TG	: Triglycérides

INTRODUCTION

Introduction

Le cancer de l'ovaire (CO) est un problème majeur de la santé de la reproduction chez la femme à travers le monde, il représente environ 4 % des cancers féminins, responsable de plus de 5 % des décès par cancer (**BENHESSOU et al., 2016**). En 2015, on estima que 255 660 femmes ont été atteintes d'un CO dans le monde et 163 765 femmes sont décédées de cette maladie, plaçant cette pathologie au 8^{ème} rang des cancers de la femme (**GLOBOCAN, 2015**) et il constitue la 4^{ème} cause de décès lié au cancer chez la femme (derrière les cancers du sein, du colon et du poumon) et l'un des cancers gynécologiques le plus meurtriers (**LEONE et al., 2015**). En Afrique le CO est le 5^{ème} cancer chez les femmes avec une fréquence de 4.5% et plus de 13058 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. En Algérie, il se situe au 7^{ème} rang des cancers de la femme et représente 5% de tous ces cancers avec plus de 10 943 cas diagnostiqués chaque année (**GLOBOCAN, 2012**). Le CO est une tumeur maligne qui se développe généralement à partir du revêtement de surface des ovaires. La forme la plus fréquente est le carcinome épithélial de l'ovaire (**EISINGER et al., 2004**). Sa fréquence est voisine de celle du lymphome malin non hodgkinien (8,2 pour 100 000) et inférieure à celle des cancers colorectaux (24,5 pour 100 000) et du cancer du sein (101,5 pour 100 000), (**BELOT et al., 2008**). Le taux de mortalité et de morbidité varie selon les zones géographiques combinés à une variabilité des types rencontrés. Les tumeurs épithéliales de l'ovaire ou tumeurs du revêtement ovarien représentent environ 65 % de l'ensemble des tumeurs et plus de 85 % des tumeurs malignes de l'ovaire de l'adulte (**BRUN et al., 2012**). En fonction des stades de la maladie (stade *FIGO*), les cancers précoces (stade I ou II) ont une survie de 80-90% par rapport à 25% dans les stades avancés (*FIGO III et IV*) (**COLOMBO et al., 2006**). Aucun test de dépistage efficace pour ce cancer n'existe, seulement, 30% des patientes sont diagnostiquées dans les premiers stades de la maladie (**RUFFOD et al., 2007 ; QUAYE et al., 2008**). La plupart de ces cancers sont diagnostiqués à des stades tardifs quand les cellules cancéreuses ovariennes ont disséminé et colonisé les parois de la cavité abdominale. En conséquence, ces cancers sont associés à un sombre pronostic (**LYVIA, 2016**). En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (**MEDART, 2005; TAYLOR & FRANCIS, 2009; ALDINI et al., 2010; SOTGIA et al., 2011**).

Des résultats intéressants révèlent que les espèces oxygénées réactives (ERO) sont impliquées dans la phase d'initiation, de promotion et de progression de la carcinogénèse où se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (TAYLOR & FRANCIS, 2009; ALDINI *et al.*, 2010). L'importance des dommages oxydatifs induits par les ERO peut être aggravée par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydants (SALIDO & ROSADO 2009; ALDINI *et al.*, 2010). A l'échelle mondiale, il existe une grande disparité de l'incidence de ces cancers avec un rapport de 5 à 6 entre les pays ayant une forte incidence (Amérique du nord, Europe du nord) et les pays ayant une faible incidence (Afrique, Amérique centrale et du sud, Asie). Le CO a largement bénéficié des progrès thérapeutiques tant chirurgicaux, radio thérapeutiques que médicamenteux, permettant d'éviter souvent une mutilation et de prévenir des récives. La surveillance des personnes à risque et la mise en place d'un dépistage systématique, au même titre que celui du cancer du sein ou du col de l'utérus, permettra de sauver chaque année plusieurs femmes.

Pour mieux comprendre l'évolution de cette pathologie, ce travail à pour but :

- ❖ D'examiner le profil de certains paramètres biochimiques et ceux des paramètres antioxydants.
- ❖ D'étudier l'impact des habitudes alimentaires sur le risque de CO.
- ❖ D'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le CO, chez cette population. Les indicateurs du mode de vie sont l'obésité, le surpoids, la sédentarité et/ou activité physique, le statut socio-économique et culturel et les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux.

ETAT ACTUEL DU SUJET

I. Anatomie de l'ovaire :

Les ovaires sont deux glandes appartenant à l'appareil génital féminin interne qui se situent dans le bassin de chaque côté de l'utérus et relient celui-ci par les trompes de Fallope (Figure 1). Entouré d'une mince couche de tissu appelée capsule, les ovaires sont constitués de trois types différents de cellules : les cellules épithéliales, qui forment la couche externe des ovaires (épithélium); les follicules ovariens contenant des cellules germinales situées sous les cellules épithéliales et à partir desquels les ovules sont fabriqués ; les cellules du stroma, un tissu conjonctif qui remplit l'intérieur des ovaires et les cordons sexuels, qui font le lien entre le corps de l'ovaire et la surface épithéliale (Figure 2) (GAYSON *et al.*, 2014 ; RAY-COQUARD *et al.*, 2014).

I. .1. Histologie

Les deux ovaires sont constitués d'une couche épithéliale sous cette dernière se trouve une couche conjonctive dense responsable de production de différents hormones stéroïdes c'est le stroma (GOUGEONS, 2008 ; ALAN, 2001).

Ils comportent deux régions distinctes :

- la zone corticale est la région la plus externe formée de fibres du tissu conjonctif et un grand nombre de cellule de stroma. On trouve aussi des follicules ovariens qui contiennent des ovocytes (MAILLET, 2001).
- la zone médullaire est la région la plus interne, formée des tissus fibreux élastiques très riche en vaisseaux sanguins, nerfs et quelques muscles lisses (Figure 2) (LESSON, 1980).

I.2. L'ovaire : double fonctionnalité

L'ovaire est une glande à la fois exocrine et endocrine. La fonction première des ovaires est la production des gamètes appelés ovules ou ovocytes. La seconde fonction, étroitement liée à la première, est la sécrétion d'hormones sexuelles stéroïdiennes, l'estrogène et la progestérone

La fonction hormonale de l'ovaire, c'est à dire la sécrétion des hormones sexuelles stéroïdiennes, joue un rôle important dans la régulation du fonctionnement du cycle ovarien ainsi que du cycle menstruel (Figure 3).

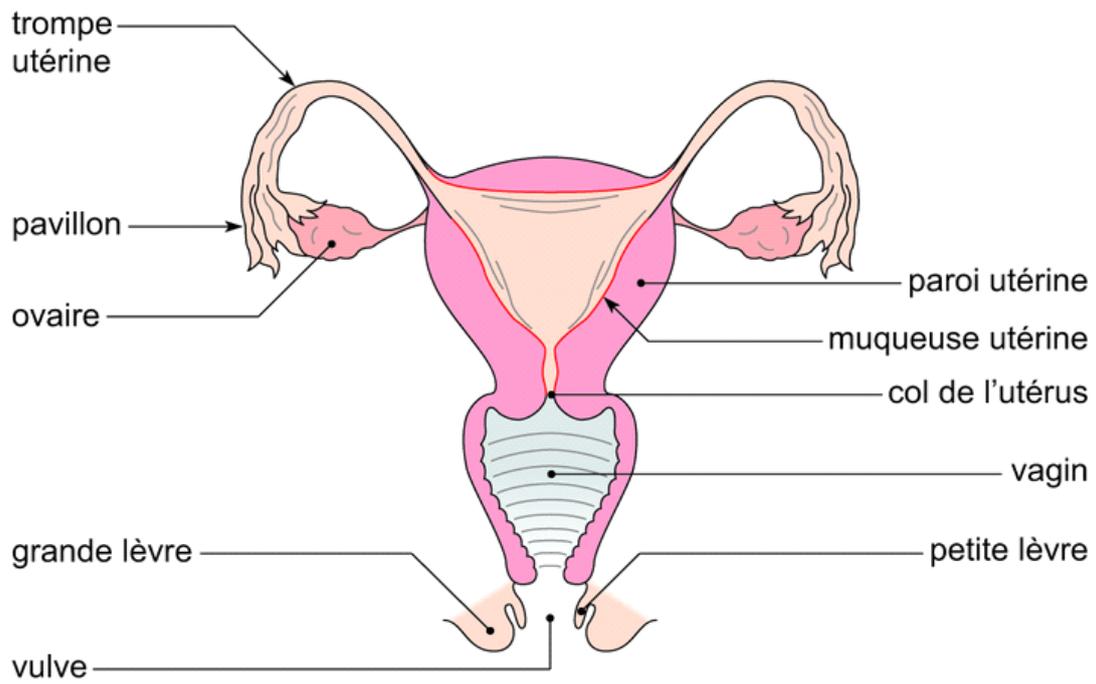


Figure 1 : Schémas de l'appareil génital féminin en coupes frontale (Weir et al., 2011).

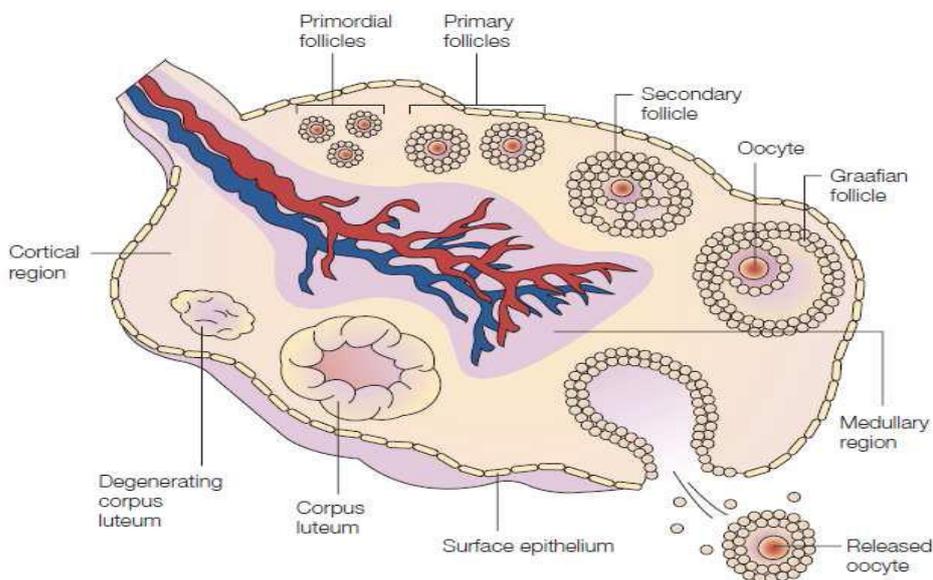


Figure 2 : Schéma représentant la coupe transversale d'un ovaire (<http://www.e-cancer.fr>)

L'ovaire est entouré d'une couche mince : la capsule. Il est constitué de deux zones : la zone corticale (ou périphérique) contient le **stroma** et les **cellules germinales** qui vont libérer les ovules à maturation dans la trompe de Fallope ; la zone médullaire (ou centrale), contenant les vaisseaux sanguins, est quant à elle le siège de l'**activité**.

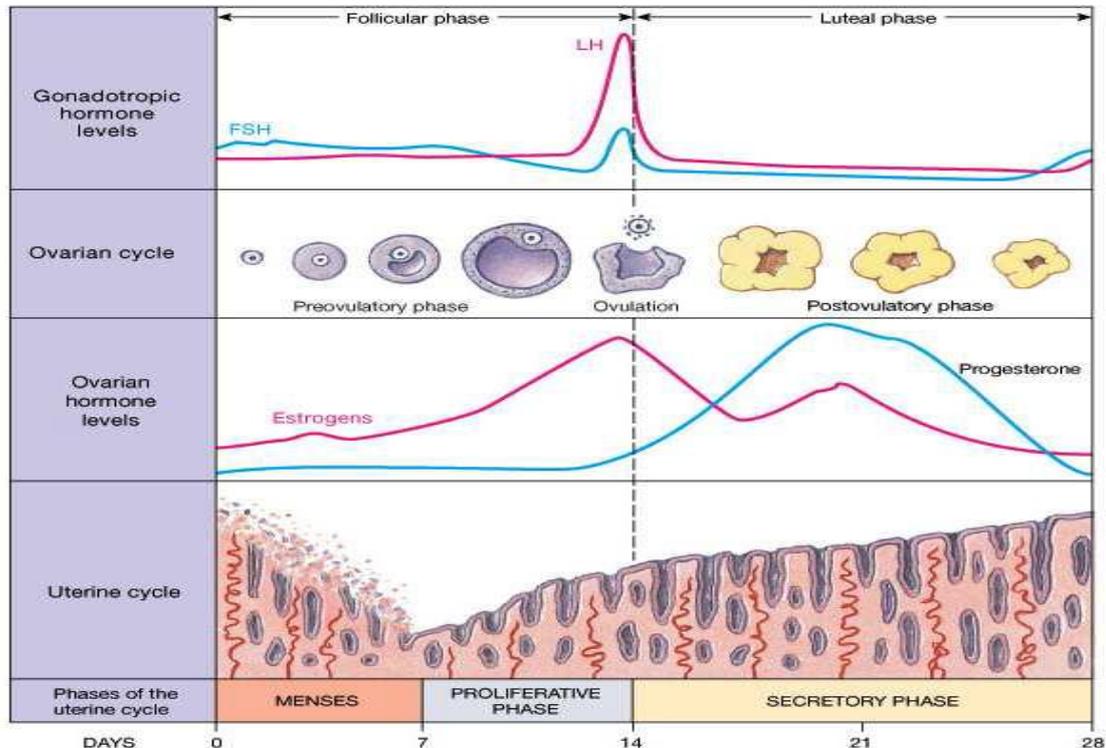


Figure 3: Variation des hormones au cours du cycle ovarienne (HENNE, 1996)

I.3. Définition du cancer

Le cancer correspond à la prolifération non contrôlée de cellules dites malignes, en raison de certains caractères anormaux. La prolifération peut rester localisée (tumeur) ou se propager dans d'autres sites, soit par voie lymphatique (envahissement ganglionnaire), soit par voie sanguine (métastases). Le cancer est une maladie de l'ADN. Certains gènes présentent des anomalies existant déjà dans l'œuf initial pour les rares cancers héréditaires et apparaissant sur certaines cellules au cours de la vie pour les nombreux cancers acquis. Ceci signifie que des gènes de structure normale au départ se sont modifiés. Le cancer est dû à des anomalies génétiques touchant une cellule. Au moins deux modifications et souvent davantage, en général quatre, sont nécessaires pour que la cellule devienne maligne (CAVENEY *et al*, 1995). La cellule perd sa forme spécifique, ne réagit plus aux signaux extérieurs, en particulier aux signaux d'inhibition de la croissance (PAUL *et al*, 2001). Elle se multiplie exagérément, ainsi que ses descendantes. Une seule

cellule maligne peut être à la base d'un cancer (**GLAICHENHAUS, 1986; FAVROT, 1997**).

I.4. Les type histopathologiques de cancer de l'ovaire :

4.1 Les tumeurs stromales

Les cancers ayant pour origine des cellules stromales ou des cordons sexuels sont dérivés du mésenchyme et peuvent produire des hormones menant au développement de traits masculins ou féminins chez les patientes. Ce sont les plus rares et représentent de 5 à 10% de toutes les tumeurs malignes de l'ovaire. La plupart de ces tumeurs proviennent des cellules stromales dérivées de la granulosa, avec généralement un bon pronostic à long terme (**SHAABAN et al., 2014**).

4.2. Les tumeurs germinales

Les tumeurs des cellules germinales, quant à elles, représentent 10-15% des cancers ovariens (**SHAABAN et al., 2014**). Elles sont dérivées des cellules productrices d'ovocytes, et affectent plus particulièrement les enfants et les jeunes adultes (**SHAABAN et al., 2014**).

4.3. Les tumeurs épithéliales

Les tumeurs épithéliales sont les tumeurs ovariennes les plus fréquentes. Il s'agit du type de cancer de l'ovaire prédominant représentant plus de 80% de tous les cas. Il semblerait que ce cancer ait pour origine la surface épithéliale de l'ovaire dérivée de l'épithélium coelomique (**RAY-COQUARD et al., 2014**). La surface épithéliale de l'ovaire, ou l'OSE, est histologiquement similaire au mésothélium, un épithélium tapissant l'intérieur des cavités au niveau du pelvis et de l'abdomen, également dérivé de l'épithélium coelomique primitif (**SHAABAN et al., 2014**).

I.5. Classifications des cancers de l'ovaire

Le carcinome ovarien constitue une pathologie très hétérogène. Il est catégorisé différemment par trois systèmes de classification: clinique, histologique et moléculaire. Ces critères ont pour but d'établir d'un diagnostic et aussi d'une stratégie thérapeutique.

I .5.1. Classification clinique des tumeurs selon la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO) 2014.

Le stade de cancer correspond au degré d'extension de la maladie dans l'organisme. C'est un élément essentiel pour déterminer la prise en charge la plus appropriée pour les patients. Quand la tumeur est localisée dans l'organe d'origine,

on parle de cancer précoce, tandis que quand la maladie s'étend à plusieurs organes, on parle de cancer avancé. Pour le CO, le stade prend en compte trois critères principaux : *la localisation* précise de la tumeur et son étendue, *l'atteinte ou non des organes voisins*, du péritoine et des ganglions lymphatiques du bassin (métastase régionale) et *la taille de ces métastases et la présence ou non* de métastase dans d'autres parties du corps (métastase à distance). Selon ces critères, la Fédération Internationale de Gynécologie et de l'Obstétrique (FIGO) catégorise le CO en quatre stades numérotés de I à IV et décomposés en plusieurs sous-parties (A, B, C) qui apportent des précisions de l'étendue du cancer (**ZEPPERINICK et al., 2014**) (Tableau 2). Les stades I sont considérés comme des cancers précoces tandis que les stades II, III et IV comme avancés (**JELOVAC et al., 2003**). Seulement 15% de patientes sont diagnostiquées quand le cancer est confiné aux ovaires (stade I) alors que 70% patientes ont une maladie hors de la cavité pelvienne au moment du diagnostic (stade III et IV) (**SIEGEL et al., 2015**).

I .5.2. Classification par stade et grade

Les tumeurs ovariennes sont également classifiées selon leur grade histologique et leur stad tumoral. Il est important d'assigner correctement le bon stade et le bon grade, car ceux-ci Peuvent avoir une conséquence non négligeable sur les décisions concernant les traitements à prescrire pour chaque patiente. Plus précisément, de telles informations peuvent avoir des implications sur le pronostic et la survie de la patiente, et servir en tant qu'indice de prédiction dans la réponse tumorale à certains agents chimio thérapeutiques dans le but de choisir ceux qui conviendraient mieux (**MALPICA et al., 2007**).

I.5.3.1. Le stade

Le stade d'une tumeur de l'ovaire est déterminé souvent suite à une chirurgie effectuée par un gynécologue oncologue. En CO, le système de stadification le plus utilisé est la classification FIGO (stades I à IV). La détermination du stade du CO permet d'avoir une indication du degré de l'étendue de la tumeur cancéreuse (**RAY-COQUARD et al., 2014**). Au stade I, la tumeur ovarienne est confinée aux ovaires. Au stade II, il y a extension de la tumeur, par exemple au niveau du bassin, aux trompes de Fallope et à l'utérus. Les stades III et IV constituent des CO plus avancés. Au stade III, la tumeur s'étend au delà du bassin et est accompagnée de métastases intra péritonéales et extra pelviennes et/ou de métastases aux ganglions lymphatiques.

Finalement, au stade IV, la tumeur se propage davantage, et il y a invasion et métastase à distance aux organes plus éloignés. Plus encore, ces quatre stades sont divisés en sous-catégories pour mieux apprécier les détails et précisions sur l'étendue de la maladie (Tableau 1) (**PLAXE et al., 2008**).

I.5.3.2. Grade histologique

Selon le degré de la différenciation cellulaire, on décrit des tumeurs de grade 1 (« G1 »: bonne différenciation cellulaire), de grade 2 (« G2 » : différenciation cellulaire moyenne) et de grade 3 (« G3 » : peu ou pas de différenciation cellulaire). Lorsque le degré de différenciation cellulaire n'est pas établi on le spécifie par un « x » (Gx). (**SILVERBERG et al., 2008**).

II. Les facteurs de risque

II.1. L'âge

Le risque de développer un CO augmente généralement avec l'âge. Plus spécifiquement, le taux d'incidence augmente à chaque tranche de 10 ans jusqu'à 75-80 ans (**COLOMBO et al., 2006**), à l'exception des formes héréditaires de la maladie. Les cancers se développent à partir de cellules qui ont accumulé des altérations génétiques (ou mutations) au fil du temps. Une femme âgée, qui a accumulé un grand nombre de mutations génétiques au cours de sa vie, a plus de risques de développer un CO qu'un sujet jeune. Ainsi, l'âge moyen au diagnostic est de 65 ans (**YANCIK et al., 1986 ; ESMO, 2014**).

II.2. L'origine ethnique

L'incidence pour le CO est plus élevée pour les Caucasiennes dans les pays occidentaux, plus particulièrement pour les femmes d'origine ethnique juive, surtout celles de descendance Ashkénaze (**HALL et al., 2009**).

II.3. Les facteurs familiaux et héréditaires

Les prédispositions génétiques peuvent influencer sur le développement du CO. Entre 5-10% de ces cancers ont une origine héréditaire et surviennent généralement à un âge plus précoce (**RICH et al., 2001**). Autrement dit, certains CO sont associés à des mutations dans la structure génétique des cellules du corps humain et peuvent se transmettre d'une génération à une autre. Une famille peut donc être porteuse d'une anomalie chromosomique commune sur des gènes particuliers, notamment BRCA1 et BRCA2, deux suppresseurs de tumeurs associés à certains cancers du sein et de l'ovaire (**LEE et al., 1999**). Une femme dont la mère, une fille ou une soeur est

Tableau 1 : Stadification des cancers de l’ovaire selon la Fédération Internationale De Gynécologie et d’Obstétrique (FIGO).2009.

N°	Stades FIGO
Stade I	Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2)
I A	tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
I B	tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
I C*	tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec soit rupture capsulaire, soit tumeur à la surface des ovaires, soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal.
Stade II	Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne
II A	extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
II B	extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellules malignes dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal
Stade III	Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale
III A**	métastases rétropéritonéales ± péritoine
III B	métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies
III C	métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies
Stade IV	Métastases à distance (à l'exclusion des métastases péritonéales)
IV A	métastase à la plèvre (cytologie positive)
IV B	autres métastases y compris adénopathies inguinales

* : stade IC –IC1 : rupture préopératoire

-IC2 : rupture préopératoire ou végétations en surface

-IC3 cellules malignes dans l'ascite ou le liquide de lavage péritonéal.

** : stade IIIA -IIIA1 : adénopathie rétro péritonéal seul (prouvé par cytologie/histologie)

IIIA1(i) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie ≤ 10 mm

IIIA1(ii) : foyer adénocarcinomateux dans l'adénopathie >10 mm.

-IIIA2 : extension péritonéale ± adénopathies.

D'après : Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. ArchGynecolObstet, 2014

est atteinte d'un cancer de l'ovaire court un plus grand risque de développer la maladie.

L'association de plusieurs cancers dans la famille, tels que le cancer du sein, de l'utérus, de l'ovaire ou du côlon, pourrait aussi entraîner un risque accru de développer un cancer de l'ovaire.

II.4. Les facteurs de risque liés aux hormones et à l'activité de reproduction

La « mise au repos » des ovaires semble être un facteur protecteur : ainsi la multiparité et la prise d'une contraception hormonale pendant plus de cinq ans permettraient de diminuer le risque du CO de 20 % et 50 % respectivement. Par opposition, la nulliparité et une première grossesse tardive et la ménopause tardive augmenteraient ce risque. Dans le cadre du traitement de l'infertilité, les médicaments inducteurs de l'ovulation (tels que le citrate de clomifène et les ménotropines) augmenteraient ce risque lorsqu'ils sont employés pendant plus d'une douzaine de cycles (**KUEHN, 2011**). Par contre, le nombre de grossesses menées à terme, l'allaitement et la prise de contraceptifs oraux, périodes durant lesquelles il n'y a pas d'ovulations, en diminueraient les risques (**FATHALLA et al., 1971 ; FLEMING et al., 2006**).

II.5. L'utilisation du talc :

L'utilisation dans la région génitale de poudre de talc, un cosmétique composé de minéral de silicate similaire à l'amiante, a aussi été évoquée comme facteur de risque (**BAAN et al., 2006 ; HENDERSON et al., 1971**).

II.6. L'allaitement

L'allaitement pourrait avoir un effet protecteur avec un risque relatif de 0,73 pour **Whittemore et al., (1992)** et de 0,6 pour (**GWINN et al., 1990**). La diminution du risque de cancer de l'ovaire semble corrélée à la durée de l'allaitement; la protection la plus importante étant cependant liée aux six premiers mois.

II.7. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

II.7.1. Consommation de fruit et légume

La méta-analyse réalisée par Riboli et Norat en 2003 montrait une diminution significative de moins de 10 % du risque de CO pour chaque augmentation de 100 g/j de la consommation de fruits ou de légumes (**RIBOLI & NORAT, 2003**).

les légumes et les fruits contribuent à limiter le risque de surpoids et d'obésité, et ils réduisent donc également de manière indirecte le risque de divers cancers dont le CO (**World Cancer Research Fund, 2010 ; KUSHI, et al., 2012**), dans le même contexte

(GHADIRIAN *et al.*, 2009) remarquent un risque réduit de CO chez les porteurs de mutation BRCA ayant une consommation variée de fruit et de légumes.

II.7.2. Consommation de produit laitier

Une consommation élevée en calcium, vitamine D peut avoir un effet protecteur sur le CO. La vitamine D a un effet antiprolifératif et est nécessaire à l'absorption et au métabolisme du calcium. Ce dernier peut diminuer la prolifération des cellules dans les tissus tumoraux (SHIN *et al.*, 2002 ; MOORMAN *et al.*, 2001).

II.7.3. Consommation de viande rouge

Une grande consommation de graisses et de protéines animales et/ou l'obésité augmenteraient le risque de développer la maladie (PURDIE *et al.*, 2001). En effet, Des substances cancérigènes sont produites dans l'organisme lorsqu'on mange de la viande rouge (KRAJINOVIC *et al.*, 2001 ; CROSS *et al.*, 2007).

II.7.4. L'alcool :

La consommation de tous type d'alcool est significativement associée au risque de tous type cancer. Ce risque augmente quelque soit la prise journalier d'alcool (MCCARTY *et al.*, 2012). La consommation élevée d'alcool interagit significativement avec les mutation du gène BRCA2 pour augmenter le risque du CO (DENNIS *et al.*, 2011).

II.7.5. Le Tabac :

Le role du tabac dans le risque des cancers s'impose de plus en plus. (BERTUCCIO *et al.*, 2011) démontrent l'existence d'une association évidente entre la consommation du tabac de cigare et le risque excessif du cancer du pancreas. et que l'exposition passive aux carcinogènes du tabac augmente le risque du CO chez les porteur des mutation BRCA1. (JONSON *et al.*, 2000). les femmes fumeuses ont un plus grand risque de développer des tumeurs mucineuses, au niveau des cellules sécrétrices de mucus. (SALEHI *et al.*, 2005 ; ZHANG *et al.*, 2001).

II.7.6. Obésité et prise de poids :

L'obésité est un problème de Santé Publique (USEROSET *et al.*, 2016), Un IMC élevé est associé à une augmentation de risque pour le développement de certaines formes de cancer (VILLELA *et al.*, 2009). Pour une augmentation de l'IMC il a été estimé un pourcentage d'augmentation du risque pour le CO, (WCRF, 2007). Selon une enquête réalisée en France durant l'année 2000, le surpoids et l'obésité ont été responsables d'environ 2300 décès par cancer (IARC, 2007).

Le contrôle du poids, les choix alimentaire et les niveaux de l'activité physique sont des déterminants du risque du cancer. chez les femmes obèses, le risque est plus grand de contracter un CO (LAHMAN *et al.*, 2004).

II.7.7. L'activité physique

Les études antérieures démontrent que la pratique régulière d'exercices physiques au cours de la vie est liée à une baisse du risque de CO. L'exercice peut aussi aider à protéger contre certains autres types de cancer. En favorisant un transit intestinal normal, ce qui réduit le temps de passage des selles dans le côlon. L'activité physique peut atténuer l'inflammation, accroître la fonction immunitaire d'insuline, ce qui est susceptible (KUSHI *et al.*, 2012 ; PURDIE *et al.*, 2001)

III. Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

III. 1. Origine du stress oxydant

Le stress oxydatif (SO) survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre la production des ERO et le système de défense antioxydant (CERETTA *et al.*, 2012 ; RAUT *et al.*, 2012). Ce Déséquilibre peut se produire quand le système de défense antioxydant est surmené par L'augmentation des oxydants ou lorsque les défenses sont affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants (KIRSCHVINK *et al.*, 2008). L'équilibre ou homéostasie redox Est perturbé et les cellules deviennent vulnérables aux attaques par les ERO (MAC LAREN, 2007). Plusieurs années après la première publication de la définition du SO par Helmut Sise, Ce sujet est toujours l'accent d'un grand corps de l'attention et de la recherche dans le domaine Du vieillissement cellulaire, de la neuraux dégénération, du cancer et la prévention des maladies (POLIDORI & SCHOLTES, 2016 ; ARTEEL, 2016).

III. 2. Les radicaux libres

Par définition, un radical libre 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 (FINAUD *et al.*, 2006 ; MAC LAREN, 2007). 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 : $\cdot\text{OH}$) (MAC LAREN, 2007 ; SAYRE *et al.*, 2008 ; GOTO *et al.*, 2008).

Tableau 2: Les principales espèces réactives de l'oxygène (CERETTA, 2012).

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
L'Anion Superoxyde ($O_2^{\cdot-}$)	Formé par la réduction mono électrique de l'oxygène : addition d'un seul électron $O_2 + 1e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$	C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ERO (Koechlin-Ramonatxo.C,2006)
Le Peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)	Produit à partir de l'anion superoxyde, réaction catalysé Par la superoxyde dismutase (Raccach.D.2004) $SOD, 2H^+$ $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \longrightarrow H_2O_2 + O_2$	La majeure partie de la toxicité de l'oxygène provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle (OH^\cdot) (Gardès-Albert M,2003).
LE Radical Hydroxyle (OH^\cdot)	Formé par la réaction de Fenton à partir d' H_2O_2 en présence de métaux de transition : l'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène (Goudbale.J et al,1997) $H_2O_2 + Fe$	Le radical hydroxyle (OH^\cdot) est le radical le plus avide d'électron et le plus dangereux pour l'organisme (Gardès-Albert M,2003)
Le monoxyde d'azote (NO)	Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O_2) d'autre part En présence de cofacteur : NADH, H^+ réaction catalysé par les NO synthase (NoS) (sabry.srt al,1996).	Le NO est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (agit sur le tonus vasculaire) (Barouki. R, 2006)
Le peroxynitrite ($ONOO^\cdot$)	En l'absence d'une quantité suffisante de cofacteurs ou de substrat (arginine), les NOS produisent de l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) plutôt que du $NO \cdot$. L' $O_2^{\cdot-}$ produit lie le $NO \cdot$ pour former du peroxynitrite (Massion.P et al,2002)	Très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant, il engendre des oxydations irréversibles et des nitrations diverses (surtout des résidus tyrosines) (Massion.P et al,2002)

III.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 (**HARRIS, 2002**). Bien que les radicaux libres aient la capacité d'infliger des dommages irréversibles aux macromolécules, ils ont un rôle essentiel à jouer dans certaines fonctions biologiques telles la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés organiques. Toutefois, en concentrations élevées, ils deviennent hautement cytotoxiques (**ZOU et al., 2008**).

III.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 (**WANG, 2008**).

Ces modifications peuvent avoir de graves conséquences sur la réplication du génome. Les niveaux élevés de ces lésions ont été enregistrées dans plusieurs types tumorales et sont grandement impliquées dans tous les étapes de cancérogenèse (**TRACHOOTHAM et al., 2009**).

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 des dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers ont reçu une attention croissante au cours des dernières années (**LOFT et al., 2008**).

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 (**DALLE-DONNE et al., 2006 ; CASSAVAUGH et LOUNSBURY, 2001**).

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 (SERVAIS, 2004).

III.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 (FAVIER, 2003). 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 (RIZZO *et al.*, 2011). On distingue au niveau des cellules deux lignes de défense inégalement puissantes pour détoxifier la cellule.

III.4.1. Systèmes enzymatiques

Ce système est principalement composé par des superoxydesdismutases (SOD), des catalases (CAT), des glutathions peroxydases (GPx), des glutathion réductase (GR) et des thiorédoxines, capables d'éliminer les RL et les espèces réactives (HIGASHI *et al.*, 2009)

III.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 (DELATTRE *et al.*, 2005). 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 (SFHCM, 2010).

III.4.1.2. La Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme hémunique 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 (YOSHIMOTO *et al.*, 2007 ; NICHOLLS, 2012).

III.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 (**BEDANE, 2008**).

III.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 (**VERTUANI et al., 2004**).

III.4.2.1. 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 (**FOYER et NOCTOR, 2005**). Elle agit en synergie avec la vitamine E pour éliminer les RL et régénère également la forme réduite de la vitamine E (**ARULMOZHI et al., 2010**).

III.4.2.2. Les tocophérols

Sont collectivement connus sous le nom de vitamine E (**LI et al., 2012**). Le α -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 (**KUMAR et al., 2010**).

III.4.2.3. Le bêta-carotène (provitamine A)

C'est un élément liposoluble des caroténoïdes (**HUY et al., 2008**). Les caroténoïdes sont capables de diminuer les dommages oxydatifs de l'ADN (**COLLINS ET HARRINGTON, 2002**).

III.4.2.4. Le lycopène

Un membre de la famille des caroténoïdes (**RAO et al., 2007**), a tendance à agir comme piègeur de l'oxygène singulet (1O_2) et des RL peroxydes ($LOO\cdot$) (**KONG et al., 2010**). 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 (**OLIVEIRA et al., 2010**).

III.4.2.5. Le glutathion réduit (GSH)

C'est un tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cystéinyglycine) avec de multiples fonctions dans les organismes vivants (**LUSHCHAK, 2011**). 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 (**RAMESH et al., 2012**). 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 (**LUSHCHAK, 2011**).

III.4.2.6. 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 (**HAMID et al., 2010**).

III.4.2.7. Les polyphénols

Sont des métabolites secondaires des plantes aromatiques et sont largement répandues dans le règne végétal (**ANGELO et al., 2009**). L'effet protectif des poly phénols 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 (**RODRIGO et al., 2011**).

III.4.2.8. 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 antioxydants 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 (**MEZZETTI et al., 1998**)

III.5. Rôle des antioxydants dans la prévention des dommages oxydatifs

Tous les antioxydants ont la capacité de réagir avec les radicaux libres. Plus spécifiquement, « Les réactions métaboliques catalysées par les enzymes antioxydants permettent d'éliminer les radicaux libres par la formation de composés neutres comme l'eau. Cependant, en ce qui concerne les antioxydants exogènes, les produits de leur

interaction avec les radicaux libres ne sont pas des composés neutres, mais bien des molécules plus stables. En effet, contrairement aux radicaux libres 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. » (COUILLARD, 2006).

De par leur rôle à neutraliser les radicaux libres, 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 radicaux libres par l'organisme.

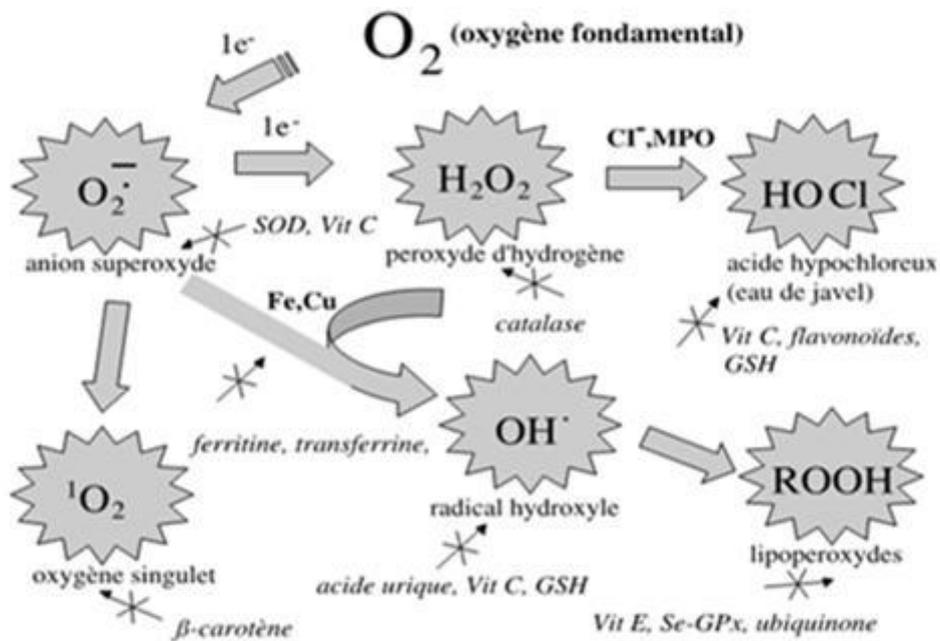


Figure 4: Aperçu des espèces réactives de l'oxygène (ERO) (PINCEMAIL &al., 1999).

MATERIEL & METHODES

Matériel et méthodes

I. Population étudiée

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

Les critères d'inclusion des cas de CO sont:

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

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

- Les témoins recrutées 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.

Les critères d'exclusion pour les témoins sont :

- Ayant un IMC >30,
- Ceux ayant eu un type de cancer dans leur vie,
- Ceux ayant subit 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 CO, l'histoire de maladies, la consommation de tabac ou d'alcool, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux du CO, 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 = « métabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h) .

A chaque type d'activité correspond un nombre de METs selon le questionnaire d'activité physique:

- a- 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.
- b- 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 ».....)

- c- 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 ≥ 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 ≤ 10 METs/semaine.

I.3. Considérations éthiques

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

II.2. 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. La taille des portions ou le volume des boissons peuvent être précisés . 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.

III. Analyse biologiques

III.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.

III.2. Paramètres biochimiques

III.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.

III.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 2-4 dichlorophénolsulfonate (DAAC), forme un composé quinoneimine rose.

L'intensité de la couleur rouge formée est proportionnelle à la concentration d'acide urique dans l'échantillon.

III.2.3. Dosage de la créatinine :

Détermination cinétique de la créatine kinase en suivant les recommandations (IFCC) et (DGKC). 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.

III.2.4. Dosage de l'urée :

L'uréase catalyse l'hémoxyde de l'urée, présente dans l'échantillon, en ammoniac (NH_3) et en anhydride carbonique (CO_2). Les ions ammonie réagissent avec salicylate et hypochlorite (ClONa), en présence du catalyseur nitroprussiate, pour former un indophénol vert :

L'intensité de couleur formée est proportionnelle à la concentration d'urée en le test. La diminution de la concentration de NAD^+ dans la méthode est proportionnelle à la concentration d'urée dans l'échantillon testé.

III.2.5. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum

III.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.

III.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 Δ^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.

III.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 athérogène 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.

III.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 :

LDL-Cholestérol (en g/L) = (Cholestérol total) - (HDL cholestérol) - (Triglycérides) / 5.

IV. Marqueurs du Stress oxydatif

IV.1. Détermination des activités des antioxydants

IV.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 H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient la source enzymatique (plasma ou lysat), le H₂O₂, et le tampon phosphate (50 mmol/L, pH 7,0). Après incubation de 5 min, le réactif titanium oxyde sulfate TiOSO₄ est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ à des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L.

Le calcul d'une unité d'activité enzymatique est:

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

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ.

A₂ est la concentration de H₂O₂ après incubation (au bout de 5 min).

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

IV.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 532nm ; la concentration en MDA plasmatique, ou érythrocytaire, est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1,56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).

IV.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^{2+} en Fe^{3+} en milieu acide.les ions Fe^{3+} en présence du xylénol orange[(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis(methyliminodiacetic acid sodium)],forment un complexe Fe^{3+} - xylénol orange.Le taux d'hydroproxydes 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($\epsilon=4.4 \cdot 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) à 560 nm.

IV.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 (NO_2^-) et de nitrates (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 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: $\epsilon = 38\ 103\ \text{M}^{-1}\ \text{cm}^{-1}$.

IV.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 (O_2^-) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de 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) μl de réactif (éthanol/ chloroforme; 62,5/37,5; v/v) sont ajoutés à 250 μl 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 μl de lysat, 10 μl de tampon et 100 μl 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 μl 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 naphtylène 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 et Interprétation

I. Description la population étudiée

I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée (Tableau 3)

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 1 et la figure 15. Les femmes volontaires pour cette étude sont recrutées en milieu hospitalier. Le recrutement des cas de cancer de l'ovaire se base sur le diagnostic de cancer de l'ovaire confirmé par la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes de l'Etablissement hospitalier spécialisé Mère et enfant (EHS) de wilaya de Tlemcen. Les critères de sélection pour les femmes cancéreuses sont un cancer de l'ovaire 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, celles ayant eu un type de cancer dans leur vie et celles ayant subi une cholécystectomie. Après un consentement des femmes à participer à l'étude, la population sélectionnée atteint 15 femmes témoins et 05 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 diminuée de manière significative chez les femmes cancéreuses, comparées aux femmes témoins. La ménopause survient en moyenne à $61,5 \pm 10,26$ ans chez les femmes cancéreuses et à $58,5 \pm 5,02$ ans chez les femmes témoins.

On n'observe également aucune différence significative concernant le rapport Tour de taille/Tour de hanche, l'âge moyen de la ménarche, par contre un taux exceptionnellement important de l'utilisation des contraceptifs oraux observer chez les femmes témoins (60%) par rapport aux femmes cancéreuses (20%).

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 annexes. 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 cancer de l'ovaire comparés aux femmes témoins.

Tableau 02 : Caractéristiques de la population étudiée

Caractéristique	Femmes témoins		Femmes cancéreuses	
Effectif	N=15		N=5	
Age (ans)	Prés- ménopausées	Post- ménopausées	Prés- ménopausées	Post- ménopausées
	39.81±8.08	58.5±5.02	0(0%)	61.04±10.26
Classe d'âge (n,%)				
≤40	9(60%)		0(0%)	
>40	6(40%)		5(100%)	
IMC (kg/m ²)				
▪ Dénutrition			1(20%)	
▪ normal	2(13.33%)		2(40%)	
▪ < surpoids	9(60 %)		2(40%)	
▪ >obésité	4(26.66%)			
Tour de taille /tour de hanche	1.62± 0.12		2.2± 0.18	
Utilisation de la pilule plus de 05 ans	9(60%)		1(20%)	

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

Le taux d'analphabètes est réduit chez les femmes cancéreuses par rapport aux témoins (40% versus 20%). Les revenus mensuels sont nettement réduits chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. Toutes les femmes cancéreuses sont sans emploi vis-à-vis des témoins (100% versus 40%).

I.3. Facteurs prédictifs au CO (Tableau 3)

Selon les études antérieures, certains facteurs sont associés à un risque accru du CO, d'autres sont à un risque réduit. Une analyse est réalisée sur la banque de données collectées afin de déterminer les facteurs prédictifs ou protecteurs du CO, incluant les différents facteurs étiologiques comme variables d'exposition. Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant les antécédents chirurgicaux, colopathie pathologique, ménopause tardive et les antécédents familiaux entre les deux groupes. Par contre 100% des patientes ont un âge de ménarche précoce (<14 ans) comparé aux témoins 66.66%. Les colopathies fonctionnelles montrent un pourcentage relativement important chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins, alors que l'allaitement chez les femmes cancéreuses est réduit par rapport aux femmes témoins.

Des antécédents médicaux sont observés chez les cas de CO comme le diabète, l'hypertension artérielle, représentant en totalité 20% des cas, comparés aux femmes témoins (0%). Le taux de sédentarité est élevé chez les femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins (20% vs 0%). Le score d'activité physique est très significativement faible chez les cancéreuses par rapport aux témoins ($p < 0,05$), (60% versus 0%).

Les paramètres cliniques de la population étudiées et la localisation de CO sont donnés dans la figure 10. Le statut clinique des patients ciblés montre que la pathologie est de type épithélium (80%), de type germinale (0%), et de type cordon sexuel (20%) touche l'ovaire droit 80% respectivement, et l'ovaire gauche à raison de 20%. Elle est répartie en 3 stades stade I (60%), II (20%), et stade III (20%).

La classification histologique révèle 20% de bas grade, 60% de grade intermédiaire et 20% d'haute grade. La classification TNM montre une extension locale de la tumeur (T1N0M0, T2N1M0) et régionale (T3N1M1).

Tableau 3 : Condition socioéconomiques et culturelles

Caractères	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Situation matrimoniale (%)		
✓ Célibataire	0(00%)	1(20%)
✓ Mariée	13(86.66%)	3(60%)
✓ Divorcée	1(6.66%)	0(00%)
✓ Veuve	1(6.66%)	1(20%)
Niveau d'instruction (%)		
✓ Analphabète	3(20%)	2(40%)
✓ Primaire	0(00%)	2(40%)
✓ Moyen	1(6.66%)	0(00%)
✓ Secondaire	5(33.33%)	1(20%)
✓ Supérieur	6(40%)	0(00%)
Profession (%)		
Sans emploi	6(40%)	5(100%)
Avec emploi	9(60%)	0(00%)
Revenu mensuel (pension ou conjoint) (%)		
5(33.33%)		3(60%)
✓ Sans	1(6.66%)	2(40%)
✓ Faible	3(20%)	0(00%)
✓ Moyen	6(40%)	0(00%)
✓ Elevé		

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

Tableau 4 : Facteurs prédictifs au cancer de l’ovaire

Facteurs de risque	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Age moyenne de ménarche (%)	44.93±10.69	12.6±0.48
Avant 14 ans	10(66.66%)	5(100%)
>14ans	5(33.33%)	0(00%)
Allaitement		
✓ 0	6(40%)	2(40%)
✓ 1-6mois	4(26.66%)	3(60%)
✓ 6-12	0(00%)	0(00%)
✓ >12	5(33.33%)	0(00%)
Antécédents médicaux		
✓ Diabète	0(00%)	1(20%)
✓ Hypercholestérolémie	0(00%)	0(00%)
✓ Hypertension artérielle	0(00%)	1(20%)
Antécédents chirurgicaux		
✓ Cholécystectomie	0(00%)	0(00%)
✓ Appendicectomie	0(00%)	0(00%)
Colopathie fonctionnelle(%)		
✓ Constipation	1(6.66%)	1(20%)
✓ Ballonnement	0(00%)	0(00%)
✓ Diarrhée	0(00%)	0(00%)
Colopathie pathologique	0(00%)	0(00%)
Ménopause tardive (≥50ans)	3(20%)	1(20%)
Antécédents familiaux de CO (%)		
▪ 1 ^{er} degré de parenté	0(00%)	0(00%)
▪ 2 ^{eme} degré de parenté	0(00%)	0(00%)
Sédentarité (%)	0(00%)	2(40%)
Activité physique (METs)	55.16±3.46	40.15±2.80
✓ Faible	0(0%)	3(60%)
✓ Moyenne	3(20%)	2(40%)
✓ Intense	12(80%)	0(0%)

L’activité physique est exprimée en équivalents métaboliques, METs/semaine (MET = « métabolique équivalent 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).

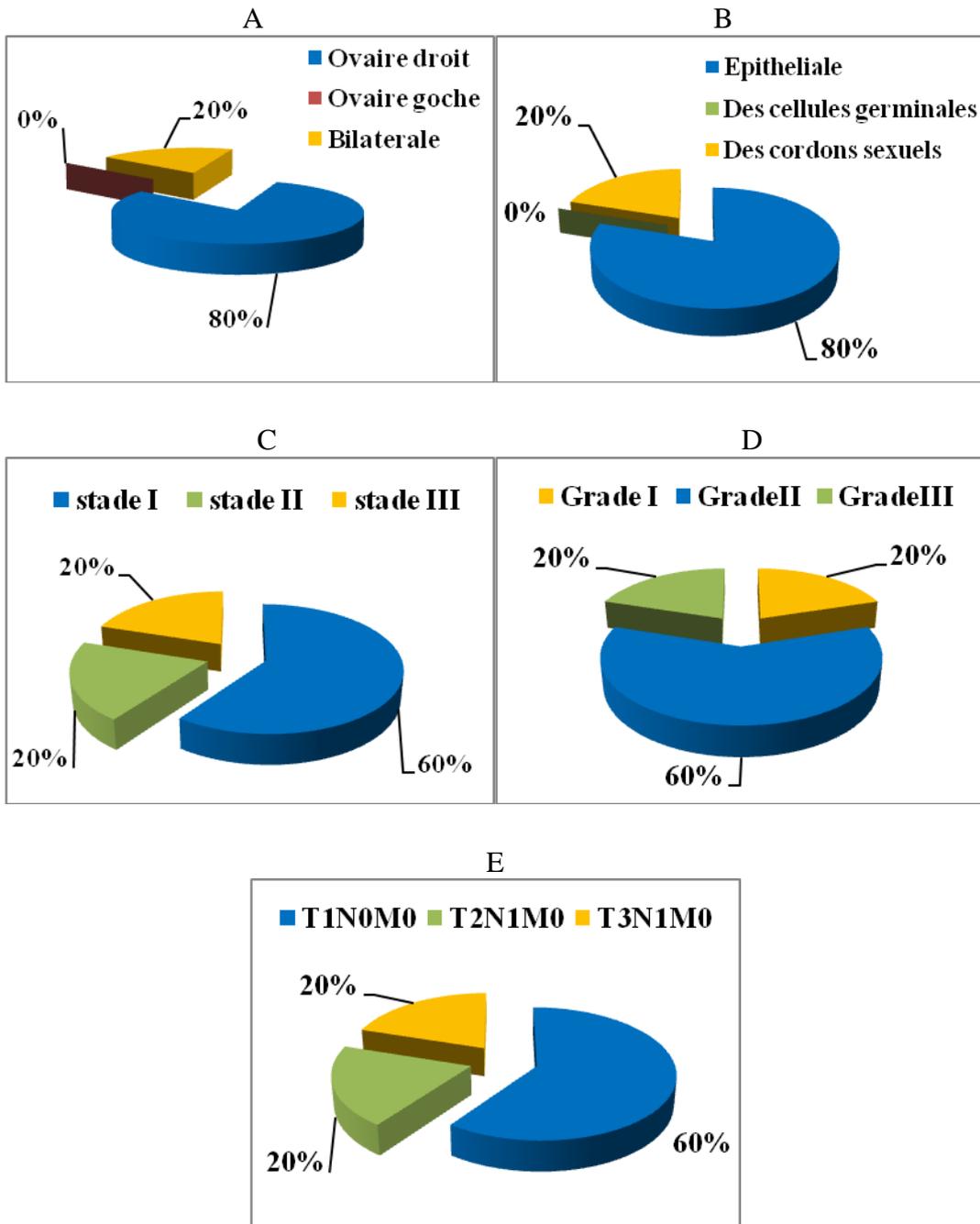


Figure 05 : Caractérisation anatomo-pathologique du CO de la population étudiée : Localisation (A), type de tumeur (B), stade (C), Grade (D) et Classification TNM (E).

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

II.3. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 5)

L'analyse de la fréquence alimentaire, exprimée en nombre de fois par semaine, montre des résultats intéressants. La consommation de matière grasses est significativement augmentée ($p < 0,05$) chez les femmes atteintes de CO comparées aux témoins.

L'apport en céréales et légumineuses, fruit et légumes s'avère diminué de façon hautement significative ($p < 0,001$) chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. Celui du lait et dérivés est également significativement abaissée ($p < 0,01$) chez les cas de CO. La fréquence de consommation des boissons gazeux est très significativement élevé ($p < 0,001$) chez les femmes atteintes de CO comparées aux témoins.

Les autres familles d'aliments est relativement similaire dans les deux groupes de femmes étudiées.

Tableau 5 : Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Aliments	Femmes Témoins	Femmes cancéreuses
Œufs	1.73± 1.33	1±0.63
Viandes rouges	2.08 ±2.31	1.4±1.35
Viandes blanches	3.93±2.59	3.6±2.24
Poissons	1± 0.63	0.8±0.4
Matières grasses ajoutées	12.8± 3.91	19.6±10.2*
Lait et ses dérivées	14±0	16.8±3.42**
Légumes et fruits	21±0	11.2±3.42***
Céréales et légumineuses	17±0	4±5.8***
Produits sucrés	3.06 ±1.87	6.6±6.11
Boissons	4.73± 2.86	9.8±3.42**

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

après analyse de variance : * p <.05 ;**p <0.01 ; ***p <0.001.

III. Détermination des altérations métaboliques (Figure 6, 7, 8 : Tableaux A2 en Annexes)

III.1. détermination de teneurs en glycémie sérique chez les femmes témoins et les femmes CO.

La teneur en glucose sérique est significativement élevée chez les femmes atteintes de CO comparées aux témoins $p < 0,05$.

III.2. Détermination de Teneurs sérique en Cholestérol chez les femmes témoins et les femmes atteintes CO.

Une diminution significative de la teneur sérique en cholestérol est notée chez les femmes atteintes de CO comparée à leurs témoins $p < 0,05$.

III.3. Détermination de Teneurs sérique en triglycéride chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Une augmentation hautement significative de la teneur sérique en triglycéride est notée chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins $p < 0.001$.

III.4. Détermination des paramètres lipidiques au niveau du sérum (LDL-cholestérol et HDL-cholestérol).

Une diminution significative de la teneur sérique est notée chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins ($p < 0.05$).

III.5. Détermination des teneur en urée

Une augmentation significative de la teneur sérique en urée est notée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0.05$).

III.6. Détermination des teneur en créatinine

La teneur en créatinine est très significativement diminuées chez les femmes cancéreuses comparées à leurs témoins ($p < 0,01$).

III.7. Détermination des teneur en acide urique

Une diminution très significative en acide urique est notée chez les femmes cancéreuses comparées à leurs témoins ($p < 0,01$).

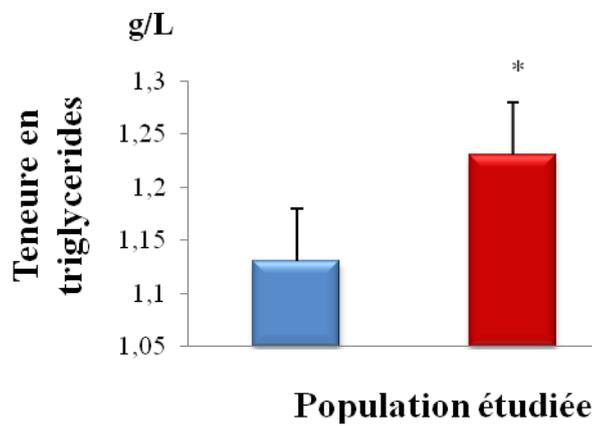
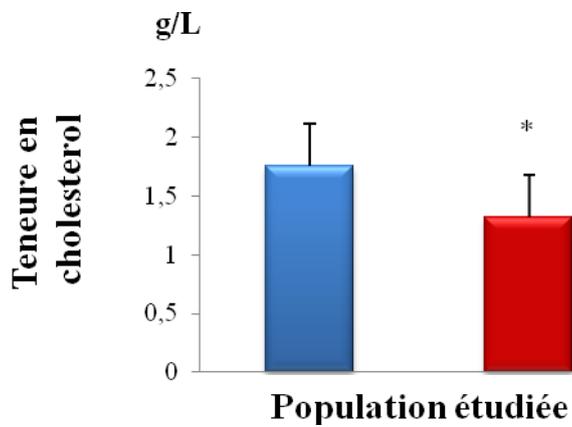
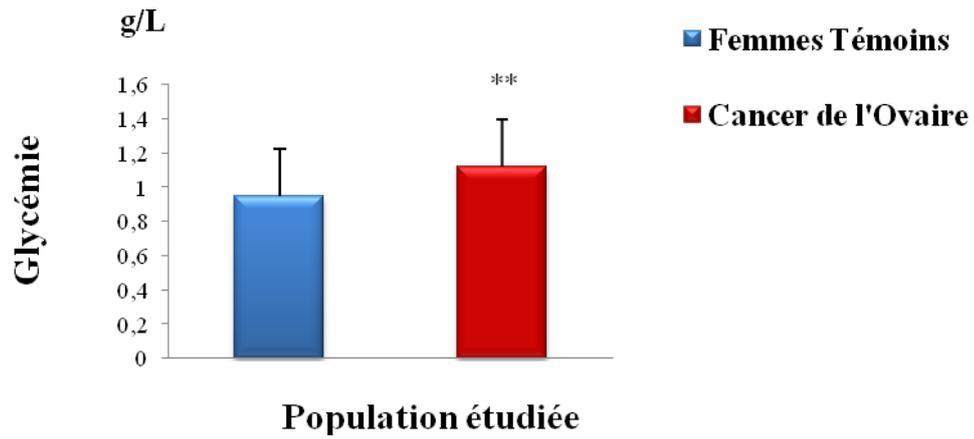


Figure 06 : Teneurs sériques en glycémie, cholestérol, et en triglycéride chez les femmes témoins et les femmes cancéreuse Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * p <.05 ;**p <0.01 ;***p <0.001.

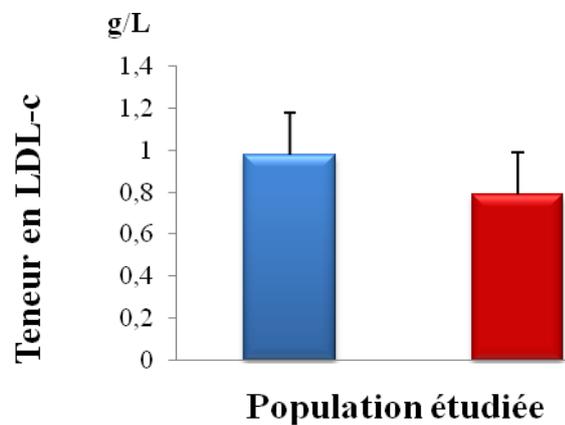
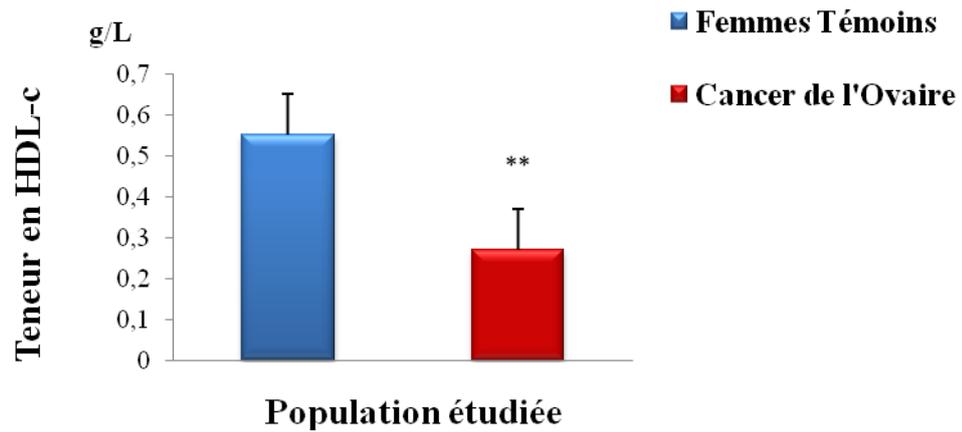


Figure 7 : Teneurs sériques en HDL-cholestérol, LDL-cholestérol chez les femmes témoins et les femmes cancéreux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

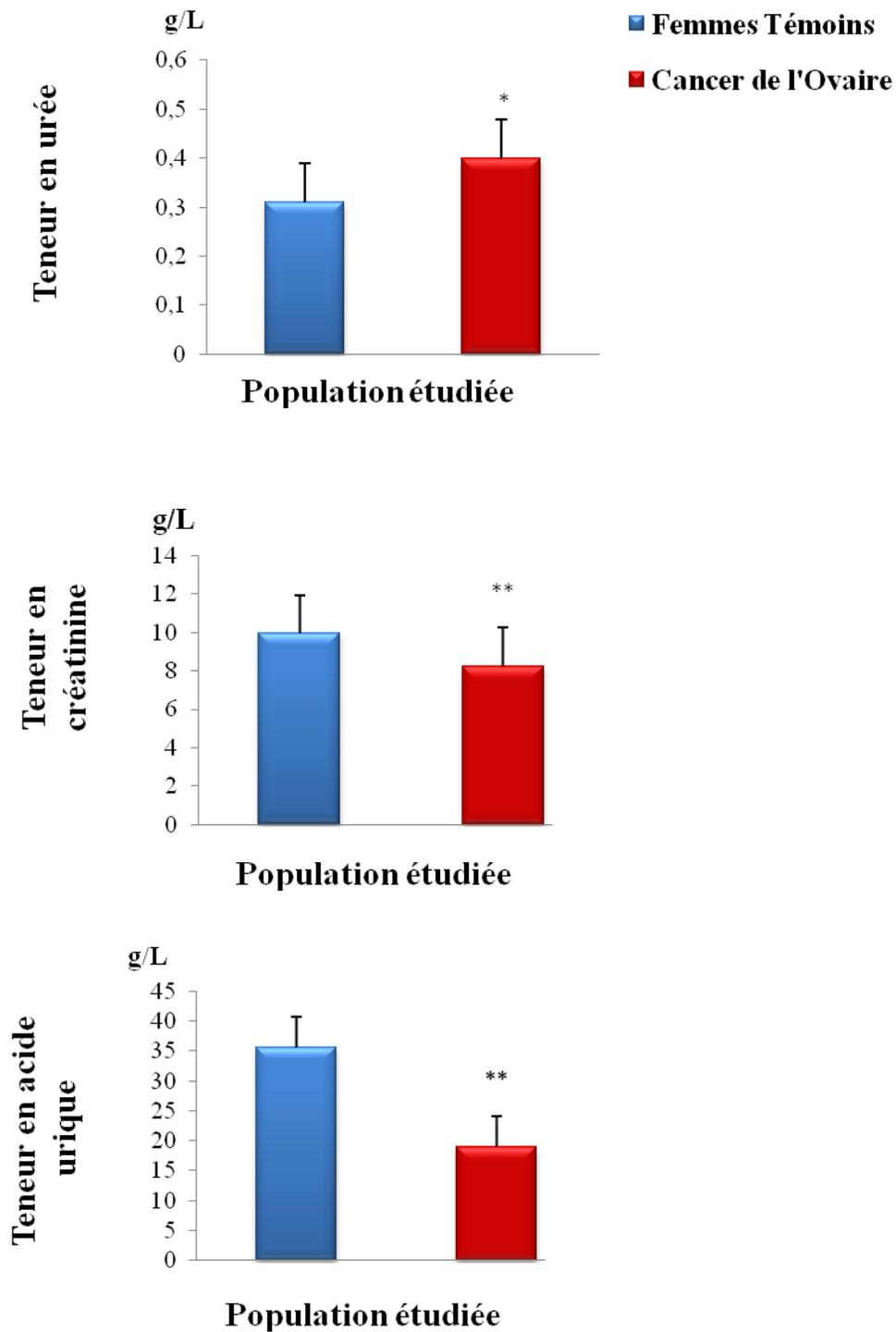


Figure 8 : teneur sérique en urée, créatinine et en acide urique chez les femmes témoins et les femmes cancéreux.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreux est effectuée par le test « t » de student après analyse de variance : * $p < .05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.

VI. Marqueurs de statut oxydant/antioxydant chez les cas et les témoins (Figure 9, 10 Tableau A3 en Annexes)

VI.1. La teneur plasmatique en Vitamine C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Une diminution de la teneur plasmatique en vitamine C est notée chez les femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins.

VI.2. La teneur érythrocytaire de la catalase chez les femmes témoins et les femmes CO.

La teneur érythrocytaire de la catalase est abaissée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

VI.3. La teneur érythrocytaire en superoxydedismutase (SOD) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

une augmentation significative est notée chez les femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins ($p < 0.05$).

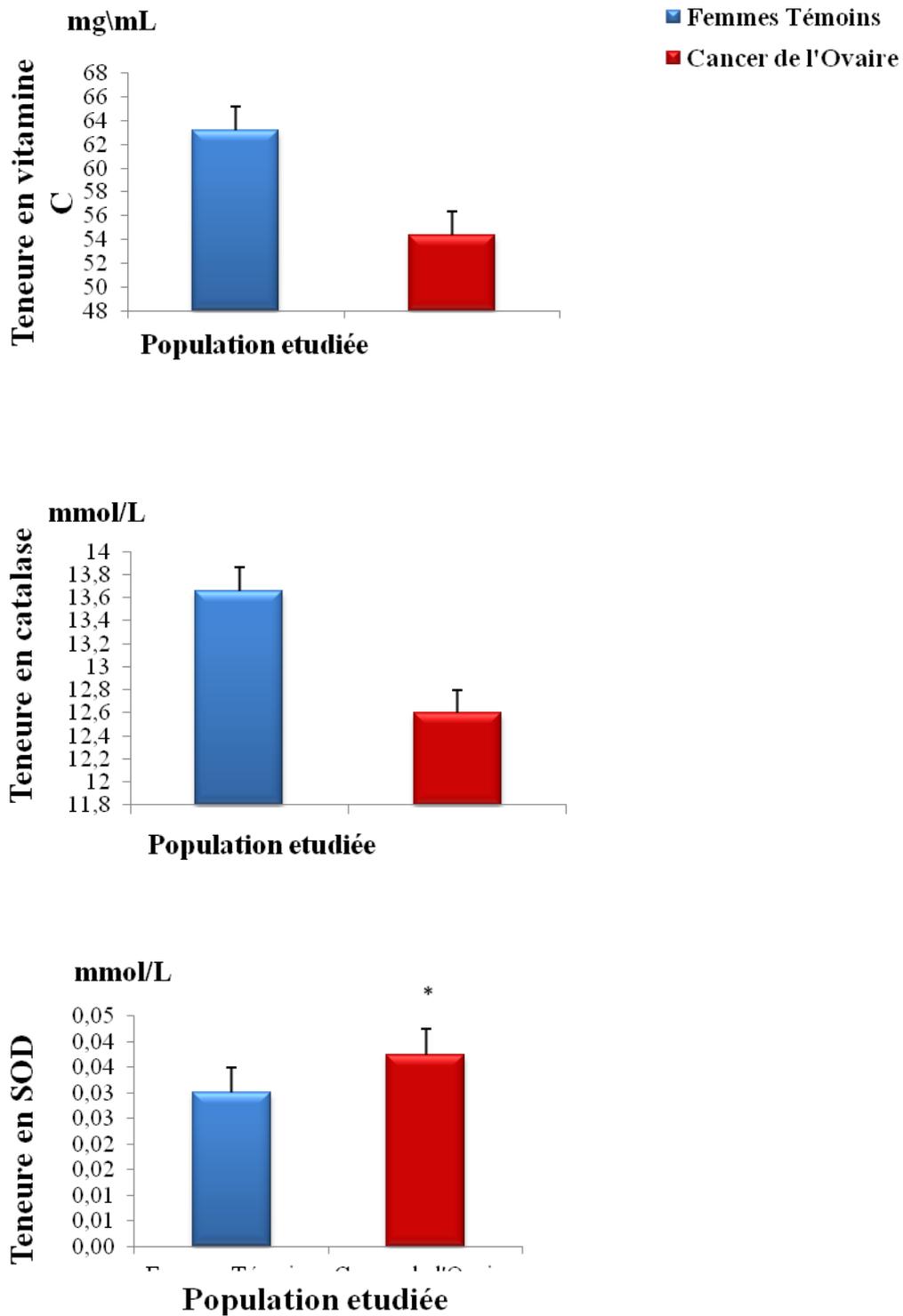


Figure 9: La teneur plasmatiques en vitamine C et l'activité enzymatique érythrocytaire la catalase et en SOD réduit chez les femmes témoins et les femmes atteintes de CO. Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes atteintes de CO est effectuée par le test "t" de Student après analyse de la variance: * $p < 0,05$.

Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde, chez les femmes témoins et les femmes atteintes de CO (Figure 10).

Les teneurs érythrocytaires en anion superoxyde et en montrent une augmentation très significative chez les femmes cancéreuses ($p < 0,05$) comparées aux témoins.

Teneur érythrocytaires en monoxyde d'azote chez les femmes témoins et les femmes atteintes de CO (Figure 10).

La teneur érythrocytaires en monoxyde est très significative abaissée chez les femmes cancéreuses par rapport à celles des témoins ($p < 0.01$).

Teneur érythrocytaires en malondhialdéhyde (MDA) chez les femmes témoins et les femmes atteintes de CO (Figure 10).

La teneur érythrocytaires en malondhialdéhyde (MDA) est diminuée chez les femmes cancéreuses par rapport à celles des témoins.

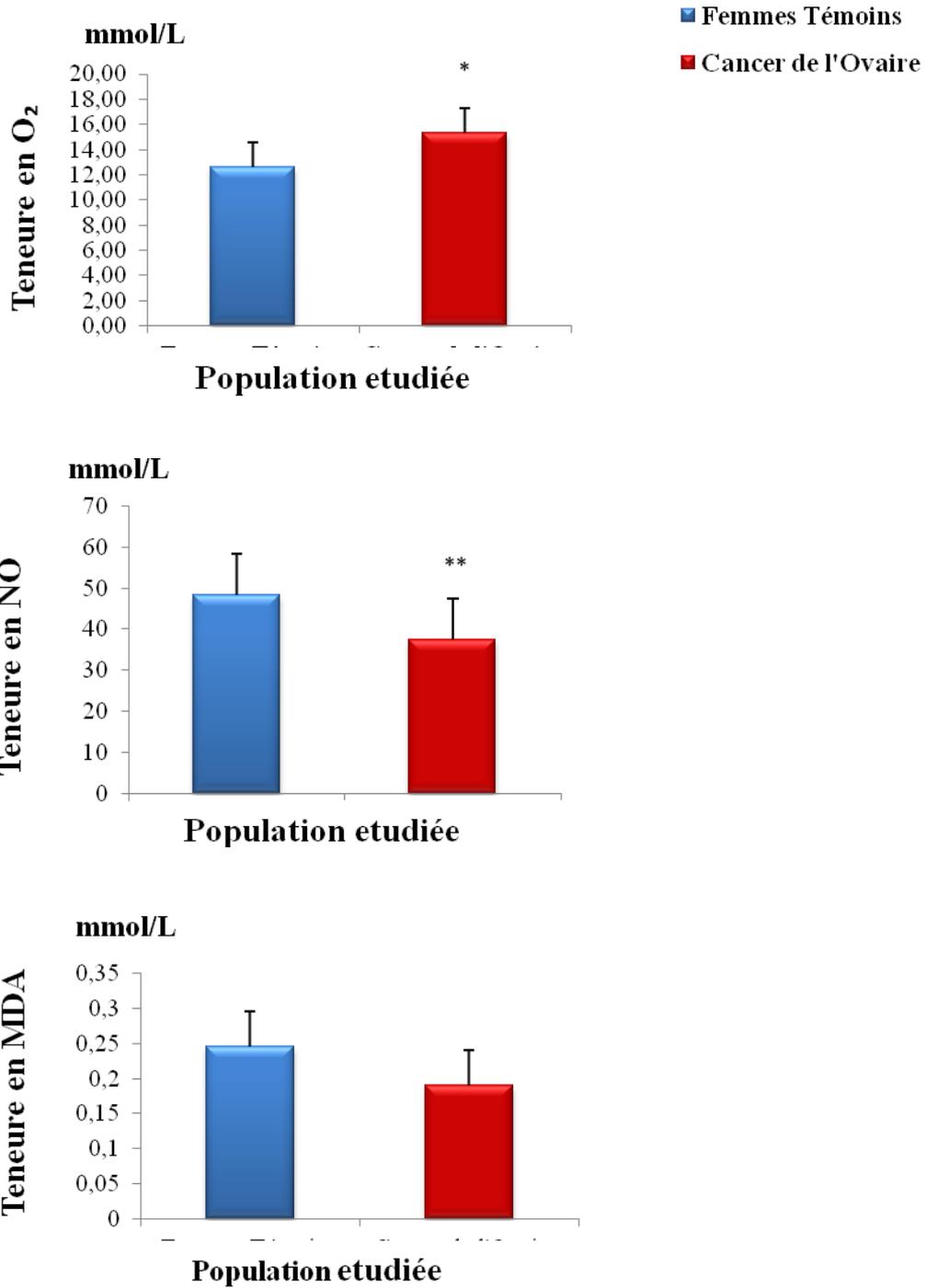


Figure 10 : Teneurs érythrocytaires en anion superoxyde , monoxyde d'azote et en malondialdhyde (MDA) chez la population étudiée Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart type. La comparaison des moyennes entre les femmes CO et les femmes témoins est effectuée par le test « t » de student : *P < 0,05 ; **P < 0,01.

DISCUSSION

DISCUSSION

Notre travail concerne un problème de santé majeure émanant de la pathologie cancéreuse, notamment, les facteurs de risque liés au CO. Dans cette optique, une étude cas-témoins a été menée auprès d'une population atteinte de CO et une autre saine en vue d'évaluer le statut antioxydant vis-à-vis du CO, l'impact du mode de vie et du profil nutritionnel sur ce dernier. La population cible est recrutée au niveau de Centre Hospitalier universitaire (CHU) de la wilaya de TLEMCEM. Un effectif de 5 femmes atteintes de CO 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 patientes sont atteints de deux types de CO : épithéliales 80% et cordons sexuels et stroma 20%, de stade I, II, III, et de grades 1 (bas grade), 2 (grade intermédiaire), 3 (haut grade). La localisation de la tumeur montre une dominance de l'affection au niveau de l'ovaire droit, parfois touche les deux ovaires.

L'âge des patientes ≤ 40 ans concerne 0%, celui > 40 ans concerne 100% femmes cancéreuses. Selon **Ozdemir (2016)**, avant 40 ans, le CO est très rare. Le risque commence à augmenter à partir de 50 ans.

En outre, une perte de poids chez les cancéreux est causée par un manque d'appétit agressif. Ainsi, la colopathie fonctionnelle montre un pourcentage relativement important chez les cancéreux. La perte relative de poids s'est accompagnée par un IMC significativement abaissé chez les cas. En effet, la perte de poids et une atrophie musculaire sont d'une importance cruciale pour les patients atteints de cancer en raison de leurs effets négatifs sur la survie et l'état fonctionnel. Une étude montre que les patients atteints de CO semblent perdre du poids et du muscle pendant quelques mois, même en l'absence de progression du cancer (**POTERUCHA et al., 2012**).

Les conditions socioculturelles et économiques révèlent un taux d'analphabétisation accru chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des témoins (80% *versus* 0%), un revenu mensuel chez les femmes cancéreuses allant de « sans à faible » (100%), comparées aux témoins variant de « moyen à élevé » (60%). 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 CO (**MITRY & RACHET, 2006**).

Les antécédents médicaux des femmes cancéreuses révèlent 20% de diabète et hypertension artérielle respectivement. Noter que récemment, il a été montré que le niveau de glucose chez les cancéreux était significativement corrélé avec l'expansion locale de la tumeur mais pas avec les métastases (**WEN-MING et al., 2015 ; WANG et al., 2017**). Pour l'hypercholestérolémie, noter que la dyslipidémie reste un facteur de risque établi pour de nombreuses maladies, elle est associée à un risque accru de cancer, effectivement, des niveaux élevés de cholestérol total et LDL-C augmentent le risque du CO (**CLAUDIA et al., 2014**).

Le taux de la sédentarité et élevé chez les cancéreuses alors que l'activité physique est diminuée chez les femmes cancéreuses est considéré comme facteur prédictif de CO. Ce résultat concorde avec ceux de **Hibler (2015)** et **INC (2015)** qui montrent qu'une activité physique régulière avec une sédentarité limitée sont associées à un risque réduit du CO.

Dans notre étude, la consommation des graisses est significativement élevée chez les femmes atteintes de CO comparées aux femmes témoins ($p < 0.05$). Par contre, celle des viandes blanches, des poissons, du lait et produits laitiers, et des céréales et légumineuses sont significativement diminuées ($p < 0.05$; $p < 0.001$). La viande est un aliment très important, qui fournit des nutriments de haute qualité telles que les protéines, le fer, zinc vitamine B₁₂. Cependant, elle constitue également une source importante de cholestérol, d'acides gras saturés et de fer. Des études épidémiologiques ont lié la consommation de viande rouge ou transformée avec l'obésité, le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et les cancers. **AYKAN, 2015 , BOADA et al., 2016, EKMEKCIOGLU et al., 2016, et, YU et al, 2014** suggèrent que la consommation de poisson peut réduire l'incidence totale du cancer gastro-intestinal. En est-il de même pour le CO ?

Concernant le lait et ses dérivés, il est à noter que ces derniers sont liés inversement au risque CO grâce à leur effet protecteur (**QUIN et al., 2016**).

L'apport total en vitamine D et en calcium associés à un risque réduit de la mortalité par CO non-métastatique (**YANG et al., 2014**).

Au sujet des paramètres métaboliques de la population étudiée, les résultats montrent une augmentation significative de taux du glucose sérique chez les femmes atteintes de CO comparées aux témoins. Les études antérieures soulignent une relation significative entre la concentration plasmatique à jeun de glucose et le risque d'incidence du CO. (**WANG et al., 2017 ; GIANUZZI et al., 2016**).

Nos résultats montrent aussi que les teneurs en cholestérol total et en triglycérides sont élevées chez les cas de CO. Des études prospectives suggèrent que la dyslipidémie, en particulier des niveaux élevés de triglycérides sériques et de cholestérol total, est associée à un risque accru de CO, et une association inverse entre les taux de cholestérol HDL plasmatique et le risque CO (**CHEN et al., 2016 ; ZHANG et al., 2016**).

Le stress oxydatif, reconnu de nos jours comme étant à l'origine de toutes les pathologies a fait l'objet d'une investigation particulière recherchant la part du stress oxydatif dans le CO.

Etudier le profil des antioxydants revient à considérer le statut oxydant/antioxydant. Celui-ci concerne la question d'équilibre ou de déséquilibre dans la balance oxydante- antioxydant en faveur des oxydants, générant le stress oxydatif. Ces derniers sont des espèces réactives de l'oxygène (ERO) pouvant entraîner des dommages de cellules en réagissant avec des macromolécules biologiques (oxydation des lipides, de l'ADN, des protéines). Malgré le danger potentiel des ERO, les cellules présentent une variété de mécanismes de défense pour neutraliser les effets nocifs des radicaux libres (**FALFUSHYNSKA et al., 2015**).

Les principaux paramètres ont été dosés au niveau de plasma et des érythrocytes sont les antioxydants non enzymatiques (vitamine C) enzymatiques (la catalase) et aussi les marqueur de stress oxydatif (anion superoxyde et malonaldhialdéhyde).

Les résultats obtenus montrent une diminution 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 (**CHANG et al., 2008**). La vitamine C joue un rôle très important dans neutralisation des radicaux libres.

On a noté aussi un taux abaissé de catalase chez les cas de CO comparés à leurs témoins. Les cellules de l'organisme développent un mécanisme de défense qui neutralise les ERO et limite leur production (**VALKO et al., 2007**).

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 (**PINCEMAIL et al., 1999**).

En parallèle, on a noté une augmentation du taux de l'anion superoxyde (O_2^-) chez les femmes cancéreuses vis-à-vis leurs témoins. L' O_2^- est un radical primaire qui dérive

de l'oxygène par la réduction d'un électron. L'anion superoxyde n'est pas très réactif, mais constitue un précurseur d'autres espèces plus réactives (**FAVIER, 2003**).

De plus une augmentation significative de taux de MDA ($p < 0,05$) chez cas CO par rapport aux femmes témoins. Le MDA est considéré comme un marqueur majeur de la peroxydation lipidique, dû au stress oxydatif. Nos résultats concordent avec ceux de **ULUKAVAK et al., (2009)** qui ont montré une augmentation de concentration de MDA chez les cas de CO.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion

Les principaux objectifs de ce travail de recherche réalisés dans la région de Tlemcen, permettent l'exploration de nombreuses problématiques relatives au CO. Les données recueillies de l'étude cas- témoins ont permis ainsi de mettre en lumière un ensemble de facteurs de risques relatifs à cette pathologie, à savoir, le mode de vie, les facteurs alimentaires, la composante du syndrome métabolique et le statut antioxydant.

La population atteinte de CO appartient à un environnement socioculturel qui a une dominante en niveau d'instruction bas avec revenus assez faibles comparés aux témoins. Nos résultats confirment aussi un déséquilibre dans le statut antioxydant en faveur d'un stress oxydatif chez les patients atteints de CO. Les teneurs des antioxydants dont la vitamine C, la catalase, se sont effectivement révélés significativement abaissées chez les cas.

Se basant sur l'aspect modifiable de ces paramètres via la nutrition, et à la lumière de nos résultats, également de la littérature existante, on peut suggérer certaines propositions dans le cadre de prévention primaire de CO :

- Il est nécessaire d'organiser des journées d'information et de sensibilisation pour pallier à l'ignorance quant à la pathologie de cancer, les facteurs de risques, les signes cliniques et la nécessité de faire un dépistage pour le diagnostique.
- Une alimentation variée et équilibrée riche en fruits et légumes source d'antioxydant.
- Egalement en produits laitiers riches en vitamine D, calcium et certains acides gras insaturés à vocation antiprolifératif au niveau des tumeurs.
- Eviter la consommation excessive de viandes rouges et transformées et des graisses animales au profit de celle de poisson.
- Une activité physique modéré et régulier

Il faut attirer l'attention sur les sources de vitamine B17 retrouvées en grandes quantités dans les amandes amères d'abricots ; d'après la littérature, cette vitamine est utilisée en prévention comme en période de cure avec des résultats efficaces contre beaucoup de cancers. Nous revenons à la notion d'intervention nutritionnelle qui doit être appliquée dans un cadre juridique et institutionnel, exploitant les rôles biofonctionnels des aliments, notamment ceux dont l'utilisation thérapeutique reste limitée dans un espace traditionnel qui n'a pas connu d'expansion.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ANTONIOU A., PHAROAH PDP., NAROD S., RISCH HA., EYFJORD JE., HOPPER JL., (2003).** Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 72(5):1117–30.
- ATLANTA GA., (2010).** TITRE.*American Cancer Society.* 62(1):30-67.
- BUCK JL., (1990).** Malignant germ cell tumours of the ovary. *Radiologic-Pathologic Correlation.* 10:715-724.
- CAVENEY W & WHITE R. (1995).** Anomalies génétiques et cancers. *Pour la Science.* 211: 60-68.
- CATHERINE N., (2002).** Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire. *Copyright.* 32p.
- CERETTA LB., REUS GZ., & ABELAIRA HM., (2012).** Augmentation du stress oxydatif et le cerveau des rats diabétiques alloxane induites. *Recherche Expérimentale Sur Le Diabète.* 8 : 302-682.
- COLOMBO N., HJ., Zirkin HJ., Benson WI., (2006).** Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 60: p. 15979.
- ENGELMANN P., (1983).** Gynécologie hormonale. *Maloine.* 210p.
- Fathalla M.F.,** Incessant ovulation – a factor in ovarian neoplasia? *The Lancet,* 1971. p. 163.
- FAVROT M. C. (1997).** La cellule cancéreuse. *Rev. Prat.* 47: 1029-1036.
- FINAUD J., Lac G & Filaire E.(2006).** Oxidative Stress.Relationship with Exercise and Training.*Sports Med.*36 (4);327-58.
- FLEMING, JS., Longacre TA, Prat J, Kohn EC, Soslow RA, Ellenson LH, (2006).**, Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: Revisiting old hypotheses. *Molecular and Cellular Endocrinology,* 247: p. 421.
- MALPICA A, DEEVERS MT, TORNOS C, KURMAN RJ, SOSLOW R, SEIDMAN JD, ET AL., AM J HUM GENET., (2003).** healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal For Clinicians.*Induites *Recherche Expérimentale Sur Le Diabète.* 72(5):1117–30.
- NAROD SA., RISCH H., MOSLEHI R., DØRUM A., NEUHAUSEN S., OLSSON H., PROVENCHER D., RADICE P., EVANS G., BISHOP S., BRUNET JS., PONDER BA.,(1998).** Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med,* 339: 424–8.
- GLAICHENHAUS N., (1986).** Coopération entre oncogènes: fonctions des oncogènes immortalisants. *Path. Biol.* 34: 819-821.
- Goto M., Ueda K., Hashimoto T., Fujiwara S., Matsuyama K., Kometani T & Kanazaw K. (2008).**formation mechanism for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine

mediated by peroxidized 2'-deoxythymidine. *Free Radical Biology and Medicine*.45;1318-1325.

- Hall, MJ., et al., (2009).** BRCA1 and BRCA2 mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast,ovarian cancer. *Cancer*. 115,(10).
- IARC : INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEACH ON CANCER.(2007).** Attributable causes of cancer in France in the year 2000. *JARC PRESS*. 172p.
- Jayson GC., Kohn EC., Kitchener HC., Ledermann JA., (2014).** Ovarian cancer. *Lancet*. 11;384,(9951):1376–88.
- Jelovac D, Armstrong DK (2011).** Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer.*CA Cancer J Clin*. ;61 (3):183–203.
- KRAJINOVIC M., GHADIRIAN P., & RICHER C., (2001).** Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene environment interactions. *Int J Cancer*. 92 :220-225.
- Kurman RJ., Norris HJ.,(2010).** Endodermal sinus tumor of the ovary a clinical and a pathologic analysis of 71 cases *Cancer* ; 38 : 2404-2419
- Kushi L.H., Doyle C., & Cullough (2012).** Armerican Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.
- Lacey, JV., JR., (2006).** Menopausal hormone therapies and ovarien cancer risk in the National Institute of Health -AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst*. 98 :1397-1405.
- Lee, H., et al.,(1999).** Mitotic checkpoint inactivation fosters transformation in cells lacking the breast cancer susceptibility gene, Brca2. *Mol Cell*, 4(1): p. 110.
- Lee G., Pierre LM., (2013).** Goldman’s Cecil Medicine Cancérologie, *Elsevier Health Sciences*, 336p.
- Lotz JP., Andrieu JM., Colonna P., (1997).** Cancer de l’ovaire: évaluation, traitement et surveillance, *paris*, 304p
- Luce T., (2009).**Gynécologie-Obstétrique., *paris*, 138p.
- 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*.
- Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al (2016).** The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 293(4):695–700.
- MOORMAN P.G., RICCIUTI M.F., MILLIKAN R.C., & NEWMAN B. (2001).** Vitamin supplement use and brest cancer in a north carolinapopulation. *public Health Nutr*. 3 :8217.
- PAUL S., REGULIER E. (2001).** Bases moléculaires de oncogenèse. *Ann. Biol. Clin*. 59. 393-402.

- Plaxe SC,(2008).** Epidemiology of low-grade serous ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* ;198(4):459.e1-8; discussion 459.e8-9.
- 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
- Purdie, D.M., et al.,(2001)** Body size and ovarian cancer: case control study and systematic review (Australia).*Cancer Causes Control.* 12(9): p. 85563.
- RAY-COQUARD I, BROWN J, HARTER P, PROVENCHER DM, FONG PC, MAENPAA J, et al. (2014).** Gynecologic Cancer InterGroup (GFIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *Int J Gynecol Cancer.*;24(9):S42-47.
- RIBOLI E & NORAT T. (2003).** Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr*78: 559S-69.
- RISCH, H.A., et al.(2001),** Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 68(3): p. 70010.
- Robert W., (2013).** The Biology of Cancer, Second Edition, *Garland Science*(Ed), 960p.
- 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.
- SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A., (2015).** Cancer statistics, 2015.*CA Cancer J Clin* ;65(1):5–29.
- SILVERBERG, S.G.(2000),** Histopathological grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.*, 19(1): p. 715.
- SHAABAN AM, REZVANI M, ELSAYES KM, BASKIN H, MOURAD A, FOSTER BR, et al. Ovarian tumors. Int J Gynecol Cancer.;24(9 Suppl 3):S42-47.**
- SHIN M.H., HOLMES M.D., HANKINSON S.E., WUK., COLDITZ G.A., &WILLETT W.C. (2002).** Intak of dairy products, calcium, and vitamin d and riske of breast cancer. *J Natl cancer inst*94 :1301-1311.
- FTÇ, T. U. Ç., GÜNEY, Y., HAN, A. B. L., & MEN, F. Ç.(2004).** the role of superoxide dismutase (sod) activity and malondialdehyde (mda) levels in the differentiation of benign-malign pleural effusion. *Ankara ün vers tes dk mev sađlık h zmetler meslek yüksekokulu derg s,* 39.
- VENKITARAMAN AR., (2002).** Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell.* 25;108(2):171–82.
- WCRF/AICR(2010).** World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Systematic Literature Review Continuous Update Project Report. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Cancer. London, Imperial College London.
- Makarem, N., Lin, Y., Bandera, E. V., Jacques, P. F., & Parekh, N. (2015).** Concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for

Cancer Research (WCRF/AICR) guidelines for cancer prevention and obesity-related cancer risk in the Framingham Offspring cohort (1991–2008). *Cancer causes & control: CCC*, 26(2), 277.

YANCIK, R., L.G. RIES, AND J.W. YATES., (1986). Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiology, and end results program data. *Am J ObstetGynecol*, 154: p. 63947.

WHEATER, P. R., YOUNG, B., O'DOWD, G., & WOODFORD, P. (2015). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. De Boeck Supérieur. [2e édition], Vol 1

ZEPPERINICK F., MEINHOLD-HEERLEIN I., (2014). The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet.* ;290(5):839–42.

ZOU Y., QIANZL LI., Y KIM MM., LEE SH., & KIM .,SK (2008) Antioxidant Effects of Phlorotannins Isolated from *Ishigeokamurae* in Free Radical Mediated Oxidative Systems. *J AgricFood Chem.*.

Webographie

(<http://www.e-cancer.fr>).

ANNEXES

TABLEAU A1. Statut clinique, Localisation, Grade, Stade, et Classification TNM du cancer de l’ovaire de la population étudiée.

Caractéristiques anatomopathologiques	%
Statut clinique du CO	
- Carcinome épithélial ovarien ou	80%
- Cancers des cellules germinales	0%
- Cancers stromales	20%
Localisation du CO	
- ovaire droit	80%
- ovaire gauche	0%
- Bilatérale	20%
Stade du CO	
- Stade I	60%
- Stade II	20%
- Stade III	20%
- Stade IV	0%
Grade du CO	
- Grade I	20%
- Grade II	60%
- Grade III	20%
Classification du CO	
- T1N0M0	60%
- T2N1M0	20%
- T3N1M0	0%
- T2N2M0	0%
- T1N1M1	20%

CO : Cancer de l’ovaire ; TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastases)

QUESTIONNAIRE DE FREQUENCE ALIMENTAIRE

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

CODE D'IDENTIFICATION:

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

GUIDE DE DETERMINATION DU SCORE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

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

CODE D'IDENTIFICATION :

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

GUIDE DE DETERMINATION DU SCORE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

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

CODE D'IDENTIFICATION :

CATEGORIE D'ATIVITES PHYSIQUES	NOMBRE DE JOURS PAR SEMAINE	NOMBRE DE MINUTES OU HEURES PAR JOUR
<p>Activités à intensité élevée</p> <ul style="list-style-type: none"> j. Activité sportive variée k. Faire l'aérobique, l. La marche active, le jogging ou la course, la natation m. Faire du jardinage n. Lavage du linge repassage o. Faire le ménage p. Travaux manuels ou industriels avec grand efforts <p>Activités à intensité moyenne</p> <ul style="list-style-type: none"> q. Utilisation d'un instrument musical r. Lecture intense f. Accompagner son enfant a l'école j. Faire la cuisine g. Faire les cours aux enfants 		

<p>h. Faire le chemin vers le travail</p> <p>i. Danser aux fêtes</p> <p>j. Achats au marché</p> <p>Activité à intensité faible</p> <p>k. Faire un travail assis sur micro-ordinateur</p> <p>l. Secrétariat</p> <p>m. Regarder la télévision</p> <p>n. Activité artisanale</p> <p>o. Visite familiale</p> <p>p. Faire le chemin vers la crèche</p> <p>q. Faire du bricolage chez soit</p> <p>r. Faire la lecture pour le plaisir</p> <p>Autres activités</p>		
---	--	--

ملخص

يحتل سرطان المبيض عند النساء المرتبة السابعة من حيث الوفيات نظرا لعدد الحالات المتزايدة باستمرار كل سنة. من عوامل الخطر الأساسية التي تؤدي إلى ظهور هذا النوع من السرطان هي طبيعة الحياة اليومية للمرأة (النظام الغذائي، النشاط البدني، التدخين). دراسة الحالات والشواهد (05 حالات، 15 في صحة جيدة) تشمل مؤشرات خطر تطور سرطان المبيض عند النساء على مستوى ولاية تلمسان (غرب الجزائر)، من أجل دراسة أسباب هذا الأخير، اعتمدنا على تحديد معايير كيميائية، معايير مؤكسدة بلءضافة إلى الاستجابات الغذائية عند النساء المصابين و الغير المصابين بالسرطان، وفي الختام وحسب النتائج المتحصل عليها وجدت دراستنا أن تطور سرطان المبيض يتأثر بالعمر، الرضاعة، بتغير كمية المواد الدهنية، وكذا النسبة العالية للمواد المؤكسدة من ناحية (حسب معدل الأكسدة المتحصل عليها) و من ناحية أخرى العناصر الغذائية كما يعتبر مؤشر كتلة الجسم، نمط الحياة والتأهيل الوراثي، من عوامل الخطر الإصابة بسرطان المبيض عند النساء.

الكلمات المفتاحية: سرطان المبيض، مضادات الأكسدة، نمط الحياة.

RESUME

Le cancer de l'ovaire (CO) occupe la septime place en termes d'incidence et de mortalité, car le nombre de cas augmente régulièrement chaque année. Les principaux facteurs de risque du CO relèvent essentiellement des styles de vie tels que l'alimentation, l'activité physique, le tabac, ...). L'étude cas-témoin (05 cas et 15 témoins) englobe les facteurs de risque dans le développement du CO au niveau de la population de la wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). L'étude est basée sur les paramètres biochimiques, les paramètres de statut oxydant, l'une enquête alimentaire, au niveau des hommes cancéreux et des témoins. Les résultats montrent que le CO est associé aux altérations lipidiques, et au stress oxydatif élevé (d'après le taux des oxydants obtenu), lié lui-même aux paramètres alimentaires. L'indice de masse corporelle, le mode de vie et la prédisposition génétique sont également identifiés comme des facteurs de risque de CO.

Mots clés: Stress oxydatif, cancer de l'ovaire, style de vie, radicaux libres.

ABSTRACT

Ovary cancer (OC) ranks seventh in terms of incidence and mortality in Algeria, because of the number of cases increasing steadily each year. The major risk factors in relation to the OC are still essentially lifestyle (diet, physical activity, tobacco...). The case-control study (05 cases and 15 controls) encompasses the risk factors in the development of the OC in the population of women in the wilaya of Tlemcen (Western region of the Algeria). The study is focused on biochemical parameters, parameters of oxidant status, also on a food survey explored in cancer women and controls. The results show that the OC is associated with lipid alterations, and high level of oxidative stress (based on the rate of oxidants obtained), that was linked to the food parameters. Body mass index, lifestyle and hereditary predisposition are identified as OC risk factors.

Keywords: Oxidative stress, ovary cancer, life.