

République Algérienne Département Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Abou BekrBelkaïd Tlemcen
Faculté des Science de la nature, Vie, Terre et Univers
Département de Biologie
Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master en Biologie
Option : « Alimentation et Nutrition »

**ETUDE DU PROFIL NUTRITIONNEL ET
DETERMINTION DU STATUT OXYDATIF (PRO-
OXYDANTS) CHEZ LES FEMMES ATTEINTES D'UN
CANCER DU SEIN DANS LA REGION DE TLEMCCEN**

Présenté par : BOUCHELIT Nesrine

Soutenu le : 24 juin 2014

Devant la commission d'examen :

Présidente	M ^m c BOUANANE S	MCA	Université de Tlemcen
Examinatrice	M ^m c MALTI B	MAA	Université de Tlemcen
Promotrice	M ^m c LOUKIDI	MCB	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2013 - 2014

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie. Les premières descriptions connues de cancer datent de la haute Antiquité ! Le mot "cancer" est donc très ancien. Hippocrate (460-370 av. J.-C.) fit des descriptions précises de cancer et utilisa les termes grecs "*carcinos*", "*carcinoma*" pour désigner des ulcérations chroniques ou des grosseurs qui semblaient être des tumeurs malignes pour désigner une forme de cancer (épithéliome) de consistance dure du fait de la prédominance d'une sclérose avec rétraction des tissus. Une hypothèse avance que la forme de certaines lésions cancéreuses évoquait la forme d'un crabe; ceci explique l'origine des mots "carcinos" et "cancer" pour désigner ces maladies (Cerisey, 2011). Longtemps, le cancer a été une maladie sans guérison. Actuellement et grâce au progrès médicaux, certains cancers sont guéris surtout s'ils sont dépistés précocement, mais le mot « cancer » reste jusqu'à présent une maladie effrayante et difficile à prendre en charge. D'un point de vue biologique, le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. C'est la raison pour laquelle un dépistage précoce est recommandé. Dans le monde, les cancers sont la deuxième cause de mortalité après les maladies Cardiovasculaire, avec plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein par an et environ 373 000 décès enregistrés par an (Minig, 2009), Le cancer du sein représente 32% des nouveaux cas de cancer, ce qui fait de lui un Problème de santé par excellence.

Le cancer du sein est une pathologie multifactorielle mettant en évidence des facteurs génétiques environnementaux et nutritionnels (Kaur, 2000). Il a été confirmé qu'il atteint les femmes à des âges différents (Asselah, 2007). De nos jours, plusieurs facteurs étiologiques du cancer mammaire sont reconnus, mais, aucun facteur n'a pu être directement impliqué dans son étiopathogénie à l'exception de la transmission héréditaire de certains gènes de prédisposition. Les progrès scientifiques ont déjà réussi à établir une longue liste de facteurs de risques suspects pour ce cancer, parmi lesquels on trouve : l'âge, qui est proportionnellement lié à la maladie pour le sexe les femmes sont les plus touchées ; le mode de vie aussi représente un facteur de risque très important ; il est fortement lié à la maladie, car il englobe une multitude d'autres facteurs comme :

La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce et une ménopause tardive qui sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis. Le rôle de la contraception orale, de même que celui de l'allaitement reste controversée est au maximum de faible ampleur. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause utilisant une association estroprogestative augmente le risque des cancers du sein post-ménopausiques, ce risque semble augmenter avec la durée de l'utilisation du traitement. La quantité des calories consommées, l'obésité en particulier en post-ménopause et la consommation d'alcool sont aussi des facteurs de risque établis. L'irradiation du thorax, la présence d'une mastopathie bénigne proliférante augmente nettement le risque (Afssaps, 2004).

Par ailleurs, le facteur nutritionnel est l'un des facteurs de risque le plus étudié de nos jours remettant en cause notre alimentation qui est considérée comme l'un des plus importants facteurs contribuant au risque de cancer, et pourrait rendre compte de 25 à 40% des causes de cancer accessibles à la prévention (Doll, 1992 ; World Cancer Research Fund, 1997). Et si on prend l'alimentation à l'échelle moléculaire chez une personne saine, on s'aperçoit que c'est

un ensemble d'éléments d'une taille microscopique qui entrent lors de l'ingestion de l'aliment dans des cascades métaboliques enchaînées d'une façon bien définie au niveau du corps humain et poursuivent un ordre systématique très précis pour maintenir un bon équilibre.

En se référant aux recherches actuelles dans ce domaine, nous avons choisi d'étudier parmi tous les éléments suspects, le stress oxydatif qui est aperçus grâce à un déséquilibre entre deux groupes de marqueurs essentiels et complémentaires circulants dans le sang, ceux sont les pro-oxydants (les radicaux libres) et les antioxydants. L'état d'équilibre est donc maintenu grâce à une distribution homéostatique de ces biomarqueurs, qui sont liés directement à l'alimentation apportée par l'homme sous l'influence de son environnement. L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydants vise donc essentiellement à prévenir les maladies. Pour cela, nous avons essayé, d'étudier dans notre travail, les points suivants :

- Mieux comprendre l'implication des pro-oxydants dans le cancer du sein.
- L'association entre le mode de vie des femmes résidentes dans la wilaya de Tlemcen ainsi que les facteurs alimentaires et environnementaux et les risques de cancer du sein.
- L'état des connaissances sur l'influence de chaque facteur étudié dans ce travail sur notre pathologie d'intérêt.
- L'évaluation de certains marqueurs pro-oxydants au niveau sanguin en relation avec le cancer du sein.

I. Epidémiologie

I.1. Importance du problème

Le terme cancer regroupe plus de 100 types différents qui varient en fonction de leur localisation et les cellules touchées (Fiche de données sur la population mondiale, 2008). Le cancer du sein est dans la plus part des pays, la localisation la plus fréquente chez la femme. Chaque année dans le monde plus d'un million de nouveaux cas apparaissent, ce qui représente 30% des nouveaux cas de cancers féminins dans les pays industrialisés et 14% dans les pays en voie de développement. C'est aussi la première cause de mortalité par cancer avec 410 000 décès annuels en 2002 (Globocan, 2002). En 2008, en moyenne 1.050.000 cas ont été diagnostiqués à travers le monde avec environ 400.000 décès la même année (Mahnane et al., 2012). Les statistiques en 2008 ont révélé des chiffres horriblement élevés, le tableau n°1 résume quelques exemples.

- En terme d'incidence le cancer du sein, occupe la première place ensuite vient le colorectal, celui de l'estomac et de la prostate.
- Pour La mortalité, le cancer du sein vient en cinquième place (Fiche de données sur la population mondiale, 2008)

Tous les registres du cancer dans le monde ont montré une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces années (Medueni *et al.* , 2011) (voir Figure n°1). Le centre internationale de recherche sur le cancer a déclaré que les taux les plus bas se situent en Afrique et en Asie (ils peuvent même être inférieurs a 20 pour 100 000) y compris au Japon qui est pourtant un pays industrialisé, cela signifie que cette pathologie est liée probablement à l'environnement d'une façon ou d'une autre.

En revanche, le cancer du sein est le plus fréquent chez la femme dans les pays occidentaux. Sachant qu'un quart des cancers de la femme sont des cancers du sein (INC, 2007).

En Algérie, le cancer du sein demeure parmi les cancers les plus répandus avec un taux de prévalence de 50% pour une moyenne d'âge de 51 ans. Ainsi, une grande prévalence de la maladie a été enregistrée passant de 80 cas pour 100.000 habitants en 1993 à 120 cas pour 100.000 habitants durant ces dernières années (Benalia, 2012). Dans la wilaya de Tlemcen le cancer du sein occupe la première place également avec un taux d'incidence de 14.5 cas pour 100.000 habitants par an. Selon ce taux, il ya 2000 nouveaux cas chaque année dont les 2/3 surviennent après l'âge de 45 ans (Benzaoucha, 2006) (Voir figure n° 2).

I.2.Evolution de l'incidence du cancer du sein

Si l'on considère l'incidence du cancer du sein en fonction de l'âge, on remarque que les taux augmentent régulièrement à partir de l'âge de trente ans jusqu'à environ 65 ans et ce taux reste élevé jusqu'à au moins 85 ans. Ainsi seuls 29% des cas apparaissent avant 50 ans et 56% entre 50 et 74 ans (Rementet *etal.*, 2003).

II. Cancer du sein

II.1 Le sein

II.1.1 Définition

Le sein appelé aussi glande mammaire, joue un rôle important dans la féminité et dans l'image du corps de la femme. La fonction biologique du sein est de produire du lait maternel afin de nourrir un nouveau-né. Chaque sein contient une glande mammaire (elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux) et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement. Les canaux transportent le lait vers le mamelon. La structure du sein est représentée dans la figure n° 3 (INCA, 2012).

I.1.2 La glande mammaire

Dans chaque sein la glande mammaire est une masse de densité variable, de contour irrégulier. Elle est organisée en une vingtaine de lobes. Chaque lobe est composé de 20 à 40 lobules et chaque lobule contient 10 à 100 alvéoles. Les canaux galactophores convergent vers le mamelon, ils s'élargissent pour former les sinus lactifères, puis se rétrécissent et débouchent au niveau des ports de mamelon (Kent et *al.*, 2003). Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés :

- au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires).
- au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires); sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires).
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes) (voir figure n°4).

II.2. Développement et fonctionnement du sein

Le sein se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles secrétées par les ovaires et qui sont de deux types (Achille, *et al.*, 2007).

II.2.1. Les œstrogènes

Les œstrogènes permettent le développement des seins au moment de la puberté. Ces hormones sont fabriquées au cours de la première partie du cycle menstruel, après les règles, stimulant ainsi les canaux. En deuxième partie du cycle, elles jouent un rôle important tout au long de la grossesse (assouplissement des tissus, augmentation du volume sanguin, nécessaire à l'alimentation du bébé, pouvoir hydratant, etc).

Tableau n°1 : Statistique des taux d'incidence et de mortalité des différents types de cancers(Mahnane et *al.*, 2012).

Cancer	Incidence	Mortalité
Poumon	1 608 055	1 376 579
Sein	1 384 155	458 503
Colorectal	1 235 108	609 051
Estomac	988 602	737 419
Prostate	899 102	258 133
Foie	749 744	695 726
Col de l'utérus	530 232	275 008
Œsophage	481 645	406 533
Vessie	382 660	150 282
Lymphome non-Hodgkinien	356 431	191 599
Leucémie	350 434	257 161
Endomètre	288 387	73 854
Pancréas	278 684	266 669
Reins	273 518	116 368
Lèvres et cavité buccale	263 020	127 654
Cerveau et système nerveux	237 913	174 880
Ovaire	224 747	140 163
Thyroïde	213 179	35 383
Mélanome	199 627	46 372
Larynx	150 677	81 892
Vésicule biliaire	145 203	109 587
Pharynx (non naso)	136 622	95 550
Myélome multiple	102 826	72 453
Nasopharynx	84 441	51 609
Lymphome hodgkinien	67 919	29 902
Testicules	52 322	9 874
Tous les cancers sans les cancers de la peau non-mélanome	12 662 554	7 564 802

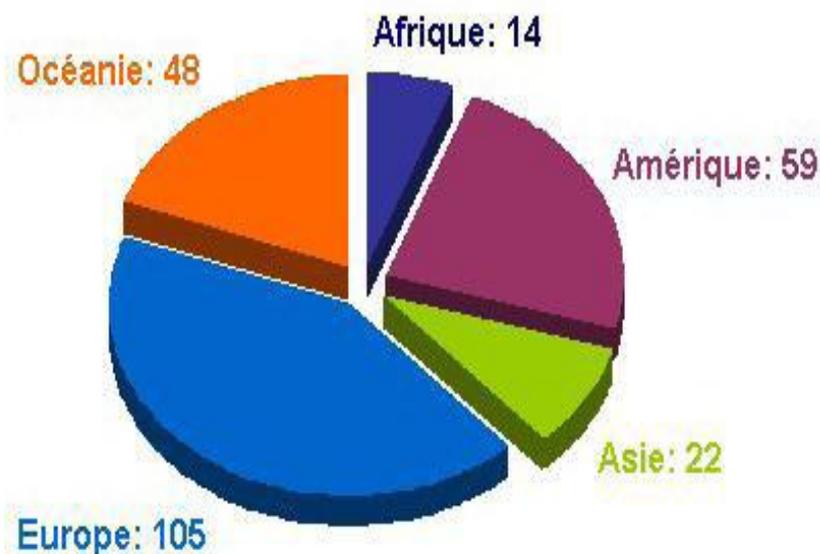


Figure n°1 : incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2002(Medueni et *al.*, 2011).

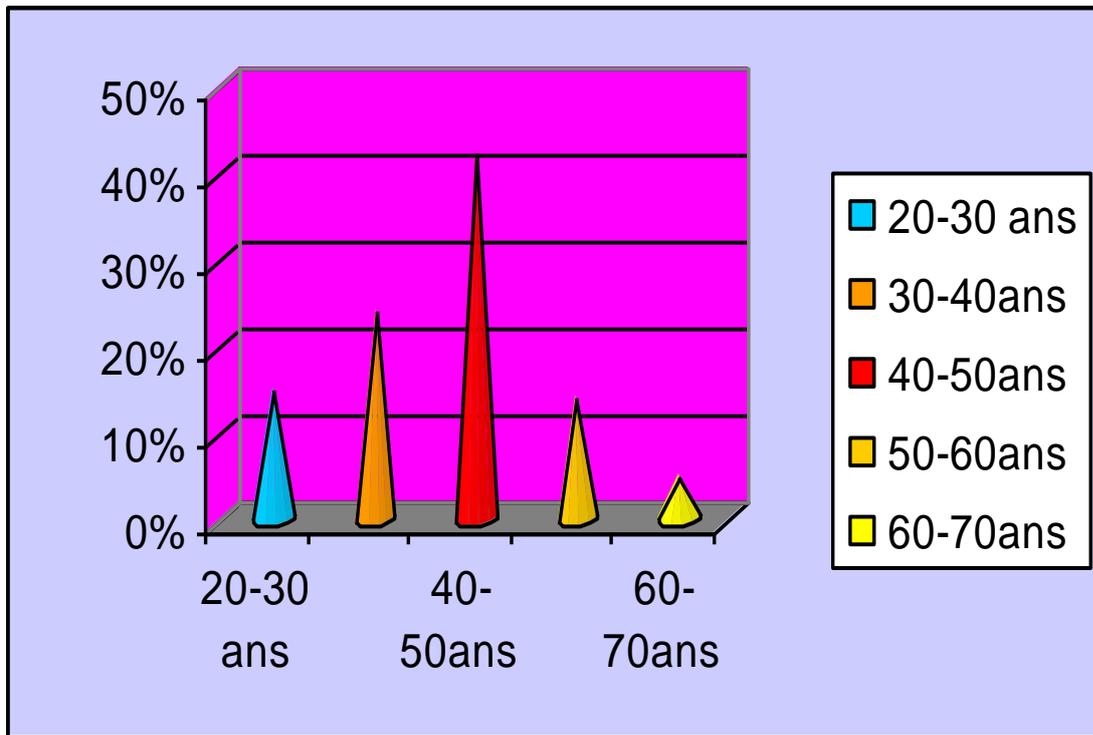


Figure n°2 : Age et cancer du sein dans la wilaya de Tlemcen (Hadj Kaddour *et al*, 2006).

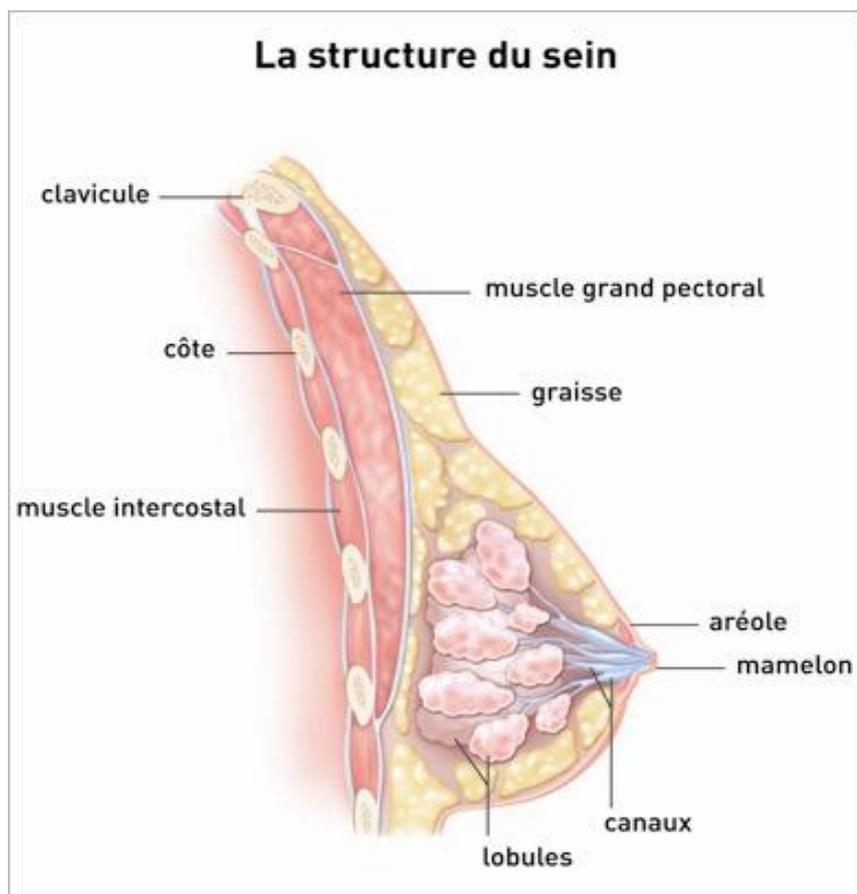


Figure n° 3 : Coupe longitudinale d'une glande mammaire (INCA, 2012).

I.2.2. La progestérone

La progestérone est principalement présente lors de la seconde partie du cycle menstruel, avant les règles. Elle a une action complémentaire à celle des œstrogènes jouant notamment un rôle important dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation la muqueuse de l'utérus, etc).

II.3. Définition du cancer

Le cancer est une maladie dans laquelle un type cellulaire se divise de façon anarchique, en échappant à tous les mécanismes de contrôle et de régulation du corps. Ces cellules deviennent immortelles, et échappent donc à l'apoptose et peuvent envahir d'autres tissus, cela mène au stade de métastases (Globocan, 2012). Quel que soit leur type, les cancers ne sont pas des maladies contagieuses. La figure n°5 montre l'aspect microscopique des cellules cancéreuses.

II.3.1. Les cellules responsables

Un nombre croissant d'arguments permettent de penser que le cancer du sein se développe à partir des cellules souches mammaires (ou de leur descendants immédiats, les progéniteurs précoces) après une série d'altérations génétiques.

Ces cellules, définies ainsi comme cellules souches cancéreuses (CSC) et dotées de la capacité à s'auto-renouveler, seraient les seules à alimenter la prolifération et la croissance de la tumeur. Elles seraient également à l'origine des métastases.

Un traitement ne pourrait donc être réellement efficace que s'il cible et détruit ces CSC. Le problème majeur est comment les isoler et de les caractériser. Un schéma provisoire Figure n°6 a été évalué par des experts pour assurer une meilleure identification et caractérisation des cellules tumorales (INSERM, 2008).

II.4. Définition du cancer du sein

Cette maladie résulte de la transformation cancéreuse d'une cellule glandulaire du sein, qu'il s'agisse d'une cellule des canaux galactophores du sein (carcinome canalaire du sein) ou d'une cellule des lobules du sein, responsable de la production du lait (carcinome lobulaire du sein). Le phénomène de cancérisation d'une cellule normale de la muqueuse du sein provient de l'accumulation d'erreurs successives au niveau de son code génétique, et qui est transmis aux cellules filles lors de chaque division cellulaire (Héron, 2012).

II.4.1. Processus biologique et cancérogénèse

Le cancer du sein est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes. Le cancer se développe en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles un stress oxydatif est impliqué.

Phase d'initiation, une lésion stable du génome se transmet de façon irréversible lors de la division cellulaire et peut persister dans l'organisme pendant de nombreuses années à l'état latent (stade hyperplasique).

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

Phase de progression, une tumeur maligne s'installe, puis des cellules métastatiques se propagent à d'autres tissus (Fagherazzi, 2011). Une fois formées, les tumeurs malignes constituées d'un nombre considérable de cellules peuvent envahir les tissus avoisinants ou essaimer vers d'autres organes et former des tumeurs secondaires appelées métastases (Voir la figure n°7).

Sur le plan moléculaire, la cancérisation résulte de l'accumulation d'une série de changements qui coopèrent entre eux (voir figure n° 8). Changement génétique : mutation d'oncogènes spécifiques et inactivation de gènes suppresseurs impliqués dans la multiplication, la survie, la différenciation, l'apoptose, l'adhésion...ect. Défauts de réparation de l'ADN aboutissant à l'accumulation d'anomalies qui sont transmises à la cellule fille. Altération de la différenciation (conférant un phénotype immature avec capacité réplivative). Instabilité chromosomique.

II.5. Différents types du cancer du sein

II.5.1. Selon le mode d'évolution

II.5.1.1. Le cancer infiltrant

Le cancer infiltrant aussi appelé cancer invasif, les cellules cancéreuses vont infiltrer les tissus voisins(Deschênes, 2010). Ce type de cancer se présente sous deux sous-catégories :

II.5.1.1.1. Le cancer canalaire infiltrant ou adénocarcinome canalaire infiltrant (CCI)

C'est le cancer du sein le plus fréquent chez la femme, en envahissant le sein, les cellules cancéreuses créent une inflammation et un tissu fibreux, non cancéreux, se développe pour entourer la tumeur. Dans ce cas, le cancer lui-même est généralement plus petit que la masse (boule) palpée.

Le mamelon peut se rétracter ou produire un écoulement, la peau peut également changer d'aspect, former un pli, se rétracter ou même avoir un aspect de « peau d'orange » Tous ces changements peuvent être aussi la conséquence d'une affection bénigne et ceci selon l'emplacement du cancer.

II.5.1.1.2. Le cancer lobulaire infiltrant ou adénocarcinome lobulaire infiltrant (CLI)

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

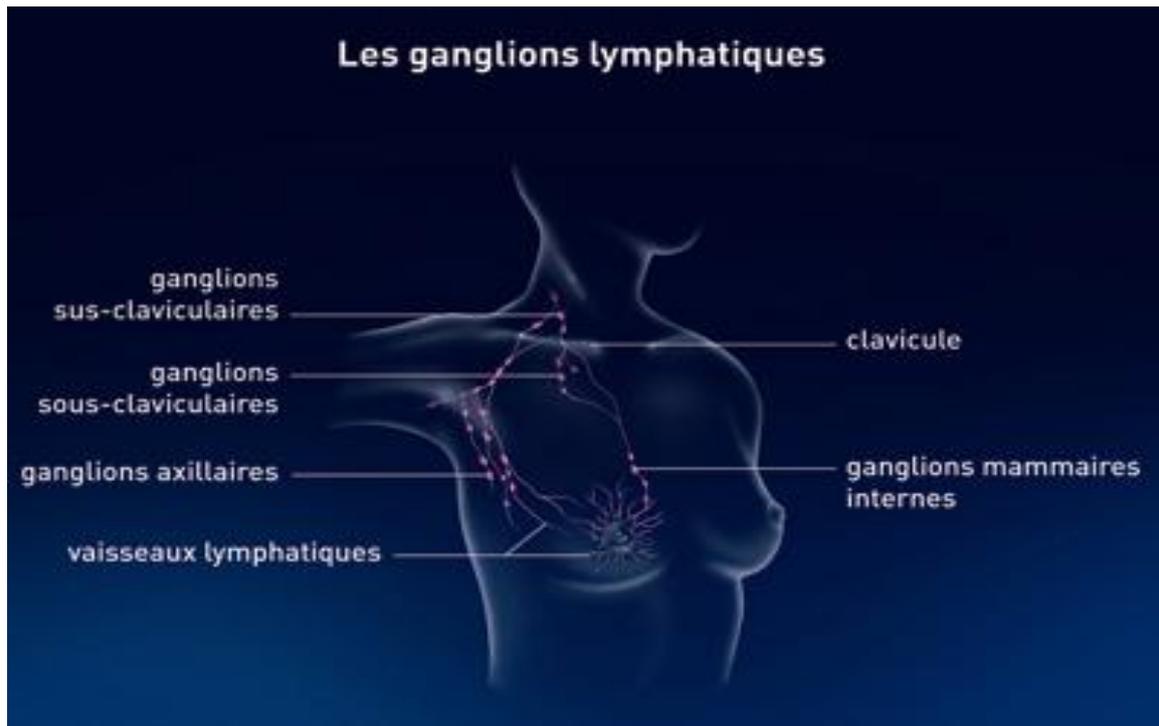


Figure n°4 : schéma des ganglions lymphatiques du sein(Kent et *al.*,2003).



Figure n°5 : Des cellules cancéreuses photographiées par une caméra attachée à un microscope(Globocan, 2012).

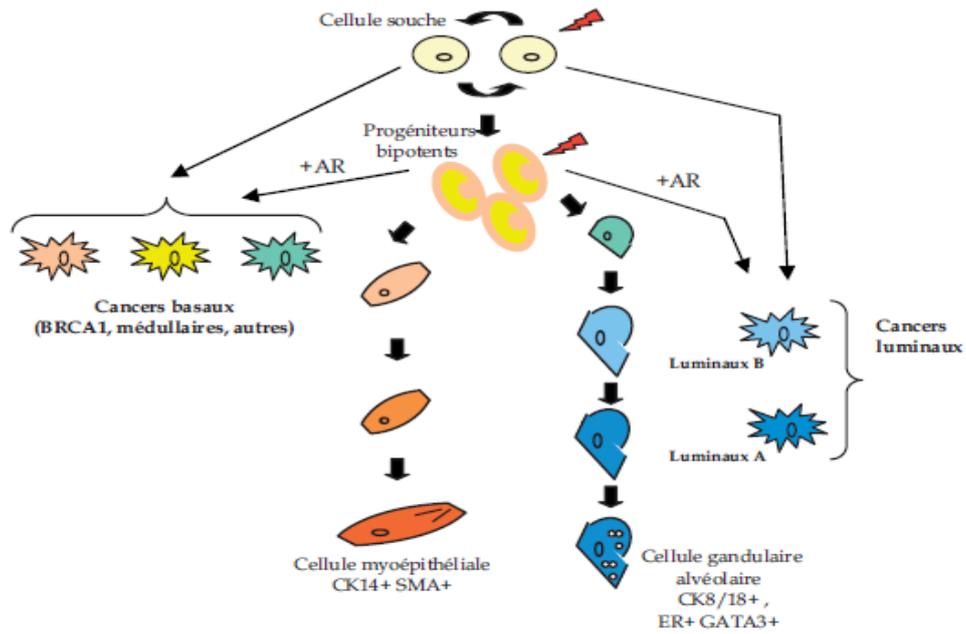


Figure n°6 : schéma de la différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale (INSERM, 2008).

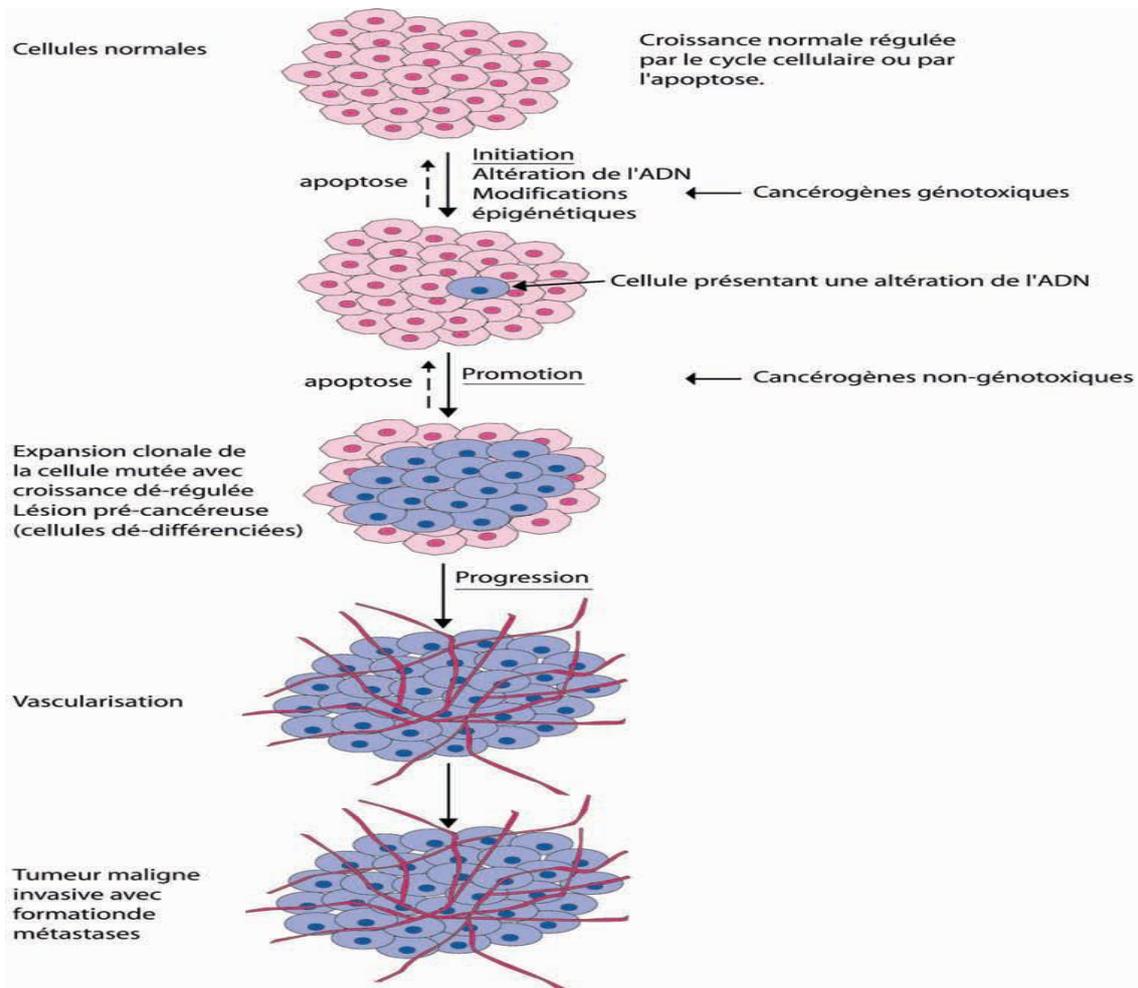


Figure n°7: Etapes de la cancérogénèse (Aggarwal *et al.*, 2006)

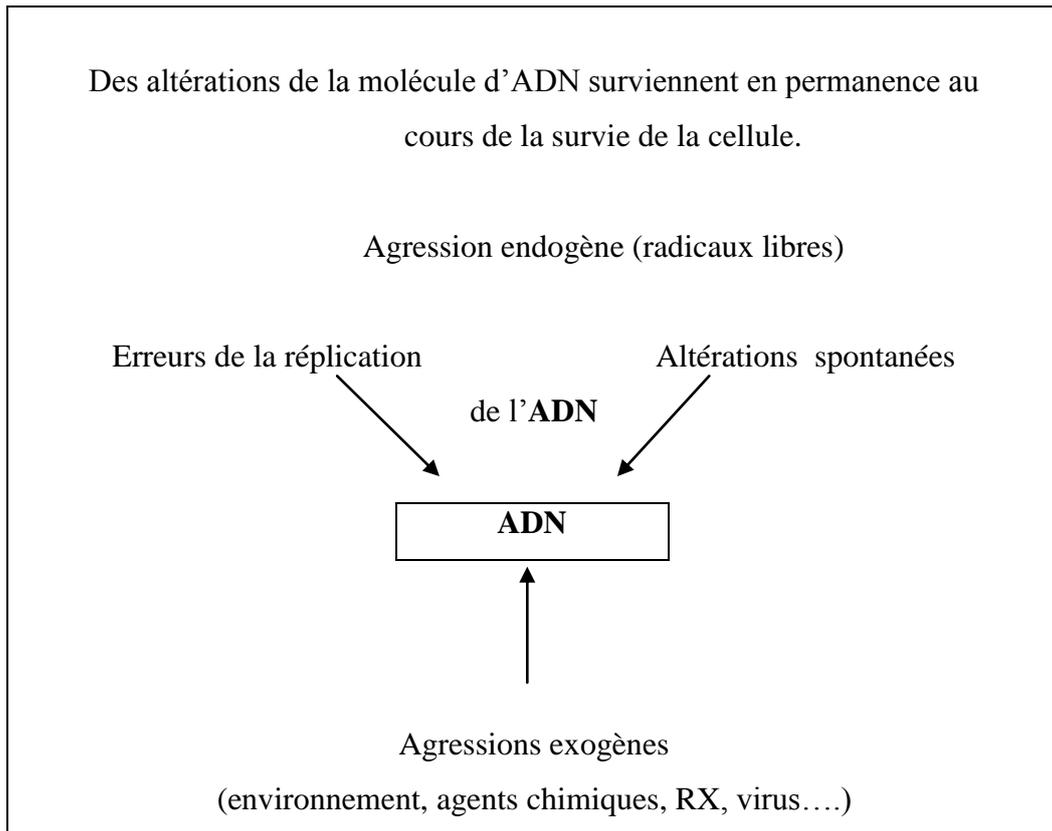


Figure n°8 : Altérations de l'ADN (Boulle, 2012).

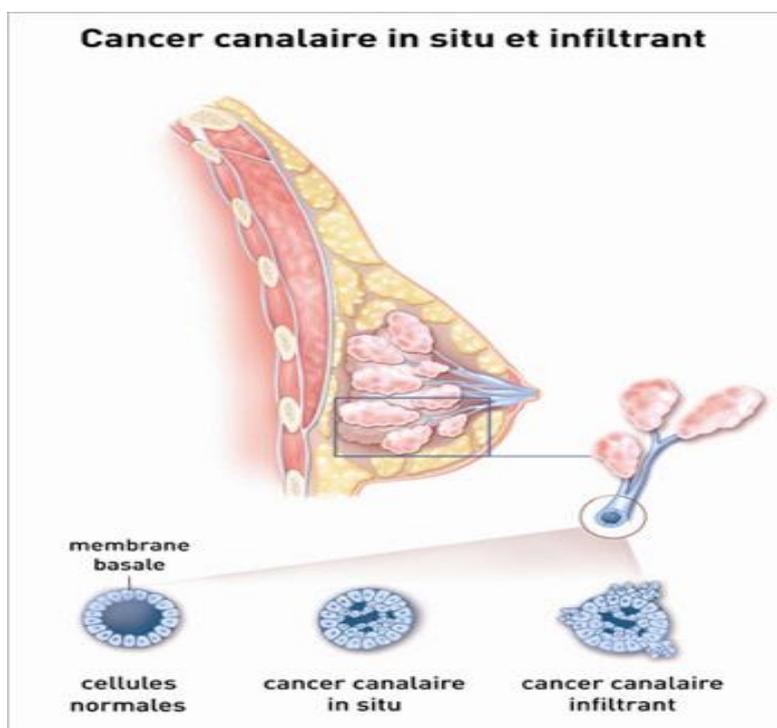


Figure n°9: Coupe transversale des canaux atteints d'un cancer (CS in situ, CS infiltrant) (Deschênes, 2010).

II.5.1.2. Le cancer in situ

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

II.5.1.2.1. Le cancer intra-canaire ou carcinome canalaire in situ (CCIS)

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

II.5.1.2.2. Le cancer intra-lobulaire ou carcinome lobulaire in situ (CLIS)

Les cellules cancéreuses sont dans les lobules, et sont découverts souvent au hasard, Ces cancers sont plus fréquents avant la ménopause, et si l'anomalie est présente dans un sein, il est fréquent qu'elle apparait aussi dans l'autre sein (Voir figure n° 9).

II.5.2. Classification tumorale

II.5.2.1. Les tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes restent au niveau du tissu dans lequel elles ont pris naissance et se multiplient localement. Leur croissance est lente. Toutefois, elles peuvent atteindre un volume et un poids importants. Elles ne récidivent pas après ablation chirurgicale, à condition que l'exérèse soit parfaitement complète. Ces tumeurs ne métastasent jamais (Mosnier *et al.*, 2005).

II.5.2.2. Les tumeurs malignes

Les caractères des tumeurs malignes s'opposent point par point à ceux des tumeurs bénignes. Les tumeurs malignes ont une croissance rapide. Elles donnent naissance à une dissémination tumorale à distance et cela particulièrement par voie lymphatique et sanguine avec développement de tumeurs secondaires dans d'autres viscères (les métastases).

Les tumeurs malignes ont tendance à récidiver après éradication locale, et l'évolution, sans traitement se fait spontanément vers la mort. Les tumeurs malignes envahissent et détruisent l'organe dans lequel elles ont pris naissance, ainsi que d'autres organes voisins. Ces tumeurs sont mal limitées, non capsulées, leurs contours sont irréguliers ; les foyers de nécrose et d'hémorragie sont habituels.

III. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. Le risque de développer un cancer du sein étant très inégal à travers le monde, nous pouvons faire l'hypothèse que les facteurs de risques varient considérablement d'une population à une autre. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une

personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte. De nombreux facteurs de risque ont déjà été identifiés, même si l'étiologie du cancer du sein demeure incomplètement connue, la susceptibilité d'être atteinte de ce cancer augmente avec l'âge et par la contribution combinée de plusieurs facteurs ; héréditaires, hormonaux, environnementaux et les facteurs de santé...etc (Voir figure n°10).

III.1. Facteurs génétiques

Une histoire familiale de cancer du sein est souvent retrouvée. Il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire du sein. Cinq dix pour cent des cancers du sein diagnostiqués présentent des prédispositions génétiques (Wooster & Weber, 2003), c'est-à-dire avec des antécédents familiaux de cancer du sein avant l'âge de 50 ans chez au moins deux parentes du premier degré. (Minig, 2009) Les femmes qui développent un cancer du sein avant l'âge de 35 ans sont plus susceptibles d'avoir une mutation génétique. Deux gènes suppresseurs de tumeurs sont principalement mis en cause, *BReast Cancer 1 et 2 (BRCA 1 et BRCA2)*. La probabilité de développer un cancer du sein est d'environ 65% chez une porteuse d'une mutation de *BRCA1* et de 45% pour les porteuses d'une mutation au niveau de *BRCA2*, avant l'âge de 70 ans (Antoniou *et al.* 2003). Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant (Key et Pike, 1998), Une longue exposition aux œstrogènes (fenetreœstrogénique) ou un déséquilibre oestroprogestatif observé au cours de la préménopause (cycles anovulatoires, corps jaune déficient), constituent des états d'hyper-œstrogénie relative qui expose à un risque majoré.

III.2. Facteurs hormonaux

III.2.1. Facteurs hormonaux endogènes

III.2.1.1. Age précoce des règles

De nombreuses études montrent que la survenue des premières menstruations avant l'âge de 12ans augmente le risque de cancer du sein (Singlatary *et al.*, 2003).

III.2.1.2. Ménopause tardive

En plus de cela, être ménopausée après 55ans ou avoir eu plus de cycles menstruels par l'absence de grossesse ou des grossesses peu nombreuses augmentent le risque d'avoir le cancer du sein dû principalement à la stimulation de seins par les œstrogènes à chaque cycle. (Bélist & Derzko, 2001). Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble le fait d'une production prolongée des hormones ovariennes.

III.2.2. Facteurs hormonaux exogènes

III.2.2.1. Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifestée. Plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein sera important (Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, *Lancet* 1996).

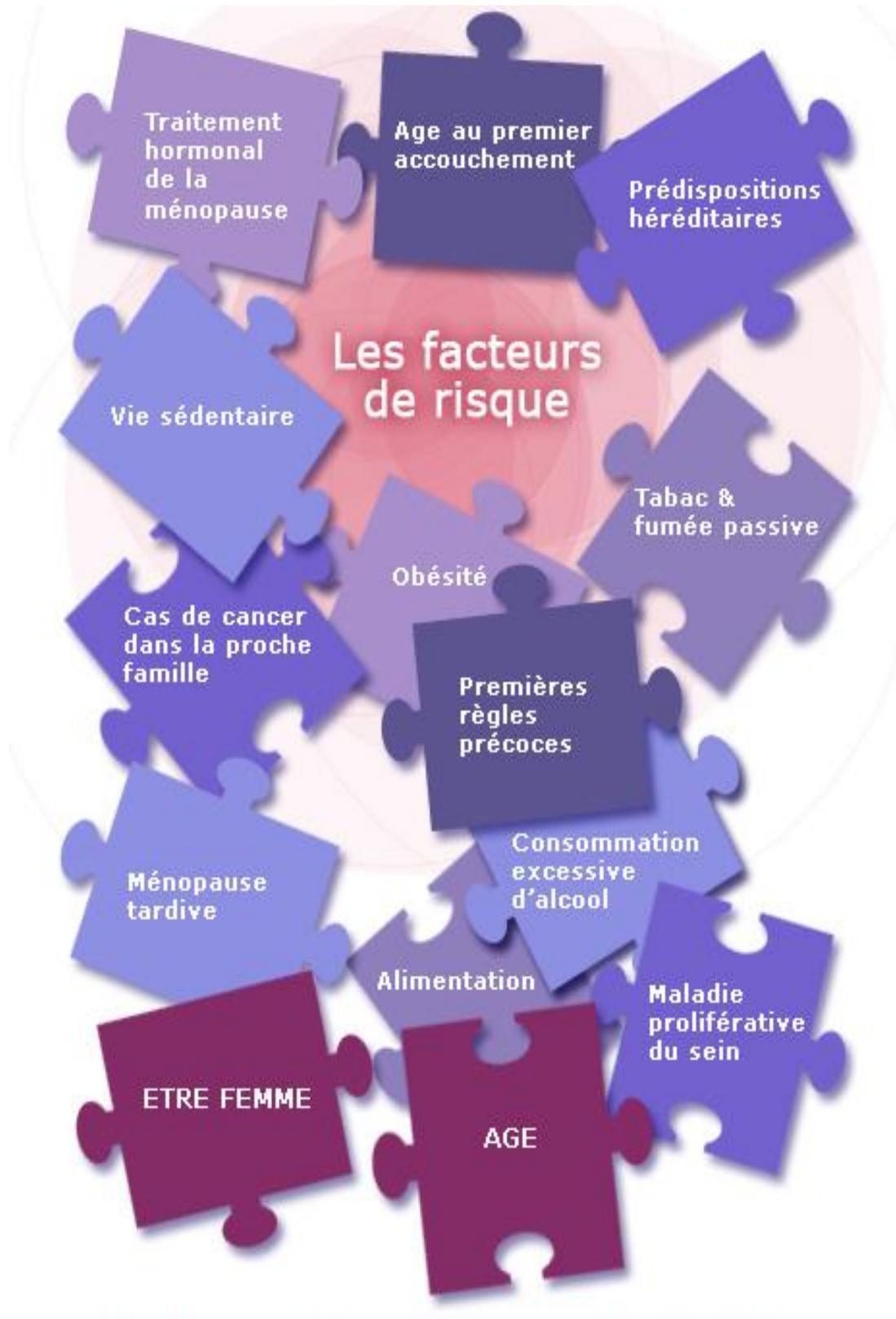


Figure n°10 : les facteurs de risque causant le cancer du sein (Wooster & Weber, 2003).

III.2.2.2. Traitement hormonal substitutif

Des études ont montré que l'administration de THS augmente le risque du cancer du sein en comparant à celles qui n'en prennent pas (Lancet, 1997 ; Jama, 2002). Ce risque augmente avec la durée d'utilisation et l'âge des sujets. Plus elles avancent dans l'âge plus le risque augmente. Ce traitement influence le risque du cancer du sein car il retarde les effets de la ménopause (Lancet, 1996).

III.2.3. Facteurs liés à la reproduction

III.2.3.1. La grossesse

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. (Singlatary *et al.*, 2003). Ce sont en effet, les cycles précédant la première grossesse menée à terme qui semblent les plus dangereux pour le sein. La grossesse protège le sein par la modification des cellules mammaires dans le sens d'une plus grande différenciation. Les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes en particulier hormonaux. La grossesse agit donc comme un vaccin vis-à-vis des œstrogènes. Plus cette première grossesse survient tôt, mieux elle agit (Breal, 2003). En outre, selon (Hinkula *et al.*, (2001)), plus le nombre d'enfant augmente, plus le risque de cancer du sein diminue.

III.2.3.2. Allaitement

L'allaitement réduit le risque du CS avant et après la ménopause même chez les patientes porteuses de gènes mutés BRCA1 (CGHFBC, 2002). IL a été démontré que les femmes qui ont allaité pendant plus de 25 mois présentent un risque réduit de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (Lancet, 2002). Une diminution significative du risque du cancer du sein de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12mois (Lancet, 2002), ceci s'explique par le fait que pendant la période de l'aménorrhée liée à l'allaitement, il ya une diminution de concentrations sanguines d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes). L'involution de la glande mammaire en fin de lactation contribue à l'élimination des cellules porteuses de lésions de l'ADN. Généralement, plus la durée de l'allaitement est longue plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein (Key *et al.* 2001).

III.3. Facteurs environnementaux et socio-économiques

III.3.1. L'âge

Dans tous les pays, la fréquence des cancers mammaires et gynécologiques augmente avec l'âge, avec une incidence maximale après la ménopause (Dupaigne *et al.*, 1998). On estime que ce cancer est rare avant l'âge de 30 ans ; par contre il est extrêmement fréquent entre 60 et 64 ans, et reste fréquent jusqu'à 74 ans (Santet *al.* 2004).

III.3.2. Le sexe

Les dernières statistiques révèlent que 99% des personnes atteintes par le cancer du sein sont des femmes (INC, 2013) mais cela ne laisse pas échapper les hommes, même si le risque est presque nul (environ 1%). Les hommes sont atteints avec un ratio d'environ un homme pour 100 femmes.

III.4. Facteurs liés à la nutrition

Durant la période qui suit le diagnostic et le traitement du cancer du sein, plusieurs femmes se questionnent sur l'impact de leur alimentation sur l'évolution de leur maladie. Un grand

nombre de femmes remettent donc en question leurs choix alimentaires lorsqu'elles sont atteintes d'un cancer du sein. La diversité des facteurs alimentaires composant une alimentation donnée ne permet pas de dresser une liste exhaustive. L'alimentation doit être diversifiée et équilibrée apportant les macronutriments indispensables à couvrir les besoins énergétiques (glucides, lipides et protéines) et les micronutriments tels les vitamines et les sels minéraux qui même sous forme de traces sont indispensables à l'organisme.

III.4.1. Les aliments

III.4.1.1. Fruits et légumes

Il existe des preuves épidémiologiques qui confirment qu'une diète riche en fruits et en légumes permet de réduire la fréquence et la gravité de plusieurs problèmes de santé (Hertog *et al.*, 1993 ; Hertog 1996 ; Zava *et al.*, 1997 ; Craig 1997; Daniel *et al.*, 1999; ; Galati *et al.*, 2000; Youdim *et al.*, 2001; Bagchi *et al.*,2001 ; Gee *et al.*, 2001 ; Abeywardena *et al.*, 2002; Afaq *et al.*, 2002; Barbaste *et al.*, 2002; Folts 2002; Reed 2002; Rodrigo *et al.*, 2002; Rotondo *et al.*, Sun *et al.*, 2002; Watanabe *et al.*, 2002; Willcox *et al.*, 2003 Frei *et al.*, 2003; Gerber ,2003; Lambert *et al.*,2003; Rao 2003; Dragsted , 2003). Les fruits et légumes contiennent beaucoup de vitamines essentielles, d'antioxydants (vitamine C, caroténoïdes, flavonoïdes), de minéraux, de fibres et d'eau. Les nutritionnistes recommandent de manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour afin de se protéger au maximum contre l'apparition de diverses pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancer...) dans lesquelles un stress oxydant est potentiellement impliqué (Pincemaila *et al*, 2007).

De très nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation en fruits et/ou en légumes riches en antioxydants est associée à une réduction du risque de développer différents types de cancer (Patterson *et al.*, 1997). Parmi les légumes, la tomate, l'ail, le chou, l'épinard, l'asperge, le brocoli, la betterave, le poivron rouge ont les plus fortes concentrations d'antioxydants, du fait de leur riche teneur en vitamine C, caroténoïde (dans les lycopènes), flavonoïdes, composés phénoliques, terpénoïdes et resvératrols.(INRA, 2003).Lors de la cuisson, certains antioxydants tels que la vitamine C sont inactivés alors que d'autres se transforment pour devenir plus actifs et plus facilement absorbables pour le système digestif. C'est le cas des lycopènes de la tomate et de la pomme de terre dont la cuisson augmente la quantité de lycopènes biodisponibles (environ 4 fois plus dans la sauce tomate que dans la tomate fraîche) (INRA, 2003).

III.4.1.2. Les céréales

Le grain de céréale est aussi une source naturelle de fibres, de vitamines B et micronutriments antioxydants (vitamine E, caroténoïdes, composés phénoliques). Tous comme les fruits et légumes, les céréales peuvent posséder des propriétés anti-oxydantes non négligeables. Les principales molécules responsables du pouvoir antioxydant des céréales complètes sont l'acide férulique (présent en grande quantité dans les parois cellulaires du péricarpe), la vitamine E (principalement dans les lipides du germe et de la couche à aleurone), les caroténoïdes (abondants dans l'amande). A l'heure actuelle, le pouvoir antioxydant des céréales est fort mal maîtrisé.Les céréales sont également des sources potentielles de lignanes qui font partie comme les isoflavones de soja, de la famille des phyto-œstrogènes.

Ces derniers sont abondants dans le plasma des sujets qui habitent dans des régions où le taux de cancer est faible et sont souvent considérés comme des phytoprotecteurs phénoliques. Les

lignanes sont transformés par des bactéries présentes dans l'intestin en substances de type hormonal, qui ont une influence sur la prolifération des cellules malignes et sur d'autres facteurs, agissant ainsi comme des agents naturels anticancéreux. Céréales, féculents et légumes secs : Les phyto-estrogènes seraient capables de se comporter comme des modulateurs sélectifs des récepteurs à œstrogènes, donc de bloquer l'effet agoniste des œstrogènes sur les cellules mammaires transformées. Leur mode d'action est comparable aux médicaments anticancéreux (Basdevant *et al.*, 2001).

III.4.1.3. Lait et dérivés

Les produits laitiers (laits, fromages, beurre, yaourt, crème glacée ou brulée contiennent aussi des facteurs de croissance présents dans le lait cru (AFSSA, 2009). D'après l'EPIC, la plus vaste étude européenne de longue durée qui a publié dans l'American Journal of clinical Nutrition que le lait et les produits laitiers ne sont pas un facteur de risque du CS plutôt protecteurs contre ce dernier (Pala *et al.*, 2009). Une étude française, concerne 3 627 femmes suivies pendant 7ans au cours desquels 92 cancers ont été diagnostiqués : elle montre une diminution du risque chez les plus fortes consommatrices de produits laitiers et de calcium, essentiellement chez les femmes avant la ménopause (Kesse *et al.*, 2007). En effet le calcium peut neutraliser les acides biliaires mutagènes qui peuvent passer rapidement de l'intestin au sein (Javitt *et al.*, 1994).

- **Origine des antioxydants dans le lait et ces dérivés**

Les antioxydants présents dans le lait et les produits laitiers proviennent des antioxydants et des polyphénols présents dans les graminées, les fourrages et les grains consommés par les femelles bovines (Benbrook, 2005).

III.4.1.4. Viandes et dérivés, volailles et poissons

Tous les types de Viandes et dérivés, volailles et poissons apportent principalement les protéines animales et les acides aminés essentiels nécessaires à la croissance musculaire, ainsi que le fer indispensable à la synthèse de l'hémoglobine et à l'intégrité du système immunitaire (Basdevant *et al.*, 2001). Concernant la consommation des viandes, une méta-analyse regroupant les résultats de 20 études a conclu à une absence d'association à la maladie (Missmer *et al.*, 2002). En 2007, une étude menée sur la Women's Cohort Study (Taylor, 2007). En Angleterre on a révélé que c'était la viande préparée industriellement qui serait le plus fortement associée au risque de cancer du sein pour les grandes consommatrices comparées aux non-consommatrices. Des chercheurs et l'Université Harvard ont observé que les femmes qui consomment plus d'un repas de viande rouge par jour, présentent 50% plus de risque de développer un cancer du sein, par rapport à celles qui n'en consomment moins de trois fois par semaine (Grundy & Deke, 1990). Aussi une diminution du risque a été observée chez les grandes consommatrices de volailles (Cade, 2010).

III.4.1.5. Café et thé

Plusieurs études épidémiologiques ont ainsi montré une progression retardée du cancer du sein dans la population asiatique consommant régulièrement du thé vert. Les résultats de cette étude suggèrent que Epigallocatechin gallate purifié versus extrait du thé vert inhibe la prolifération et induit l'apoptose des cellules (Thangapazham *et al.*, 2006). De nombreuses

études ont déjà montré les bienfaits du café sur la santé, notamment par la présence de nombreux antioxydants dans sa composition, dont les polyphénols (Crozier *et al.*, 2006). Deux études ont suggéré un sur-risque en-post-ménopause pour des tumeurs ER-/PR- ou de taille supérieur à celles des femmes buvant au moins 4 tasses de café quotidiennement, par rapport aux non consommatrices (World Health Organization & International Diabetes Federation, 2006).

- **Le café décaféiné**

L'appellation Café décaféiné, s'applique aux cafés en grain ou moulus dont la teneur en caféine est de moins de 0,1%; Ou de moins de 0,3% Pour les extraits de café et les cafés solubles. La Caféine extraite est vendue à des fabricants de sodas ou d'autres aliments dans lesquels elle est ajoutée ou encore à des laboratoires pharmaceutiques pour la production de certains médicaments. Il Existe plusieurs méthodes pour décaféinassions, aucune Loi n'oblige les fabricants à mentionner la méthode utilisée sur l'emballage. Malheureusement ! Parmi ces méthodes on trouve celle qui est nuisible à la santé humaine car elle est réalisée avec des solvants organiques qui sont considéré comme des agents toxiques et potentiellement cancérigènes. Parmi les agents les plus utilisés on cite : le benzène, du trichloréthylène, le chlorure de méthylène ou de l'acétate d'éthyle (peu toxique) (Cafeologie , 2012 ; Coffee and Your Health Berkeley, 1992).

III.4.2. Les nutriments

III.4.2.1. Fibres alimentaires

Des études ont mis en évidence une baisse des tumeurs mammaires au cours d'un régime riche en fibres. La baisse d'absorption des œstrogènes suite à l'interruption entéro-hépatique, la diminution de la résistance à l'insuline et la réduction de l'obésité sont les modalités d'action des fibres alimentaires dans la prévention du cancer du sein (Bingham *et al.* 2003). Cette action est couplée avec l'action protectrice de vitamines et minéraux contenus dans les fruits et légumes.

III.4.2.2. Les polyphénols

Les polyphénols peuvent agir en tant qu'antioxydants de différentes façons. Leur capacité de chélation avec les métaux leur permet d'agir sur la génération de radicaux libres catalysée par des ions métalliques. Dans la mesure où il existe déjà des agents chélateurs dans les cellules, ce mode d'action peut être important au niveau du système digestif, avant absorption. En réagissant avec les radicaux libres dans des réactions métaboliques, les polyphénols empêchent ainsi la génération de nouveaux radicaux libres (Colin &Henrion , 2008).

En inhibant les possibilités de dégradations cellulaires et lipidiques générées par les radicaux libres, les polyphénols joueraient un rôle dans la protection contre les maladies dégénératives, certains cancers et les maladies cardiovasculaires (Cao *et al.*,1998; Serafini *et al.*, 1998).

III.4.2.3. Les lipides

La consommation excessive de lipides influence réellement la survenue de ce cancer.De même, la consommation des lipides, notamment en acides gras saturés, augmente probablement le risque du cancer en général (également plus fréquent dans les pays riches

d'Europe et d'Amérique du Nord) mais on connaît mal de quelle façon. A cet égard la recherche s'oriente vers l'étude d'acides gras spécifiques comme les omégas 6 ou les omégas 3. Sachant que ces deux familles sont des composants biologiquement actifs et font partie des différentes catégories de lipides tissulaires et qui sont principalement déterminés par les lipides alimentaires (Jean-Philippe *et al.*, 2007). Les acides oméga-3 (ex. acide eicosapentaénoïque, et oméga-6 (ex. acide arachidonique,) s'antagonisent dans la médiation de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire. Ceci permet le contrôle de ces deux réactions et par conséquent le développement du cancer car l'inflammation est aussi une cause de la production accrue des radicaux libres.

III.4.3. Les Micronutriments

Depuis les années 70, on s'intéresse beaucoup au rôle de certains micronutriments dans les phénomènes de cancer pour leur effet anti-oxydant. Ce sont le sélénium, le fer, la vitamine A, la vitamine E et la vitamine C. Ils jouent un rôle essentiel dans le processus du vieillissement et de la survenue de maladies régénératrices comme le cancer ou les maladies cardiovasculaires. Aussi, plusieurs études tentent de montrer le rôle bénéfique de la vitamine D sur le risque du cancer du sein (Firmin *et al.*, 2002). Des études ont montré une relation entre des apports trop faibles de sélénium et un taux élevé de cancers du sein et du côlon, ainsi qu'entre apports en vitamine A et cancer du poumon. Un bon apport de Vitamine E influence de façon réduite la probabilité d'apparition de certains cancers.

III.5. Facteurs liés au sujet

III.5.1. Prise de poids et obésité

L'obésité augmente environ 50% le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées probablement en raison de l'augmentation des concentrations sériques d'œstradiol libre (Key *et al.*, 2001). Il semblerait que cette obésité n'augmente pas le risque chez les femmes avant la ménopause car elle est la cause de cycle anovulatoire, bien au contraire elle peut même la réduire sauf pour la femme de 18ans ayant un surpoids de 20kg pourrait avoir un risque de cancer du sein multiplié par deux après la ménopause (Wenten *et al.* 2002).

En fait, l'excès du tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production de la production de temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes (Kirschner *et al.*, 1990). Les macronutriments fournissent l'énergie qui participe à l'équilibre énergétique. Un déséquilibre des apports énergétiques est lié au développement du surpoids et l'obésité. Un apport énergétique excédentaire contribue à la prise de poids qui est un facteur de risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (Afssa, 2003). Une augmentation de poids de 5Kg par rapport au poids idéal est associée à un risque accru de cancer du sein après la ménopause suite à l'atrophie des ovaires. L'œstrogène commence à être produit au niveau du tissu adipeux (Blais, 2000). L'obésité abdominale (viscérale) est un syndrome d'insulino-résistance se caractérisant par entre autres une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes entraînant une augmentation d'œstrogènes activant ainsi les hormones sexuelles et l'augmentation de l'IGF considéré comme puissant mitogène capable de bloquer l'apoptose.

III.5.2. Activité physique /sédentarité

La sédentarité est un facteur de risque de maladies chroniques et doit être combattue chez l'enfant. L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins quatre fois par semaine)

diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% surtout chez les femmes ménopausées (WCRF, 1997). En fait, cette activité s'associe à une diminution du risque impliquant la réduction de la production d'œstrogène et le maintien de l'équilibre énergétique (Friedenreich *etal*, 2001). Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles irréguliers, par contre elle diminue le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids particulièrement après la ménopause. Selon une étude publiée en 2006, après une à deux heures d'exercices par semaine, on remarque une baisse de 10% du risque de développer le cancer du sein. Ceci est vrai même pour celles qui sont considérées à risque exerçant ainsi un rôle protecteur en diminuant le taux d'œstrogènes en stimulant l'immunité avec l'augmentation du nombre et/ou de l'activité des macrophages et des lymphocytes (Telama *etal.*, 2005).

III.6. Autre facteurs de risque

- La consommation d'alcool augmentait le risque de cancer du sein, tant chez les femmes en période pré-ménopausique qu'en période post-ménopausique. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (WCRF/AICR, 2007).
- De plus, certains investigateurs ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. (Johnson *et al.*, 2000).
- L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures (Wenten *et al.*, 2002).
- Le stress, est aussi un facteur de risque qui participe au développement du cancer du sein. (Minig, 2009).

IV. Stress oxydatif

L'oxygène est un gaz fondamental à la vie, il est normalement transformé en molécules d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale et impliqué dans la majorité des réactions chimiques de l'organisme. Ce processus mitochondrial n'est toutefois pas parfait car 2 à 5 % de l'oxygène sont transformés en espèces réactives oxygénées (ERO) (Pincemail *et al.*, 2001). Le stress oxydant est le plus en plus reconnu par la société scientifique comme un facteur important intervenant dans la genèse de maladies chroniques et inflammatoires (Young & Woodside, 2001).

IV.1. Définition

Depuis quelques années, le monde des sciences biologique et médicale est envahis par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est à dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence et l'excessive de radicaux oxygénés toxiques, situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaines (Favier, 2003). Le stress oxydatif correspond à une perturbation du statut oxydatif intracellulaire, induite soit par production de radicaux libres, soit par diminution de la capacité de défense antioxydante (Dfaigne & Pincemail, 2008). L'équilibre ou l'homéostasie redox est alors perturbée et les cellules

vulnérables aux attaques radicalaires, avec pour résultats des dommages oxydatif aux composantes cellulaires (Laren, 2007). Le stress oxydant n'est pas une maladie mais un mécanisme physiopathologique. Un excès d'espèces réactives mal maîtrisé favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré (Mercan, 2010). Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence en faibles quantités comme les médiateurs tissulaires ou les résidus des réactions énergétiques ou de défense, et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défenses, d'ailleurs adaptatif par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales on dit que la balance antioxydants / pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas que ce soit par déficit en antioxydant ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant (Favier, 2003).

IV.2. Origine du stress oxydatif

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, tel que la surproduction endogène d'agents pro-oxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale à des facteurs pro-oxydants (tabac, alcool, médicament, rayons ultra-violet, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) (Magder, 2006).

IV.3. Radicaux libres (pro-oxydants)

Le corps produit naturellement des radicaux libres qui sont responsables d'une oxydation irréversible des cellules. Ce sont des composés qui se forment dans l'organisme secondairement à une réduction partielle de l'oxygène (Hauswirth & Gauche, 2006). Un radical libre est une molécule très réactive contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans ces orbitales. Ils retrouvent sa stabilité en participant à des réactions chimiques dans la conséquence et l'oxydation des lipides membranaires, l'oxydation des acides aminés composants les protéines de l'oxydation des glucides composants les acides nucléiques (Tremelle, 2008). De façon générale les radicaux libres contribuent au stress oxydatif par une série de réactions en chaîne, soit par un ou des atomes d'oxygènes qui se nomment réactifs de l'oxygène (ERO). Parmi ces ERO l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) est la forme primaire et est formé par l'addition d'un électron à l'oxygène moléculaire (O_2). L'anion superoxyde peut ensuite être converti en ERO secondaire tel que le radical hydroxyle (OH), le radical peroxy ($ROO\cdot$) ou le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), ce dernier n'étant toutefois pas un radical libre puisqu'il ne contient pas d'électrons non appariés. La formation des radicaux libres peut se faire par un atome d'azote qui se nomme espèce réactive de l'azote. Le monoxyde d'azote (NO) le peroxy-nitrite ($ONOO\cdot$) étant deux espèces bien connues (Tremellen, 2008).

Ces radicaux libres jouent un rôle essentiel dans la physiologie cellulaire dans le sens qu'ils participent au bon fonctionnement de certaines enzymes, favorisent les mécanismes de transduction du signal, aident à la défense immunitaire comme certains agents pathogènes, permettent la vasodilatation, régulent certaines gènes et assurent la destruction des cellules tumorales par apoptose. Ils jouent aussi un rôle essentiel dans certaines fonctions biologiques tel que la phagocytose, la régulation de la croissance cellulaire et des signaux intercellulaires et la synthèse d'importants composés organiques (Curtin *et al.*, 2002). Toutefois en concentration élevée ils deviennent hautement cytotoxiques en engendrant la sérieuse altération

aux cellules pouvant mener à la mort cellulaire et infligé des dommages irréversibles aux macromolécules (Zou *et al.*, 2008).

IV.4. Sources de production des radicaux libres (pro-oxydants)

Les facteurs de l'augmentation de la production de radicaux libres par l'organisme sont appelés facteurs oxydants. Ils se divisent en facteurs endogènes et exogènes. Une des plus grandes sources endogènes de production de radicaux libres (RL) est la mitochondrie, organite utilisant de l'oxygène pour produire de l'ATP. Au cours de la respiration cellulaire, 95 à 99 % de l'oxygène consommé est réduit en eau. Toutefois, 1 à 5% de l'oxygène est transformé en anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) dans les complexes I et III de la chaîne de transport des électrons (Finaud *et al.*, 2006). Ainsi, la production de radicaux libres est proportionnelle à la consommation d'oxygène. De plus, les peroxysomes, les microsomes ainsi que les leucocytes tel les granulocytes (neutrophile et éosinophiles) et les macrophages d'importantes sources de production de radicaux libres (Zou *et al.*, 2008 ; Valko *et al.*, 2006). Les granulocytes et les macrophages, grandement impliqués dans le système immunitaire de par leur rôle à éliminer certains antigènes sont munis d'un système NADPH-oxydase capable de produire des anions superoxydes ($O_2^{\cdot-}$) (Finaud *et al.*, 2006). Parmi les facteurs endogènes en retrouve également le stress psychologique. L'inflammation (infection, maladie chroniques). Le cancer l'ischémie-répercussion et la mort cellulaire (Moller *et al.*, 1996). Les facteurs exogènes associés à une production accrue et/ou à une diminution de l'élimination de radicaux libres sont également très variés. Parmi ces facteurs, on retrouve : (**voir figure 11**).

L'alimentation (antibiotiques, alcool, café, aliments riches en protéines et/ou en lipides et /ou à indice glycémique élevé, faible consommation d'antioxydants) (Hu *et al.*, 2006 ; Mollet *et al.*, 1996). Le CO_2 atmosphérique (Benetes de Souza *et al.*, 2004). Les polluants (fumée de cigarette, pollution atmosphérique (SO_2 , NO_2 , O_3 , hydrocarbures), métaux occupationnels (métaux de transition tels le mercure, le fer, le cadmium et nickel, arsenic, amiante) (Valko *et al.*, 2006 ; Valko *et al.*, 2005 ; Moller *et al.*, 1996). Les métaux lourds ayant une grande affinité avec les groupements sulfhydryles (-SH), ils inactivent facilement les antioxydants contenant du soufre (Houston, 2007). les médicaments (traitement contre le cancer psoralène) peuvent induire un stress oxydatif (Moller *et al.*, 1996). Les métaux toxiques comme le chrome, le vanadium et le cuivre peuvent induire la formation des RL. Le fer libre (surcharge localisé ou généralisé) et le H_2O_2 très réactif fabrique des radicaux hydroxyles eux même très réactifs (réaction de Fenton) (Beaudeau et Vasson, 2005). Les radiations (ionisantes, ultraviolets, micro-ondes) peuvent participer à la formation des RL (Molleretal., 1996). Plusieurs autres systèmes enzymatiques produisent des radicaux libres au cours des réactions biochimiques (xanthine oxydase, hème oxygénase, cytochrome *P450*...).

IV.5. Les marqueurs du stress oxydatif

La production excessive des radicaux libres provoque des lésions directes molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides et des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues aux caractères cytotoxiques et mutagènes des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2003).

IV.5.1. Peroxydation des lipides

L'oxydation des lipides ou peroxydation lipidique, correspond à la détérioration oxydative de double liaisons d'acides gras insaturés (AGI), qu'ils soit libres ou estérifié dans des esters de glycérol (tissu adipeux), de phospholipides (membranes), ou de cholestérol (Velasco *et al.*, 2004). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) des membranes sont particulièrement vulnérables du fait de leur multiples doubles liaisons (Spiteller, 2006). Ils peuvent être peroxydés de forme enzymatique ou non enzymatique (autoxydation par RL ou métaux bivalents, photooxydation par l' O_2°), et générer des produits primaires de la peroxydation lipidique sous la forme de diènes conjugués (DC) et d'hydroperoxydes lipidiques (R-OOH ou LOOH). Par clivage, ils pourront être convertis en produits secondaires de la peroxydation lipidique comme des aldéhydes, des hydrocarbures volatiles (Velasco *et al.*, 2004). Les étapes initiales de la peroxydation lipidiques sont étudiées par l'analyse des DC et des LOOH (Bloomer & Goldfarb, 2004). L'évaluation des produits finaux de la peroxydation lipidique ne se fait par l'analyse des produits secondaires des malondialdéhyde (MDA) qui est communément mesuré grâce à sa réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour produire des substances réactives à l'acide thiobarbiturique (TBARS) qui sont également utilisés comme marqueurs de la peroxydation lipidique (Lamprecht *et al.*, 2009).

Le MDA est sans doute le plus connu et celui qui a été le plus utilisé il résulte de la dégradation des hydroperoxydes formés au cours de la peroxydation des AGPI, ce pendant il peut aussi être formé lors de l'activation de la voie de la cyclo-oxygénase. De plus, sa formation n'est pas spécifique des lipides. Il peut aussi apparaître lors de l'interaction de radical hydroxyle avec la vitamine C ou avec la désoxyglucose. Il peut être mesuré directement par GC-MS (Gas chromatography-mass spectrometry) mais plus généralement détecté après sa dérivation sous la forme d'un complexe par TBA ou avec l'acide diéthylthiobarbiturique. Ce complexe est séparé par HPLC et détecté par en UV (ultra-violet) ou par fluorimétrie. On peut le mesurer aussi bien dans les fluides (urine, sérum) que dans les cellules ou les tissus. La mesure des complexes MDA-TBA est facile à mettre en œuvre. Elle est relativement sensible, notamment si on utilise la détection fluorimétrique. Elle prend en compte la peroxydation des AGPI n-3 et n-6 possédant plus de doubles liaisons mais elle manque de spécificité à cause des multiples sources de MDA (Guichardant *et al.*, 2006).

IV.5.2. Oxydation des protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent une fonction thiol (Favier, 2003). Comme les protéines de transport qui deviennent inactivées suite à leur oxydation (Avisar *et al.*, 1989). Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent une fonction thiol (Favier, 2003). Comme les protéines de transport qui deviennent inactivées suite à leur oxydation (Avisar *et al.*, 1989). Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées (Halliwell & Gutteridge, 2007). Les conséquences biologiques du SO seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que des stress importants provoquent une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane

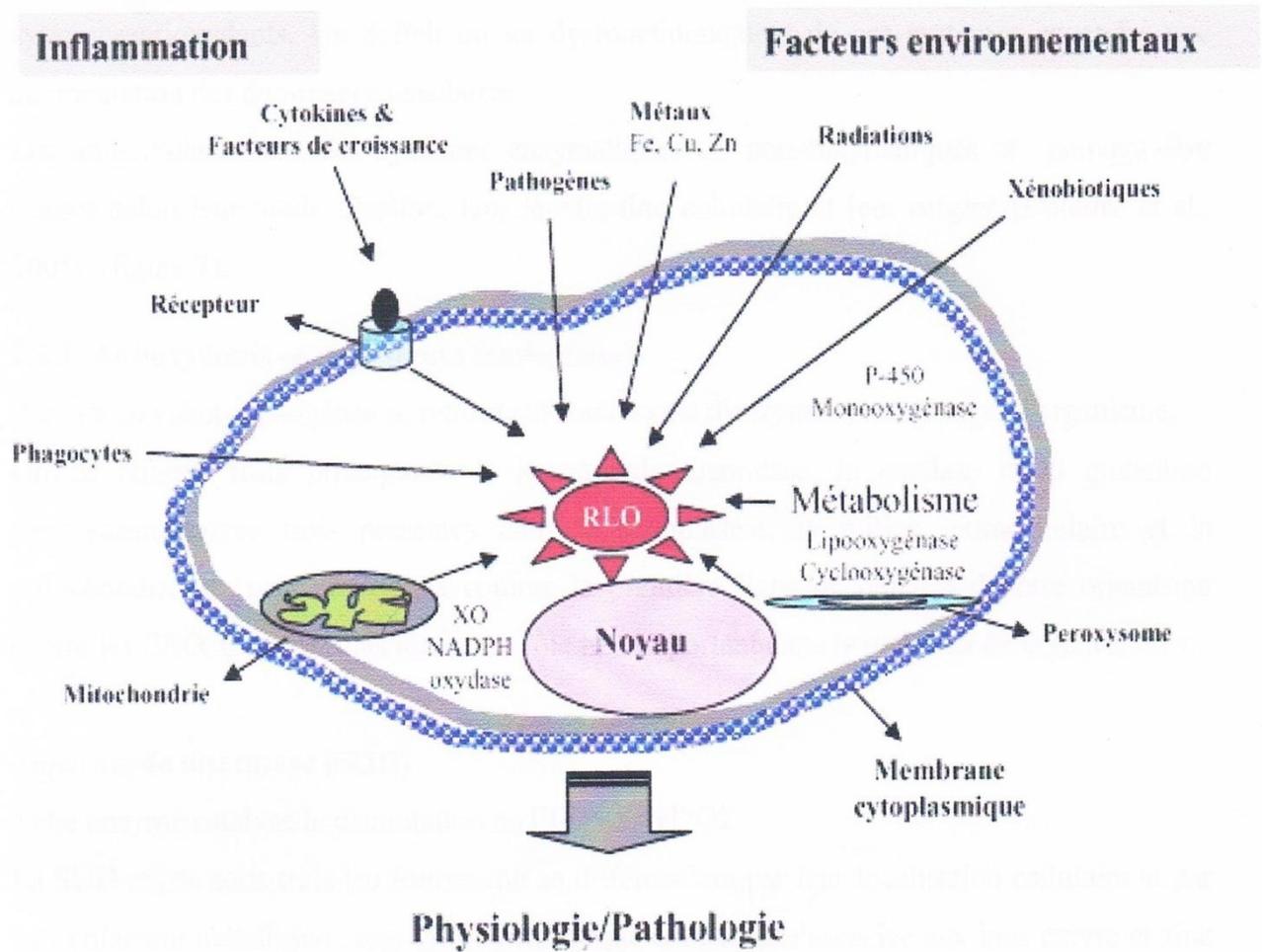


Figure 11 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène (Afonso *et al.*, 2007).

XO : xanthine oxydase ; P-450 : cytochrome P-450.

cellulaire, entraînant des lyses immédiates (Duvall & Wyllie, 1986), (Figure 12). En présence de dinitrophénylhydrazone (DNPH), ces dérivés carbonyles peuvent être mis en évidence dans des échantillons biologiques par spectrophotométrie, par technique HPLC ou via des anticorps mono- et polyclonaux (Quinlain *et al.*, 1994).

IV.6. Les aliments pro-oxydants

Une alimentation saine contribue à maintenir l'équilibre entre les antioxydants et les pro-oxydants. Certains aliments, ou certaines façons de s'alimenter, peuvent être pro-oxydants. Il est classique de recommander d'éviter de consommer des produits trop grillés, en particulier les grillades des barbecues. En dehors du risque de faire apparaître des dérivés cancérigènes, les grillades libèrent des composés oxydants qui naissent d'une réaction chimique intitulée « brunissement non enzymatique ». Celle-ci existe dans l'organisme, lorsqu'un sucre rencontre une protéine. Elle initie alors une cascade d'événements qui aboutissent à un stress oxydatif (Davide, 2014). La mesure la plus simple et la plus efficace consiste à éviter les aliments à index glycémique élevé qui déclenchent, dès leur absorption, une hyperglycémie importante et durable. Le repas antioxydant idéal doit associer des apports suffisants en antioxydants et en aliments à index glycémique bas (Davide, 2014). L'index glycémique d'un aliment se définit comme le pouvoir hyperglycémiant de cet aliment par rapport à un aliment de référence (ici, le glucose). Exprimé en pourcentage, il reflète la rapidité d'absorption du sucre de l'aliment. Ces résultats peuvent varier d'un sujet et/ou d'un repas à l'autre (Davide, 2014).

IV.7. L'implication du stress oxydatif dans le cancer du sein

Plusieurs travaux ont démontré qu'une production accrue des ERO et une diminution des capacités antioxydantes cellulaires est impliquée dans la cancérogenèse (Tas *et al.*, 2005 ; Yeh *et al.*, 2005). La nature instable des ERO les rend très réactives vis-à-vis des substrats biologiques tels que les protéines, l'ADN et les acides gras essentiellement polyinsaturés. En effet, l'attaque des protéines par les ERO peut modifier leurs fonctions catalytiques, comme c'est le cas de l'activation du « Nuclear Factor-kappa B » (NFκB) et « Activator-protein-1 » (AP-1) qui sont impliqués dans la prolifération et la survie cellulaire et l'inactivation des phosphatases qui régulent négativement ces deux processus. L'oxydation de l'ADN peut donner naissance à des mutations ponctuelles dans les gènes suppresseurs de tumeurs ou dans les proto-oncogènes.

Dans le cas du cancer du sein les cellules cancéreuses présentent un taux élevé de mutations dans l'ADN mitochondriale et une instabilité génétique des enzymes antioxydantes induisant une augmentation du pouvoir invasif de ces cellules. L'accumulation de ces mutations est associée essentiellement à une déficience de certaines protéines de réparations de l'ADN, dont la *p53* et *BRCA1* ou *2* (Karihtala *et al.*, 2006).

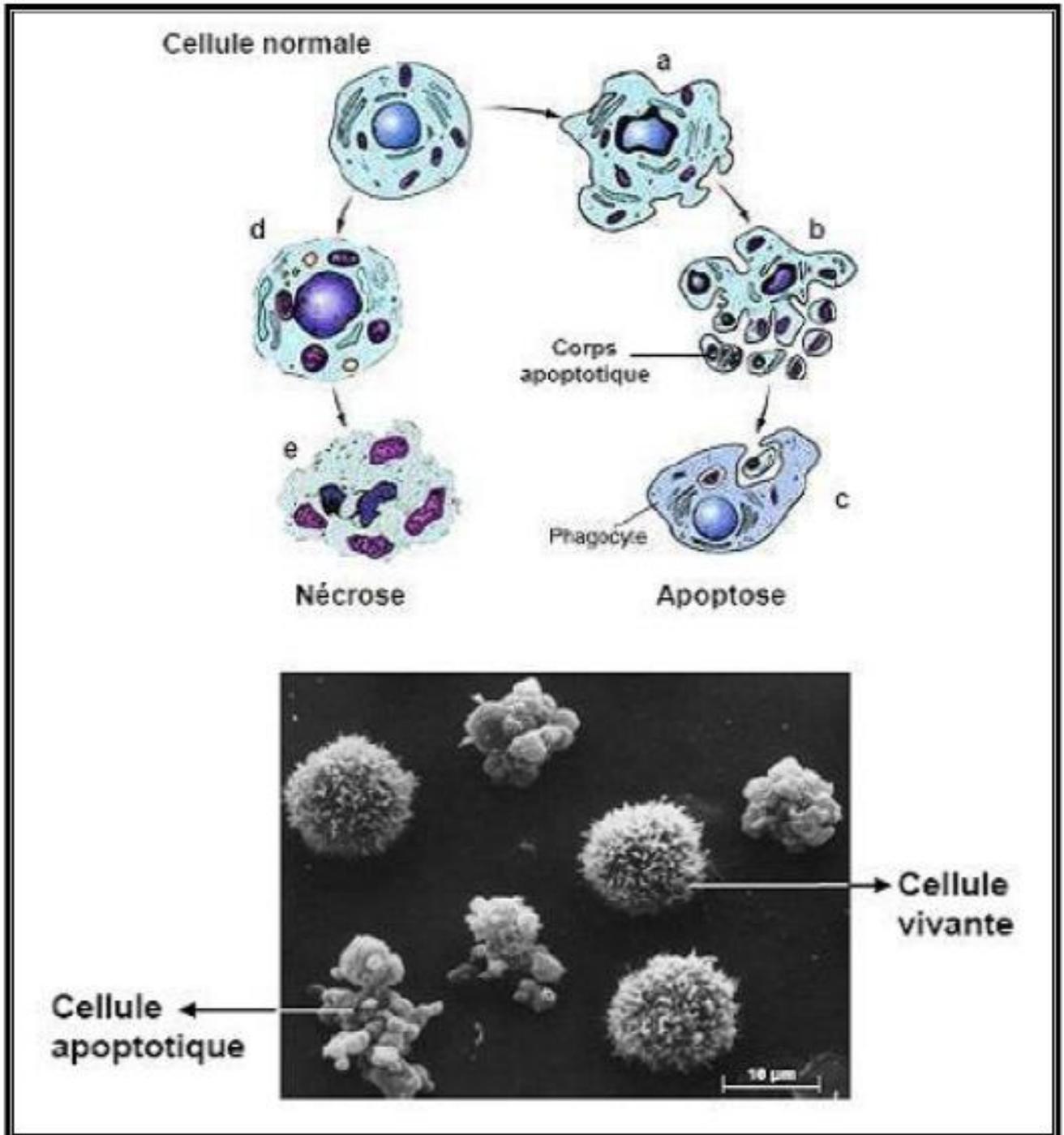


Figure 12 : Caractéristiques morphologiques de l'apoptose
(Duvall & Wyllie, 1986).

1. Population étudiée

Il s'agit d'une étude descriptive réalisée au sein de l'établissement hospitalier spécialisé mère-enfant du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen (EHS-Tlemcen).

Notre étude porte sur une population de 33 femmes atteintes de cancer du sein, dont 20 femmes recrutées pour les prélèvements sanguins destinés aux dosages des paramètres pro-oxydants, toutes résidentes dans la wilaya de Tlemcen, et qui étaient toutes hospitalisées au service de maternité du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen, et de 20 femmes témoins âgées entre 29 et 65 ans résidant dans la région de Tlemcen. Le recrutement des cas de cancer du sein a été confirmé par un diagnostic de mammographie, d'une biopsie et/ou par une chirurgie effectuée par des médecins spécialistes au niveau du service en question.

Deux populations sont incluses dans ce travail :

- Une première population composée de femmes témoins qui doivent :
 - Etre en bonne santé et n'ont aucun autre type de cancer.
 - Ne souffrent d'aucune autre pathologie métabolique.
 - Résidant dans la même région et à des âges différents.
- Une deuxième population composée de femmes atteintes du cancer du sein.
 - Interrogées sur leur alimentation et doivent être de la même région. Que celle des témoins.
 - N'ont pas subi de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou autre traitement hormonal.

2. Les données Alimentaires

Un questionnaire de base ou questionnaire Alimentaire à été administré de manière standard aux femmes atteintes de cancer du sein ainsi qu'aux femmes témoins (voir annexe). Le questionnaire alimentaire se présentait en « un rappel des 24 heures ». Ce dernier consiste à demander aux sujets de se rappeler et de rapporter tous les aliments et les boissons consommés pendant 24 heures qui ont précédés l'entretien (Jacotot & Campillo, 2003), ceci en précisant les quantités. Ces dernières sont estimées en unités ménagères (bol, cuillère,...), ensuite par pesée.

Les données ont été analysées en utilisant un logiciel intégrant la proportion des aliments consommés « REGL PLUS » (Feinberg, 2000). Il permet d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments, comme est indiqué sur le tableau A1.

3. Détermination des paramètres pro-oxydants

3.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins sont réalisés au niveau du pli du coude par ponction veineuse. Le sang prélevé est recueilli sur des tubes EDTA et des tubes secs puis centrifugés à 3000tr/min pendant 15 minutes.

Le sérum obtenu à partir des tubes secs et le plasma obtenus à partir des tubes EDTA sont conservés dans des tubes ependorfs pour les différents dosages des paramètres pro-oxydants. Le culot des tubes EDTA est récupéré, lysé avec deux volumes d'eau distillée glacée puis incubée pendant 15min au réfrigérateur (4°C). Celui-ci est ensuite centrifugé à 4000tr/min pendant 10minutes afin d'éliminer les débris cellulaires. Le surnageant récupéré constitue le lysat érythrocytaire qui servira pour le dosage des marqueurs érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

3.2. Description des méthodes utilisées

3.3.1. Dosage du Malondialdéhyde (Nourooz-Zadeh et al., 1996)

Le malondialdéhyde (MDA) érythrocytaire représente le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage. Après traitement par l'acide à chaud, les aldéhydes réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour former un produit de condensation chromogénique consistant en 2molécules de TBA et une molécule de MDA. L'absorption intense de ce chromogène se fait à une longueur d'onde de 535 nm.

La concentration du MDA est calculée en utilisant le coefficient d'extinction du complexe MDA-TBA ($\epsilon = 1.56 \times 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 532 nm).

3.3.2. Dosage des protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine *et al.* (1990). 50 µl de plasma sont incubés 1h à température ambiante avec 1 ml de dinitrophénylhydrazine (DNPH) à 2 g/l dans 2 mol/l de HCL et avec seulement 1 ml de HCL à 2 mol/l pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec 200 µl d'acide trichloroacétique à 500 g/l (TCA) et levées 3 fois par l'éthanol : éthylacétate avec 1 :1 (v/v) et 3 fois par le TCA à 100g/l. Le culot est solubilisé dans 6 mol/l de guanidine.

Les lectures se font à 350, 360 et 375nm. La concentration des groupement carbonylés est calculée selon un coefficient d'extinction de 21,5 (mmol/l).cm⁻¹.

4. Analyse statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes ± écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre femmes cancéreuses et femmes témoins est réalisée par le test « t » de student par les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à *P<0,05, très significatives à **P<0,01 et hautement significatif à *** P<0.001.

La saisie et l'analyse des données ont été faites sur les logiciels REGAL PLUS et STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA, OK).

5. Considération éthiques

L'anonymat et la confidentialité des données recueillies à la suite d'examen cliniques et complémentaires, ont été observés.

Les patientes n'étaient incluses qu'après leur consentement éclairé.

Tableau n°2 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Nutriments	Femmes témoins	Femmes cancéreuse
Apport énergétique total (Kcal/J)	2090,62 ± 252,34	1985,28 ± 223,35*
Protéines totales (g/J)	75,52 ± 19,27	70 ± 23,49
Glucides totaux (g/J)	287,16 ± 48,39	253,92 ± 28,67
Lipides Totaux (g/J)	70,65 ± 6,59	49,86 ± 5,22**
Acides gras saturés (g/J)	25 ± 7,46	24,96 ± 4,16
Acides gras monoinsaturés (g/J)	23,23 ± 8,91	17,99 ± 6,61*
Acides polyinsaturés (g/J)	9,48 ± 3,83	9,86 ± 3,72
Cholestérol (mg/J)	150,62 ± 57,64	159,00 ± 51,82
Fibres (g/J)	31,26 ± 6,77	27,15 ± 16,15*
Vitamine A (µg/J)	1250,72 ± 68,73	911,15 ± 78,27**
Vitamine D	1,45 ± 1,3	1,17 ± 0,59*
Vitamine E (mg/J)	7,38 ± 1,94	6,62 ± 1,74
Vitamine C (mg/J)	120,65 ± 9,70	94,02 ± 11,93*
Fer (mg)	15,72 ± 4,84	17,77 ± 8,37

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, la différence est significative à *P<0,05, très significatifs à **P<0,01 et hautement significatif à *** P<0.001.

Tableau n°3 : Caractéristiques de la population étudiée.

Paramètres	Questionnaires de base et rappels des 24H		Prélèvements sanguins	
	Femmes témoins	Femmes malades	Femmes témoins	Femmes malades
Effectif	N= 20	N= 33	N= 20	N= 20
Age (ans)	41,18 ± 7,3	51,42 ± 13,11	41,18 ± 7,3	51,70±13,9 **
Poids(Kg)	66,18 ± 8,49	64,72 ± 8,96	66,18 ± 8,49	62,05±0,12
Tailles (m)	1,62 ±0,04	1,61 ± 0,04	1,62 ±0,04	1,60±, 0,03
IMC (Kg/m ²)	22,96±8,5	24,89±3,8	22,96±8,5	23,6±3,8
Contraception	10	25	10	18
Allaitement	18	13	18	8
Antécédents familiaux (%)				
✓ Cancer du sein	1	15*	1	10*
✓ Autre type de cancer	0	5	0	2
Activité physique (%)	75	25*	75	15

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, la différence est significatif à *P<0,05, très significatifs à **P<0,01.

Tableau n°4 : condition socioéconomique de la population étudiée

Paramètres	Femmes Témoins	Femmes atteintes
Origine		
Tlemcen	100%	90%
Hors Tlemcen	0%	10%
Niveau d'instruction		
Faible	0%	65%
Moyen	0%	25%
élevé	100%	10%
Profession		
Cadre	80%	2%
Liberal	10%	5%%
sans	10%	97%
Revenu mensuel		80%
Faible	0%	15%
Moyen	50%	5%
Elevé	50%	

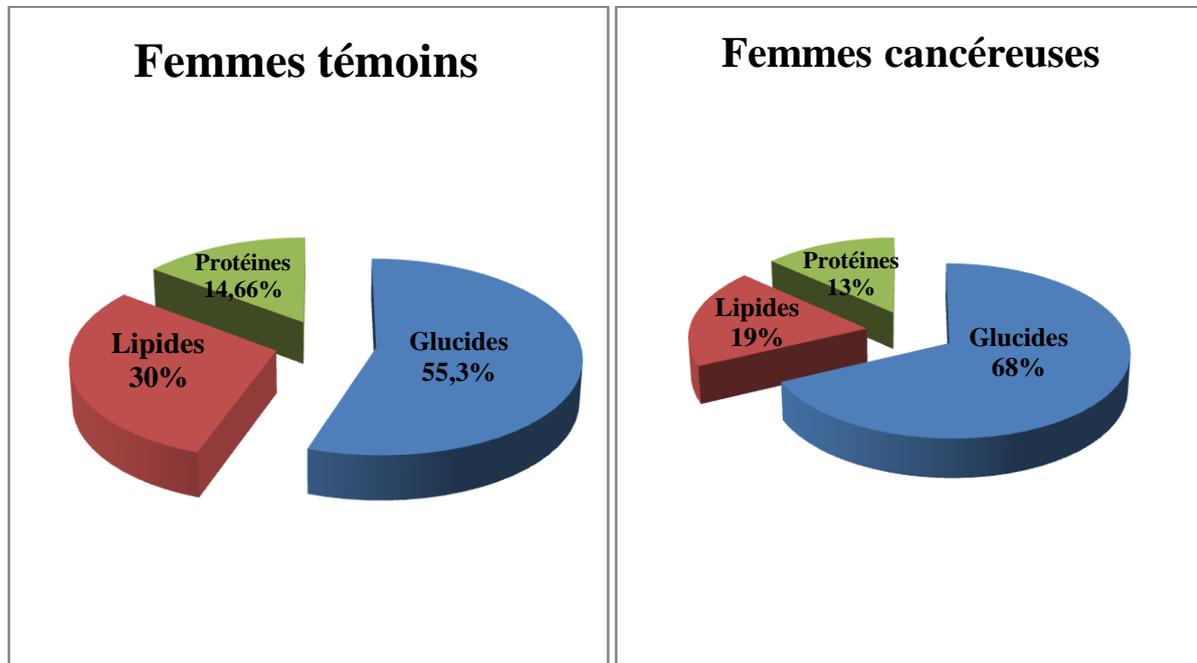


Figure13 : Proportion des macronutriments consommés (%) chez les femmes témoins et chez les femmes cancéreuses.

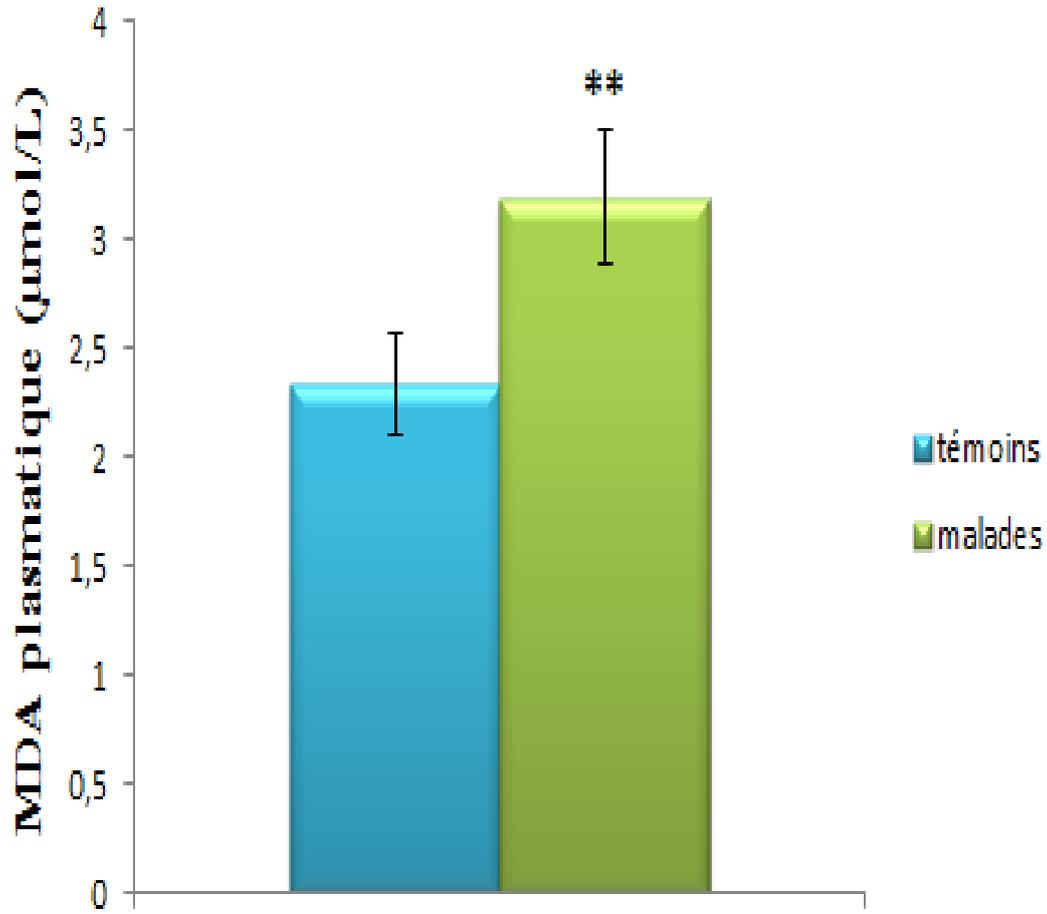


Figure n°15 : concentration du MDA plasmatique chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance :

Femmes atteintes d'un cancer du sein comparées aux femmes témoins : ** $p < 0,01$ très significative.

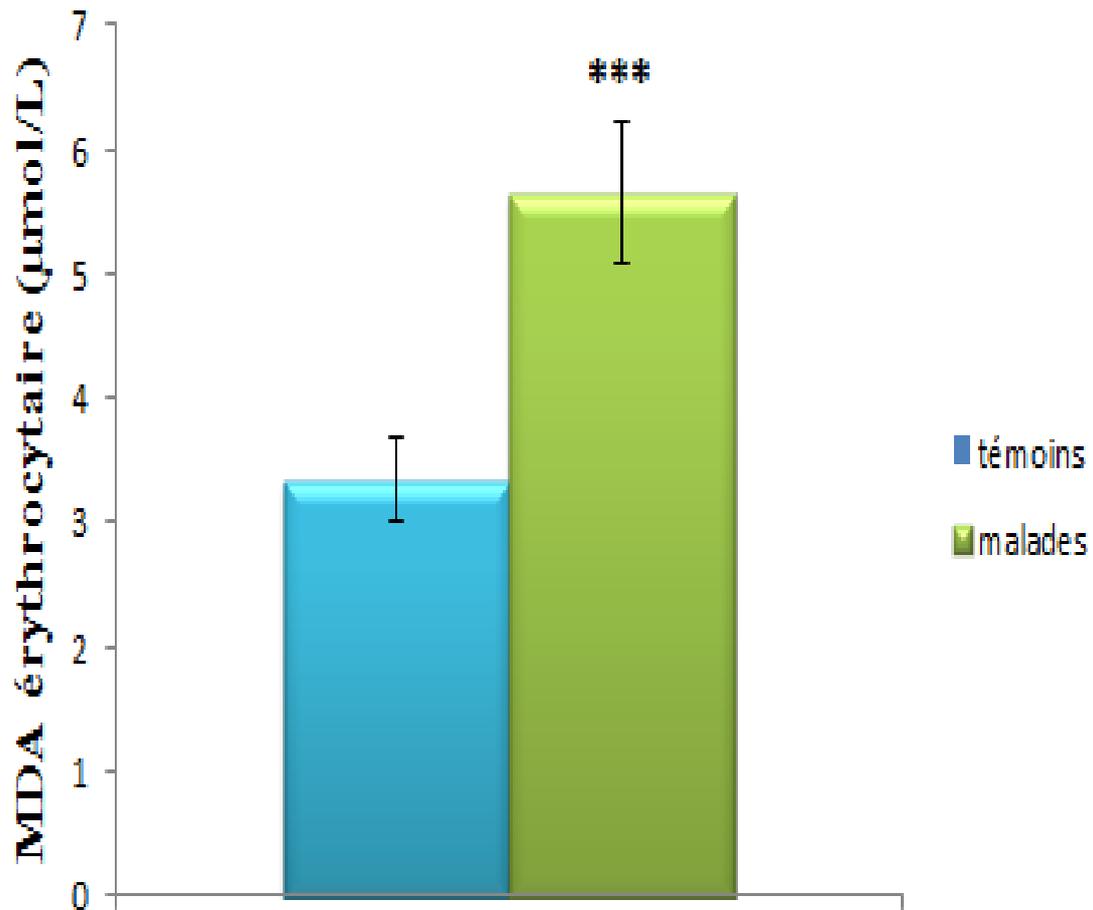


Figure n°16 : concentration du MDA érythrocytaire chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance :

Femmes atteintes d'un cancer du sein comparées aux femmes témoins : *** $p < 0,01$ hautement significative.

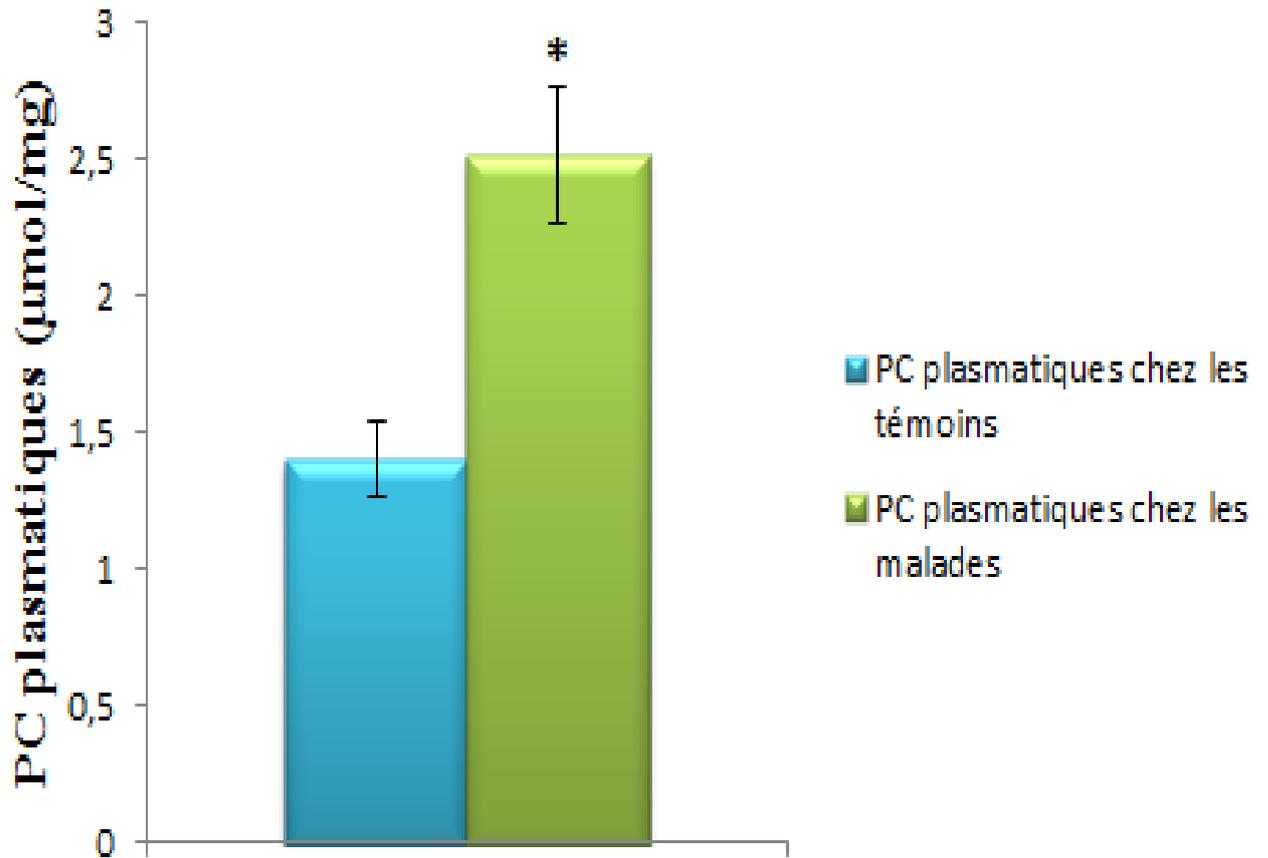


Figure n°17 : Teneurs en protéines carbonylées plasmatiques chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance :

Femmes atteintes d'un cancer du sein comparées aux femmes témoins : * $p < 0,01$ significative.

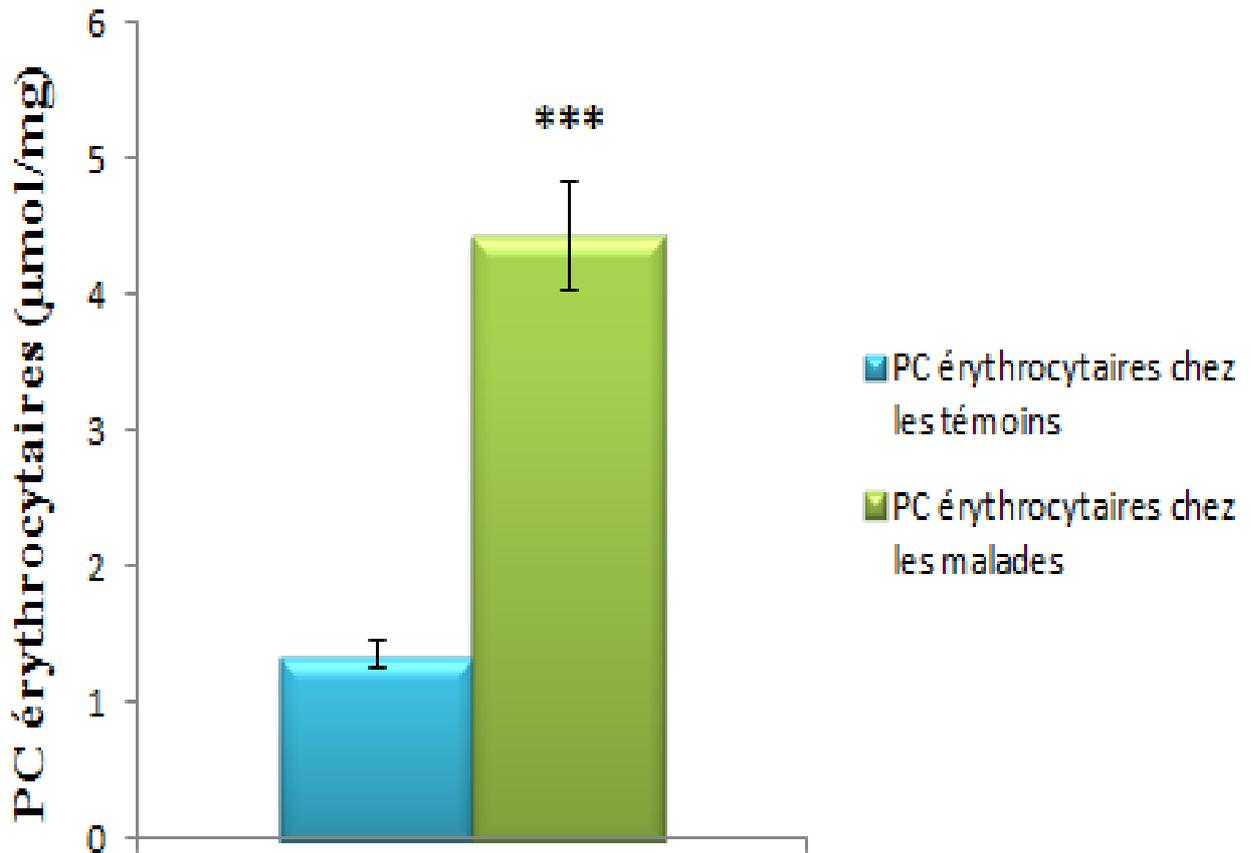


Figure n°18 : Teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins

Chaque valeur représente la moyenne \pm écart-type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance :

Femmes atteintes d'un cancer du sein comparées aux femmes témoins : *** $p < 0,01$ hautement significative.

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle qui nécessite des recherches approfondies sur son étiologie.

Notre travail vise à mettre en évidence les variations métaboliques et nutritionnelles chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes qui ne présentent aucune pathologie, considérées comme témoins.

Dans notre étude, nous avons évalué la consommation alimentaire grâce à l'enquête nutritionnelle qui nous a orientés vers une estimation des facteurs de risque à partir des données tirées des cas-témoins.

L'âge est parmi les facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du cancer du sein. La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge. Cette maladie va de 19 à 97ans, mais les plus touchées sont celles de 40 à 49ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2007). Les résultats de notre travail, montrent que l'âge moyen des femmes cancéreuses était de 51ans.

De plus l'obésité et la prise de poids sont toujours été considéré comme des facteurs de risque chez les femmes ménopausées (Rose, 1986), selon les résultats de notre étude les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 29 ne représentent que (20%) de la population étudiée.

Le cancer du sein est une pathologie cliniquement hétérogène et complexe (Einbeigiet *al.*, 2001 ; Vibetet *al.*, 2008). L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque de cancer du sein, (75%) de la population étudiée des femmes cancéreuses ont des antécédents familiaux.

L'interaction entre l'allaitement et le cancer du sein illustre un effet protecteur contre le cancer du sein. L'effet de l'allaitement sur le risque du cancer du sein est controversé (BCB 2002). Dans notre étude les femmes témoins étaient pratiquement toutes des femmes allaitantes avec (90%) par rapport aux femmes cancéreuses qui ne représentent que (40%). De plus allaiter permet d'éliminer du sein des cellules endommagées susceptibles de se transformer en cancer. Ainsi, plus la durée d'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand (World Cancer RescherchFund, 2007).

La prise de contraceptifs oraux chez les femmes cancéreuses, était bien importante par rapport aux femmes témoins. Selon (Collaborative group on hormonal factor in breast cancer (1997)), le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment des contraceptifs oraux.

Dans notre étude les femmes témoins sont plus actives par rapport aux femmes cancéreuses, et de nombreuses études étiologiques ont observé que l'activité physique diminue le risque du cancer du sein.

Les antioxydants d'origine alimentaire participent soit directement, soit comme constituants ou précurseurs de défenses endogènes au contrôle du stress oxydatif. D'après le fonds mondial de recherche contre les cancers, un simple changement d'habitudes alimentaires

permettrait de prévenir 30 à 40% des cas de cancer dans le monde (Gardner *et al.*, 2000). L'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques / hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence du cancer dans le monde (Rieck&Fiander, 2006 ; Gerber, 2009 ; Ross *et al.*, 2009 ; Villela *et al.*, 2009).

Plusieurs études ont confirmé une association entre le stress oxydatif et le cancer du sein. Il est clairement établi qu'une production excessive des espèces réactives de l'oxygène induit des dommages oxydatifs qui participent à l'initiation et à la promotion tumorale. Le stress oxydatif représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces réactives de l'oxygène, en raison de l'existence d'un déséquilibre entre la production de ces substances et la capacité de défense des antioxydants (Koechlin&Ramonatxo, 2006).

Le stress oxydatif se caractérise par un déséquilibre entre les pro-oxydants (radicaux libres, peroxydes) et les antioxydants (superoxydesdismutases, catalase, glutathion peroxydase, vitamines antioxydantes) (Haleng *et al.*, 2007 ; Bonnefont *et al.*, 2000). Les cibles privilégiées des radicaux libres sont l'ADN, les lipides membranaires et les protéines. De ce fait, le stress oxydatif touche l'ensemble des tissus et des métabolismes (Pincemail, 2004).

Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par un stress oxydant ont été impliquées dans le développement de différentes pathologies (Koechlin&Ramonatxo, 2006). Donc la détermination du statut oxydatif d'un individu est devenue un sujet de priorité en terme de prévention de maladies. La détermination du statut oxydant / antioxydant dans le cadre de notre étude comprend la mesure des taux de la peroxydation des lipides plasmatique et érythrocytaire et l'oxydation protéiques plasmatique et érythrocytaire, chez la population des femmes cancéreuses comparés aux témoins.

Les résultats de notre étude montrent que les concentrations en MDA plasmatiques et érythrocytaires sont significativement très élevées chez les femmes cancéreuses par rapport à celles observées chez les témoins.

Les résultats indiquent aussi que le taux du MDA érythrocytaire est plus augmenté que celui du plasma, cela révèle l'existence d'un stress oxydatif intracellulaire élevé chez les femmes atteintes d'un cancer du sein.

Les marqueurs les plus utilisés pour évaluer le statut oxydatif sont celles de la peroxydation lipidique. Un des meilleurs marqueurs de cette réaction est le malondialdéhyde (MDA). Les taux élevés de MDA signent donc un stress oxydatif portant notamment sur l'oxydation des lipides (Delattre *et al.*, 2005). L'augmentation du stress oxydatif et la peroxydation des lipides sont impliqués dans les processus cancérogènes (Halliwell&Gutteridge, 1999 ; Huang *et al.*, 1999 ; Khanzode *et al.*, 2004 ; Gönenç *et al.*, 2001).

Le MDA n'est pas l'aldéhyde le plus toxique produit par la peroxydation des lipides, mais il peut servir d'index facilement mesuré par la vitesse de production d'autres composés plus toxiques (Boyd&guire, 1991). Le MDA est présent dans le sérum humain, et possède des propriétés biologiques qui peuvent être pertinents pour la cancérogenèse (IARC, 1985).

Nos résultats montrent que les teneurs en protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires sont significativement plus élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

Aussi, les résultats indiquent que les protéines carbonylées érythrocytaires sont plus élevées que les protéines carbonylées plasmatiques, ceci montre qu'il y a un stress oxydatif intracellulaire élevé chez les femmes cancéreuses.

Les protéines peuvent subir une oxydation de leurs acides aminés les plus sensibles C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport, qui après oxydation, deviennent inactives et beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Favier, 2003).

En pratique le dosage des aldéhydes formés sur les protéines (protéines carbonylées) est le meilleur marqueur de l'oxydation protéique (Guichardant *et al.*, 2006).

Les protéines carbonylées est un type d'oxydation des protéines qui peuvent être favorisée par les espèces réactives de l'oxygène. Le DNP est un dérivé des produits protéiques qui peut également être formé dans la réaction "de carbonylation des protéines secondaire" par l'addition d'aldéhydes tels que ceux générés par des procédés de peroxydation des lipides (Grisard *et al.*, 2008 ; Sayre *et al.*, 2006).

Ces résultats sont en faveur de la présence d'un stress oxydatif évident chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. Nous avons donc noté une altération significative de la balance oxydant/antioxydant chez les femmes cancéreuses par rapport aux témoins.

Les protéines carbonylées et la peroxydation lipidique sont associées au cancer du sein et les pro-oxydants plasmatiques et érythrocytaires peuvent être à l'origine de l'altération de cette balance.

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans le monde, qui entraîne des altérations métaboliques, considéré ainsi comme une maladie multifactorielle.

En accord avec la littérature, nos résultats montrent des perturbations du métabolisme lipidique et du métabolisme protéique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein comparé aux femmes témoins. Ces anomalies sont liées à l'association trouvée entre les contraceptifs oraux, les antécédents familiaux, le surpoids, les apports alimentaires et le cancer du sein, contrairement à l'activité physique qui minimisent le risque d'affronter cette pathologie.

En deuxième lieu, nous avons trouvé une altération de la balance oxydante/antioxydante chez les femmes cancéreuses. En effet notre étude rapporte que la peroxydation lipidique et le taux de protéines carbonylées sont très élevés chez les femmes atteintes d'un cancer du sein comparés aux femmes saines. Ce qui explique une augmentation de la production radicalaire et la diminution de la défense antioxydante.

En plus, dans nos résultats, l'élévation du MDA et du taux des protéines carbonylées chez les femmes qui ont le cancer du sein s'avèrent dangereux et peuvent accélérer le processus cancéreux.

Nous concluons notre travail par quelques recommandations

- Encourager les mamans à allaiter leurs nourrissons, et pratiquer une activité physique régulière.
- Préserver une hygiène de vie saine et une alimentation équilibrée (diminuer la ration lipidique et consommer au moins cinq portions de légumes et de fruits diversifiés par jour).
- Eviter les traitements hormonaux non justifiés et les irradiations thoraciques inutiles ou dans les conditions non sécurisées.

Afin de compléter notre étude, d'autres travaux sont nécessaires, et nous proposons de :

- Augmenter le nombre d'échantillon afin d'avoir des résultats représentatifs de la population algérienne.
- Augmenter le nombre des paramètres du stress oxydatif afin de déterminer ses mécanismes impliqués.

1. Achille Bernard Biwolé, Nils Bourland, KassoDainou , Jean-Louis Doucet (2007) .Biotechnol. Agron. Soc. Environ. 2012 **16**(2), 217-228.
2. Afonso V, Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A (2007). Revue du Rhumatisme. Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydesdismuatses. Role dans les maladies rhumatismales. Ruvue médicale. 74 :636-643.
3. AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments. (2007). INCA2, Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des français. Afssa, Maison-Alfort.
4. AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé Juillet 2004.
5. AFSSAPS : Agence Française de SécuritéSanitaire des Produits de SantéJuillet 2004.
6. Aggarwal B., Shishodia S., (2006). Molecular targets of dietary agents of dietary agents for prevention and therapy of cancer. BiochemPharmacol., 71(10) : 1397-421.
7. Asselah 2007 www.hal.inserm.fr/docs/00/39/23/86/DOC/BulletinK_art.doc.
8. Avissar N., Whitin J.C &Allen P.Z. (1989), Plasma selenium-dependent glutathioneperoxidase. J.Biol. Chem. 2: 15850-15855.
9. B.C.B. :Breast Cancer and Breast feeding (2002). Collaborativeréanalysis of individual data 47 epidemiological studies in 30countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease.Lnacet.360 : 187-195.
10. Basdevant A., Laville M., Lerebours E., (2001) : Traite de nutrition clinique de l'adulte. Flammarion Medecine-Sciences, Paris.
11. Beaubeux JL, Vasson MP (2005). Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. Editions Lavoisier. Paris. 45-86.
12. Benalia S.2012.Maladie enregistre une forte prévalence,2012.
13. Bentes de souza AM, Wang CC, Chu CY, Briton-jones CM, Haines CJ, Rogers MS (2004). In vitro exposure to carbon dioxide induces oxidative stress in human peritoneal mesothelial cells. Hum reprod. 1281-1286.
14. Benzaoucha, (2006) Benzaoucha, cahier de santé cancer en constant progression, 2006.
15. Benzaoucha, 2006Benzaoucha,cahier de santé cancer en constant progression ,2006.
16. Blait J. La prevention du cancer du sein c'est important. Vivre en santé, aout 2000,24-31.
17. Bonnefont-Rousselot D, Bastard JP, Jaudon MC, Delattre J (2000b). Consequences of the diabetic status on the oxidant/antioxidant balance. Diabetes Metab, 26:163-176.
18. Boules N.Oncogénèse –Cancérogénèse.2012.
19. C.G.H.F.B.C. : Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. (2002). Breast cancer and breasfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, incuding 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. Lencet. 360: 187-195.
20. CAH., (2001). Nutrition Diététique 36, hors série 1.
21. Catherine Cerisey : Historique des traitements du cancer par JP Lafrane-service de chirurgie gynécologique de la salpêtrière-2011.

22. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy : collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. 350:1047-59. Lancet 1997.
23. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. *Lancet* (1996) édition 2007 page:11.
24. Crozier A, Clifford MN, Ashihara H. (2006) Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. Blackwell publishing.
25. Curtin F, Donovan M, Cotter T (2002). Regulation and measurement of oxidative stress in apoptosis. *J Immunol methods*. 265:49-72.
26. David Hervy (2014), Theme: Prooxydant.com. Cerin : www.cerin.org ; www.cisso.info (<http://www.pharmacie-principale.ch/themes-sante/alimentation/les-aliments-pro-oxydants/>).
27. Deschenes F et al. *J Natl Cancer Nutr*.1991 ; 83 :766-9
28. Dfraise JO ; Pincemail J (2008). Stress oxydant et antioxydant : mythes et réalités. *Rev Med Liege*. 63 :10-19.
29. Duvall E & Wyllie A.H. (1986). Death and cell. *Immunol. Today*. 7: 115-119.
30. Einbeigi Z., Bergman A., Kindblom L.G., Martinsson T., Meis-Kindblom J.M., Nordling M., suurkula M., Wahlstrom J., Wallgren A., Karlsson P. (2001). A founder mutation of the BRCA 1 GENE IN Western. Sweden associated with a high indice of breast and ovarjan cancer. *Eur J Cancer*. 37:1904-9.
31. Favier A (2003). Le stress oxydant : intérêt conceptuel et experimental dans la comprehension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeuthique. *L'actualité chimique*. P 108-115.
32. Fiche de données sur la population mondiale 2008 : 2008 Population Reference Bureau. 1875 Connecticut Ave., NW, Washington, DC 20009 États-Unis.
33. Finaud J, Iac G, Filaire E (2006). Oxidative stress: relationship with exercise and training. *Sports Med*. 36:327-358.
34. Formelli F, Meneghini E, Cavadini E, et al. (2009) Plasma retinol and Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight.
35. Friedenreich C. (2001). Examen des facteurs anthropométriques et du cancer du sein. Examen des facteurs de risques de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement. Ed.Ministre des travaux publics et services gouvernementaux Canada.39-586/ ISBN 0-662-86052-7.
36. Gerber M. (2009). Impact de l'alimentation sur le pronostic du cancer du sein. *Oncologie*. 11 :236-242.
37. Globocan : Centre International de Recherche sur le Cancer. (2008).Cancer in 2008. Globocan. *Int J Cancer*. 127:2893-2917.
38. Guichardant M, Bacot S, Molière P, Lagarde M (2006). Les marqueurs de la peroxydation lipidique. *OCL*. 13(1) : 1-3.
39. Haleng J, Pincemail J, Defraigne J.-O., Charlier C, Chapelle J.-P. Oxidative stress. *Rev Med Liège*. 2007 Oct;62(10):628-38.

40. Halliwell B & Gutteridge J.M.C. (2007). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press. 20-31.
41. Halliwell & Gutteridge, 1999 ; Huang et al., 1999 ; Khanzode et al., 2004 ; Gönenç et al., 2001. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant.
42. Hausswirth C, Gauche E (2006). Stress oxydant, compléments nutritionnelles en antioxydant et exercice. *Science et Motricité*. 58 :48-66.
43. Hinkula M., Pukkala E., Kyronen P., Kauppila A., (2001). Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Control*; 12:491-500.
44. Houston MC (2007). Role of mercury and cadmium heavy metals in vascular disease, hypertension, coronary heart disease, and myocardial infarction. *Altern Ther Health Med*. 13:128-133.
45. Hu Y, Block G, Norkus EP, Morrow JD, Dietrich M, Hudes M (2006). Relations of glycemic index and glycemic load with plasma oxidative stress markers. *Am J Clin Nutr*. 84:70-76.
46. IARC – International Agency for Research on Cancer (2002) IARC handbooks of cancer prevention, Handbook 6-in the Carolina Breast Cancer Study., 295(21):2492-2502.
47. INC : INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2007) : Institut National du Cancer et Réseau Nacre, 2007 rapport alcool et risque de cancer 60 pages.
48. INC : Institut National du Cancer et Réseau Nacre, (2007) rapport alcool et risque de cancer 60 pages.
49. INCA « Cancers- Il y a des moyens pour agir » (édité par l’Institut national du cancer), rubrique « Qu’es-ce qu’un cancer ? ». 2008.
50. Javitt N.B., Budai K., Miller D., Kahan A., Raju U., et Levidz M., (1994). Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholic acid in breast cyst fluid. *lancet*. 343:633-635.
51. Jean Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean Pierre Bellocq, *Cancer du sein*, Edition Masson 2007, Chapitre II.
52. Johnson K., HU J, Mao Y., (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000; 11:211-21.
53. Karihtala P., Winqvist R., Syvaöja J.E., Kinnula V.L., and Soini Y. (2006). Increasing oxidative damage and loss of mismatch repair enzymes during breast carcinogenesis. *Eur J Cancer* 42, 2653-2659.
54. Kaur JS. Migration patterns and breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1203-6.
55. Kent J., Ramsa., Doherty D., Larsson M and Hartmann P.E. (2003). Response of breasts to different stimulation patterns of an electric breast pump. *Journal of Human Lactation* 19:179-186.
56. Kesse E *et al* (2007). Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: result of the French SUVIMAX prospective study. *Ann Nutr Metab* 2007;51(2): 139-45.28.
57. Key T., Schatzkin A, Willett WC, Allen N., (2004). Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr*; 7 : 187-200.
58. Key TJ, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* (2001):133-40.
59. Lamprecht M, Hofman P, Greilberger JF, Schwaberg G (2009). Increased lipid peroxidation in trained men after 2 weeks of antioxidant supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. 19: 385-399.

60. Laren MD (2007). Advances in sports and exercise science series. Nutrition and Sport. Antioxidants and free radicals by Close GL and Mc Ardle F. Elsevier. 8:50-56.
61. Lichtenstein P., Holm N., Verkasalo P., Iliadou A., Kaprio J., Koskenvuo M., Pukkala E., Skytthe A., Hemminki K., (2000). (Environmental and heritable factors in the causation of cancer – Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland *N Engl J Med.*, 343, pp78-85.
62. Magder S (2006). Reactive oxygen species: Toxic molecules or spark of life?. *Crit car.* 10:208-216.
63. Mahnane A., Hamed Cherif M., (2012). Epidémiologie de cancer du sein en Algérie, Société Algérienne d'Oncologie Mammaire. 18 février.
64. Malonaldehyde. In: IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 36:163-177 ; Anonymous. 1985, et posséder des propriétés biologiques qui peuvent être pertinentes pour la cancérogenèse. The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk.
65. Mercan MD (2010). Le stress oxydatif. Unilabs A.R.L Lausanne. P 3-15.
66. Moller P, Wallin H, Knudsen LE (1996). Oxidative stress associated with exercise, Psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact.* 102:17-36.
67. Monsnier J-F., Lavergne A. et Emie J.F. généralités sur les tumeurs, 2005.
68. N.F. Boyd and V. McGUIRE : Department of Medicine and Division of Epidemiology and Statistics, Ontario Cancer Institute, 500 Sherbourne St., Toronto, Ontario M4X 1K9 ; Free Radical Biology & Medicine, Vol. 10, pp. 185-190, 1991.
69. Pincemail J, Lecomte J, Collart E, Castiaux JP, Defraigne J (2001). Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. *Vaisseaux Cœur Poumons.* 6 :1-3.
70. Pincemail J, Lecomte J, Castiau J, Degruene F, Voussure S (2004). Lipophilic and hydrophilic antioxidant capacities of common foods in the United States. *J Agri Food Chem*, 52: 4026-4037.
71. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW (2005). Albumin: biochemical properties and therapeutic potential *Hepatology.* 41: 1211-1219.
72. Reeves G., Pirie K., Beral V., Green J., Spencer E., Bull D., (2007). Million Women Study Collaboration. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ*, 335(7630), p1134.
73. Registre des tumeurs d'Alger 2007. Ministère de la santé et de la population institut national de santé publique.
74. Rementet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P et al., Cancer incidence and mortality over the period 1978-2000. *Rev EPIDEMIOL Sante publique* 2003;51:3-30.
75. Rieck G & Fiander A. (2006). The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 20:227-251.
76. Rose, D. dietary factors and breast cancer. *Cancer Surveys* 5:671-688 ; (1986). The possible role of lipid peroxidation in breast cancer risk).
77. Ross L.P., Shaw P.A., Bingham S.A., Beresford S.A.A, CAAN M.B., Neuhaus L., Patterson R.E., Marcia L.S., Satterfield S., Thomson C.A., Snetselaar L., Thoma A., Tinker L.F. (2009). Biomarker-calibrated Energy and Protein Consumption and Increased

- Cancer Risk Among Postmenopausal Women. The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. 169(8): 10.1093.
78. Seven et al., 1998. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant.
79. Singletary S., ROBB G., (2003). Oncologic safety of skin-sparing mastectomy. *Ann SurgOncol*, 10(2) : 95-97.
80. Spitteller G (2006). Peroxyl radicals: Inductors of neurodegenerative and other inflammatory diseases: Their origin and how they transfor cholesterol, phospholipids, plasmalogens, polyunsaturated fatty acids, sugars, and proteins into deleterious products. *Free Radical Biology Medicine*. 41(3): 362-387.
81. Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast (2007).
tél. 202-483-1100 | fax 202-328-3937 | courriel : popref@prb.org | Site Internet : www.prb.org.
82. Telamar., Yang X., Viikari J. , et al. Physical activity from childhood to adulthood: a21-year Tracking Study. *AmJ P rev Med*, 2005; 28:267-73.
83. Thangapazham R., Singh A., Warren J., Gaddipati J., Maheshwari R., (2006) ; Green tea polyphenols and its constituent epigallocatechingalate inhibits proliferation of human breast cancer cells in vitro and in vivo. *Cancer Let*. Mar3.
84. Tremellen K (2008). Oxidative stress and male infertility-a clinical perspective. *Hum reprod update*. 14:243-258.
85. Valko M, Morris H, Cronin MT (2005). Metals, toxicity and axidative stress. *Curr Med chem*. 12:1161-1208.
86. Valko M, Rhodes CI, Moncoll, IzakovicMet Mazur M (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *ChemBiol Interact*. 160:1-40.
87. Velasco J, Marmesat S, Marquez-Ruiz G, Dobarganes MC (2004). Formation of short-chain glycerol-bound oxidationproducts and oxidised monomeric triacylglycerols during deep-frying and occurrence in used frying fats. *Eur J Lipid Sci Technol*. 106. P728.
88. Villela N.R., Kramer-Agular L.G., Blottino D.A., Wiernsperger N., Bouskela E. (2009). Metabolic disturbances linked to obesity: the role of impaired tissue perfusion, Ed., *Arq Bras EndocrinolMetabol*. 53(2): 238-45.
89. WCRF : World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research .Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a globalperspective. Washington, DC : American institute for Cancer Research, 1997.
90. WCRF Systematic literature review report : The Associations between Food, Nutrition.
91. Wenten M., Gilliland F., Baumgartner K., Samet J., (2002). Association of weight, weight change, and body mass with breast cancer tisk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* ; 12 : 435-44
92. Wenten M., Gilliland F., Baumgartner K., Samet J., (2002). Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol*; 12:435-44.
93. Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer [archive]. *N Engl J Med* 2003;348:2339-47.

94. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Policy and action for cancer prevention. Food, nutrition , and physical activity : a global perspective. AICR, Washington DC, 2009, 188 p. Disponiblesur www.rapportalimentationcancer.fr.
95. Young IS, Woodside JV (2001). Antioxidant in health. *Science*. 54(3): 176-186.
96. Zou Y, Qian ZI, Li Y, Kim MM, Lee SH, Kim SK (2008) Antioxidant effects of phlorotannins isolated from *ishigeokamurae* in free radical mediated oxidative system. *Science* 27:7001-7009.
97. Cafeologie : formation sur le Cafe ,juin 2012/ EDWARDS B :America's Favorite Drug: Coffee and Your Health Berkeley, CalifOdonian Press,1992.
98. Cancer et environnement,expert reunis par **INSERM** à la demande afsset(2008).
100. BALENTINE D.A., WISEMAN Sheila A., BOUWENS Lisbeth C.M., MALVY D. Chimie des flavonoïdes du thé, *Cah. Nutr.Diét.*, 2000, vol. 35, supplément 1, p. 1S13-1S21.
101. *Missmer S A, Smith-Warner S A, Spiegelman D et al. (2002) Meat and dairy food consumption and breast cancer : a pooled analysis of cohort studies.*
102. *Kirschner, M.A.,Samojlik, E.,Drejka, M. et al. (1990) Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity.*

Tableau5 : Teneurs plasmatiques et érythrocytaires en malondialdéhyde (MDA) et protéines carbonylées chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Malondialdéhyde plasmatique (µmol/L)	2,34 ± 0,19	3,19 ± 0,33**
Malondialdéhyde érythrocytaires (µmol/L)	3,34 ± 0,30	5,65 ± 0,95***
Protéines carbonylées plasmatique (µmol/L)	1,40 ± 1,35	2,52 ± 1,71*
Protéines carbonylées érythrocytaires (µmol/L)	1,35 ± 0,25	4,43 ± 0,84***

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, la différence est significatif à *P<0,05, très significatifs à **P<0,01 et hautement significatif à *** P<0.001.

Résumé

Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent chez la femme, considéré comme une maladie multifactorielle il fait intervenir les principaux déterminants génétiques, environnementaux et nutritionnels. Les objectifs de ce travail sont de faire une enquête sur des variables socio-économiques ainsi qu'une enquête alimentaire afin de chercher les facteurs de risque chez 33 femmes cancéreuses comparées à 20 femmes témoins et de déterminer certains marqueurs pro-oxydants, dans le but de révéler l'existence d'une relation entre le cancer du sein, le stress oxydatif et la nutrition. Notre étude rapporte une association entre les contraceptifs oraux, les antécédents familiaux et le risque du cancer du sein, tandis que l'allaitement et l'activité physique protègent contre cette pathologie. L'exploration des marqueurs du stress oxydatif a révélé une rupture de l'équilibre de la balance oxydants/antioxydants. En effet ces femmes cancéreuses représentent une augmentation de la peroxydation lipidique marquée par des taux élevés en MDA ainsi qu'une augmentation de l'oxydation protéique marquée par des taux élevés en PC comparées aux témoins. Ce qui nous amène à conclure que, les femmes atteintes d'un cancer du sein présentent des altérations métabolique et un stress oxydatif intra- et extra cellulaire qui peut compromettre leur santé.

Mots clés : Cancer du sein, consommation alimentaire, perturbation métabolique, stress oxydatif, pro-oxydants.

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women, considered a multifactorial disease it involves major genetic, environmental and nutritional. The objectives of this work are to investigate the socio-economic variables as well as food survey to look for risk factors among 33 women cancer compared to 20 control women and to identify some pro-oxidant markers in order revealed the existence of a relationship between breast cancer, oxidative stress and nutrition. Our study reports an association between oral contraceptives, family history and the risk of breast cancer while breastfeeding and physical activity protect against this disease. Exploring markers of oxidative stress revealed a disruption of the equilibrium of the balance oxidants / antioxidants. Indeed these cancer women represent an increase of lipid peroxidation marked by high levels of MDA and increased protein oxidation characterized by high levels of PC compared to controls. This leads us to conclude that women with breast cancer have metabolic alterations and oxidative stress intra-cellular and extra which can compromise their health.

Keywords: Breast cancer, food consumption, metabolic disturbances, oxidative stress, pro-oxidants.

ملخص

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطان شيوعاً لدى النساء، حيث يعتبر مرضاً متعدد العوامل حيث ينطوي على بعض المحددات الرئيسية الجينية، البيئية والغذائية. الهدف من هذا العمل البحثي هو القيام بتحقيق حول المتغيرات الاجتماعية والاقتصادية وكذلك القيام بمسح غذائي لـ 33 امرأة مصابة بالسرطان ومقارنتها بـ 20 امرأة غير مصابة للبحث عن عوامل الخطر والتعرف على بعض العلامات المولية للأكسدة، من أجل الكشف عن وجود علاقة بين سرطان الثدي من جهة و الأكسدة والتغذية من جهة أخرى. ذكرت دراستنا وجود علاقة بين وسائل منع الحمل عن طريق الفم، والتاريخ العائلي بخطر الإصابة بسرطان الثدي، بينما تعتبر الرضاعة الطبيعية والنشاط البدني للحماية من هذا المرض. إن استكشاف علامات الأكسدة أفضت إلى وجود اضطراب في ميزان الأكسدة / مضادات الأكسدة. في الواقع إن النساء المصابات بالسرطان يمثلن زيادة في بيروكسيد الدهون التي تميزت بمستويات عالية في MDA، كذلك زيادة في بروتين الأكسدة التي تميزت مستويات مرتفعة من PC مقارنة بالنساء الشاهدات، وهذا الذي يقودنا إلى الاستنتاج بأن النساء المصابات بسرطان الثدي لديهن تغيرات أيضية وأكسدية داخل وخارج الخلية التي يمكن أن تفسد بصحتهم.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، استهلاك الغذاء، اضطرابات التمثيل الغذائي، والإجهاد التأكسدي، بو للتأكسد.

TABLE DES MATIERES

Liste des figures et tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION 01

ETAT ACUEL DU SUJET

I. Epidémiologie	03
I.1. Importance du problème	03
I.2. Evolution de l'incidence du cancer du sein	03
II. Cancer du sein	04
II.1. Le sein	04
II.1.1. Définition	04
II.1.2. La glande mammaire	04
II.2. Développement et fonctionnement du sein	04
II.2.1. Les œstrogènes	04
II.2.2. La progestérone	07
II.3. Définition du cancer	07
II.3.1. Les cellules responsables	07
II.4. Définition du cancer du sein	07
II.4.1. Processus biologique et cancérogénèse	07
II.5. Différents types du cancer du sein	08
II.5.1. Selon le mode d'évolution	08
II.5.1.1. Cancer infiltrant08	08
II.5.1.1.1. Le cancer canalaire infiltrant08	08
II.5.1.1.2. Le cancer lobulaire infiltrant ou adénocarcinome lobulaire in filtrant (CLI)	08

II.5.1.2. Le cancer in situ	12
II.5.1.2.1. Le cancer intra-canalair ou carcinome canalair in situ (CCIS)	12
II.5.1.2.2. Le cancer intra-lobulaire ou carcinome lobulaire in situ (CLIS)	12
II.5.2. Classification tumorale	12
II.5.2.1. Les tumeurs bénignes	12
II.5.2.2. Les tumeurs malignes	12
III. Facteurs de risque	12
III.1. Facteurs génétiques	13
III.2. Facteurs hormonaux	13
III.2.1. Facteurs hormonaux endogènes	13
III.2.1.1. Age précoce des règles	13
III.2.1.2. Ménopause tardive	13
III.2.2. Facteurs hormonaux exogènes	13
III.2.2.1. Contraceptifs oraux	13
III.2.2.2. Traitement hormonal substitutif	15
III.2.3. Facteurs liés à la reproduction	15
III.2.3.1. La grossesse	15
III.2.3.2. Allaitement	15
III.3. Facteurs environnementaux et socio-économiques	15
III.3.1. L'âge	15
III.3.2. Le sexe	15
III.4. Facteurs liés à la nutrition	15
III.4.1. Les aliments	16
III.4.1.1. Fruits et légumes	16
III.4.1.2. Les céréales	16

III.4.1.3. Lait et dérivés	17
III.4.1.4. Viandes et dérivés, volailles et poissons	17
III.4.1.5. Café et thé	17
III.4.2. Les nutriments	18
III.4.2.1. Fibres alimentaires	18
III.4.2.2. Les polyphénols	18
III.4.2.3. Les lipides	18
III.4.3. Les micronutriments	19
III.5. Facteurs liés au sujet	19
III.5.1. Prise de poids et obésité	19
III.5.2. Activité physique / sédentarité	19
III.6. Autre facteurs de risque	20
IV. Stress oxydatif	20
IV.1. Définition	20
IV.2. Origine du stress oxydatif	21
IV.3. Radicaux libres (pro-oxydants)	21
IV.4. Sources de production des radicaux libres (pro-oxydants)	22
IV.5. Les marqueurs du stress oxydatif	22
IV.5.1. Peroxydation des lipides	23
IV.5.2. Oxydation des protéines	23
IV.6. Les aliments pro-oxydants	25
IV.7. L'implication du stress oxydatif dans le cancer du sein	25
MATERIELS ET METHODES	
1. Population étudiée	27
2. Les données alimentaires	27

3. Détermination des paramètres pro-oxydants	27
3.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons	27
3.2. Description des méthodes utilisées	28
3.2.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	28
3.2.2. Dosage des protéines carbonylées	28
4. Analyse statistiques	28
5. Considération éthiques	28

RESULTATS ET INTEPRETATION

1. Caractéristiques de la population étudiée	29
1.1. Condition socio-économiques de la population étudiée	29
1.2. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments	29
2. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant	29
2.1. Evaluation de la peroxydation lipidique plasmatique et érythrocytaire	29
2.2. Evaluation des protéines carbonylées plasmatiques et érythrocytaires	29
Discussion	37
Conclusion	40
Références bibliographiques	41
Annexe	46

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : incidence (nombre de cas/ 100.000 habitants) du cancer du sein sur les cinq continents, pour l'année 2002.....	5
Figure n°2 : Age et cancer du sein dans la wilaya de Tlemcen.....	6
Figure n°3 : Coupe longitudinale d'une glande mammaire.....	6
Figure n°4 : Schéma des ganglions lymphatiques du sein.....	9
Figure n°5 : Des cellules cancéreuses photographiées par une caméra attachée à un microscope.....	9
Figure n°6 : Schéma de la différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale.....	10
Figure n°7 : Etapes de la cancérogénèse.....	10
Figure. n°8 : Altérations de l'ADN.....	11
Figure n°9 : Coupe transversale des canaux atteints d'un cancer (CS in situ, CS infiltrant).	11
Figure n°10 : Les facteurs de risque causant le cancer du sein	14
Figure n°11 : Origine extra- et intracellulaire des radicaux libres dérivés de l'oxygène.....	24
Figure n°12 : Caractéristiques morphologiques de l'apoptose	26
Figure n°13 : Proportion des macronutriments consommés (%) chez les femmes témoins et les chez les femmes cancéreuses.....	32
Figure n°15 : Concentration du MDA plasmatique chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.....	33
Figure n°17 : Teneurs en protéines carbonylées plasmatiques chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.....	35
Figure n°18 : Teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires chez les patientes atteintes du cancer du sein et les femmes témoins.....	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Statistique des taux d'incidence et de mortalité des différents types de cancers.	7
Tableau n°2 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	30
Tableau n°3 : Caractéristiques de la population étudiée.....	31
Tableau n°3 : Condition socioéconomique de la population étudiée.....	32

REMERCIEMENTS

*J'adresse mes sincères remerciements **Mme LOUKIDI B**, maître de conférences l'Université de Tlemcen, pour ses conseils scientifiques et le soutien qu'elle a accordé à mon travail. Je la remercie vivement pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa patience pendant des intenses et rationnelles discussions qui m'ont permis de réaliser ce travail dans de bonnes conditions, pour son aide, sa confiance et son soutien moral.*

*Mes remerciements sincères et respectueux vont également à **Mme Bouanane S**, maître assistante à l'Université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail. Recevez madame mon profond respect et ma profonde considération.*

*J'exprime ma profonde gratitude à **Mme MALTI B**, maître de conférence à l'Université de Tlemcen, d'avoir bien voulu présider mon jury d'examinations, qu'elle trouve ici mon profond respect.*

*J'adresse mes plus remerciements **Mr ARIBI M**, professeur l'Université de Tlemcen et directeur du laboratoire BIOMOLIM Biologie Moléculaire appliquée et d'Immunologie, Faculté Abou BekrBelkaid – Tlemcen, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et pour m'avoir soutenu tout au long de cette étude, je lui témoigne ma profonde reconnaissance.*

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

DEDICACE

Avec l'aide de dieu tout puissant qui m'a donné la volonté et la capacité pour réaliser ce modeste travail que je dédie à :

Ma très chère maman avec tout mon amour, ma tendresse et mon estime ; qui m'a toujours soutenu, je n'arriverai jamais à lui rendre tout ce qu'elle a fait pour moi. Que dieu te procure, santé et longue vie.

A mes frères Elias, Zakaria et Chakib qui n'ont jamais cessé de m'encourager et d'être à mes côtés.

A mes oncles et mes tantes.

A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation.

A tous mes amis qui m'ont procuré aide et soutien durant la réalisation de ce travail.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin.