



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



Université Dr. MOULAY TAHAR-Saida-
Faculté des sciences
Département de Biologie

Laboratoire de Biotoxicologie, Pharmacognosie et Valorisation Biologiques des
Plantes (LBPVBP)

Mémoire présenté en vue l'obtention du diplôme:

Master en Biologie

Spécialité : Biochimie et Physiologie Cellulaire

Thème

**Contribution à l'étude du profil nutritionnel et
détermination du stress oxydatif chez les
femmes atteintes d'un cancer du sein dans la
région de SAIDA et EL BAYADH**

Présenté par : M^{elle}. ASMOUNI Amouria

M^{elle}. DERRAB Hanane

Soutenue publiquement le /06/2016

Devant le jury :

ALIOUI Latifa	Maitre assistant A	Président
ADLI Djallal Eddine Houari	Maitre de conférences B	Examineur
HALLA Nouredine	Maitre assistant A	Encadreur

Année Universitaire : 2015-2016

Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier **ALLAH** le Tout Puissant et Miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce travail.*

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à la réussite de ce travail modeste :

*A Nous tenons remercier notre promoteur **Mr HALLA Noureddine** pour son aide, ses orientations judicieuses, ses qualités d'ordre et d'efficacité et pour l'élaboration de ce travail.*

*J'aimerais exprimer mes plus sincères remerciements et toute ma gratitude à **Mme. ALIOUI Latifa**, d'avoir accepté de présider le jury malgré ses multiples occupations.*

*Je souhaiterais particulièrement remercier **Mr. ADLI Djallal Eddine Houari**, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Tous les personnels de **service d'oncologie** de la wilaya de Saida et d'El-Bayad.*

Mes plus sincères remerciements : Aux membres du jury, qu'ils soient remerciés de nous avoir fait l'honneur de lire et d'évaluer notre modeste travail.

Enfin, nous remercions tout vers toutes les personnes qui, de près ou de loin m'ont apportés leur soutien, leur conseil et leur contribution dans l'édification de ce mémoire.

Dédicace

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,

A MA CHÈRE MÈRE

Aucun dédicace ne serait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tous le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Qui nous a quittés pour un monde meilleur.

Qui ma toujours pousse et motivé dans mes étude.

A ma chère sœur et mes frères qui m'ont soutenue

toujours.

Je suis très reconnaissante à mes amie qui mon encourage toujours pour continuer mes études, et je les remercie beaucoup

à tous mes amies et toute ma promotion de master biochimie et physiologie cellulaire.

Asmouni Amouria

Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à toute la famille **Derrab***

*Aux plus précieux que mes yeux: **ma mère** qui m'a arrosée de tendresse
et qui m'a bénie par ses prières et à **mon père** qui m'a aidée, m'a supportée, et
m'a dirigée vers la gloire.*

A mes chers frères.

A mes chères sœurs.

A tous mes enseignants.

*A toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de
ce modeste travail.*

*A toutes mes amies de **Mossala** Aicha, Fatima Zahraà et Khadija radya ALLAH
anhome.*

A tous la promotion biologie surtout promotion biochimie et physiologie cellulaire.

Derrab Hanane

Table des matières

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES FIGURES

1ERE PARTIE : LA SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction.....	2
Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein	
1. Sein normal	6
2. Anatomie et physiologie du sein.....	6
3. Anatomie du sein	6
4. Développement	8
5. Le cancer	8
5.1. Déclenchement du cancer	9
5.2. Définition du cancer du sein	10
5.3. Particularité du cancer de sein	9
5.4.Epidémiologie	11
5.4.1.Cancer du sein dans l'Algérie	13
6. Le diagnostic précoce du cancer du sein.....	14
7. Les types de cancer du sein	14
8. Grade histologique	17
9. Dépistage du cancer du sein.....	19
Chapitre II : Facteurs de risque du cancer du sein	
I. Facteurs génétiques ,environnementaux démographiques et sanitaires	21
I.1. Histoire familiale	21
I.2. Facteurs génétiques.....	22
I.2.1. Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2	22
I.2.2. Les autres mutations	23
I.3. Facteurs hormonaux	23
I.3.1. Facteurs hormonaux endogènes.....	23

I.3.1.1. Âge précoce des premières menstruations.....	23
I. 3.1.2. Ménopause tardive.....	23
I.3.2. Facteurs hormonaux Exogènes	23
I.3.2.1. Contraceptifs oraux.....	24
I.3.2.2. Les traitements hormonaux	25
I.3.2.3. L'hormonothérapie post-ménopause	25
I.3.2.4. Le Traitement Hormonal Substitutif (THS).....	25
I.4. Facteurs liés à la reproduction.....	26
I.4.1. Multiparité et Age précoce à la première maternité.....	26
I. 4.2. Les avortements provoqués	26
I.4.3. Grossesse.....	27
I.4.4. Allaitement	27
I.5. Les facteurs sanitaires	27
I.5.1. Le travail de nuit	27
I.5.2. Radiations ionisantes	28
I.6. Facteurs, environnementaux et socio- démographiques.....	28
I.6.1 L'âge.....	28
I.6.2. Sexe	29
I.7. Facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition	29
I.7.1. Obésité.....	29
I.7.2. Activité physique.....	29
I.7.3. L'alcool.....	29
I.7.4. La cigarette	30
I.8. L'alimentation	30
I.9. Autres déterminants nutritionnels	30
II. Alimentation et cancer	31

Chapitre III : Stress oxydatif

I. Définition du stress oxydatif.....	35
II. Origines du stress oxydatif	35
II.1. Espèces réactives de l'oxygène	35
II.2. Mécanisme d'action d'ERO	36
II.3. Les radicaux libres	36

II.3.1. Les différents radicaux libres en biologie	37
III. effets du stress oxydatif sur les biomolécules.....	39
IV. Systèmes de défenses antioxydants	41
IV.1. Système enzymatique	41
IV.2. Antioxydants non enzymatiques	43
2EME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE	
Matériel et méthodes	
I. Population étudiée	49
I.1. Considération éthiques	49
I.2. Recrutement des cas et des témoins	49
I.3. Organisation des événements	50
I.4. Recueil de l'information	50
I.4.1. Questionnaire de base	50
I.4.2. Activité physique	50
II. Les données alimentaires	51
III. Recueil des données biologiques	51
III.1. Prélèvement sanguins et préparation des échantillons	51
III.2. Paramètres hématologiques	52
III.2.1. Frottis sanguins	52
III.2.2. formule globulaire complète	53
III.3. Paramètres biochimiques	54
III.3.1. Déterminations des teneurs en glucose	54
III.3.2. Déterminations de l'activité enzymatique de transaminases (ALAT, ASAT).....	54
III.3.3. Déterminations des teneurs en créatinine	55
III.3.4. Déterminations des teneurs en urée	55
III.3.5. Déterminations des teneurs en cholestérol	55
III.3.6. Déterminations des teneurs en triglycérides	56
IV. Marqueurs du stress oxydatif	57
IV.1. Systèmes de défenses antioxydants	57
IV.1.1. Dosage de l'acide urique	57
IV.1.2. Dosage des vitamines	57
IV.1.3. Dosage de la vitamine C plasmatique	58
IV.1.4. Dosage de malondialdéhyde (MDA)	59

V. Analyse des données et tests statistiques	59
V.1. Outil informatique	59
V.2. Les analyses statistiques	60
Résultats et discussion	
I. Etude descriptive de la population étudiée	62
II. Consommation alimentaire	74
III. Détermination des altérations métaboliques	76
III.1. Frottis sanguins	76
III.2. Les paramètres hématologiques	76
III.3. Les paramètres biochimiques.....	77
III.3.1. Teneurs sériques en glucose et créatinine, urée chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	77
III.3.2. Teneurs sériques en cholestérol, triglycéride et HDL , LDL chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	79
III.3.3. Déterminations de l'activité enzymatique de la transaminase chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	80
IV. Marqueurs du statut oxydant, antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	81
IV. 1. Teneurs plasmatiques en acide urique et vitamine c, MDA chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	81
Conclusion générale	84
Perspective	85
Références bibliographiques	87
ANNEXES	92

LISTE DES ABREVIATIONS

$^1\text{O}_2$: L'oxygène singlet

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : adénosine diphosphate

ALAT : Alanine amino transférase

ASAT: Aspartate amino transférase

ATM: Ataxia-Telangiectasia-Mutated

ATP: adenosine triphosphate

BRCA1: Breast Cancer susceptibility gene

CAT: catalase

CE : Cholestérol estérase

CNRS : Centre national de la recherche scientifique

CO : Cholestérol Oxydase

EDTA : Éthylène Diamine Tétra-Acétique

EGF: Endothelial growth factor

EOR: Espèces Oxygénées Réactives

GK: Glycerol-kinase

GOD: Glucose oxydase

GPO: Glycérol 3 phosphate oxydase

GPx : Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydase

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HDL : lipoprotéines de haute densité

IGF: Insulin growth-factor

IMC: Indice de masse corporel

Kg: Kilogramme

L: Litre

LDH : lactate déshydrogénase

LDL : Low density lipoprotein(lipoprotéine de faible densité)

LOO[•] : Radical libre lipidique

MDA : malonaldéhyde

MDH : malate déshydrogénase

MIN : Minutes

MPO :Myéloperoxydase

NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné

NO[•] : monoxyde d'azote

NOX : NADPH-oxydases

O₂: Molecule d'oxygène.

O₂^{•-} : anion super oxyde

OMS : Organisation mondiale de la santé

ONOOH: nitroperoxyde

PAP : 4-Amino-antipyrine

POD : Peroxydase

RL : radical libre

RR : risque relatif

SOD : Superoxyde dismutase

TBA : Acide thiobarbiturique

TCA : Acide trichloracétique

THS : Traitement Hormonal Substitutif

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

Tp53 : Tumor protine p53

UICC : Internationale contre le cancer

Liste des figures

Figure 1 - représentation schématique de la structure générale d'un sein.....	7
Figure 2 - Sein et structure voisine	7
Figure 3 - Les étapes de cancer.....	10
Figure 4 - Les formes de cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie année 2010.....	12
Figure 5 - Répartition du taux d'incidence standardisée du cancer du sein dans le Monde	12
Figure 6 - évolution des cancers chez les femmes algériennes.....	13
Figure 7 -Les types histologiques de cancer du sein	15
Figure 8 - Les facteurs de risque de cancer du sein	21
Figure 9 - rôles physiologiques des espèces réactives	36
Figure 10 -Sources de différentes ERO	38
Figure 11 - site de production intracellulaire des ERO.....	38
Figure 12 -Effet de l'attaque du radical hydroxyle Sur la guanine, base constitutive de L'ADN	39
Figure 13 -Schématisation des molécules dans intervenant dans les protections cellulaires	44
Figure 14 - Logiciel sigma plot.....	60
Figure 15 - répartition du cancer selon le sexe dans la wilaya de saida pendant 2015.....	63
Figure 16 - répartition du cancer du sein selon le sexe dans la wilaya de saida pendant 2015.....	63
Figure 17 - répartition de la population étudiée selon la classe d'âge	64
Figure 18 -répartition de la population étudiée selon la classe d'IMC	65
Figure 19 -répartition des femmes témoins selon le lieu de résidence	66
Figure 20 - répartition des femmes cancéreuses selon le lieu de résidence.....	66
Figure 21 -Répartition selon l'âge moyen de menstruation	67

Figure 22 -Répartition selon l'âge moyen de pris du contraceptive	68
Figure 23 - répartition des femmes cancéreuses selon activité physique	69
Figure 24 - répartition des femmes témoins selon activité physique	69
Figure 25 - répartition des femmes cancéreuses selon la situation matrimoniale	70
Figure 26 -répartition des femmes témoins selon la situation matrimoniale	70
Figure 27 -Répartition selon l'âge a la 1ere grossesse (ans).....	70
Figure 28 - Répartition selon le période de l'allaitement	71
Figure 29 - répartition des femmes témoins selon le niveau supérieur de scolarité	72
Figure 30 - répartition des femmes cancéreuses selon le niveau supérieur de scolarité.....	72
Figure 31 - répartition des femmes témoins selon la situation professionnelle	73
Figure 32 - répartition des femmes cancéreuses selon la situation professionnelle	73
Figure 33 -Teneures sériques en glucose et créatinine, urée chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	78
Figure 34 -Teneures sériques en cholestérol, triglycéride et HDL, LDL chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	79
Figure 35 -Teneures sériques en Aspartate amino transférase et Alanine amino transférase chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	80
Figure 36 Teneures plasmatiques en Acide urique, vitamine c, MDA chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	82

Liste des tableaux

Tableau 1-Grade histologique de différenciation	18
Tableau2-Consommation alimentaire chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	75
Tableau 3-Formule de la numération sanguine chez la population étudiée.....	76

Liste des tableaux en annexe

Tableau 4-caractéristiques de la population étudiée	94
Tableau 5-Condition socioéconomiques	96
Tableau 6-Paramètres biochimiques, marqueurs du statut oxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	97

Résumé

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent dans l'Algérie et il reste la première cause de mortalité féminine dans le monde. En Algérie le cancer du sein est diagnostiqués à des stades assez avancés du fait de l'absence de dépistage et du manque d'information de la population féminine, de plus en plus de femmes algériennes font un cancer à un âge plus jeune ce qui en fait un groupe à haut risque. (Âge plus jeune de 10 ans par rapport à la population occidentale selon les différents registres Algériens.

Dans ce travail nous avons étudié 40 femmes, 20 témoins et 20 cancéreuses au niveau de la région de SAIDA et El BAYADH (ouest de l'Algérie). Nous avons étudié les caractéristiques de la population étudiée à partir d'un questionnaire. Nous avons fait une comparaison des paramètres hématologiques et biochimiques, et des marqueurs du statut oxydant, antioxydant entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Nos résultats montrent que les teneurs en glucose, créatinine, HDL et alanine aminotransférase sont similaires entre les deux groupes des femmes. Les teneurs en urée, cholestérol, triglycéride, LDL, aspartate aminotransférase, MDA et acide urique est significativement augmenté chez les femmes atteintes du cancer du sein comparées aux femmes témoins. Mais, la teneur en vitamine C est significativement diminuée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

Nous concluons de cette étude qu'il y a une association entre le cancer du sein et l'altération lipidiques, le stress oxydatif, l'âge, l'augmentation de l'IMC, les données sociodémographiques, la situation professionnelle, l'âge moyen de menstruation et de la ménopause, et finalement le mode de vie. Tous ces facteurs sont des facteurs de risque de cancer du sein dans la région de SAIDA et El BAYADH.

Mots clés : cancer du sein, facteurs de risque, stress oxydatif.

Abstract

Breast cancer is the most common female cancer in Algeria and it remains the leading cause of death among women worldwide. In Algeria, the breast cancer is diagnosed, relatively, at advanced stages because of the lack of screening and the lack of information of the female population more Algerian women have cancer at an early age making it a high-risk group (age younger than 10 years compared to the Western population according the different Algerians registers).

In this work we studied 40 women, 20 healthy women and 20 women with breast cancer at the region of SAIDA and El BAYADH (western region of Algeria). We studied the characteristics of the study population from a questionnaire. We compared the hematological and biochemical parameters, markers of oxidative status, and antioxidant between healthy women and cancerous women.

Our results show that amount of glucose, creatinin, HDL and alanine amino trasferase are similar between the two groups of women. The amount of urea, cholesterol, triglyceride, LDL, aspartate amino transferase, MDA and uric acid, was significantly increased in women with breast cancer compared with healthy women. But the amount of vitamin C is significantly reduced in cancerous women compared with healthy women.

We conclude from this study that there is an association between breast cancer and lipid alteration, oxidative stress, age, increased BMI, demographic information, the average age of menstruation and menopause, and life style .All these factors are breast cancer risk factors in the region SAIDA and El BAYADH.

Keywords :breast cancer, risk factors, oxidative stress

ملخص

سرطان الثدي من أكثر أنواع السرطانات في الجزائر، و من أولى السرطانات المؤدية إلى الموت لدى النساء مقارنة بأنواع أخرى في العالم بأسره. بالجزائر يتم الكشف عن هذا النوع من السرطان في مرحلة متأخرة في ظل غياب وسائل الكشف المبكر ونقص المعلومات عن هذا المرض لدى المجتمع النسوي ، هذا و يزداد انتشاره في مراحل سنوية مبكرة وهذا ما يزيد الأمر أكثر خطورة (حوالي سن عشر سنوات بين مجتمعنا والمجتمع الغربي و هذا حسب سجلات إحصاء السرطان بالجزائر).

في هذا البحث الذي تضمن أربعون امرأة، من بينهم عشرون امرأة مصابة بالسرطان و عشرون امرأة سليمة من مدينتي سعيدة و البيض (غرب الجزائر)، تمت دراسة خصائص هذه العينة المدروسة انطلاقا من استمارة المعلومات التي تم إعدادها لكل حالة. قمنا كذلك بوضع مقارنة بين خصائص الدم وكذا الخصائص البيوكيميائية، وحالة نظام الأكسدة لعينات كل من النساء السليمات وتلك المصابات بسرطان الثدي.

بعد المقارنة بين نتائج كانت نسبة جلوكوز في الدم و الكرياتينين و غلوتامات بيروفات ترانس اميناز متشابهة بين الفئتين. أما نسبة الكوليسترول و الدهون الثلاثية، اليوريا، البروتين دهني منخفض الكثافة، غلوتامات أكزالوأسيئات ترانس أميناز، MDA، و حمض اليوريك، فقد كانت النسبة مرتفعة عند النساء المصابات مقارنة بالسليمات مع انخفاض ملحوظ في نسبة فيتامين ج.

انطلاقا من هذا يمكننا تسجيل بعض النتائج والمتمثلة في وجود علاقة بين سرطان الثدي و تلف و تحول الدهون، الأكسدة، السن، ارتفاع نسبة مؤشر كتلة الجسم، سن حدوث الطمث و سن انقطاعه، العامل الوراثي مع أسلوب العيش و الوضعية الاجتماعية الديمغرافية. كل هذه العوامل هي عناصر لزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي في كل من مدينتي سعيدة و البيض

كلمات مفتاحية: سرطان الثدي، عوامل الخطر، الأكسدة.

Introduction
générale

Introduction générale

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde et la première cause de mortalité par tumeur maligne chez la femme, responsable d'un taux élevé de décès annuels dans le monde.

Il y a une augmentation constante de cancer de sein depuis 25 ans dans tous les pays selon l'estimation de l'OMS, 2010, près de 7,6 million de décès liés au cancer du sein ont eu lieu en 2008, l'OMS estime que le chiffre pourra s'accroître de 70% de nouveaux cas, dans les pays en développement (Baccar et al., 2009).

Selon les statistiques en Algérie le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité en comparaison aux autres types de cancer par taux de 28,6 pour 100000 (Globacan, 2008), (Irac, 2012). Il constitue une pathologie hétérogène et multifactorielle qui naît de l'échappement de cellule épithéliale mammaire aux mécanismes de contrôle de la prolifération.

Les facteurs de risque du cancer du sein sont des facteurs variables d'une population à une autre: sexe, âge, IMC (le risque augmente avec l'augmentation de la masse corporelle, en particulier chez les femmes post ménopausées) ; multiparité (pas d'enfant) et première grossesse après 30 ans, histoire familiale de cancer du sein (le risque augmente proportionnellement avec le nombre de parentes atteintes d'un cancer du sein), antécédent personnel..., mais les principaux facteurs sont des facteurs hormonaux liés à l'imprégnation oestrogénique pré-ménopausique (premières règles précoces, faible parité,...), aux prédispositions génétiques (mutations du gène *Breast Cancer 1* et 2), et aux facteurs environnementaux tels qu'une alimentation déséquilibrée.

Le lien entre le cancer et la nutrition est très apparent. Dans notre pays et d'autres, une alimentation saine peut prévenir le cancer car la consommation régulière de fruits et de légumes affaiblit le risque de cancer, alors un rapport élevé de graisse serait associé à un risque accru (Rongier et al., 2005).

Les cellules tumorales, présentes un stress oxydatif important causé par les EOA, provoquent des dommages cellulaires importants pouvant conduire à des défaillances au sein d'un organisme qui modifie les cellules et leur environnement en provoquant une métastase (Tonliek et al., 2004). L'évaluation de stress oxydatif est basée sur la

Introduction générale

détermination de la malonaldéhyde comme marqueur, *in vivo*, de la peroxydation lipidique ainsi que la vitamine C.

Pour mieux comprendre l'évolution du cancer du sein chez les femmes algériennes dans la région de SAIDA et El BAYADH (ouest algérien), nous allons effectuer une étude sur le profil nutritionnel et le stress oxydatif chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de cette région. L'objectif est porté sur la détermination des facteurs de risque de cancer du sein et de mesurer sa fréquence chez les femmes hospitalisées.

Dans ce travail nous avons étudié les femmes qui présentent des facteurs de risque dans le développement du cancer du sein et comparé avec les femmes témoins selon les étapes suivantes : étude descriptive (caractéristiques de la population étudiée, condition socioéconomiques), consommation alimentaire, paramètres hématologiques et biochimiques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses et marqueurs du statut oxydant, antioxydant.

Synthèse
bibliographique

Chapitre I :
Généralités sur le
cancer du sein

1. Sein normal :

Sein normal possède une structure simple qui assure une fonction Spécifique de la synthèse, sécrétant, et la livraison du lait pour le nouveau-né en présence des hormones des facteurs et des protéines (Clemmesen J, 1948).

2. Anatomie et physiologie du sein :

Le sein est un organe présent chez les deux sexes, il se développe et il devient fonctionnel exclusivement chez le sexe féminin. Le tiers du tissu mammaire se compose de graisse et de tissu conjonctif et les 2/3(deux teire) se composent de canaux et de lobules (Société canadienne du cancer,2015).

La plupart des maladies, qu'elles soient bénignes ou malignes, se localise pré des lobules et des canaux. Le drainage lymphatique se fait principalement vers les ganglions axillaires qui sont atteints s'il y a propagation du cancer (Clemmesen J, 1948).

3. Anatomie du sein :

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante qui renferme la glande mammaire (Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé, 2015).

Le sein joue un rôle important dans la féminité et dans l'image du corps de la femme. La fonction biologique du sein est la production du lait afin de nourrir un nouveau-né (Blackwood et Weber 1998).

Les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, de part et d'autre du sternum en avant des muscles pectoraux (Société canadienne du cancer,2016).

Chaque sein contient une glande mammaire (elle -même composée de quinze à vingt compartiments appelés lobe séparés par du tissu graisseux) et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse (FOTEINI HASSIOTOU AND DONNA GEDDES , 2013).

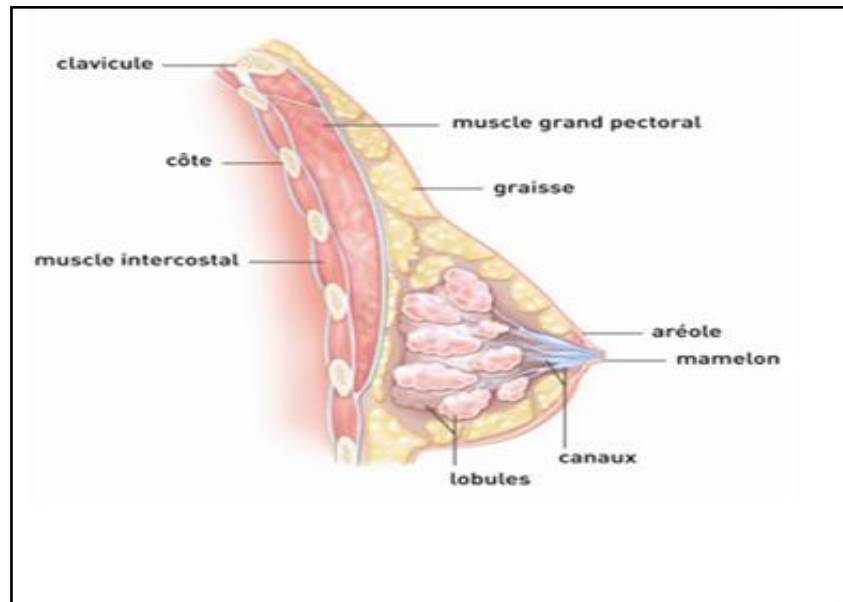


Figure1:représentation schématique de la structure générale d'un sein

(Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé, 2015).

Chacun lobe de la glande mammaire se divise en lobules plus petite, relies entre eux par des canaux galactophores . Le lait est produit dans les lobules et est conduit aux 5-9 orifices mamelonnaires par les canaux. ([http //www.fondationarc.org/Les cancers du sein,2014](http://www.fondationarc.org/Les_cancers_du_sein,2014)).

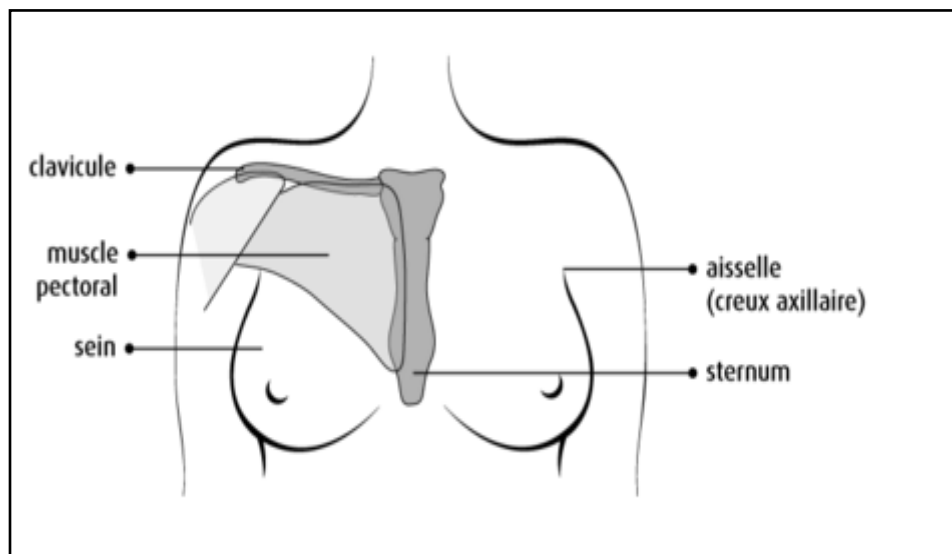


Figure 2: Sein et structure voisine (Société canadienne du cancer,2016).

Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires) et au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires); sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires) (FOTEINI HASSIOTOU AND DONNA GEDDES , 2013).

4. Développement du sein :

La glande mammaire subit des variations pendant le cycle de vie, est incarnée par des changements drastiques dans la composition, de l'architecture, et la fonctionnalité, les changements marqués permettent de remplir sa fonction comme un organe producteur de lait avec la naissance de l'enfant (**Grabrick DM,2000**).

a. La puberté :

Durant la puberté, le sein se développe grâce à l'hormone œstrogène produite par les ovaires. La puberté induit la croissance des seins rapide. L'augmentation de la taille des seins est principalement due à une augmentation des dépôts de tissu adipeux. Les seins sont très sensibles aux changements hormonaux. Pendant les deux premières semaines du cycle menstruel, la stimulation par l'œstrogène provoque la croissance des canaux. Pendant les deux dernières semaines du cycle menstruel, une autre hormone (la progestérone) provoque la croissance des lobules ce qui explique la congestion des seins juste avant les menstruations (FOTEINI HASSIOTOU AND DONNA GEDDES, 2013).

b. La grossesse :

Pendant la grossesse, d'autres changements hormonaux préparent le sein pour la production du lait. Avec la ménopause, la production d'œstrogène diminue et le tissu glandulaire s'atrophie et est remplacé par du tissu graisseux (FOTEINI HASSIOTOU AND DONNA GEDDES , 2013).

5. Le cancer :

Le cancer est une maladie où des cellules anormales se multiplient hors de tout contrôle. La croissance de ces millions de cellules dans un seul endroit comme le sein constitue une tumeur maligne ou cancer du sein. Les cellules cancéreuses **bien**

différenciées ressemblent aux cellules normales et se comportent de la même façon dans le tissu où elles ont commencé à se développer. Selon Hill et al, 1997 : le cancer est une maladie de la cellule qui touche le matériel génétique du noyau .

5.1. Déclenchement du cancer :

Le cancer est un dérèglement de la division cellulaire. L'organisme est constitué de milliards de cellules. Celles-ci se multiplient, se différencient puis meurent. Les cellules cancéreuses prolifèrent de façon anarchique . Il est maintenant établi que le cancer résulte d'anomalies de l'activité de gènes dont le rôle est de contrôler la prolifération cellulaire.

Il faut une addition d'anomalies génétiques pour que les transformations cellulaires aboutissent à la formation d'une tumeur. Si les tumeurs bénignes restent localisées, les tumeurs cancéreuses envahissent et détruisent les tissus environnants. Les cellules des tumeurs cancéreuses peuvent, par les voies sanguines ou lymphatiques, disséminer dans d'autres parties de l'organisme. (L'institut National du Cancer ,2014).

D'où l'apparition de métastases ou tumeurs délocalisées. Ce mode de propagation à distance est l'une des difficultés majeures posées par les maladies cancéreuses. Car même après l'ablation de la tumeur initiale, un cancer est susceptible de réapparaître à un site différent du site initial du fait de métastases (L'institut National du Cancer,2014).

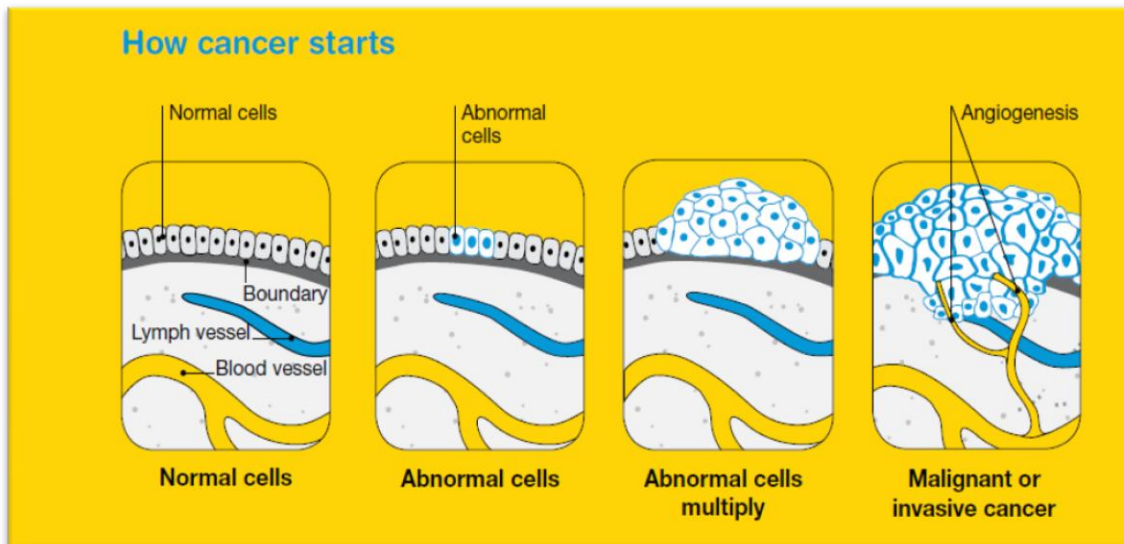


Figure 3: étapes de cancer (Understanding Breast Cancer,2012).

5.2. Définition du cancer du sein :

Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Autrement dit, c'est un cancer qui naît dans les unités cellulaires dont la fonction est de sécréter le lait, les unités ducto-lobulaires du sein, essentiellement chez la femme. Une femme sur onze développe un cancer du sein au cours de sa vie. Les tumeurs expriment à leur surface des structures différentes de celles des cellules normales. Ces structures pourraient donc être reconnues par le système immunitaire qui assure la surveillance anti-tumorale(Rapport mondial sur le cancer 2014 de l'OMS - Février 2014).

5.3. Particularité du cancer de sein ?

- Un véritable problème de santé publique.
- Le sein est un organe de la féminité, de la sexualité, et de la maternité, occupe une place particulière dans le schéma corporel et psychologique de la Femme
- Diagnostic facile .
- Multiplicité des facteurs de risque et traitement multiple.
- Le cancer du sein c'est la localisation la plus fréquente des cancers féminins dans le monde.

- L'importance de dépistage et la prévention et surtout l'information et la communication.
- L'homme peut aussi présenter un du cancer du sein.
- La discussion avec les malades ; la population et même avec le personnel médical reste un sujet tabou.

5.4. Epidémiologie :

Le cancer du sein représente la première cause de mortalité par cancer chez la femme . Une femme sur 4 femme atteinte de cancer de sein meure par le cancer et une femme sur 10 est menacée de faire un cancer du sein dans sa vie. On estime à 519 000 le nombre des femmes qui sont mortes en 2004 du cancer du sein. (OMS 2015). Le risque est minime avant 25 ans ,avec une fréquence maximale entre 42-75 ans. L'incidence augmente d'une année à autre et représente un pourcentage de 18 % des cancers du sein (Renard F, Vankrunkelsven P, Van Eycken L 2010).

Il existe une répartition mondiale selon l'incidence :

- Les pays à hauts risques : les états unis amérique avec une incidence de 50%.
- Les pays à risque intermédiaire : la russie avec une incidence de 36%.
- Les pays à bas risque : le Japon **et l'Algérie** avec une incidence de 17-25%.

(Actualites Dans La Prise En Charge Multidisciplinaire, 2012).

L'âge de survenue est en moyenne à 48 ans ; cet âge est plus bas en Algérie et en Tunisie, la proportion des diagnostics avant l'âge de 50 ans étant de 40%. Ces données demeurent relativement stables depuis le début de l'enregistrement par le registre des cancers de la Réunion.

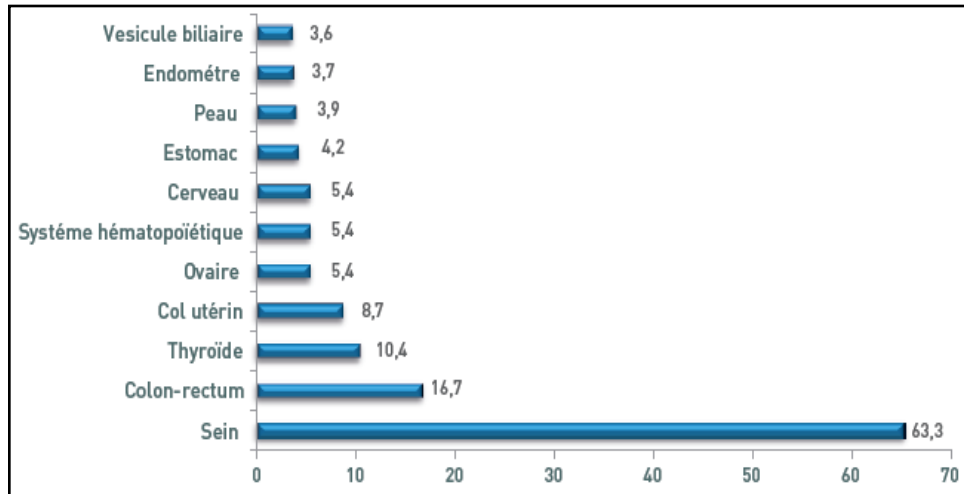


Figure 4: Les formes de cancers les plus fréquents chez la femme en Algérie année 2010 (Plan National, 2014).

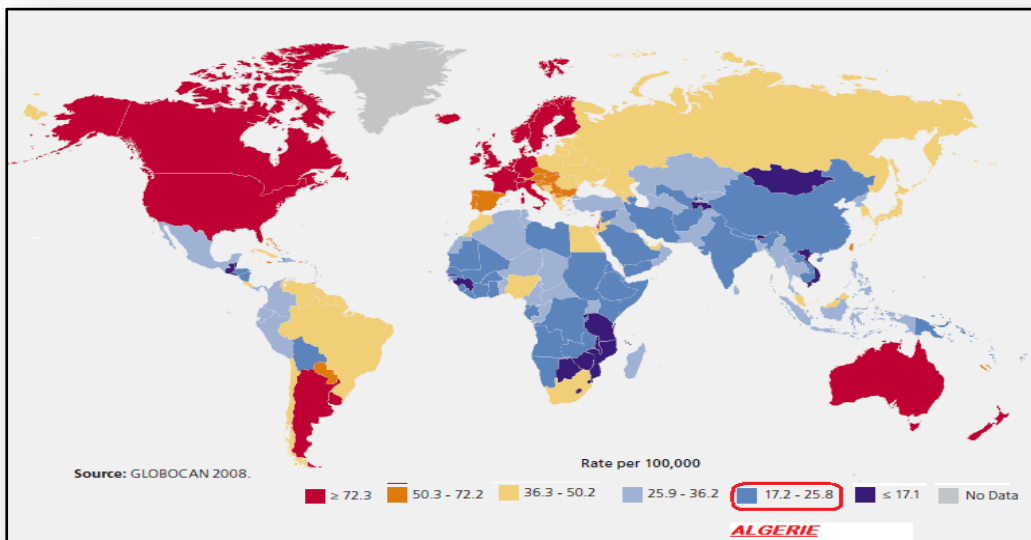


Figure 5: Répartition du taux d'incidence standardisée du cancer du sein dans le Monde (Actualites Dans La Prise En Charge Multidisciplinaire, 2012).

5.4.1. Cancer du sein dans l'Algérie

Dont la forte progression prend des proportions épidémiques inquiétantes avec plus de 9000 nouveaux cas en 2009, actuellement ce chiffre est estimé à 11 000, De plus, le cancer du sein, en Algérie touche autant la femme jeune que la femme ménopausée, ce qui complique son dépistage : l'âge médian est de 47 ans (Plan National, 2014).

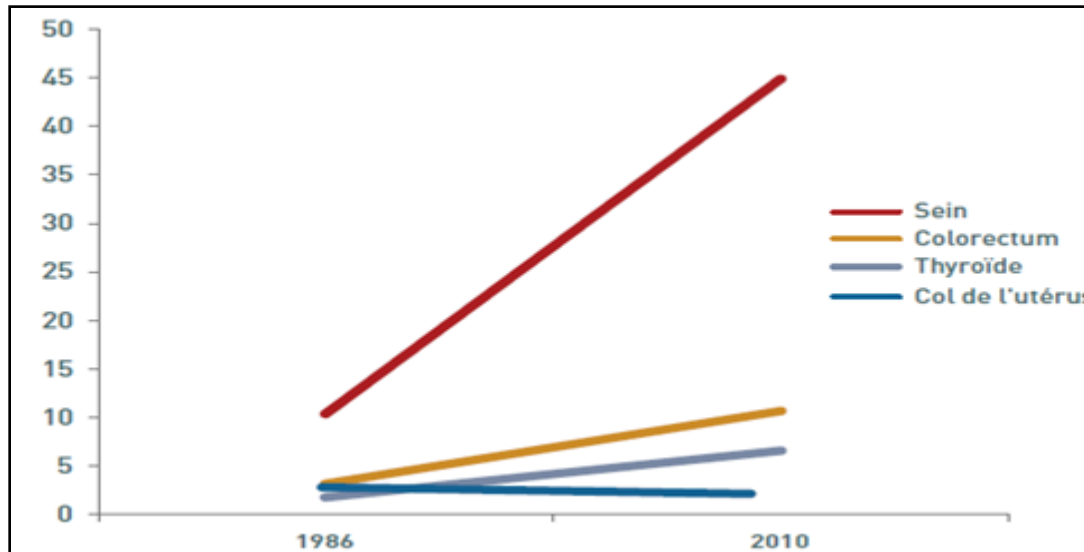


Figure 6 : évolution des cancers chez les femmes algériennes

(registre des cancers Sétif) (Plan National, 2014).

Dépistage organisé lutter contre le cancer du sein en l'Algérie :

L'augmentation rapide et importante du nombre de cancers du sein chez la femme est un phénomène nouveau inquiétant et qui mérite un développement particulier. (Plan National, 2014).

En Algérie, il représente plus de 40% de l'ensemble des cancers de la femme avec 11 000 nouveaux cas estimés par année, ce pourcentage traduisant probablement un biais de recrutement, c'est un cancer qui est en augmentation depuis plus de 20 ans (Plan National, 2014).

Selon une série hospitalière, 40% des patientes consultent à un stade avancé ou métastatique. Il faut noter que le cancer du sein à un stade avancé, nécessite souvent une mastectomie (80% dans la série hospitalière) ce qui n'est pas un geste anodin, sans oublier le retentissement psychologique et social qu'elle peut engendrer chez la jeune femme (Plan National, 2014).

Parmi les principales caractéristiques du cancer du sein chez la femme en Algérie, la moyenne d'âge est plus faible d'environ 10 ans par rapport à celle observée chez les femmes des pays occidentaux et l'âge moyen de survenue est de 47 ans (Plan National, 2014).

Le dépistage organisé de cette affection est, à l'heure actuelle, la seule arme pour améliorer l'état dans lequel les malades sont vues. Il permet de réduire la mortalité de ces cancers, d'assurer une meilleure survie des patientes voire une guérison totale (Plan National, 2014).

6. Diagnostic précoce du cancer du sein :

Le **cancer du sein** n'est pas dû à une cause unique. Divers facteurs peuvent influencer sur l'apparition et le développement du cancer du sein; moins souvent chez l'homme qui possède lui aussi des seins (J. Ramos ,2005)

7. Types de cancer du sein :

Il existe différents types de cancer du sein selon la localisation et le stade d'évolution :

7.1. Selon la localisation :

Les cancers du sein les plus fréquents (95%) sont des adénocarcinomes c'est-à-dire qu'ils se développent à partir des cellules épithéliales de la glande mammaire. Deux types principaux sont retrouvés selon le point d'origine :

- soit à partir des cellules des canaux galactophore, il s'agit d'un cancer canalaire

- soit à partir des cellules des lobules: il s'agit d'un cancer lobulaire plus fréquemment retrouvé; il représente 8 cas sur 10.

Néanmoins, il n'est généralement pas palpable à l'examen clinique, d'où l'importance ici du dépistage par mammographie .

Il existe d'autres formes de cancers du sein mais elles sont beaucoup plus rares : la tumeur phyllode, le sarcome et le lymphome ([http //www.fondationarc.org/Les cancers du sein](http://www.fondationarc.org/Les_cancers_du_sein)).

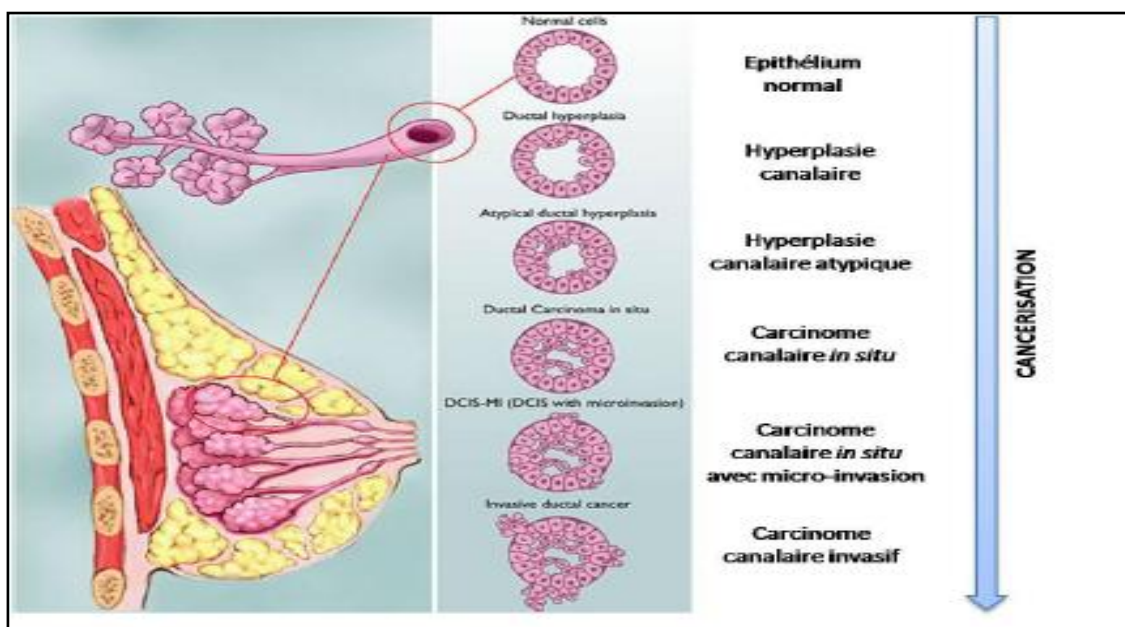


Figure 7 : Les types histologiques de cancer du sein

(<http://www.bccancer.ca/default.htm>,2004).

7.2. Selon le stade d'évolution :

Les cellules cancéreuses ont la capacité de se propager à partir du sein vers d'autres parties du corps où elles peuvent former de nouvelles tumeurs. Ce processus porte le nom de métastase (Société canadienne du cancer ,2015).

a. Hyperplasie atypique :

L'hyperplasie correspond à un stade préliminaire de cancérisation. Elle est caractérisée par une prolifération accrue de cellule normale ; dans le cas du sein il s'agit d'une prolifération intracanaulaire de cellule épithéliales de sous-type luminal et basale. L'augmentation de l'épaisseur de la couche épithéliale entraîne une obstruction partielle ou complète du canal galactophore (Ramos,2005)

Néanmoins cette hyperplasie canalaire dite « simple » n'augmente pas le risque absolu de cancer chez les femmes de moins de 55ans et ne nécessite donc pas de traitement particulier.

Hyperplasie atypique dite (canaulaire) augmente de 4 à 5 fois le risque de cancer du sein et représente les prémisses d'un Carcinome in situ, elle est caractérisée par la prolifération des cellules épithéliales de sous luminal uniquement (Schnitt s.J.2003).

b. Cancer *in situ* :

L'accumulation des modifications génétiques aboutit à la formation d'un carcinome in situ , la prolifération des cellules épithéliales reste à un niveau local à l'intérieur des lobules ou des canaux et ne franchit pas la membrane basale. Les cancers in situ représentent 25% des cas de cancers du sein. Lorsque les cellules tumorales envahissent le tissu conjonctif, on parle alors de cancer invasif. Le franchissement de la membrane basale est une étape décisive de la cancérogenèse car il apporte la preuve que les cellules malignes ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'invasion du stroma (perte de d'adhérence et l'inhibition de contact, sécrétion de protéase, augmentation de l'angiogenèse) (Schnitt s.J.2003).

c. Cancer infiltrant :

Les cellules des cancers infiltrant peuvent se détacher de la tumeur d'origine et se propager par les vaisseaux sanguins ou lymphatiques c'est à dire que les cellules cancéreuses traversent la paroi du canal ou du lobule, et pénètrent dans les tissus

avoisinants. Elles s'accumulent alors dans les ganglions lymphatiques voisins. On dit qu'il existe un envahissement ganglionnaire (**Maisonnette et al., 2011**).

Les cellules cancéreuses ont tendance à migrer dans d'autres organes ou parties du corps, et à y développer de nouvelles tumeurs qu'on appelle métastases. On dit dans ce cas que le cancer est métastatique (SAGLIER, J. 2011).

d. Cancers métastatiques :

Pour toutes les tumeurs métastatiques d'emblée, le traitement consiste en un contrôle de la maladie qui fait appel à une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie. La stratégie dépend beaucoup de l'état général de la patiente, des co-morbidités, des organes touchés par les métastases. (SAGLIER, J. 2011).

8. Grade Histologique :

La classification histologique permet de regrouper les cellules cancéreuses selon leur apparence et leur comportement lorsqu'on les observe au microscope.

Le médecin doit savoir jusqu'à quel point leur apparence diffère de celle des cellules normales.

8.1. Grade histologique de différenciation :

La stadification est une façon de décrire ou de classer un cancer selon l'étendue de la maladie dans le corps. Le système le plus fréquemment utilisé pour déterminer le stade du cancer du sein est la classification TNM (Tumeur Nodes, et Métastases). L'Union internationale contre le cancer (UICC) utilise ce système pour décrire l'étendue de nombreuses tumeurs cancéreuses solides (Société canadienne du cancer, 2016).

Tableau 1 : les Grade histologique de différenciation (Montonen J,2013).

Grade	Différenciation
Grade 1	Bien différencié ou de bas grade
Grade 2	Moyennement différencié ou de grade intermédiaire
Grade 3	Peu différencié ou de haut grade
Grade 4	Indifférencié

T0	pas de tumeur clinique
T1	tumeur ≤ 2 cm
T2	tumeur > 2 cm et ≤ 5 cm
T3	tumeur > 5 cm
T4	tumeur de toute taille avec extension à la paroi thoracique (T4a) ou à la peau (T4b).
Tx	éléments insuffisants pour classer la tumeur

- Le grade histopronostique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR).
- L'envahissement ganglionnaire, noté pN+ si au moins un ganglion est envahi, pN- sinon.

9. Dépistage du cancer du sein :**9.1. Définition :**

Le dépistage consiste à détecter un cancer avant qu'il ne soit découvert spontanément en raison de symptômes (Europa Donna ,2013). Identifier la maladie par l'application d'un Examen. Trier parmi des personnes en bonne santé celle qui ont la maladie (J. Lansac).

9.2. Pourquoi dépister le cancer du sein ?

Il a pour objet d'améliorer le pronostic du cancer du sein grâce à un dépistage précoce des lésions précancéreuses, des lésions pré invasives et des cancers invasifs de petite taille (Marianne Dubard, Dubard-Gault,2013).

Il est proposé chez les femmes entre 35 et 74 ans, par des mammographies pratiquées tous les deux ans. Les clichés doivent être réalisés dans des centres agréés (mammographie de qualité) et sont lus par deux radiologues. Le dépistage sauve réellement des vies.

9.3. Dépistage du cancer du sein par mammographie :

Le dépistage consiste à détecter les cancers au cours de leur phase pré-clinique au moment où ils sont plus accessibles à un traitement curatif efficace (**Arnaud Seigneurin, 2011**).

Chapitre II :
Facteurs de risque
du cancer du sein

I. Facteurs génétiques, environnementaux, démographiques et sanitaires :

De nombreux facteurs peuvent être impliqués dans le déclenchement du cancer du sein : sexe, âge, nulliparité (pas d'enfant) et première grossesse après 30 ans, histoire familiale de cancer du sein, antécédent personnel..., mais les principaux facteurs sont des facteurs hormonaux liés à l'imprégnation ostrogénique pré-ménopausique (premières règles précoces, faible parité,...), aux prédispositions génétiques (mutations du breast Cancer gène 1 et 2), et aux facteurs environnementaux tels qu'une alimentation riche en graisses (Marianne Dubard-Gault ,2013).

Le cancer du sein est provoqué par une combinaison de facteurs hormonaux, génétiques, liés au style de vie et « environnementaux ». Il s'agit de facteurs présents dans notre environnement, c'est-à-dire dans le monde qui nous entoure.

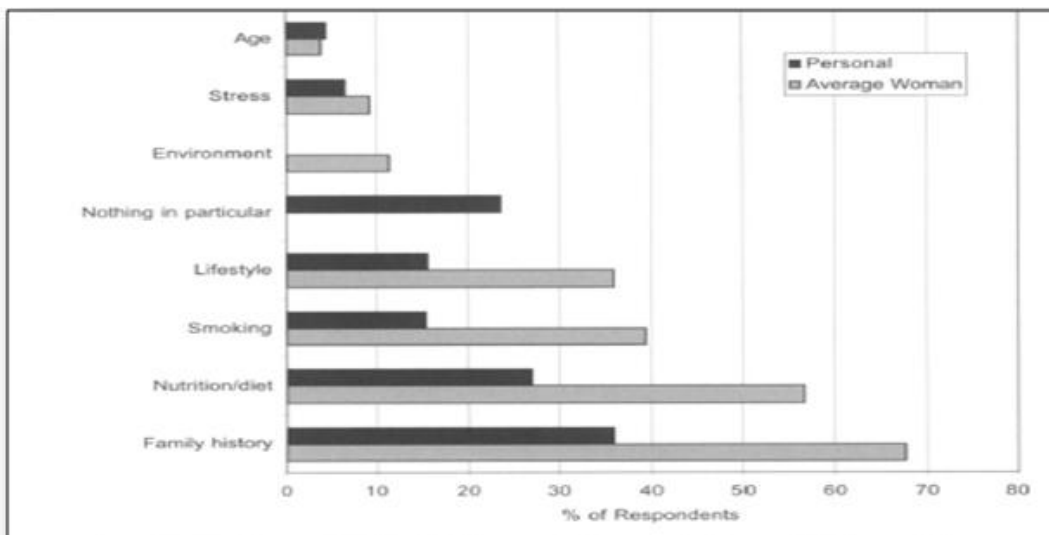


Figure 8: Les facteurs de risque de cancer du sein (JaneA . Buxton, 2013).

I.1. Histoire familiale:

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque aggravé de cancer du sein. Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 (RR) et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée

chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (Lamy P-J, Romieu G, 2010).

Des antécédents personnels de cancer du sein prédisposent à un cancer dans le sein. Il est de même pour une histoire personnelle ou familiale du cancer de l'utérus ou de l'ovaire. (Soerjomataram I, Blackwood et Weber 1998).

I.2. Facteurs génétiques :

Le cancer du sein présente une composante héréditaire dans 5 à 10% des cas (Blackwood et Weber 1998).

Les femmes porteuses de mutations constitutionnelles dans les systèmes de réparation de l'ADN sont fortement prédisposées à développer un cancer du sein. Les mutations germinales au niveau des gènes BRCA 1 et 2 (breast cancer gène) sont responsables de la majorité des cancers du sein héréditaires. Elles sont transmises seules en mode autosomique dominant avec une forte pénétrance (Lakhani, 1998). apparaissent souvent à un très jeune âge, ils sont souvent bilatéraux ou associés à d'autres tumeurs gynécologiques ou digestives, ils sont très prolifératifs (Lakhani, 1998).

I.2.1. Mutation des gènes BRCA1 et BRCA2 :

Ces deux gènes participent à la réparation des lésions que l'ADN subit régulièrement. La présence de mutations dans l'un de ces deux gènes perturbe cette fonction et fait augmenter fortement le risque de cancer du sein et de l'ovaire. Toutes les femmes porteuses de ces mutations génétiques développeront systématiquement un jour un cancer du sein. On estime qu'environ deux femmes sur 1000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2. Le risque au cours d'une vie pour une femme porteuse de la mutation BRCA1 de développer un cancer du sein est de 60%, et de 40% pour un cancer de l'ovaire (Rochefort H, Rouëssé 1, 2008).

I.2.2. Autres mutations :

D'autres syndromes rares de prédisposé font augmenter le risque de cancer du sein, il s'agit de la mutation de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN ou l'arrêt de la multiplication des cellules en cas de lésion au niveau de l'ADN.

Tp53 (Tumor protine p53) : Le gène *p53* localisé sur le chromosome 17 est un gène suppresseur de tumeur. Des mutations de ce gène ont été identifiées dans environ un tiers des carcinomes mammaires. Le TP53 également appelé «gardien du génome », est responsable de l'arrêt temporaire du cycle cellulaire permettant la réparation des éventuels dommages a l'ADN lorsque les lésions sont trop importantes, P53 peut alors orienter la cellule vers l'apoptose, débarrassant ainsi l'organisme des cellules potentiellement malignes. (Elledge RM, 1994)

I.3. Facteurs hormonaux :

L'équilibre oestroprogestatif permet le développement harmonieux de la glande mammaire.

I.3.1. Facteurs hormonaux endogènes :

Les œstrogènes sont connus depuis longtemps pour favoriser la prolifération cellulaire. Par conséquent, une exposition prolongée aux oestrogènes au cours de la vie provoque une élévation du risque d'apparition d'un cancer du sein .

I.3.1.1. Âge précoce des premières menstruations :

Une puberté précoce c'est un facteur endogène qui entraîne une exposition plus prolongée aux œstrogènes, ce dernier stimule la prolifération des cellules épithéliales mammaires. La puberté précoce est définie lorsque l'apparition des règles se fait avant 12 ans. Aussi, toute année supplémentaire de début diminue le risque de 5% de survenue du cancer(MERVIEL P.,et al, 2011).

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (Marianne Dubard-Gault, 2013). Une telle hypothèse concorde avec les taux d'œstrogènes élevés après les règles, que l'on observe chez les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement (Renard F, 2010).

I.3.1.2. Ménopause tardive :

Les femmes qui ont leur ménopause après 50 ans présentent un risque accru de cancer du sein, en comparaison avec celles dont les menstruations cessent précocement. Le risque de cancer du sein augmente d'environ 3 %, pour chaque année supplémentaire, à partir de l'âge présumé de la ménopause. (Grabrick DM, 2000).

I.3.2. Facteurs hormonaux exogènes :

I.3.2.1. Contraceptifs oraux :

Le cancer du sein est moins chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent les contraceptifs oraux, et une utilisation importante de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. En revanche, l'utilisation de ces médicaments, tard dans la vie reproductive, entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important (Anne Vincent-Salomon, pathologiste à l'Institut Curie).

Les contraceptifs hormonaux augmentent le risque de cancer du sein par leur effet de prolifération sur le tissu mammaire et de leurs effets cancérigènes directs sur l'ADN. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), a classé en 2005 la pilule contraceptive parmi les produits cancérigènes du «groupe 1», ceux dont l'action est «certaine». Selon des résultats de multiples études menées sur 8 pays, la pilule diminue le risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre, mais augmente celui du sein, du col de l'utérus et du foie.

Globalement le risque des utilisatrices d'une contraception est légèrement augmenté par rapport aux non utilisatrices (RR = 1,07) augmentation très faible mais significative du

fait du nombre très élevé de femmes concernées. Pour les femmes en cours d'utilisation, le risque est légèrement augmenté (RR = 1,24).

Chez les femmes ayant arrêté la contraception orale, le risque diminue progressivement. 10 ans après l'arrêt (Lancet 1996).

I.3.2.2. Les traitements hormonaux :

Un traitement hormonal favoriserait un développement du cancer du sein, non héréditaire, chez les femmes. Selon les scientifiques de l'unité "Radiobiologie moléculaire et cellulaire du CNRS (centre-national-de-la-recherche-scientifique) .Le traitement hormonal a comme effet d'activer une protéine, AKT1, inhibant une autre protéine, la BRCA1, responsable de la réparation de l'ADN. Ces premières conclusions ont vocation à permettre des études plus poussées "aussi bien en laboratoire qu'avec des cliniciens". Une étude révèle que la moitié des cancers du sein sporadiques (cancers du sein non héréditaires) sont concernés par cette découverte. Près de 90% des cas de cancers du sein sont des cancers du sein sporadiques, selon le CNRS.

I.3.2.3. L'hormonothérapie post-ménopause:

Elle augmente le risque de cancer du sein chez les femmes qui l'ont suivi pendant les 5 dernières années .Ce risque augmente de 2 pour 100 000 pour ces femmes qui ont suivi la pendant 5 ans, et il augmente à 6 pour 100 000 chez celles qui l'ont suivi pendant 10 ans. Ce risque devient nul, 5 ans après la cessation de l'HTR.

I.3.2.4. Le Traitement Hormonal Substitutif (THS) :

Le THS de la ménopause est prescrit pour pallier la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. Les femmes sous THS présentent un risque augmenté de cancer du sein, si on les compare aux femmes qui ne l'ont jamais utilisé (Knight JA et coll2010], et le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Pour les femmes ayant suivi un THS pendant cinq ans ou plus, le risque est augmenté de 26% à 35 %, (Knight JA et coll2010).

Cependant le risque attribuable (effet réel du THS) diminue dès l'arrêt du traitement. (Grabrick DM,2000).

Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause (Abbass Fouad et al, 2012).

I.4. Facteurs liés à la reproduction :

I.4.1. Multiparité et âge précoce à la première maternité :

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares (OMS 2014).

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. La multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. (Abbass Fouad,2012).

I.4.2. Les avortements provoqués :

Si la grossesse se termine par un avortement provoqué ou une naissance prématurée avant 32 semaines, les seins de la mère auront seulement partiellement mûri, entraînant des seins qui ont plus de tissu mammaire incomplètement différenciés qu'avant la grossesse, augmentant ainsi le nombre de cellules sensibles à la carcinogénèse. Cela est particulièrement vrai pour la première grossesse d'une femme. Il n'a pas d'importance si la grossesse est terminée prématurément par un avortement provoqué ou par un accouchement prématuré, parce que les effets hormonaux sur la poitrine de la mère ne sont pas modifiés par l'intention de la fin de la grossesse conservant encore plus le tissu

de cancer du sein sensible que lorsque la grossesse a commencé. Cette quantité accrue de tissu immature, augmente le risque de cancer du sein.

I.4.3. La Grossesse

Multipartite et age précoce à la première maternité Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25 % par rapport aux femmes nullipares . Layde PM et al) L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements

Certes, la multiparité a pour avantage de protéger les femmes contre le cancer du sein. Toutefois, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium.(Russo J)

I.4.4. L'allaitement :

Certains indices signifient que le risque de cancer du sein est légèrement inférieur chez les femmes qui ont allaité sur une assez longue période. L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (Axelrod D,et al, 2008).

Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois. L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (Renard F, 2010). D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein (Montonen J, 2013).

I.5. Facteurs sanitaires :

I.5.1. Travail de nuit :

Le travail de nuit chez la femme, est un facteur de risque important. Une étude française parue en juin 2012 par l'Inserm (institut national de la santé et la recherche médical) a montré que le travail de nuit chez les femmes augmente le risque de développer un cancer du sein de 30%. Selon les chercheurs, le travail de nuit perturbe le fonctionnement normal de l'horloge biologique, ce qui chez les femmes augmente le risque de tomber malade. Le rythme circadien régit l'alternance veille-sommeil et de nombreuses autres fonctions biologiques. L'étude (réalisée sur un échantillon de travailleurs dans le centre-ouest de la France) montre que le risque de cancer du sein lié au travail de nuit est identique à d'autres facteurs de risque connus, comme des mutations génétiques, des traitements hormonaux, ou l'âge avancé de la première grossesse. Cette étude a également montré que le risque est particulièrement élevé chez les femmes qui ont travaillé toute la nuit pendant plus de quatre ans. Le risque est encore plus haut, de 50% au lieu de 30%, chez les femmes ayant commencé à travailler la nuit avant leur première grossesse (Grabrick DM, 2000).

I.5.2. Radiations ionisantes :

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations (Renard F, 2010) .

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures. Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy (Lakhani et al 1998).

Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale (J. Ramos,2005).Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

I.6. Facteurs, environnementaux et socio- démographiques

I.6.1. L'âge :

L'âge est un facteur de risque majeur. Il constitue un autre facteur de risque de développement de la maladie, observée parallèlement à un âge avancée (principalement au-delà de 50 ans). L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein (Grabrick DM, 2000). La maladie est moins chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans. Le risque d'avoir un cancer augmente avec l'âge, et cela est valable pour le cancer du sein.

I.6.2. Le sexe :

Le principal facteur de risque est le sexe féminin. Les hommes ne sont pas à l'abri d'un cancer du sein, mais cette maladie est rare chez eux(Grabrick DM, 2000).

I.7. Facteurs liés aux habitudes de vie et à la nutrition :

I.7.1. L'obésité :

Physiologiquement, le tissu adipeux n'intervient que très peu dans la production d'œstrogènes (avant la ménopause). Par contre, une augmentation de la masse grasse corporelle est responsable d'une augmentation des taux d'œstrogènes. L'imprégnation ostrogénique des tissus et expliquent en partie que les cancers hormono-dépendants soient plus fréquents chez les femmes obèses (Bianchini F, 2002).Il est admis que l'Indice de Masse Corporelle (IMC) ainsi que le pourcentage de masse grasse sont des facteurs favorisant l'apparition de cancers.

I.7.2. Activité physique :

Les femmes pratiquant un exercice physique modéré régulier ont un risque plus faible du cancer du sein par rapport aux femmes totalement sédentaires. Selon certains auteurs, cette réduction serait de l'ordre de 30% lorsque l'exercice représente quelques heures par semaine (1/2 heure de marche par jour par exemple). Il semble que ce soit en pratiquant un exercice physique régulier entre l'âge de 35 et 50 ans que l'effet protecteur soit le plus net (Armstrong K, 2000).

I.7.3. L'alcool:

Une consommation modérée d'alcool (de n'importe quelle sorte) augmente le risque du cancer du sein. Ce risque augmente de 9% pour chaque 10g (environ un verre) de consommation quotidienne d'alcool. , les femmes qui boivent de l'alcool ont une durée de survie diminuée de 15 % à 40 %, comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool (OMS). Le mécanisme d'action n'est pas bien élucidé, bien qu'on suspecte un effet sur le métabolisme des œstrogènes..

L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum et une production accrue de facteurs de croissance IGF (insulin-like growth factor). Les IGF agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose et interagissent avec les œstrogènes. Une production accrue d'IGF augmente le risque de cancer du sein, surtout avant la ménopause (Actualites Dans La Prise En Charge Multidisciplinaire Des Cancers Du Sein 2012).

I.7.4. La cigarette :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes, Le tabagisme passif semble associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause (Foteini hassiotou,2013) .

I.8. L'alimentation :

Certains facteurs liés à l'alimentation peuvent augmenter le risque de cancer, le surpoids et l'obésité, la consommation de boissons alcoolisées, la consommation excessive de

viandes rouges, de charcuterie ou de sel. Certains facteurs peuvent réduire le risque de cancer : la pratique d'une activité physique régulière, la consommation de fruits et légumes, l'allaitement... (Armstrong K, 2000).

9. Autres déterminants nutritionnels :

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-oestrogènes a fait l'objet de nombreuses études (Marianne Dubard-Gault, 2013). Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires.

D'une manière générale, les résultats restent discordants (Marianne Dubard-Gault, 2013) et (La Communauté De Savoir Scolaire). Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 % (Esra Birben PhD, 2012). L'alimentation crée un terrain favorable au développement du cancer. Environ un tiers des cancers pourraient être évités en modifiant l'alimentation, en augmentant le niveau d'activité physique et en maintenant un poids optimal.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour étudier les relations entre les facteurs nutritionnels et le risque de cancer. Aucune étude, quelle que soit sa méthodologie, n'est suffisante pour établir un lien de causalité entre un facteur nutritionnel et un risque de cancer. C'est à travers l'évaluation de l'ensemble des résultats scientifiques disponibles respectant une méthodologie et certaines habitudes de vie influençant le risque de différents types de cancer (Esra Birben PhD, 2012).

II. Alimentation et cancer du sein :

II.1. Produits laitiers et cancer du sein :

À ce jour, les données indiquent que la consommation de produits laitiers n'est pas associée à une augmentation du risque de cancer du sein avant et après la ménopause. De plus, des données scientifiques émergentes indiquent que la consommation de produits

laitiers pourrait en fait réduire le risque de cancer du sein. La médecine des preuves - Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990).

d'autres auteurs disent que les mécanismes grâce auxquels la consommation de produits laitiers pourrait moduler le risque de cancer du sein demeurent incertains, il semble que certaines composantes du lait aient un effet anti-carcinogène clé qui pourrait contribuer à prévenir le cancer du sein. Ces composantes sont : le calcium, la vitamine D, et la lactoferrine. Selon certaines données, le calcium, la vitamine D et la lactoferrine sont des importantes composantes du lait qui produisent des effets anticancéreux. Plus d'études doivent être menées afin d'élucider les mécanismes précis de ces nutriments dans la réduction du risque de cancer du sein. (**Nutrition et prévention des primaires des cancers, 2015**).

II.2. Le soja :

Les femmes qui mangent régulièrement de la nourriture à base de soja ont moins de risque de développer un cancer du sein. (**Hill C, Doyon F, 2008**). Les femmes ayant des taux élevés de génistéine, une isoflavone contenue dans le soja, sont moins exposées au cancer du sein que les femmes ayant un taux faible, selon une étude du Centre national du cancer de Tokyo.

II.3. Les acides gras oméga-3 :

Une étude chinoise parue en juin 2013 dans la revue "British Medical Journal", la consommation d'une à deux portions de poissons gras (riches en oméga-3) par semaine est associée à une réduction de 14% du risque de cancer du sein.

II.4. Les tomates et le cancer du sein, effet préventif chez les femmes à risque :

Une étude américaine parue début 2014 a montré qu'adopter une alimentation riche en tomates, avec la consommation d'au moins 25 mg par jour de lycopène (un composé de la tomate), chez des femmes post-ménopausées permettrait de réduire le risque de cancer du sein, grâce à une augmentation de la concentration d'adiponectine. Cette hormone est

associée à une diminution du risque de cancer du sein, selon de précédentes études. Cette étude américaine réalisée par l'Université The Ohio State University Comprehensive Cancer Center aux Etats-Unis a porté sur 70 femmes post-ménopausées. Elles présentaient toutes un risque de cancer du sein comme des cas de cancer dans la famille ou de l'obésité. (Marianne Dubard-Gault ,2013)

II.5. Les facteurs alimentaires qui augmentent le risque de cancers :

Les facteurs pour lesquels les liens avec le cancer sont avérés, concernent principalement la consommation de boissons alcoolisées, le surpoids et l'excès de viandes rouges ou de charcuteries(Clemmesen J, 1948).

II.6. Les facteurs alimentaires qui diminuent le risque de cancers :

Le régime méditerranéen, , se caractérise par une consommation importante de céréales, de légumes et de fruits, peu de viande rouge, de lait et de beurre, beaucoup d'huile d'olive, inssi La consommation de fibres alimentaires se qui diminu les risques decs le régime méditerranéen peut participer à la prévention des maladies cardio-vasculaires et d'autres affections. Ce type de régime, qui connaît des variations importantes, est associé avec un risque faible de certains cancers.cancer.(Dauphin, 2006.)

II.7. Le régime qui pourrait affamer le cancer :

Les tumeurs cancéreuses présentent une glycolyse environ dix fois plus active que celle des tissus sains car elles se développent plus vite que les vaisseaux qui les irriguent et sont souvent en hypoxie. La glycolyse anaérobie conduisant à une fermentation lactique est alors la source essentielle d'ATP pour les cellules cancéreuses qui, de plus, ont moins de mitochondries que les cellules normales. Enfin, l'hypoxie induit le facteur de transcription HIF-1 (de hypoxia-inducible factor) qui augmente l'expression de la plupart des enzymes glycolytiques et des transporteurs GLUT1 et GLUT3. (ClemmesenJ,1948).

Chapitre III :
Stress oxydatif

L'oxygène est indispensable à la vie des êtres pluricellulaires vivant en aérobie. Cet oxygène est nécessaire pour le transfert d'électrons couple aux phosphorylations oxydatives qui sont la principale source d'énergie de l'organisme.

Il est aussi susceptible d'entraîner des effets dommageables dans l'organisme et la formation d'ERO. Il a une multiplicité des sources de formation d'ERO des origines endogène (mitochondrie, phagocytose, inflammation) et exogène (tabac, médicament; radiation ionisante, pollution) ce dommage va causer les maladies chroniques comme la cataracte, le cancer, les maladies coronariennes, le diabète, l'insuffisance rénale, Alzheimer, Parkinson. Nous résumons que Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre la génération d'espèces oxygénées activées (EOA) et les défenses antioxydants de l'organisme (Defragné et Pincmiel 2008).

I. Définition du stress oxydatif :

Le stress oxydatif est une déficience induit par des conditions diverse les ERO est responsable des maladies chronique. Il s'agit d'une agression chimique oxydative, de notre organisme. Une oxydation, des constituants de notre organisme dû à un excès de molécules particulièrement nocives que l'on appelle les ERO et qui viennent de l'oxygène que nous respirons pour vivre. Cette oxydation dénature les protéines, les lipides, les sucres et même notre ADN. Le stress oxydatif est une défiance induite par Les ERO qui sont responsable des maladies liée au stress oxydatif (Tailor et al 2012).

II. Origines du stress oxydatif :

II.1. Espèces réactives de l'oxygène :

La perturbation du statut oxydatif intra cellulaire par la production excessive des ERO qui sont proportionnel à l'intensité et a la dure de leur production (Defragné et pincmiel 2008). La production de ces dernier en faveur de plusieurs facteur tel que inflammation, nutrition (magder 2006). Dans les conditions normal ils sont contrôlé par le système antioxydant On distingue deux grands groupes d'ERO impliquées dans le stress oxydatif espèce radicalaire et espèce non- radicalaire. et la réactivité est

variable d'un radical à l'autre elle dépend de l'environnement où il se trouve (Delattre et al., 2005).

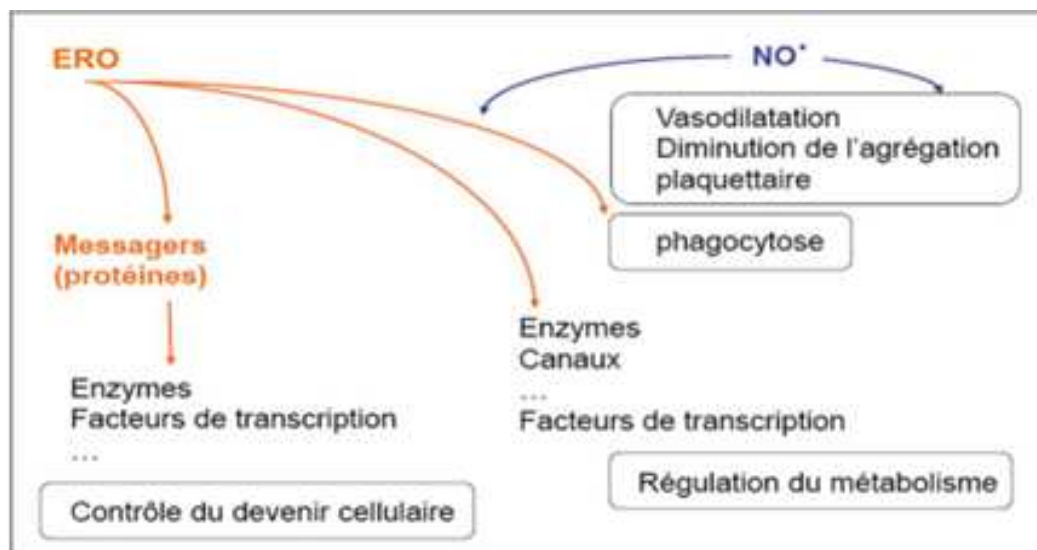


Figure 9 : rôles physiologiques des espèces réactives (Delattre et al., 2005).

II.2. Mécanisme d'action d'ERO

Les ERO jouent double rôle dans le système biologique puisqu'ils peuvent être à la fois nocifs mais aussi bénéfiques (Valko et al., 2006).

-bénéfique ; lorsqu'ils sont impliqués dans le rôle physiologique au niveau des réponses cellulaires telles que la lutte contre les agents pathogènes et leur fonction dans le système de signalisation cellulaire. Puisqu'il déclenche et amplifie le signal par deux mécanismes (par modification de l'équilibre redox et intracellulaire et par modification oxydative des protéines (Delattre et al., 2005)

-nocif, lorsqu'il y a un déséquilibre entre les ERO et le système antioxydant et l'apparition des dégâts réversibles sur la cellule (Evans P., 2001).

II.3. Les radicaux libres :

Un radical libre est une espèce chimique possédant un électron célibataire sur sa couche périphérique. La molécule d'oxygène O_2 présente la particularité d'avoir la structure d'un biradical libre (deux électrons célibataires situés sur les deux orbitales de plus grande énergie), (NO) ne possède qu'un seul électron sur ses orbitales, il est moins réactif (Evans P., 2001).

II.3.1. Différents radicaux libres en biologie :

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer un ensemble restreint de composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie et que nous appellerons radicaux primaires. Les autres radicaux libres, dits radicaux secondaires, se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule. Ces radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} (Alain Favier, 2003).

D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé **espèces réactives de l'oxygène**. (Alain Favier, 2003).

a. Sources endogènes d'oxydants

Ces radicaux libres, qui sont constitué à chaque instant par le simple fait de respirer ou de s'alimenter, sont capables d'endommager tous les constituants du vivant. Il arrive que les radicaux libres débordent les défenses anti oxydantes. Lorsque les radicaux libres sont en sur nombre, on parle de stress oxydatif. Ce stress oxydant est lié à une bonne centaine de maladies chroniques, à commencer par le cancer, le diabète, la cataracte ou encore la maladie d'Alzheimer. (evans P, 2001).

ERO sont produites à partir de l'activation de l'oxygène moléculaire, de façon intracellulaire par des mécanismes multiples, à la suite d'un métabolisme cellulaire normale. Leurs principales sources sont la mitochondrie, les peroxysomes, le réticulum endoplasmique, et le complexe NADPH oxydase (NOX) dans les membranes cellulaires. Les trois principaux ERO qui ont une signification physiologique sont l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le radicale ($.OH$), et le peroxyde d'hydrogène hydroxyle (H_2O_2). (adapté I.J Machlin et al, 1987).

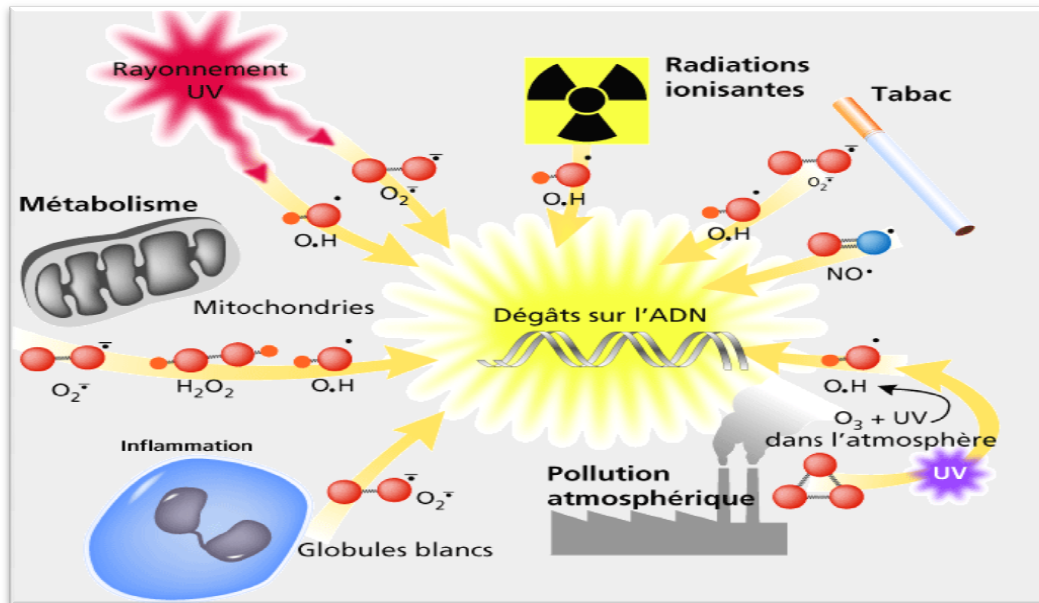


Figure 10: Sources de différentes ERO (Han D, 2001).

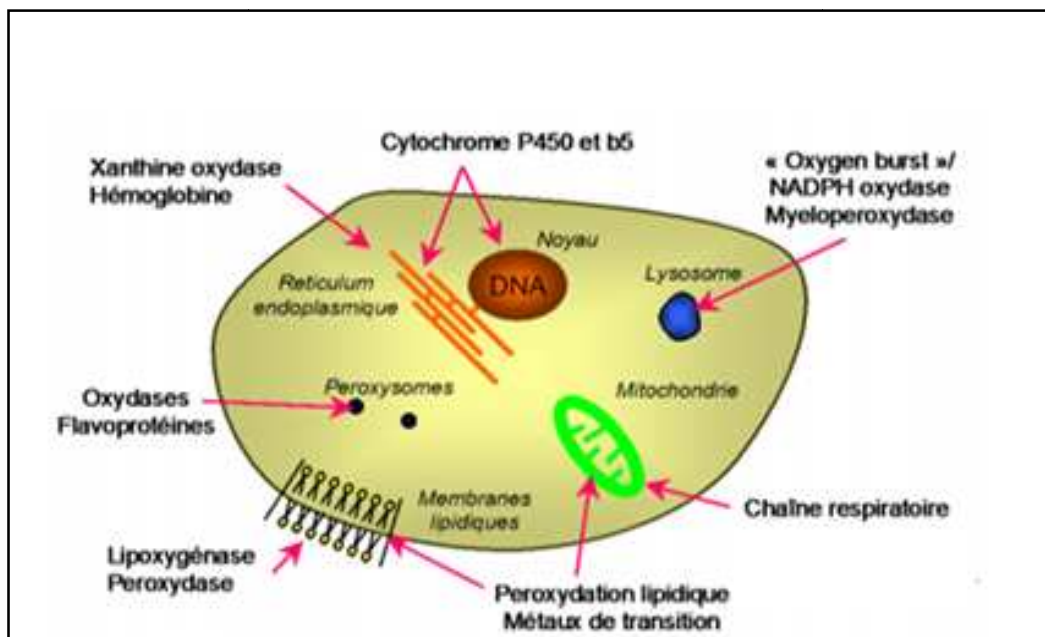


Figure 11 : site de production intracellulaire des ERO (adapté I.J Machlin et al, 1987).

b. Sources exogènes d'oxydants:

L'environnement et le mode de vie sont également responsable de la création et de l'accumulation de radicaux libre dans l'organisme. ERO exogène peut être produite à la suite de fumeur ainsi que après l'exposition aux polluants, l'ozone, hyperoxie, les

métaux lourds ou les radiations. L'exposition à l'ozone peut provoquer la peroxydation lipidique et provoquer un afflux de neutrophiles dans l'épithélium des voies aériennes (**Buttke, T.M., Sandstrom, P.A.** 1994). Une exposition de courte durée à l'ozone provoque également la libération de médiateurs inflammatoires, tels que des protéines cationique des éosinophile, le lactate déshydrogénase et de l'albumine. Les ions de métaux lourds tels que le fer, le cuivre, le cadmium, le mercure, le nickel, le plomb et l'arsenic-peut induire la génération des ERO. Cela peut causer des dommages cellulaires via l'épuisement de l'activité enzymatique par la peroxydation lipidique et réaction avec des protéines nucléaires (adapté I.J Machlin et al, 1987).

III. Effets du stress oxydatif sur les biomolécules

A. ADN : ERO, en particulier les radicaux hydroxyles peut conduire à des modifications de l'ADN de plusieurs façons, ce qui explique la dégradation des bases purine et pyrimidine, et des lisions de simple ou double brin ainsi que les cassures de l'ADN, des mutations, des délétions ou translocations, preuve avoir de grave conséquence sur la réplication du genome. La plupart de ces modifications de l'ADN sont très pertinents à la cancérogénèse .Parmi les transformations la 8-hydrox-guanine a été utilise comme marqueur de stress oxydant de différent espèce animal. (**Esra Birben, 2012**).

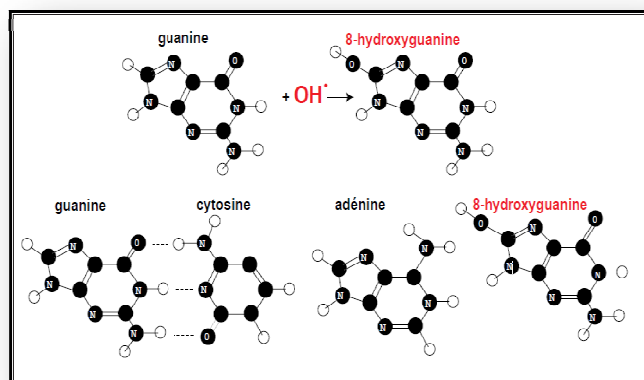


Figure 12 : Effet de l'attaque du radical hydroxyle Sur la guanine, base constitutive de L'ADN (J Pincemail, 1999).

B. Protéines :

ERO peuvent provoquer la fragmentation de la chaîne peptidique, la modification de la charge électrique de protéines, la réticulation de protéines, et l'oxydation des acides aminés spécifiques et donc conduire à une sensibilité accrue à la protéolyse par la dégradation par protéases. La cystéine et les résidus de méthionine dans les protéines sont en particulier plus sensibles à l'oxydation. L'oxydation de groupes sulfhydryle ou de résidus méthionine provoquent des changements de conformation des protéines ou des dégradations. (Esra Birben, 2012).

Les protéines de reconnaissance (enzyme, récepteur membranaire, anticorps) sont aussi cible de l'oxydation radicalaire les attaques préfère les acides amines qui porte chaîne latéral aromatique (tyrosine, phénylalanine, tryptophane) et les acides amines soufrée, ces modification son irréversible. (Esra Birben, 2012).

C. Lipides :

ERO peut induire la peroxydation de la bicouche lipidique et peut perturber la configuration lipidique des membranes qui peuvent inactiver les récepteurs et des enzymes membranaires et augmenter la perméabilité. Les produits de la peroxydation des lipides, tels que les aldéhydes insaturés, sont capables d'inactiver de nombreuses protéines cellulaires par la production de peroxyde intracellulaire, active le récepteur du facteur de croissance épidermique, et induit la fibronectine produits de la peroxydation. Lipidiques, tels que les isoprostanes et des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique, ont été utilisés comme marqueurs biologiques indirects de stress oxydatif. (Esra Birben, 2012).

D. Les ERO et le système immunitaire :

Le système immunitaire utilise ERO produite par les macrophages comme moyen essentiel de défense contre les micro-organismes .ce pendant les même ERO contribue a des lisions associes a des réactions inflammatoires. On peut relie Le stress oxydatif a la déficience du système immunitaire.il a été démontré que le tumor necrosis factor (TNF) induisait la génération ERO par les neutrophiles. A des concentrations aussi base que 0 ; 5ng.l

IV. Systèmes de défenses antioxydants :

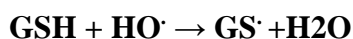
Les ERO peuvent conduire à des dommages cellulaires. Par conséquent, nos cellules utilisent plusieurs antioxydants enzymatiques et non enzymatiques pour le piégeage des radicaux libre (**Von Sonntag, 1987**).

Les antioxydants enzymatiques comprennent SOD, catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion transférase. Les Anti-oxydants non enzymatiques comprennent des composés de bas poids moléculaire tels que les vitamines C et E, le glutathion (GSH), les caroténoïdes et les flavonoïdes. (**Birben et al. 2012**).

IV.1. Système enzymatique :

A. Glutathion :

Le glutathion réduit (GSH), un tripeptide contenant de l'acide glutamique, la cystéine et de la glycine, qui sert d'agent de réduction dans de nombreuses réactions biochimiques, être converti en glutathion oxydé (GSSG) dans les résidus de cystéine lesquelles de deux molécules de glutathion sont reliés par un pont disulfure. Le glutathion réduit est important dans la protection des érythrocytes de l'oxydation. (McCord JM, 1969).



Le glutathione est aussi capable de participer à l'activité enzymatique qui elle detoxifie le peroxyde d'hydrogène et d'autre hydro peroxyde (McCord JM, 1969).

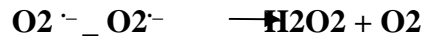
B. Glutathion peroxydase(GPX) :

Le GPX est une enzyme activée par le sélénium (Une sélinéprotiene) et qui oxyde le glutathion, (passage du glutathion réduit au glutathion oxydé). Cette oxydation du glutathion permet « d'éponger » de nombreux radicaux libres.

Son dosage n'est pas systématique. (Mccall et frei;1999) ;(marsella et al;2005) .Une enzyme qui catalyse la réaction de deux glutathions avec H₂O₂ pour former des molécules de glutathion disulfure et une enzyme cruciale dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques(**Sies H, 1997**).

C. Superoxyde dismutase (SOD):

Le superoxyde dismutase est la première enzyme antioxydante identifiée. (Valko et al. 2006) Le bon fonctionnement de SOD est très important pour nous, car il est le seul antioxydant capable de catalyser la dismutation d'O₂⁻ de H₂O₂ :

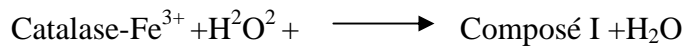


Les superoxydes dismutase sont capables d'éliminer les radicaux libre en produisant une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène (defraigne et pincemail 2008) ces métalloprotéines existe sous deux forme chez homme CU /ZN SOD cytosolique et MN/SOD Mitochodriale la SOD est secrete par les cellule des muscle lisse est constitu le systhe anti oxydant mageur de la paroi artirielle. Il assure élimination des lipide peroxydées des et il joue nu rôle cle dans l'expression des gènes pour les protéines pro et anti -inflammatoire (defraigneJO et pincemail J,2008).

D. Catalase(CAT) :

La catalase est une des enzymes anti-oxydantes les plus importantes accepteurs H₂O₂. Il est formé à partir de quatre sous-unités identiques (Biraben . 2012) chacun contin un groupe heminique avec le Fe lie au site actif . Décomposition catalytique de H₂O₂ est une réaction en deux étapes où H₂O₂ oxyde d'abord le fer de l'hème de la catalase pour former le composé I, qui est ensuite utilisé pour oxyder une autre molécule de H₂O₂ (Kohen et Nyska 2002).

La réaction est la suivante:



La réaction est une dismutation.

IV.2. Antioxydants non enzymatiques :

Antioxydants non enzymatiques comprennent à faible poids moléculaire composés, tels que des vitamines (vitamines C et E), b-carotène acide urique (Engl. J. Med., 1994).

A. Vitamine C (Ascorbique Acide) :

Soluble dans l'eau ; la vitamine C (acide ascorbique) ne synthétiser par l'homme un rapport journalier de 100mg via une alimentation riche en fruit et légumes. Capacité excellent de piégeant les radicaux libres ($HO O_2$). Inhibe la peroxydation lipidique et protectrice contre oxydation membranaire (Engl. J. Med., 1994).

La vit c capable d'enpecherl'oxydation LDLproduite pad diverse systèmes generateur d'ERO ;lors de son oxydation en déhydroascorbique ;elle passe par une forme radicalaire intermédiaire(radical ascorbi)qui joue un role dans la genération de la vitamine E oxyde(defraigne et pincemail,2008) .

B. Vitamine E (alpha-tocophérol) :

Liposoluble ; la vitamine E est concentrée dans l'hydrophobe Site intérieur de la membrane cellulaire elle est la principale défense contre les blessures de la membrane. Le Tocophérol est la forme la plus active de la vitamine E et le principal antioxydant lié à la membrane de la cellule. Déclenche l'apoptose des cellules cancéreuses (Gey KF, 1998).

La vit E ou tocophérol est une vit lipophile ; elle a la capacité de capte et stabiliser l'électron célibataire des radicaux libre.La vit E joue un rôle protecteur empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par le stress oxydant (Florian et al, 2005).

$Tocophérol-OH + LOO\cdot \longrightarrow Tocophérol-O\cdot + LOOH$. ($LOO\cdot$: radical libre lipidique) (Florian et al ,2005).

C .Vitamine A :

La vitamine A est apporté par l'alimentation sous forme estérifiée ou sous forme de caroténoïde (Murry et al ;2003) .La vitamineA et caroténoïde interagissent avec

l'oxygène singulier et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrat biologiques dont les acides polyinsaturés. La vitamine A et caroténoïde auraient une activité antioxydant qui réduiraient les dommages de l'ADN cassé par le stress (defraigne et pincemail,2008).

D. Coenzyme Q10 :

L'ubiquinone est synthétise par presque toute les cellule (moussard ;2002) connu par sa production de l'energie au niveau de la mitochondrie. Possède aussi propriété antioxydant capable d'inhibe la peroxydation lipidique (Gey KF, 1998).

E. Caroténoïdes :

Sont des pigments issue des plantes et micro-organisme ; plus de 600 caroténoïdes ont été isole apartire des sources naturels .Le tabagisme expose a des taux élèves d'Eero endogène et exogène et pourrait altérer le métabolisme de certain carcinoïdes, libérant des métabolites pro-carcinogène. (Esra Birben PhD, 2012).

F. Vitamine B6 :

Existe sous trois forme la pyridoxine la forme la plus utilise .elle est puissante comme anti oxydant et elle peut débarrasse l'organisme de plusieurs substance toxique que nous absorbons (lee JE, 2009).

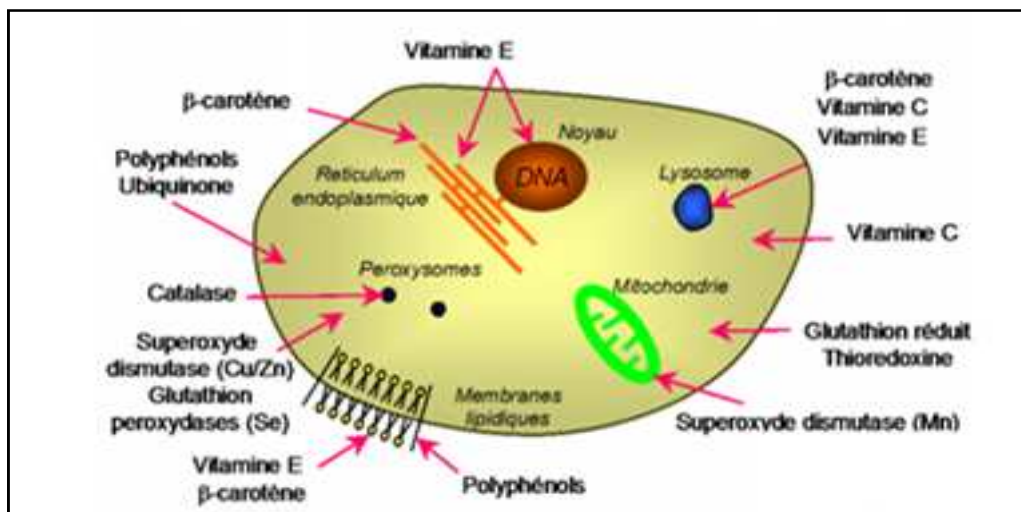


Figure 13 : Schématisation des molécules dans intervenant dans les protections cellulaires (lee JE, 2009).

G. Acide urique :

Produit terminal majeure du métabolisme des purine chez l'homme ;il est a PH physiologique ionise sous forme d'urate un piègeur puissant de radicaux (OH.ROO) ces ERO seront reduit par la vitamine c .Il apparait comme etant l'antioxydant plasmatique le plus efficace en terme de réactivité avec les ERO (allevera et al ;1997).Les proprietes d'antioxydant de l'urate avec ERO l'allantoïne ; est présent a des taux élèves lors d'un stress oxydant.

H. Oligo-éléments

Sont des cofacteurs enzymatiques impliqués dans toutes les grandes voies métabolique ainsi dans la protection contre ERO, on distingue :

I. Sélénium :

cofacteur de plusieurs enzyme d'activité anti oxydant présent en quantité infinie mais joues un rôle important notamment dans l'activité de la glutathion peroxydase (cesarine ;2004).Une dose de200µg reduit le cancéra 58pour100 concantration normal de sélinuime 94-130mg/l

J. Zinc :

cofacteurs enzymatiques de SOD ;il protège le groupe thiol du protéine inhibe la formation ERO.(dafragne et pincmiel 2008) .Le zinc e let cuivre ont un effet modulateur de l'appoptose et aussi activateur de défense anti infectieux.

K. Cuivre :

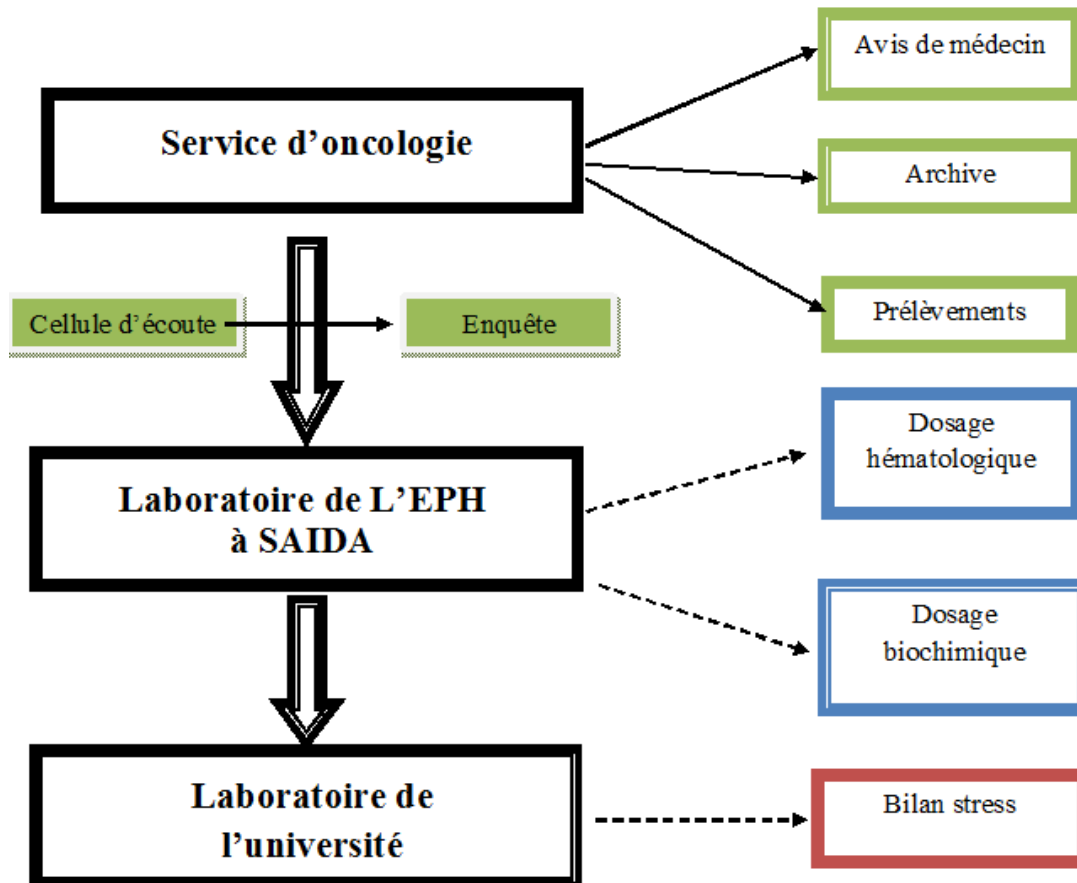
Agie en synergie avec le zinc dans le SOD possède un effet anti oxydant plus un eff t anti inflammatoire dans les tissus cutano-muqueuse ;il augmente pendant le processus de vieillissement (delcorso et al ;2000 ;berge ;2006) la concentration normal 0.7-1.4m/l

Partie expérimentale

*Matériel et
Méthodes*

Matériel et méthodes

Notre travail consiste à étudier le profil nutritionnel et déterminer le stress oxydatif chez les femmes atteintes d'un cancer du sein dans la région de SAIDA et El-Bayadh. Afin de réaliser ce travail, plusieurs étapes ont été tracées. La première étape est présentée par des prélèvements effectués chez les femmes atteintes d'un cancer du sein et en parallèle une enquête a été faite sur le profil nutritionnel de chaque femme. En deuxième temps, nous avons déterminé les paramètres hématologiques et biochimiques de chaque patient. Finalement, nous avons étudié l'état du stress oxydatif de chaque femme par ces marqueurs biochimiques. Le schéma ci-dessous résume les étapes de notre travail.



I. Population étudiée :

Cette étude prospective menée dans le service d'oncologie, basée sur un aperçu des femmes atteintes d'un cancer du sein et comparé avec les femmes témoins au niveau de la région de SAIDA et El-Bayadh, à partir de 25/11/2015 à 05\ 04 \ 2016.

1.1. Considération éthiques :

Etant donné que dans toute recherche des règles éthiques et déontologique sont à respecter et annoncer aux enquêtés, avant de collecter les données nous expliquerons aux infirmiers qui feront l'objet de notre étude le but de notre enquête en mettant l'accent sur l'anonymat de personne en vue de garantir les résultats de notre étude. En outre, nous ferons l'engagement éventuel de communiquer les résultats de l'enquête après la soutenance.

1.2. Recrutement des cas et des témoins :

L'étude des cas englobe les femmes qui présente les facteurs de risque dans le développement du cancer du sein au niveau de la population de la wilaya de Saida et El-Bayadh (ouest de l'Algérie).

Le recrutement des cas nouvellement diagnostiqué de cancer du sein était basé sur un diagnostic confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou chirurgie par les médecins spécialistes de l'EPH (Etablissement public hospitalier (EPH) Ahmed Medeghri) de SAIDA ou le médecin gynécologue de la maternité de Saida.

Critères d'inclusion:

a. Pour les femmes atteintes d'un cancer du sein :

- Les cas recrutés sont des femmes
- L'approbation des patients
- Les femmes recrutées doivent être de la même région
- L'exclusion des patientes enceintes et pendant l'allaitement
- Les femmes sont sélectionnées de tous les âges

b. Pour les femmes témoins :

Les critères relatifs aux femmes témoins sont :

- Un bon état de santé général.
- N'ayant eu aucun type de cancer.
- Etre indemnes de toute pathologie.
- Etre de la même région et de tous les âges

I.3.Organisation des événements :

Nos stratégies suivies durant la réalisation de cette partie de travail sont les suivantes :

- Discussion avec l'équipe de travail avant l'interrogation parce que vous aurez besoin de collègues durant la préparation des enquêtes.
- Accès à l'information (archive, dossier du malade, radio mammographie, syntigraphie) et aussi l'avis du chirurgien responsable.
- Notre comportement doit être intéressant, avoir une bonne réputation, être sympa, discussion scientifique ...

I.4. Recueil de l'information :

1.4.1. Questionnaire de base :

Une interrogation qui comprend l'identification du patient, paramètres corporelles (taille, poids), données sociodémographique (la résidence, niveau supérieur de scolarité), situation matrimoniale (célibataire, mariée, divorcée...), situation professionnelle, histoire de fertilité (âge de premier menstruation, âge de mariage, période de l'allaitement...), contraceptive (âge et période de prendre les contraceptives), alimentation et mode de vie (repas préférés, consommation de viande ,légumes, fruits, pratique du sport...), consommation des médicaments (nature de médicament et année de prise...), histoire de diagnostic du cancer du sein (stade et la localisation du cancer du sein).

1.4.2. Activité physique :

Le questionnaire prend en compte l'activité physique dans sa globalité, incluant les activités au quotidien et la participation à des activités sportives avant le diagnostic ou l'entretien, les questions ont été posées par catégorie d'activité, et comprit les activités domestiques, le travail et les activités de loisirs les plus communes dans la région. Ces activités physiques incluent la marche, le jogging ou la course, le chemin au travail, le chemin vers la crèche, les achats au marché, le ménage, le lavage du linge, les activités artisanales manuelles, le bricolage et le jardinage. et la durée des activités physiques.

II. Les données alimentaires :

À partir d'un questionnaire alimentaire, nous avons comparé la consommation quotidienne pour les femmes atteintes d'un cancer du sein par rapport aux femmes témoins.

La méthode analytique nous facilitera à analyser systématiquement toutes les informations ainsi que les données rassemblées auprès des infirmiers. La méthode statistique nous aidera à quantifier les résultats et les présenter sous forme de tableaux. Les logiciels Microsoft Word, Excel et le dépouillement manuel nous serviront de faire l'analyse et le traitement des données.

III. Recueil des données biologiques :

III.1. Prélèvements sanguins et préparation des échantillons :

- Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, depuis dix heures, le patient doit être confortablement installé. Nous avons demandé au patient de poser son bras sur un accoudoir ou un support, il doit être tendu et incliné vers le bas.
- Identification des tubes : nous avons placé les tubes de telle manière à respecter l'ordre de remplissage : tube sec, tube avec anticoagulant (EDTA ou héparine)
- Le port de gant est obligatoire.

Matériel et méthodes

- Le choix du site de ponction doit être soigneux et une large désinfection du site de ponction est effectuée.
- Nous avons sélectionné la veine à piquer en demandant au patient éventuellement de serrer le poing avec un choix d'une veine palpable compacte et souple.
- Nous avons aussi désinfecté la zone de prélèvement avec un coton ou une lingette imbibée d'alcool à 70°, et ne plus la toucher la zone après la désinfection.
- Une aiguille a été introduite d'un geste sec et contrôlé, et nous avons desserré le garrot dès que les premières gouttes de sang affluent dans le premier tube.
- Veiller au bon remplissage des tubes et au respect du rapport sang/anticoagulant.
- Nous avons maintenu une pression ferme durant au moins 1 minute pour éviter la formation d'un hématome, mettre un pansement. Un conseil a été donné au patient pour le garder 1 ou 2 heures.
- Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, nous évitant les erreurs de prélèvement sous perfusion (erreur très fréquente en milieu hospitalier) le sang prélevé sur tubes secs est centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages hématologiques, et il est centrifugé afin de récupérer le anticoagulant sert pour les dosages hématologiques, et il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques.

III.2. Paramètres hématologiques :

III.2.1. Frottis sanguins :

Un frottis sanguin permet d'examiner les cellules sanguines au microscope, précise de la morphologie cellulaire ainsi la caractérisation des différents types de cellules. La première étape consiste à étaler soigneusement un peu de sang sur une lame de verre.

Matériel et méthodes

La coloration en deux temps, permet l'identification des leucocytes grâce à leurs caractéristiques propres, en l'occurrence, les éléments acidophiles et les granulations sont mises en évidence par un colorant approprié qui n'est autre que le May-Grunwald. Le deuxième colorant : le Giemsa colore surtout les noyaux et les parties azurophiles. Le frottis est examiné au microscope à l'aide de l'objectif à immersion (objectif 100), (sultan et al, 1978)

III.2.2.formule globulaire complète

La numération formule sanguine (NFS) ou "hémogramme" est un examen biologique permettant de déterminer la nature des cellules présentes dans le sang, de les quantifier et d'évaluer certains paramètres sanguins. Cette analyse concerne :

- les globules rouges ou hématies, chargés de transporter l'oxygène pour alimenter l'ensemble des tissus de l'organisme ;
- les globules blancs ou leucocytes, cellules immunitaires qui assurent la protection de l'organisme contre les agressions extérieures par des micro-organismes (bactéries, virus, champignons...) et qui détruisent les cellules anormales (cancéreuses par exemple) ;
- les plaquettes sanguines, qui participent au phénomène de coagulation sanguine.

III.2.2.1. Numération des hématies

Cette technique permet le calcul du nombre absolu de cellules contenues dans un volume donné de sang.

III.2.2.2. Numération des leucocytes

Elle permet de calculer le nombre total de globules blancs contenus dans un volume donné de sang.

III.2.2.3. Numération des plaquettes

Cette technique permet la numération des plaquettes contenues dans un volume sanguin.

III.2.2.4. Dosage de l'hémoglobine

III.2.2.5. Mesure de l'hématocrite

L'hématocrite est le volume occupé par les hématies dans une quantité de sang connue.

III.3. Paramètres biochimiques :

III.3.1. Déterminations des teneurs en glucose

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme qui est la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide quinonèimine.

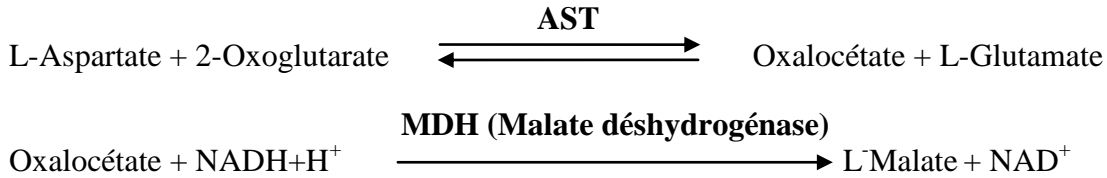
La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm (kit spinriact).

III.3.2. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases (ALAT. ASAT) :

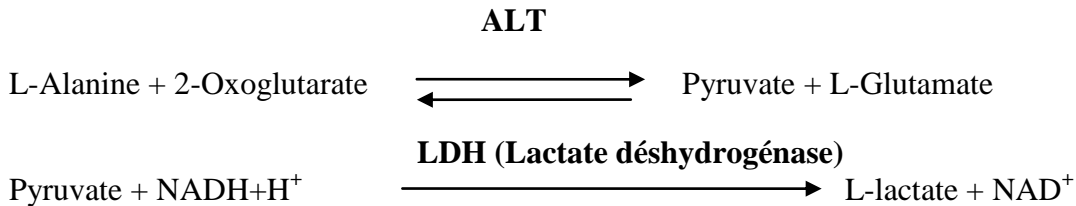
Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α -cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases glutamo-oxaloacétique (TGO) plus connues sous le nom de Alanine amino transferase (ALAT) et glutamo-pyruvique (TGP) ou Aspartate amino transferase (ASAT). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). Les transaminases sont des enzymes importantes du métabolisme de certaines cellules, notamment celles du foie, des reins, du cœur ou des muscles (kit spinriact).

Matériel et méthodes

Le schéma réactionnel de transaminase ASAT(TGP) :



Le schéma réactionnel de transaminase ALAT(TGO):



Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm (kit DIALAB).

III.3.3.Détermination des teneurs en créatinine :

En milieu alcalin, la créatinine sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine formant un complexe coloré en jaune orange. L'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm (kit spineract).

III.3.4.Détermination des teneurs en urée :

L'urée est synthétisée par le foie et éliminée par les urines. L'urée sérique est dosée par une méthode colorimétrique basée sur l'utilisation du diacétylmonooxine et des ions Fe^{+3} (kit). L'urée réagit avec le diacétylmonooxine en présence d'ions Fe^{+3} et d'un réducteur. Pour donner un complexe coloré en rose. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la quantité d'urée présente dans l'échantillon. La lecture se fait à une longueur d'onde de 525 nm (kit spineract).

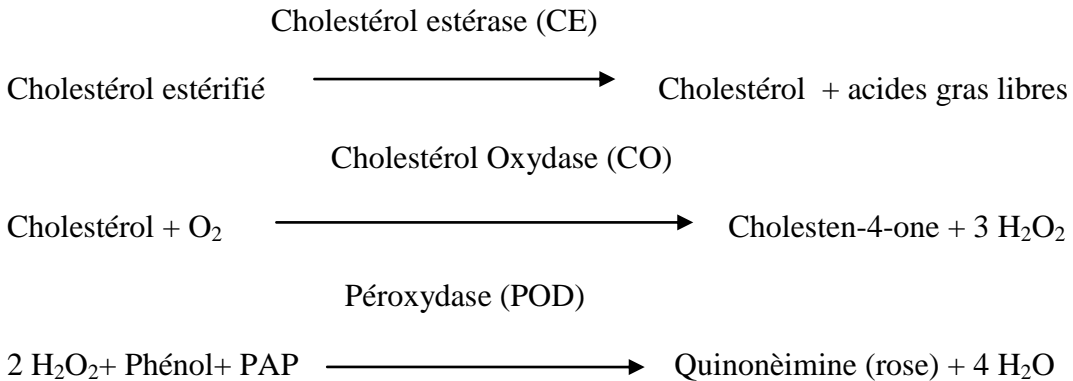
Matériel et méthodes

III.3.5. Détermination des teneurs en cholestérol :

Le cholestérol est l'un des constituants les plus importants des lipides sanguins, son origine est par fois exogène (alimentaire) et endogène (synthèse principalement hépatique).

Il est véhiculé par LDL (low density lipoprotéines) du foie vers les cellules du tissu périphérique à l'inverse de HDL (les lipoprotéines de haute densité) qui autorise le retour du cholestérol de la cellule vers le foie donc fonction d'épuration et peuvent abaisse certain risque (kit spineriac).

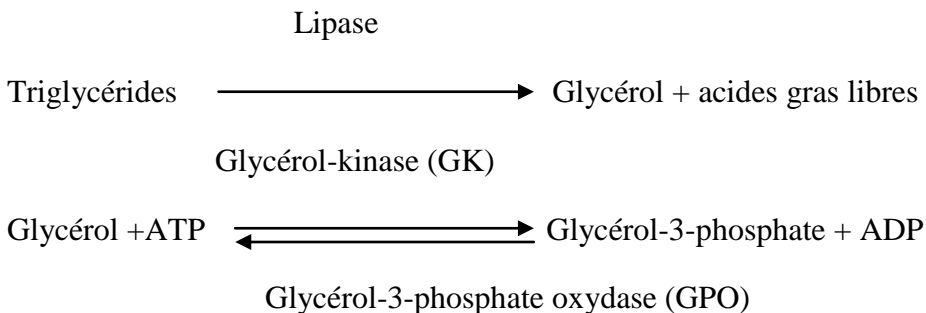
Le schéma réactionnel de Cholestérol :



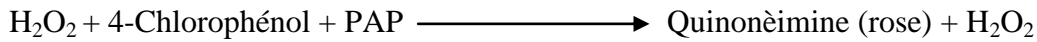
III.3.6. Détermination des teneurs en triglycérides :

Les triglycérides sont des lipides synthétisés dans le foie à partir du glucose (endogène) et au niveau de l'intestin grêle à partir des graisse alimentaires digérée (exogène). Leur quantification est déterminée par un dosage enzymatique colorimétrique.

Le schéma réactionnel de triglycérides :



Matériel et méthodes



La lecture ce fait à 500 nm en absorbance

IV. Marqueurs du stress oxydatif :

IV.1.1. Dosage du l'acide urique :

L'acide urique est oxydé en CO₂ et en allantoïne en solution alcaline alors que l'acide phosphotungstique est réduit en un dérivé tungstényl (bleu de tungstène) de degré d'oxydation inférieur, lecture à 700 nm (kit spineriact).

IV.1.2. Dosage des vitamines :

Le terme « vitamine » désignait toute substance azotée indispensable à la vie car non synthétisée par nos cellules mais elle est apportée par l'alimentation. En réalité on sait maintenant que de nombreuses vitamines sont dépourvues d'azote (acide ascorbique ou vitamine C par exemple) et que des substances encore appelées vitamines sont en fait synthétisables par nos cellules, bien que parfois en quantité insuffisante (amide nicotinique ou vitamine PP par exemple, fabriquée en réalité à partir de métabolites du tryptophane).

Les vitamines sont des substances qui n'apportent pas d'énergie mais qui sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Elles interviennent en faible concentration dans de nombreux processus vitaux. Dans la plupart des cas, notre organisme est incapable de les synthétiser. Elles sont apportées par l'alimentation. Elles sont au nombre de treize et se répartissent en deux catégories :

- **les vitamines liposolubles** qui sont absorbées en même temps que les graisses et stockées. Elles sont solubles dans les solvants organiques. Ce sont les *vitamines A, D, E et K*.

Matériel et méthodes

- **les vitamines hydrosolubles** qui ne sont pas stockées de manière prolongée et qui sont excrétées dans les urines quand leur apport est excédentaire. Elles sont solubles dans l'eau. Il s'agit des *vitamines C, B1, B2, PP, B5, B6, B8, B9, B12*.

IV.1.3. Dosage de la vitamine C plasmatique :

Solutions à préparer :

1- Solution d'acide trichloroacétique (TCA) à 10% (préparer 10 g de TCA dans 100 ml d'eau distillée dans un bécher).

2- Solution de Folin diluée au 1 /10 (Mettre dans un bécher 1 ml de Folin et ajouter 9 ml d'eau distillée).

3 - Solution de la gamme étalon- solution mère d'acide ascorbique à 0,1 g/l (mettre 0,1 g d'acide ascorbique dans 1 L d'eau distillée)

- Gamme d'étalonnage : solution S1 : 10 µg/ml, solution S2 : 5 µg/ml, solution S3 : 2.5 µg/ml... (**Jacota H et Dana**, 1982).

Préparation de la gamme :

Dans trois tubes à essai, mettre 0.75 ml de chaque solution de la gamme (S1, S2 et S3) Ajouter 0.75 ml d'eau distillée. Ajouter 150 µl de Folin. Incuber dans l'étuve à 37°C pendant 15 min. Lire la DO à 769 nm et tracer la courbe (**Jacota H et Dana**, 1982).

Mode opératoire :

Dans des tubes à essai, mettre 1 ml de plasma correspondant à chaque échantillon. Ajouter dans chaque tube 0.5 ml de la solution TCA à 10%. Afin d'avoir une déprotéinisation complète, placer les tubes dans un bain à glace pendant 30 min. Centrifuger à 3000 tours/min pendant 10 min. Récupérer 0.75 ml de surnageant dans un

Matériel et méthodes

tube. Ajouter 0.75 ml d'eau distillée. Ajouter 150 µl de Folin. Incuber ensuite dans l'étuve à 37° pendant 15 min. Lire la DO au spectrophotomètre à 769 nm contre un blanc qui contient 150 µl du Folin et 750 µl d'eau distillée. Tracer la courbe de la gamme étalon de la vitamine C plasmatique. Par projection des DO obtenues sur la courbe de la gamme étalon nous déterminons la concentration de la vitamine C plasmatique pour chaque échantillon exprimée en µg/ml(Jacota H et Dana, 1982).

IV.1.4. Dosage de Malondialdéhyde (MDA) :

Principe :

Les composés carbonylés à l'instar du malondialdéhyde réagissent avec l'acide thiobarbiturique (TBA) pour donner des chromophores de couleur rose absorbant à 532 nm (Beauvieux et al. 2002).

Mode opératoire :

Pipeter dans les tubes à essai en verre, 100 µl d'échantillon, 400 µl de réactif TBA et fermer hermétiquement. Chauffer le mélange au bain Marie à 100 °C pendant 15 minutes. Puis refroidir dans un bain d'eau froide pendant 30 minutes en laissant les tubes ouverts pour permettre l'évacuation des gaz formés lors de la réaction. Centrifuger à 3000 tours/minutes pendant 5 minutes et lire l'absorbance du surnageant à 532 nm à l'aide d'un spectrophotomètre(Nourooz-zadeh J,et al,1996).

V. Analyse des données et tests statistiques :

V.1.Outil informatique :

En utilisant un logiciel appelé Sigma Plot est un programme professionnel qui permet de créer des graphiques exacts avec un mode de visualisation graphique très utile. Il comprend des outils d'analyse de données pour vous aider à tirer vos propres conclusions. Vous pouvez le combiner avec Sigma Plot et Microsoft Excel, et dans le cas de Sigma Plot, vous profiterez de plus d'options statistiques.

Ce programme facilite le travail au quotidien en automatisant les tâches les plus redondantes et complexes. Pour faciliter le travail graphique sur vos statiques, ses graphiques sont hautement personnalisables. L'interface du logiciel a été améliorée pour

Matériel et méthodes

accroître son efficacité et sa facilité d'emploi. Bien que Sigma Plot puisse être un peu délicat et qu'il exige des connaissances avancées en statistiques, il simplifie nettement le travail sur les graphiques et les statistiques. (Sigma Plot 11).

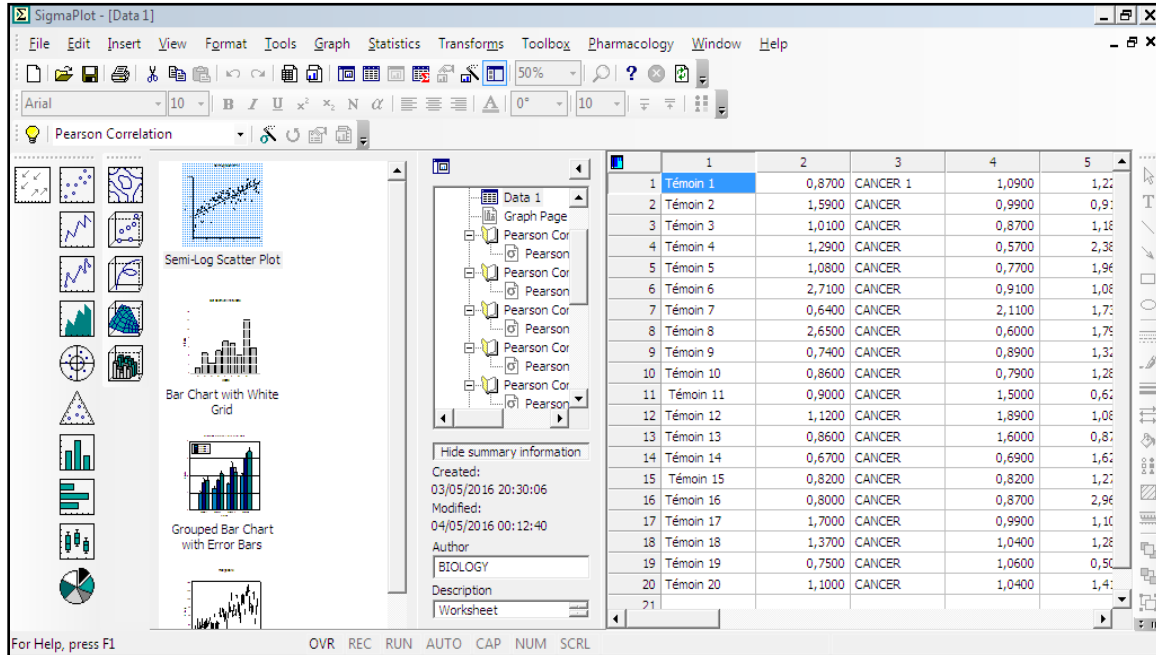


Figure 21 : Logiciel Sigma Plot (Sigma Plot 11).

V.2. Analyses statistiques :

Il a été procédé à une analyse descriptive des caractéristiques de la population étudiée. Après la détermination de la partie pratique : recueil des données biologiques (prélèvements sanguins, paramètres hématologiques, paramètres biochimiques), les marqueurs du stress oxydatif (dosage des vitamines, détermination des activités des enzymes antioxydantes) en utilisant le logiciel Sigma Plot dans tous les cas, pour une comparaison des résultats obtenu entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins.

Résultats et discussion

Objectif :

Notre objectif de travail est d'étudier le profil nutritionnel et de déterminer le stress oxydatif chez les femmes atteintes d'un cancer du sein dans la région de Saida et EL-Bayadh. Notre travail consiste les étapes suivantes :

Des prélèvements effectués chez les femmes atteintes d'un cancer du sein (et des témoins) et en parallèle une enquête a été faite sur le profil nutritionnel de chaque femme.

Déterminé les paramètres hématologiques et biochimiques de chaque patient.

Etude de l'état du stress oxydatif de chaque femme par ces marqueurs biochimiques.

I. Etude descriptive de la population étudiée : Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée :

L'étude descriptive a pour but de comparer les caractéristiques épidémiologiques entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins.

I.1. Répartition du cancer selon le sexe :

Nous Avons comparé la proportion de cancer chez les femmes et les hommes dans la région de saida. Il existe une différence significative selon le sexe entre les femmes et les hommes da la region de saida .

Le cancer du sein est un cancer féminin, 1% des hommes sont touchés, contre 99 % des femmes.

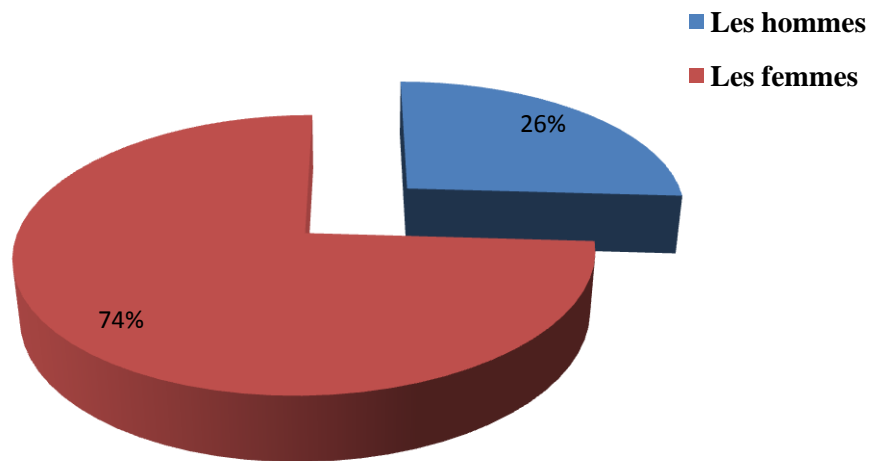


Figure 15 : Répartition du cancer selon le sexe dans la wilaya de saida pendant 2015.

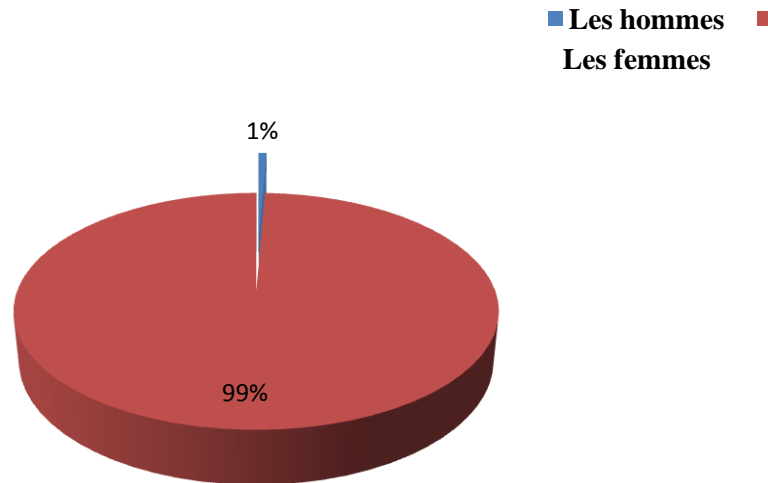


Figure 16 : répartition du cancer du sein selon le sexe dans la wilaya de saida pendant 2015.

I.2. Répartition selon l'âge :

Age moyen était **46,85** ($\pm 11,59$) pour les femmes cancéreuses et **40,16** ($\pm 11,08$) pour les femmes témoins. Il existe une différence significative selon l'âge moyen entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Dans notre série d'étude, l'âge de nos patients varie entre 27 et 60. Plus de 60% des femmes cancéreuses de notre série se sont manifestés à un âge relativement jeune ≤ 45 ans et seulement 35% après 45 ans, et donc le cancer du sein apparaît à un âge plus jeune chez nos patientes.

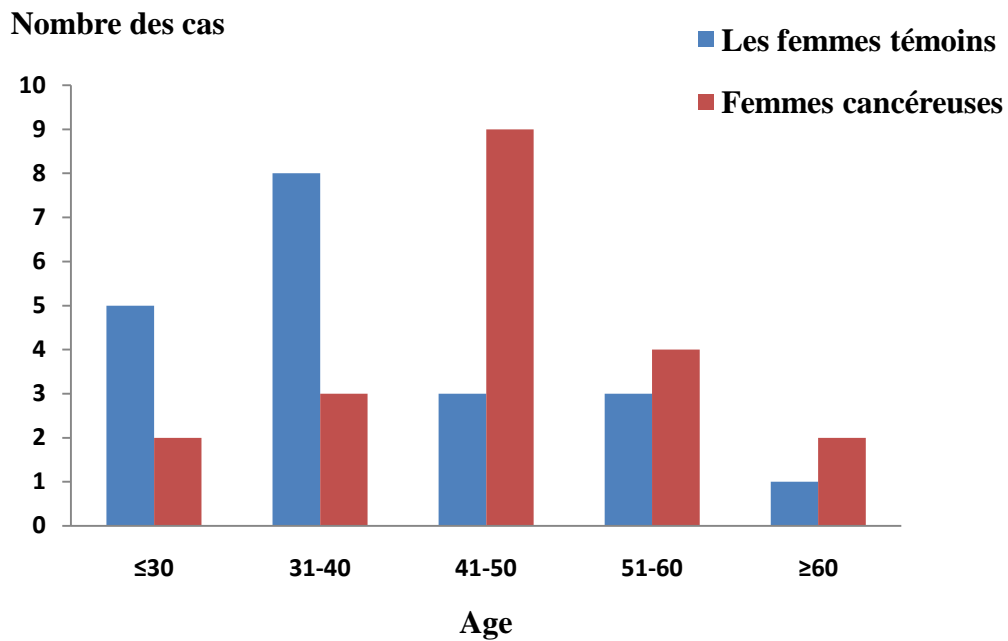


Figure 17 : répartition de la population étudiée selon la classe d'âge.

I.3. Répartition de la population étudiée selon la classe de l'IMC :

La signification de l'IMC:

L'interprétation de l'IMC se fait selon les critères définis par l'Organisation mondiale de la Santé. (OMS,2014)

IMC (kg.m-2)	Interprétation (d'après l'OMS)
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	<u>Surpoids</u>
30 à 35	<u>Obésité modérée</u>

L'indice de masse corporelle est augmenté significativement chez les femmes cancéreuses (**28,66 Kg/m²**), par rapport les femmes témoins (**24,11 Kg/m²**). 65% des femmes cancéreuses dans notre série, il représente un indice de masse corporelle entre 25-30, le risque de cancer du sein augmenté chez les femmes surpoids.

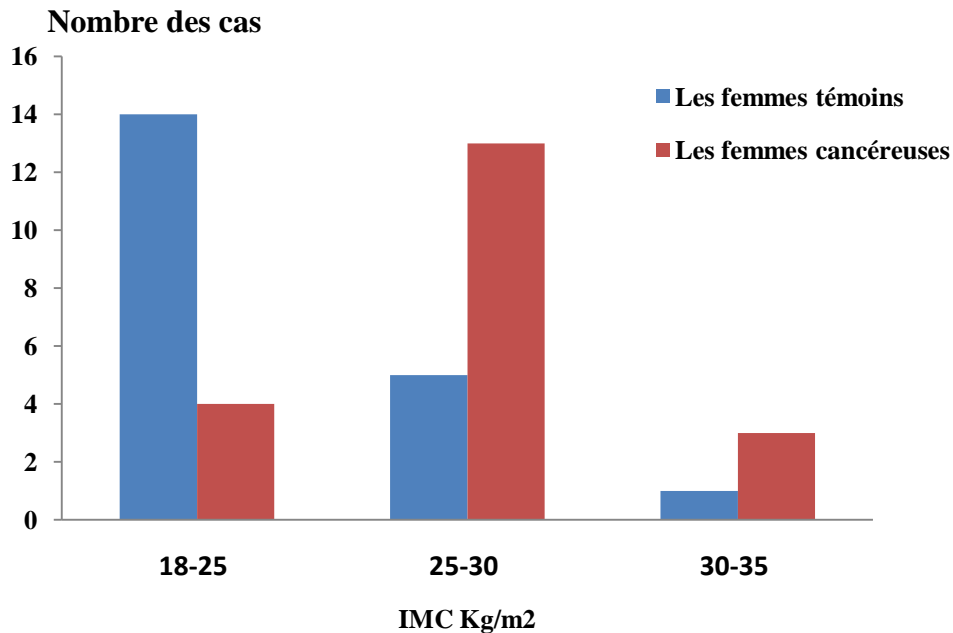


Figure 18: répartition de la population étudiée selon la classe d'IMC

I.4. Répartition selon le lieu de résidence :

Un taux de 60% des femmes cancéreuses dans notre série sont des femmes de village, les femmes des villages sont plus sujettes au cancer du sein que les femmes des villes.

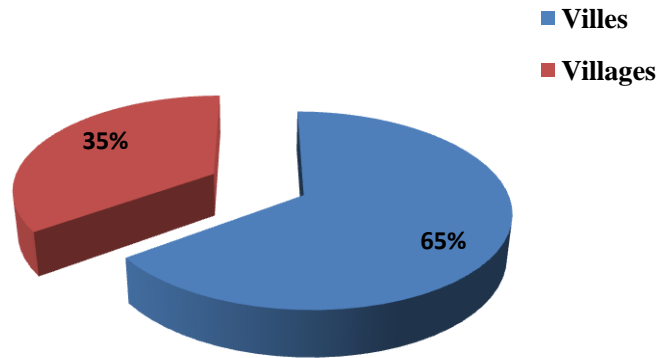


Figure 19 : répartition des femmes témoins selon le lieu de résidence .

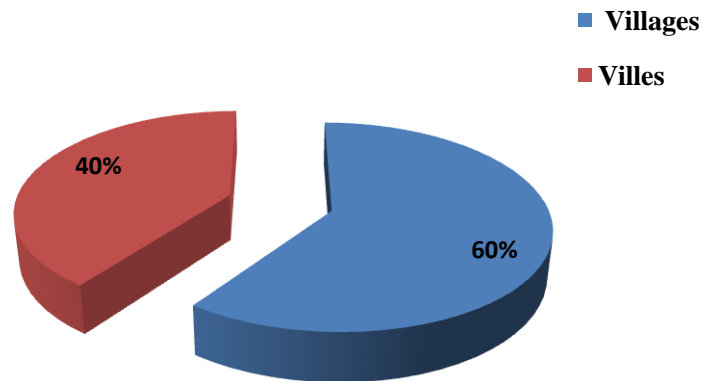


Figure 20 : répartition des femmes cancéreuses selon le lieu de résidence

I.5. Répartition selon l'âge moyen de menstruation :

30% des femmes témoins sont menstruées avant 12 ans et 70% menstruées après 12 ans, par contre chez les femmes cancéreuses 60% menstruées avant 12 ans et 40% après 12 ans. Il existe une différence selon l'âge moyen de menstruation entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses. La menstruation précoce augmente le risque de survenue d'un cancer du sein.

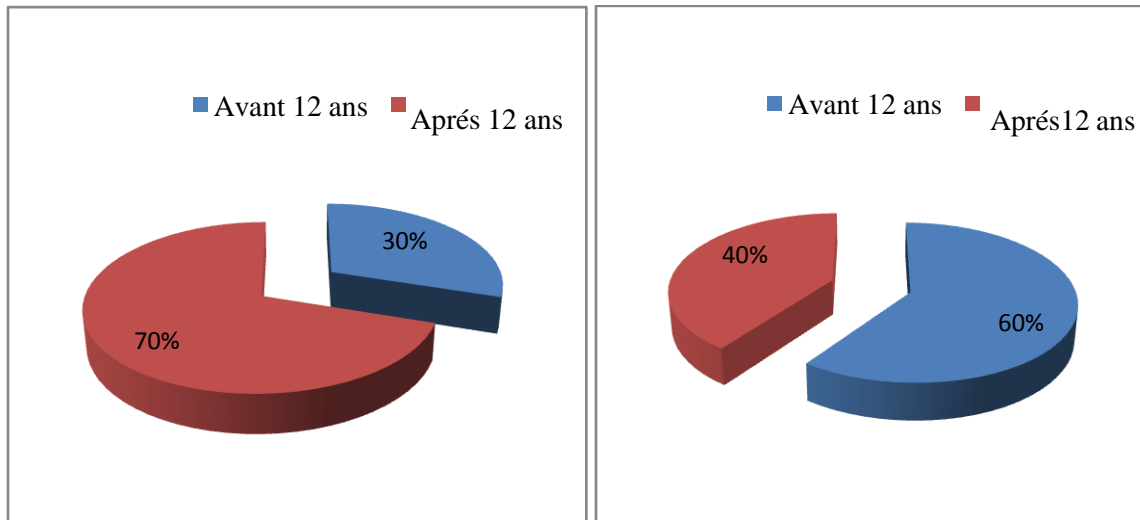


Figure 21 : Répartition selon l'âge moyen de menstruation

I.6. Répartition selon l'âge moyen de prise du contraceptif :

25% des femmes cancéreuses ont pris un contraceptif avant 20 ans, par contre 0% chez les femmes témoins. Notre population montre que l'utilisation d'un contraceptif avant 20 ans peut induire le cancer du sein.

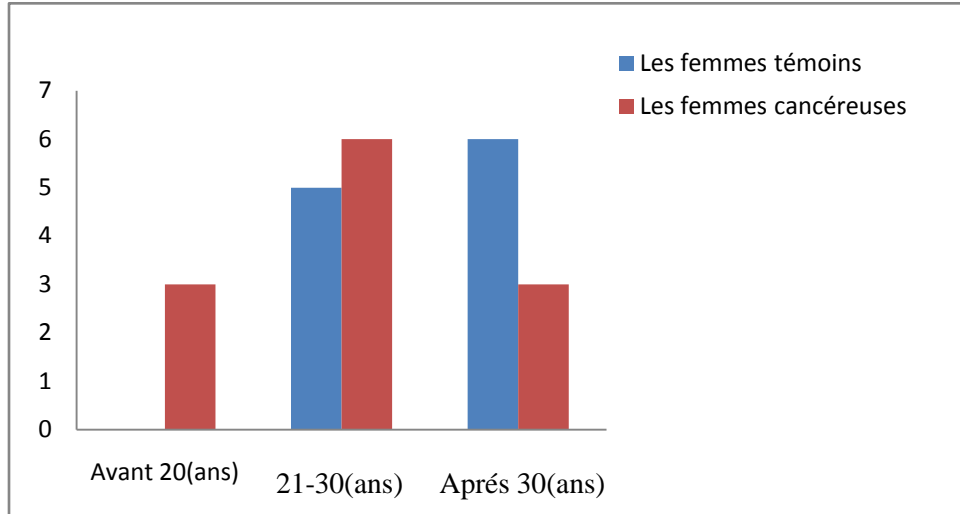


Figure 22 : Répartition selon l'âge moyen de pris du contraceptif

I.7. Répartition selon l'activité physique :

L'activité physique est augmentée chez les femmes témoins, par contre chez les femmes cancéreuses elle est réduite de manière notable. 30% des femmes cancéreuses exercent une faible activité physique, cependant, 55% exercent une moyenne activité physique. Nos résultats montrent qu'il existe un lien évident entre une diminution de l'activité physique et une augmentation du risque de cancer du sein chez la femme pré ménopausée et post ménopausée.

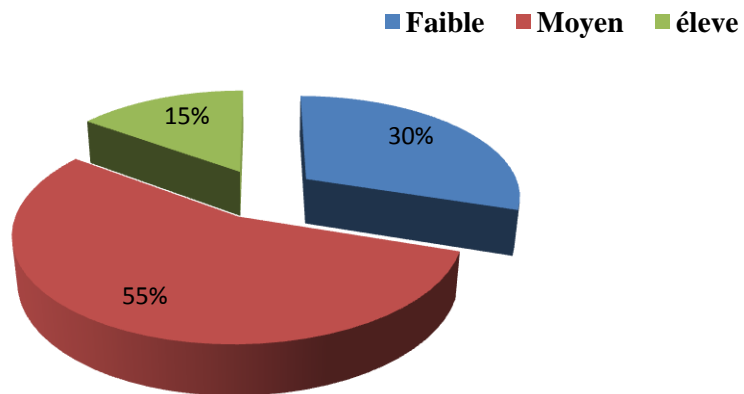


Figure 23 : Répartition des femmes cancéreuses selon activité physique

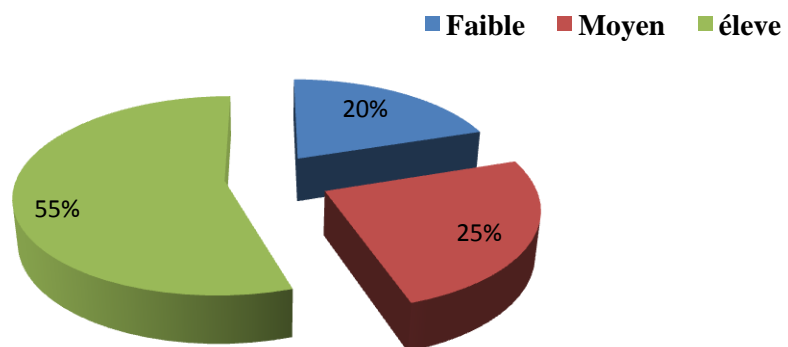


Figure 24 : Répartition des femmes témoins selon activité physique

I.8. Répartition selon la situation matrimoniale :

La situation matrimoniale est similaire chez les deux groupes, les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Il n'existe aucune différence significative concernant la situation matrimoniale entre les deux groupes des femmes.

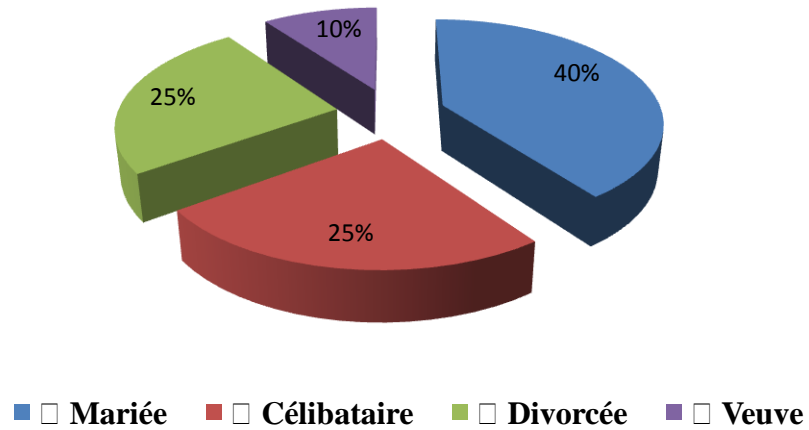


Figure 25: Répartition des femmes cancéreuses selon la situation matrimoniale

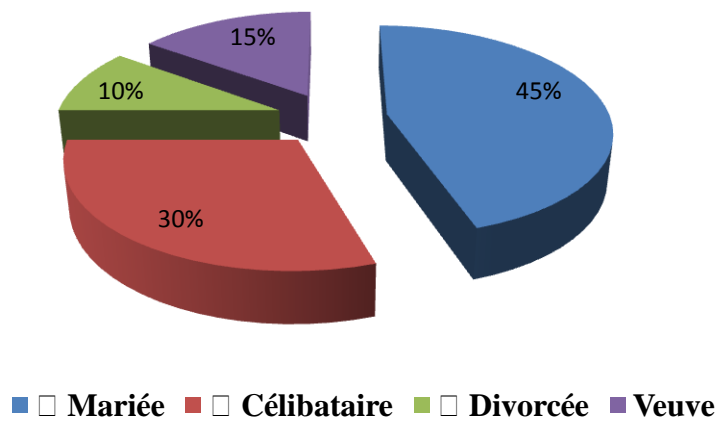


Figure 26 : répartition des femmes témoins selon la situation matrimoniale

I.9. Répartition selon l'âge à la 1^{ère} grossesse :

L'âge moyen à la première grossesse chez les femmes cancéreuses était de $26,18 \pm 3,29$.
18,18% des femmes cancéreuses avec l'âge tardif (> 30 ans) à la première grossesse.

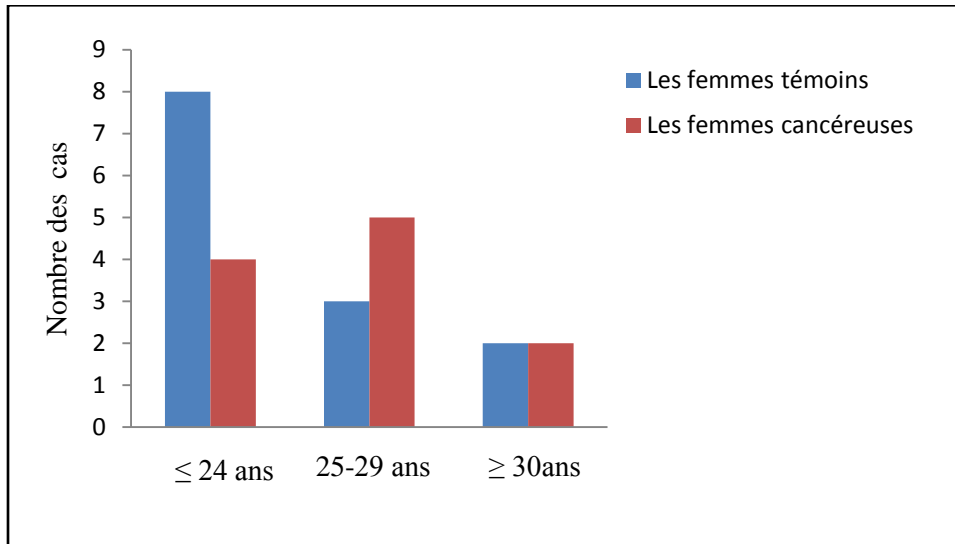


Figure 27 : Répartition selon l'âge a la 1^{ère} grossesse (ans)

I.10. Répartition selon le période de l'allaitement :

L'allaitement est un facteur protecteur contre le cancer du sein, facteur différenciant des cellules mammaires et le niveau d'œstrogène faible pendant cette période. Mais dans notre série 53, 84 % des femmes cancéreuses sont allaitée.

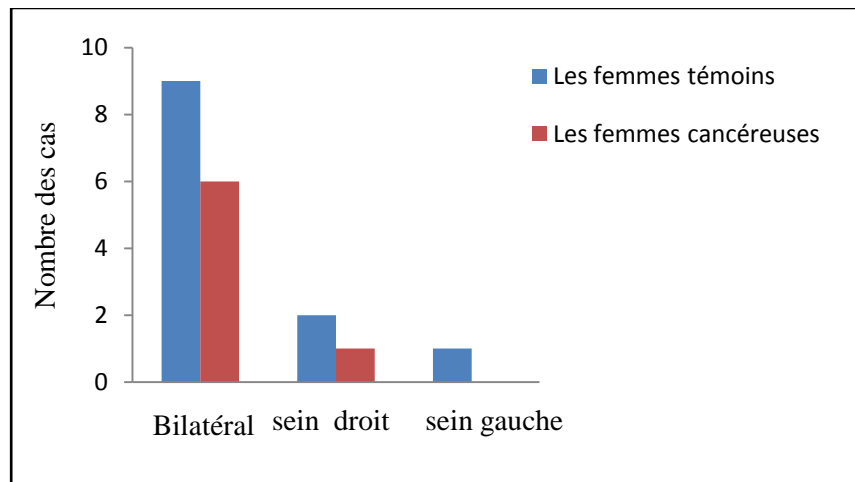


Figure 28 : Répartition selon le période de l'allaitement

I.11. Répartition selon le niveau supérieur de scolarité:

Le niveau d'instruction est faible chez les femmes cancéreuses, 35% des femmes cancéreuses sont analphabètes. Le niveau d'instruction est exprimé comme un facteur de risque, témoigne d'un taux d'analphabétisation très important.

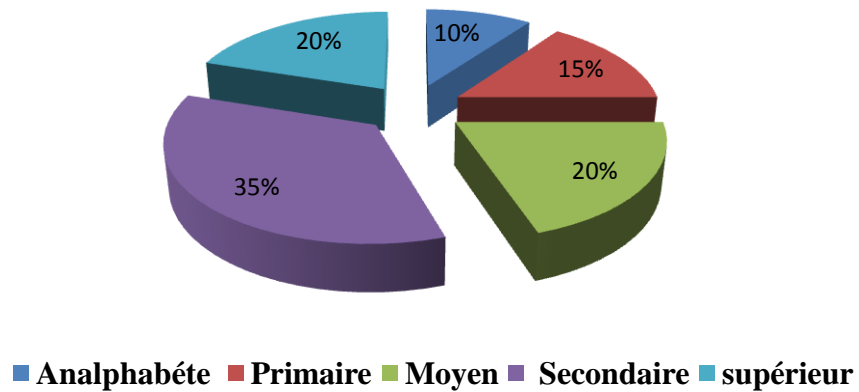


Figure 29 : Répartition des femmes témoins selon le niveau supérieur de scolarité

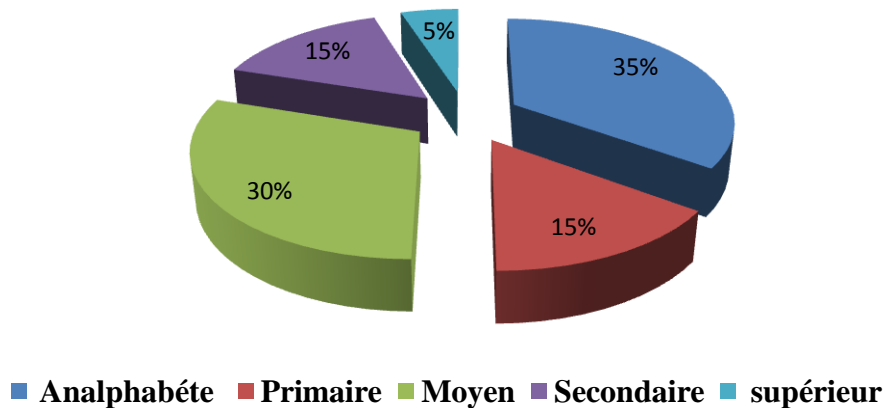


Figure 30: Répartition des femmes cancéreuses selon le niveau supérieur de scolarité.

I.12. Répartition selon la situation professionnelle:

55% des femmes témoins avec emploi stable, comparée aux 20% uniquement des femmes cancéreuses avec emploi stable. 80% des femmes cancéreuses sont sans emploi, situation professionnelle est parmi les facteurs de risque les plus important.

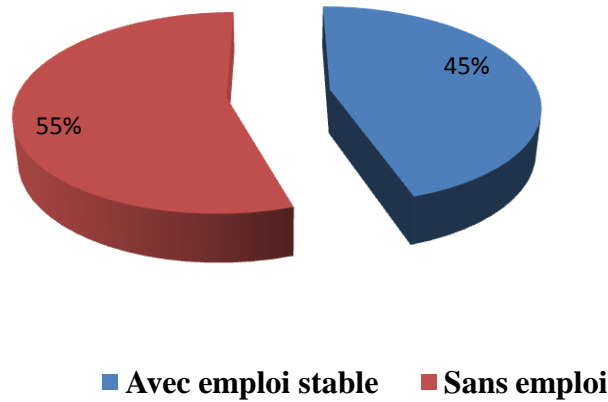


Figure 31: répartition des femmes témoins selon la situation professionnelle.

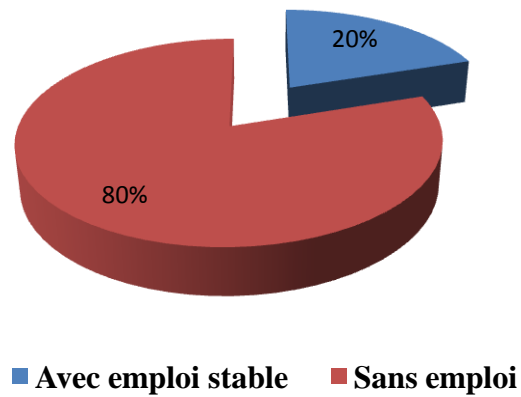


Figure 32 : répartition des femmes cancéreuses selon la situation professionnelle

I.13. Diagnostic du cancer du sein :

Nous avons remarqué que le diagnostic d'un cancer du sein chez la plupart des femmes il était trop tard. 60 % des femmes cancéreuses il a été diagnostiqué au stade II, 30% au stade I, 10% au stade III.

II. Consommation alimentaire :

Il ya une association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, la viande, les vitamines, les fibres.

Dans notre série d'étude les femmes cancéreuses dont la nourriture est riche en graisse, aliments d'origine animale et rarement d'origine végétale, et riche en boissons gazeuses. Donc les habitudes alimentaires associées au style de vie peuvent faire augmenter ou diminuer le risque de cancer du sein.

**Tableau 2: Consommation alimentaire chez les femmes témoins et les femmes
cancéreuses**

Alimentation	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Les femmes qui prendre les repas sur une base régulière dans la journée (Régime)	8(40 %)	4(20 %)
le pourcentage de graisse dans votre alimentation :		
➤ Faible	5 (25 %)	4(20 %)
➤ Moyen	12(60 %)	7(35 %)
➤ Elève	3(15 %)	9(45 %)
Manger de la viande sur une base régulière	7(35 %)	11(55 %)
Consommation du poisson	10(50%)	11(55 %)
Boire du thé sur une base régulière	14(70 %)	10(50 %)
Consommation des boissons gazeuses	7(35 %)	14 (70 %)
fumé une cigarette sur une base régulière	0 %	0 %
Consommation des boissons alcoolisée	0 %	0 %
Consommation de la nourriture en conserve	3(15 %)	6(30 %)
Consommation des FAST FOOD	7(35 %)	8(40 %)
La consommation de lait	20(100%)	20(100%)
des fruits et légumes sur une base régulière	13(65 %)	9(45 %)

III. Détermination des altérations métaboliques :

III.1. Frottis sanguin:

À partir d'un frottis sanguin, nos résultats montrent que les cellules sanguines ne présentent pas d'anomalies structurelles mais il y a une augmentation des globules blancs chez les femmes cancéreuses.

III.2. Paramètres hématologiques:

Les valeurs moyennes en globules rouges, hémoglobine, hématocrites, est similaire chez les deux groupes, mais il y a une augmentation des globules blancs, diminution de la valeur moyenne des plaquettes chez les femmes cancéreuses.

Tableau 3 : Formule de la numération sanguine chez la population étudiée

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Globules rouges $10^6/\text{mm}^3$	4,31± 0,99	3,88±0,75
Globules blancs $10^9/\text{mm}^3$	4,34 ± 1,25	6,89±1,5
Plaquettes $10^3/\text{mm}^3$	359,1 ± 83,32	220,35±70,38
Hémoglobine g/dl	13,02 ±1,17	10,49±1,05
Hématocrite %	40,76 ± 5,33	32,5±3,62

III.3. Paramètres biochimiques :

III.3.1. Teneurs sériques en glucose et créatinine, urée :

Les teneurs sériques en glucose, en créatinine sont similaires entre les deux groupes, par contre une augmentation significative de la teneur en urée chez les femmes cancéreuses, il apparait donc que la fonction rénale est affectée chez les femmes cancéreuses.

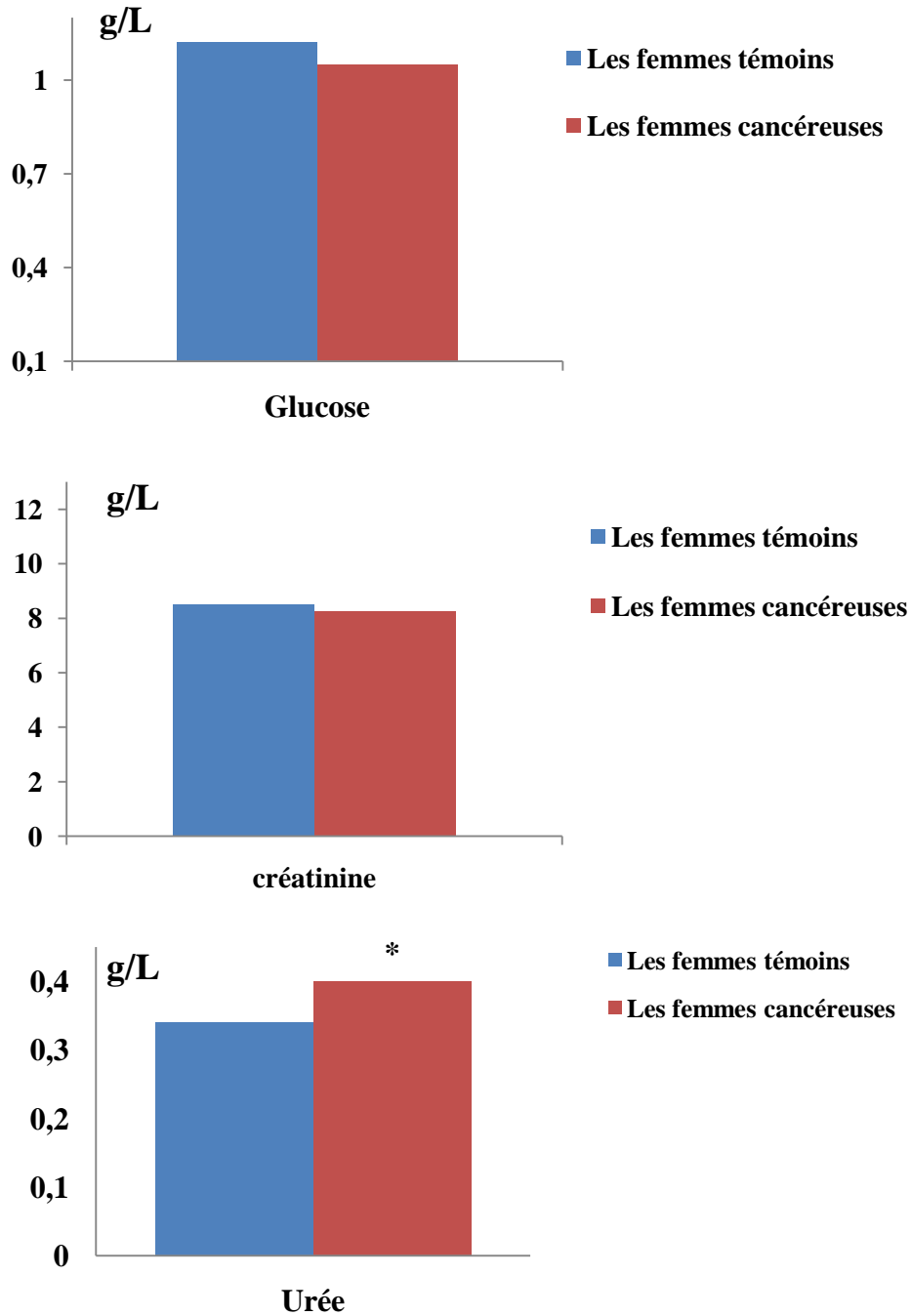


Figure 33: Teneurs sériques en glucose, créatinine, urée chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Chaque valeur représente la moyenne et \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par analyse de variance : ($P^* < 0,050$).

III.3.2. Teneurs sériques en cholestérol, triglycéride et HDL, LDL :

Une augmentation significative du cholestérol, LDL. Il existe un lien entre le taux de cholestérol et le cancer du sein, les femmes atteintes ont un taux de cholestérol élevé dans le sang. Egalement les teneurs sériques en triglycéride sont significativement augmentées chez les femmes cancéreuses .Dans la majorité des cas, l'augmentation des triglycérides est secondaire à plusieurs situations ou pathologies: une consommation excessive d'alcool , l'obésité, l'excès de graisses saturées d'origine animale, et le diabète de type 1 ou 2 (Carlos-vialfa, 2013). Nous remarquons aussi que l'HDL reste similaire chez les deux groupes.

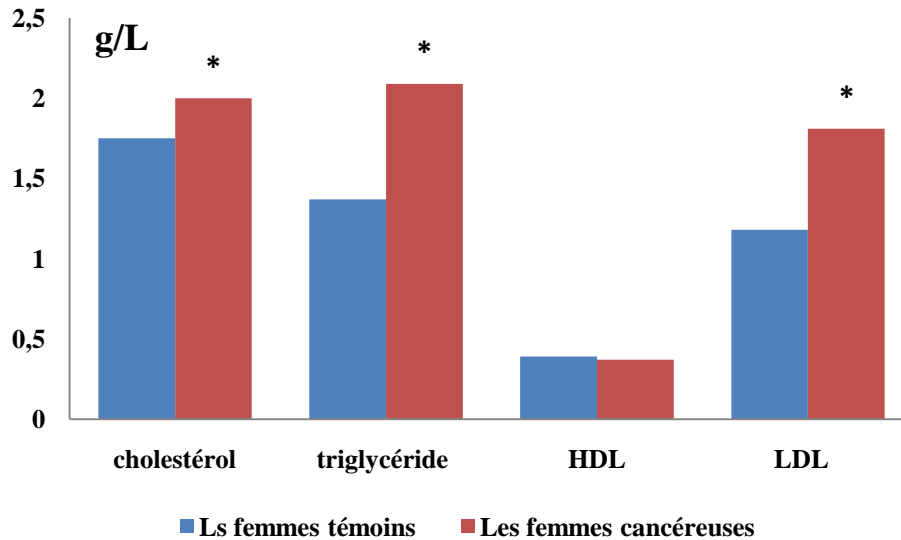


Figure 34: Teneurs sériques en cholestérol, triglycéride et HDL, LDL chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Chaque valeur représente la moyenne et ± Ecart-type. La comparaison des moyenne entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par analyse de variance : (P* < 0,050).

III.3.3.Déterminations de l'activité enzymatique de la transaminase :

Le taux de l'alanine amino-trasférase est similaire entre les deux groupes de femmes. Les activités sériques de l'aspartate amino-transférase sont significativement augmentées chez les femmes cancéreuses, les transaminases s'augmentent dans le sang lors de destruction des cellules hépatiques, il peut également être liée à des maladies auto-immunes, une obésité et une surcharge pondérale, et l'alcoolisme (**Association Française des Polyarthritiques**).

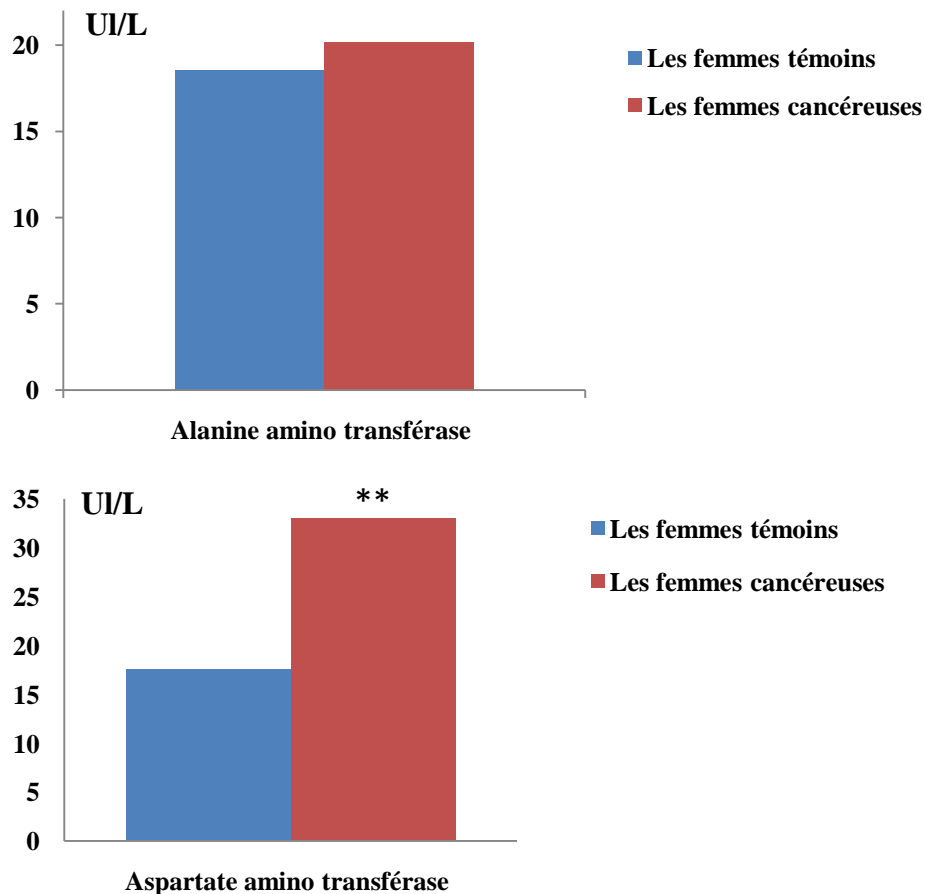


Figure 35: Teneurs sériques en Aspartate amino transférase et Alanine amino transférase chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Chaque valeur représente la moyenne et \pm Ecart-type. La comparaison des moyenne entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par analyse de variance : (p **= <0,01)

IV. Marqueurs du statut oxydant, antioxydant chez les femmes cancéreuses et les femmes témoins :

IV.1. Teneurs plasmatiques en acide urique et vitamine c, MDA :

Un état de stress oxydatif se déclenche suite à un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses anti-oxydants et la production d'ERO, en faveur de ces dernières. (GUEYE *et al.*, 2006). Les ERO sont des facteurs importants pour le développement et l'angiogenèse des tumeurs (BROWN & BICKNELL, 2001; DAMIEN *et al.*, 2005).

Les principaux paramètres ayant été investigués dans notre étude au niveau du plasma des érythrocytes sont : le profil des antioxydants du MDA (Malondialdéhyde, la vitamine antioxydante C, et l'acide urique).

Une diminution très significative de vitamine C chez les femmes cancéreuses, lié le plus souvent à un régime peu riche en produits d'origine animale et dépourvue en produits d'origine végétale (AMESSI, 2011).

L'acide urique et le MDA sont augmentés de manière très significative chez les femmes cancéreuses.

Le taux élevé d'acide urique peuvent s'expliquer par : une maladie héréditaire, des anomalies enzymatiques, consommation d'alcool, prise de certains médicaments comme les diurétiques (Carlos-vialfa, 2010).

Le MDA plasmatique est un marqueur de l'oxydation des lipides. Il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras poly-insaturés. Les taux élevés de MDA signent donc un stress oxydatif, portant notamment sur l'oxydation des lipides. Du fait de la présence en grande quantité et du rôle essentiel des lipides dans l'organisme et la richesse de nos membranes cellulaires en lipides particulièrement sensibles au stress oxydatif : les acides gras polyinsaturés, l'oxydation des lipides, plus que celle d'autres produits, est un signe essentiel de stress oxydatif (Nourooz-zadeh J, *et al.*, 1996).

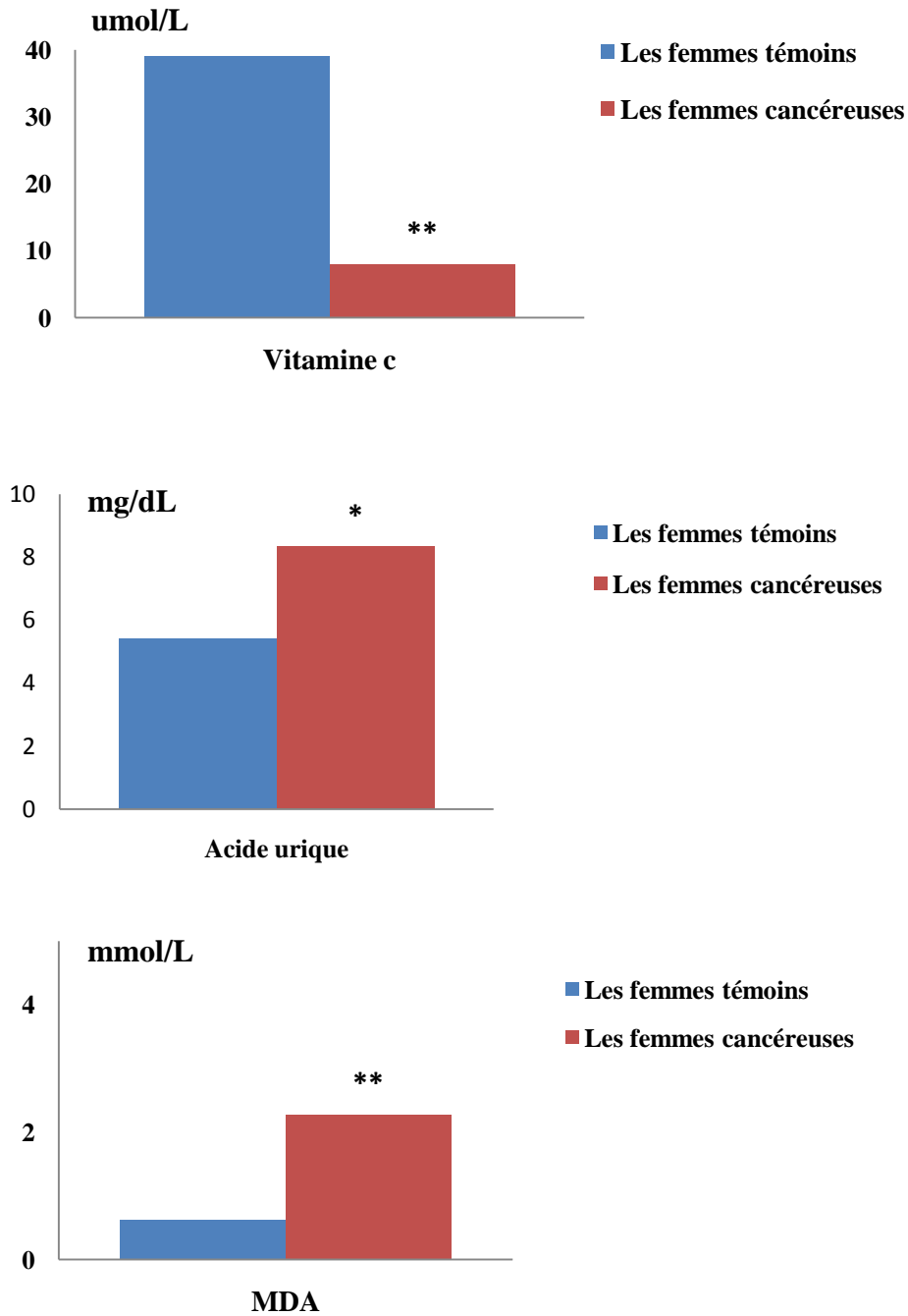


Figure 36: Teneurs plasmatiques en Acide urique, vitamine c,MDA chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Chaque valeur représente la moyenne et \pm Ecart-type. La comparaison des moyenne entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses est effectuée par analyse de variance : (p ** = <0,01).

Conclusion
générale

Le cancer du sein est une pathologie grave qui a posé un vrai problème de santé publique en raison de ces complications physiques et psychologiques. Cette pathologie présente une surcharge coûteuse pour l'individu, l'état et la société.

Les principaux objectifs de ce travail est de rechercher dans la région de la wilaya de SAIDA et El BAYADH les détails relatifs de ce problème. Les données recueillies par le questionnaire au sein de service d'oncologie et le laboratoire, après la comparaison avec les témoins ont permis de mettre la lumière sur l'ensemble des facteurs de risque relatif à cette pathologie (mode de vie, alimentation, facteur hormonaux, poids, âge). L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs de risque du cancer du sein dans cette population étudiée. Nous pouvons conclure que les principaux facteurs producteurs de la cancérogenèse mammaire sont la ménopause tardive, IMC supérieur à 25, les antécédents du cancer, statut économique faible, niveau d'instruction faible, sédentarité et prise de poids.

Une alimentation équilibrée peut diminuer le risque du cancer du sein car la présence des vitamines et d'oligo-éléments est importante pour la lutte contre cette pathologie. Ce travail est orienté aussi vers la détermination du statut oxydatif chez les malades atteints du cancer du sein dans la population étudiée. Nos résultats montrent que le stress oxydatif est un facteur majeur des complications métaboliques associées à cette maladie, l'augmentation du MDA, l'acide urique et la diminution de la vitamine C, interprètent le déséquilibre de la balance entre les antioxydants et les pro-oxydants en faveur de ces derniers *in vivo*, plusieurs systèmes biochimiques peuvent être à l'origine d'une production accrue d'ERO, qui sont responsables des dommages cellulaires importants et pouvant conduire à des défaillances au sein de l'organisme.

Les causes essentielles de ce stress sont d'origine nutritionnelle, des carences en vitamines et oligo-éléments, ou pathologique (inflammation, trouble hormonal) ou d'origine génétique. Ce travail a soulevé un certain nombre de questions sur le cancer du sein qui devra faire l'objet des études plus approfondies à l'avenir.

Perspective :

Dans le cadre de la prévention du cancer du sein, et à la fin de ce travail nous pourront suggérer :

- Une alimentation sain équilibre riche en vitamine.
- Consommation modéré de viande rouge et une orientation vers les poissons et viande blanche.
- Une activité physique modère régulière.
- Un dépistage annuel (mammographie).
- Encourager les associations et les développer (prévenir mieux que guérez).

*Références
bibliographiques*

Références bibliographiques

1. **Abbass Fouad, Akasbi Yousra, Znati Kaoutar, El Mesbahi Omar, Amarti Afaf, Bennis Sanae.** Classification moléculaire du cancer du sein au Maroc. The Pan African Medical Journal. 2012;13:91
2. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé Dépistage et prévention du cancer du sein, Février 2015 HAS HAUTE AUTORITE DE SANTE
3. **Actualités dans la prise en charge multidisciplinaire des cancers du sein en 18 février 2012**
4. **Alain Favier,** Le stress oxidant, Mécanismes biochimiques²
5. **Alleva r, tomastti m, bompadre s, ittaru p.** Oxidation of LDL and their subfractions. Kinetic aspects and CO.Q10 content. *Mol aspects Med.* 1997; 18: s 105-112.
6. **AMESSI® Amessi.Org Alternatives Médecines Evolutives Santé et Sciences Innovantes ®** Vers le Progrès du Bien-être de la Santé et des Sciences®, Conséquences de la carence en vitamine C, Mardi 14 juin 2011, par Amessi , popularité : 6% SANTE-MEDECINES-BIEN-ETRE
7. Anne Vincent , Explique - Salomon, pathologiste à l'Institut Curie.
8. **ARC pour la recherche sur le cancer** les cancers du sein, La Fondation **ARC pour la recherche sur le cancer**, 2008
9. **Armstrong K, Eisen A, Weber B,**Assessing the risk of breast cancer. N Engl J Med 2000; 342: 564-71.
10. Association Française des Polyarthritiques & des Rhumatismes Inflammatoires Chroniques, L'ANALYSE DE SANG,9 rue de Nemours - 75011 Paris,E-mail : afp@nerim.net - www.polyarthrite.org.
11. **Axelrod D, Smith J, Kornreich D, Grinstead E, Singh B, Cangiarella J, Guth AA.** Breast Cancer in Young Women. J Am Coll Surg. 2008; 206 (6): 1193-1203. This article on PubMed
12. **Bianchini F, Kaaks R, Vainio H.** Overweight, obesity, and cancer risk.Lancet Oncology. 2002 Sep;3(9): 565-74.
13. **Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S & Kalayci O** (2012) Oxidative stress and antioxidant defense. World Allergy Organ 5: 9–19.
14. **Blackwood et Weber** 1998 Breast cancer and hormonal contraceptives, Lancet 1996.
15. **Buttke, T.M., Sandstrom, P.A.** 1994. Oxidative stress as a mediator of apoptosis. Immunol. Today, 15: 7- 10.
16. Canadian Public Health Association is collaborating with JSTOR to digitize, preserve and extend access to Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Sante'e Publique.cancers/736DlesDtraitementsDdesDcancers du sein, **l'Institut National du Cancer**,<http://www.eDcancer.fr/publications/82>,Dépistage et prévention du cancer du sein, Février 2015 haute autorité de santé epidemiologic studies. Lancet 1996; 347: 1713-27. 14
17. **Cancer Council** Understanding breast cancer,**Cancer Council,2012**).
18. **Carey LA, Perou CM, Livasy CA, Dressler LG, Cowan D, Conway K, et al.** Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. Jama. 2006; 295:2492-2502. This article on PubMed
19. **Carlos-vialfa** ,Hyperuricémie- Augmentation de l'acide urique dans le sang, 18 juin 2010.**Ce document issu de Journal des Femmes Santé (sante medecine.journaldesfemmes.com)**
20. **Carlos –vialfa**, 22 mars 2013, Triglycérides- Taux sanguin et complications
21. **CESARINI JP.** Ed. John LibbeyEurotext, 2004, actualités, p5 à 15.
22. **Clemmesen J,** Carcinoma of the breast: results from statistical research. Br J Radiol. 1948;21:583-90.
23. **DAMIEN G., MOSHE Y., & MECHTA-GRIGORIOU M.** (2005). Stress oxydatif et angiogenèse : rôle majeur d'AP-1 / Oxidative stress and angiogenesis : major role of AP-1, M/S: *Médecine Sciences.* **21(3):** 233-235.
24. **Dauphin,** Le secret des peuples sans cancer. Prévention active *du cancer*,2006
25. **Defraigne JO & pincemail J .** Stress oxydant et antioxydants: mythes et réalités. Rev Med Liège 2008; 63: 10-19.
26. **Del corso L,Pastine F,Protti MA,Romanelli AM,Moruzzo D,Ruocco L,Pentimone F** (2000).Blood zinc,copper and magnesium in aging.A study in healthy home-living elderly.Panminerva.Medica.42:273-277.

Références bibliographiques

27. **Dellatre J, therond P, bonnefont-rousselot D.** Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. Radicaux libres et stress oxydant. Aspects biologiques et pathologiques. 2005; 281-309.
28. **Elledge RM, Allred DC.** The p53 tumor suppressor gene in breast cancer. *Breast Cancer Res, Treat* 1994;32:39-47.
29. **Emmanuel Chirpaz** thèse : Docteur, 2006.
30. **Engl. J. Med, 1994,** The Alpha-tocopherol Beta Carotene Cancer Prevention Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancer in male smokers, *New. Eng. J. Med.* 330, p. 1029.
31. **Epidemiologic studies.** *Lancet* 1996; 347: 1713-27. 14
32. **Esra Birben PhD,1 Umit Murat Sahiner MD,1 Cansin Sackesen MD,1, Serpil Erzurum MD,2 and Omer Kalayci, MD1 ,** Oxidative Stress and Antioxidant Defense, *WAO Journal* January 2012
33. Europa donna forum france / tout ce que vous devez savoir sur le dépistage du cancer du sein, coalition européenne contre le cancer du sein, COALITION EUROPÉENNE CONTRE LE CANCER DU SEIN, www.europadonna.fr
34. Evaluation du dépistage du cancer du sein par Mammographie Arnaud Seigneurin, 3 Octobre 2011.
35. **EVANS P & HALLIWELL B.** Micronutrients: oxidant/antioxidant status. *Br. J. Nutr.*, 2001, 85, Suppl2: S67-74.47
36. **FLORIAN H, LINDERMETER G, GRILLHOSL C, ISABELL M, SILK B.** Biochimie humaine. *Ed Flammarion.* 2005; 454-483.
37. **FOTEINI HASSIOTOU1, 2, and Donna geddes1 clinical anatomy** 26:29-48 (2013)
38. **Gey KF**-vitamine E plus C and interacting required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors*, 1998, 7, 113-174.
39. **Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR .** Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA.* 2000;284(14):1791-98.
40. **GUEYE P.M., GLASSER N., FÉRARD G. & LESSINGER J.M.** (2006). Influence of human haptoglobin polymorphism on oxidative stress induced by free hemoglobin on red blood cells. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* **44:** 542-547.
41. **Han D, Williams E, Cadenas E.** "Mitochondrial respiratory chain-dependent generation of superoxide anion and its release into the intermembrane space". *Biochem. J.* 2001; 353,(Pt 2): 411-6.
42. **Hill C, Doyon F.** **Fréquence des cancers en France.** étude japonaise publiée en mars 2008. *Bull Cancer* 2008, 90 : 207-13.

43. **Institut national du cancer,** 2014 Facteurs de risque
44. Intelle GO .fr LA COMMUNAUTE DE SAVOIR SCOLAIRE
45. **Jacota H, Dana HM** (1982). Dosage de la vitamine C plasmatique. A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using folin phenol reagent. *Analytical Biochemistry.* 127:178-182.
46. **Jane A . Buxton, MBBS, M HSc, F RCPC1 Joan L. Bottorff, PhD, R N2 Lynda G. Balneaves, PhD, R N2 Chris Richardson, MSc1 Mary McCullum, MSN, RN3 Pamela A. Ratner, PhD, R N1,2 Tom Hack, PhD, C .Psych4,** Women's Perceptions of Breast Cancer Risk: Are They Accurate, (2013). Canadian Public Health Association is collaborating with JSTOR to digitize, preserve and extend access to Canadian Journal of Public Health / Revue Canadienne de Santé Publique.
47. **Knight JA et coll.** Vitamin D association with estradiol and progesterone in young women. *Cancer Causes Control* 2010;21:479-83.
48. **Kohen R & Nyska A** (2002) Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants, redox reactions, and methods for their quantification. *Toxicol Pathol* 30, 620-650.
49. *La médecine des preuves - Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990), Paris, Synthélabo.*

Références bibliographiques

50. **Lahmann PH, Fridenreich C, Schuit AJ** . Physical activity and breast cancer risk the European prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007 Jan; 16(1): 36-42.
51. **Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K**, Long-term weight change and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2005 Sep 5;(93):582.
52. **Lakhani** , 1998, Genetic analysis of breast cancer in the cancer and hormone study. *Ann J hun Genet* 48(2):233-256.
53. **Lamy P-J, Romieu G, Rouanet P, Jacot W**. Classification moléculaire des cancers du sein : utilité en clinique. *Médecine Nucléaire*. 2010; 34:32-43
54. **Lansac - J.** ,Dépistage du cancer du sein
55. **Layde PM, Webster LA, Baughman AL**. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. *Cancer and steroid hormone study group. J Clin Epidemiol* 1989 ; 42 : 963-73.
56. **LEE JE**. Prospective study of plasma vitamin B6 and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Epidemiology biomarkers & prevention*. 2009; 18(4): 1197-202.
57. **MAGDER S**. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? *Crit Care*. 2006, 10, 208-216
58. **Mammary Gland Anatomy of the Human,Current Status of Knowledge FOTEINI HASSIOTOU1,2 And donna geddes1 clinical anatomy** 26:29–48 (2013)
59. **Marianne Dubard, Dubard-Gault**,le cancer du sein chez la femme de moins de 50 ans à la Réunion entre 2005 et 2010 ,2013).
60. McCord JM, Fridovich I.Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte (hemocuprein). *J Biol Chem*, 1969, **244**, 6049-6055.
61. **MERVIELP, JOUVANCEO, NAEPELSP, FAUVETR, CABRYDGOUBETR, GAGNEURO,GONDRYJ**,ExisteDtDil encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein, *Gynécologie(Obstétrique(&(Fertilité*,2011,Vol.39(9).486D490.
62. **Montonen J, Boeing H, Fritsche A, Schleicher E, Joost HG, Schulze MB**, Consumption of red meat and whole-grain bread in relation to biomarkers of obesity, inflammation, glucose metabolism and oxidative stress. *Eur J Nutr*. 2013 Feb;52(1):337–45.
63. **MOUSSARD C**. Biochimie structurale et métabolique. Ed Masson. 2002; P: 85.
64. **MURREY, GRANNE, MAYES, RODWELL**. Biochimie de HAPPER. Ed de beock. 2003;P: 462.
65. **National Cancer Institute Understanding Breast Changes, National Cancer Institute, 2012)**
66. **Nourooz-zadeh J,Tajaddini J,Ling K,WolffSP**(1996).Low density lipoproteins themajor carrier of lipid hydroperoxides in plasma .*Biochim.J* 313:781-786.
67. **OMS (Organisation mondiale de la santé) Mortalité et morbidité dues au cancer du sein, 2015.**
68. **OMS (Organisation mondiale de la santé), Rapport mondial sur le cancer 2014 .**
69. **Pincemail1-J,2, M Meurisse3, R Limet1, JO Defraigne1,2**,Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer, *Vaisseaux, Coeur, Poumons _ Vol 4 _ N°5 _ 1999.*
70. **Plan National Cancer**, Nouvelle vision stratégique Octobre 2014, registre des cancers Sétif.
71. Publication sur les traitements des cancers du sein, Octobre 2013.
72. Question mise à jour le 11 février 2005 www.laconferencehippocrate.com.
73. **Raïssa Blankoff**, naturopathe à partir des travaux Pr David Spiegel, Directeur du centre « stress et santé », Université de Stanford, Etats-Unis
74. **Ramos - J.** Faculté de Médecine Montpellier – Nîmes ,2005)
75. **Renard F, Vankrunkelsven P, Van Eycken L**. Decline in breast cancer incidence in the Flemish region of Belgium after a decline in hormonal replacement therapy. *Ann Oncol*.2010;21(12):2356-2360
76. **Rochefort H, Rouëssé I**. Cancer du sein, incidence et prévention. *Bull. Acad. Natle*
77. **Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH**. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000 ; 17-37
78. **SAGLIER J, BEUZEOC P, POMMEYROL A., TOLEDANO A.**,Cancer(du sein(questions(et(réponses(au(quotidien,Abrégés13^{eme} édition Masson,2011.
79. **Schnitt s.J.**2003.benign breast disease and breast cancer risk:morphology and beyond.*Am j surg pathol* 27,836-41 .

Références bibliographiques

80. **Sies H.**, Antioxidant in disease mechanisms and therapy, *Advances in Pharmacology*, Academic Press, New York, **1997**, 38.
81. **Silver M, Chen P, Li R, Cheng CY, Wong TY, Tai ES.** Pathways-driven sparse regression identifies pathways and genes associated with high-density lipoprotein cholesterol in two Asian cohorts. *Plos Genet.* 2013 Nov;9(11):e1003939.
82. Site internet : [http //www.fondationarc.org/Les cancers du sein](http://www.fondationarc.org/Les_cancers_du_sein), **Anatomie du sein, 2014.**
83. Site internet : <http://www.bccancer.ca/default.htm>,**2004.**
84. **Société canadienne du cancer**, (2015), Grades du cancer du sein
85. **Société canadienne du cancer**, (2016), Anatomie et physiologie du sein
86. **Soerjomataram I, Louwman MW, Ribot JG, Roukema JA, Coebergh JW.** An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer *Breast Cancer Res T16-*
87. **SOLEIL SANTÉ** Une Expérience Participative ,Sur Le Dépistage Organisé Du Cancer Du Sein,Concilier Santé Publique Et Citoyenneté ,Février 2006.
88. Synthèse - Nutrition et prévention des primaires des cancers : **actualisation des données**,2014.
89. **TAILOR N, SHARMA M.** Antioxidant Hybrid Compounds: A Promising Therapeutic Intervention in Oxidative Stress Induced Diseases. *Pubmed.* 2012; 22: 512-588
90. **Talior I,Yarkoni M,Bashan N,E Jdar-Finkelman H,**(2003).Increased glucose uptake promotes oxidative stress and PKC delta activation in adipocytes of obese,insulin-resistant mice .*Am.J.Physiol.Endocrinol.Metab.*285:295-302.
91. **Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M & Mazur M** (2006) Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 160: 1–40.
92. **Von Sonntag C,** *Enzymes , The Chemical Basis of Radiation Biology*, Taylor & Francis, Londres, **1987**, p. 429.
93. Women's Perceptions of Breast Cancer Risk: Are They Accurate, www.europadonna.fr
94. **Yolande Maissonette,Jean-loupSautière ,Judith1,Klimt,**Le cancer du sein ,2011 .

Annexes

Questionnaire de base pour les malades du cancer du sein dans la wilaya de Saida et El Bayadh

1. Carte d'identification :											
Nom											
Prénom											
Date et lieu de naissance											
2. Paramètres corporelles :											
Taille					Poids						
3. Données socio-démographique :											
Quelle est votre lieu de résidence ?											
Quelle est la période dans ce lieu de résidence ?											
Quelle est le niveau supérieur de scolarité ?											
4. Situation matrimoniale											
				Célibataire				Mariée			
				Divorcée				Séparée			
				Veuve							
5. Situation professionnelle											
Que faites-vous dans la vie ?											
Vous avez travaillé sur une base régulière				Parfois				Chômage			
6. Menstruation											
Quel est l'âge des premières règles de la première menstruation?											
Votre cycle est régulier :				Oui				Non			
								parfois			
Quelle est l'âge de votre mariage ?											
Avez-vous déjà été enceinte ?				Oui				Non			
Quel est l'âge qui a donné naissance au premier enfant ?											
Si vous avez plusieurs enfants, combien le temps d'allaitement pour chaque enfant ?				1				2			
				4				5			
								6			
Prenez-vous des médicaments pour augmenter le taux de grossesse ?						Oui				Non	

ANNEXE

Si oui, quel est l'âge et la durée où ils sont pris ?	Age		Période	
7. Contraceptive :				
Avez-vous pris déjà contraceptif ?	Oui		Non	
Si oui, dites l'âge de pris ?				
8. Ménopause :				
A quel âge avez-vous eu la ménopause ?				
Avez-vous pris déjà des hormones ?	Oui		Non	
Si oui, dites le nom d'hormone				
9. Alimentation :				
Quels sont vos repas préférés ?				
Avez-vous de prendre les repas sur une base régulière dans la journée ?	Oui		Non	
Suivez-vous un régime alimentaire spécifique ?	Oui		Non	
Si oui, quel est ce régime ?				
Quel est le pourcentage de graisse dans votre alimentation ?				
Avez-vous mangé de la viande sur une base régulière ?	Oui		Non	
Avez-vous mangé du poisson ?	Oui		Non	
Avez-vous vous boire du thé sur une base régulière ?	Oui		Non	
Avez-vous boire des boissons gazeuses ?	Oui		Non	
Avez-vous fumé une cigarette sur une base régulière ?	Oui		Non	
Avez-vous vous boire des boissons alcoolisées ?	Oui		Non	
Avez-vous mangé de la nourriture en conserve ?	Oui		Non	
Avez-vous mangé les fast food ?	Oui		Non	
Avez-vous boire de lait ?	Oui		Non	
Avez-vous mangé des fruits et légumes sur une base régulière ?	Oui		Non	
Avez-vous joué le sport ?	Oui		Non	
Si oui :	régulièrement		parfois	
10. Consommation des médicaments :				
Avez-vous des maladies chroniques ?	Oui		Non	
Si oui, dites nous les noms des médicaments utilisés en permanence ?				
Dans votre vie, prenez-vous des médicaments sur une base régulière?	Oui		Non	

ANNEXE

Si oui, dites le nom de médicament et l'année de prise ?	Nom		Année	
11. Diagnostic du cancer du sein :				
Sur quelle base le diagnostic a-t-il été fait ?				
Quelle est sa localisation ?				
Quel est le siège de la tumeur ?				
Quel est le stade du cancer du sein ?				

Tableau 4: caractéristiques de la population étudiée :

paramètres	Femmes Témoins		Femmes cancéreuses	
effectif	N=20		N=20	
Age (ans)	40,16 ± 11,08		46,85 ± 11,59	
	Pré-ménopausées	Post-ménopausées	Pré-ménopausées	Post-ménopausées
	33,73 ± 4,62 (75%)	57 ± 1,78 (25%)	39,92 (65%)	59,71 (35%)
Classe d'age:				
➤ 30 (ans)	5(25%)		2 (10%)	
➤ 31-40 (ans)	8(40%)		3 (15%)	
➤ 41-50 (ans)	3(15%)		9 (45%)	
➤ 51-60 (ans)	3(15 %)		4 (20%)	
➤ ≥60 (ans)	1(5 %)		2 (10%)	
IMC(Kg/m ²)	24,11 ± 4,45		28,66 ± 3,07	

ANNEXE

Age moyen de menstruation: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avant 12(ans) ➤ Après 12(ans) 	6 (30%) 14 (70%)	12 (60%) 08 (40%)
Age a la 1^{ere} grossesse (ans) <ul style="list-style-type: none"> ≤ 24 ans 25-29 ans ≥ 30 ans 	22,76 ± 5,53 8(61,53 %) 3(23,07 %) 2(15,38 %)	26,18 ± 3,29 4(36,36 %) 5(45,45 %) 2(18,18%)
Age de pris le contraceptif <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avant 20(ans) ➤ 21-30(ans) ➤ Après 30 (ans) 	0(0 %) 5(45, 45 %) 6 (54, 54 %)	3(25%) 6(50%) 3(25%)
Allaitement <ul style="list-style-type: none"> ➤ Bilatéral ➤ Sein droit ➤ Sein gauche 	12(92, 30%) 9(75%) 2(16, 66%) 1(8.33%)	7 (53, 84 %) 6(46, 15 %) 1(7, 69 %) 0%
Activite physique <ul style="list-style-type: none"> ➤ Faible ➤ Moyen ➤ Éleve 	2(10 %) 7(35 %) 11(55 %)	06(30 %) 11(55%) 03(15 %)

Tableau 5 : Condition socioéconomiques

paramètres	Femmes Témoins	Femmes cancéreuses
Situation matrimonial <ul style="list-style-type: none"> ➤ Mariée ➤ Célibataire ➤ Divorcée ➤ Veuve 	<p align="center">9(45 %)</p> <p align="center">6(30%)</p> <p align="center">2(10 %)</p> <p align="center">3(15%)</p>	<p align="center">08(40%)</p> <p align="center">05(25%)</p> <p align="center">05(25%)</p> <p align="center">02(10%)</p>
Le niveau supérieur de Scolarité: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Analphabète ➤ Primaire ➤ Moyen ➤ Secondaire ➤ supérieur 	<p align="center">2(10 %)</p> <p align="center">3(15 %)</p> <p align="center">4(20 %)</p> <p align="center">7(35 %)</p> <p align="center">4(20 %)</p>	<p align="center">07(35%)</p> <p align="center">03(15%)</p> <p align="center">06(30%)</p> <p align="center">03(15%)</p> <p align="center">01 (5%)</p>
Situation professionnelle: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avec emploi stable ➤ Sans emploi 	<p align="center">9(45 %)</p> <p align="center">11(55 %)</p>	<p align="center">4(20%)</p> <p align="center">16(80%)</p>
Age moyen de mariage : <ul style="list-style-type: none"> ➤ Avant 20(ans) ➤ 21-30(ans) ➤ 31-40(ans) ➤ Apres 40(ans) 	<p align="center">5(35,71%)</p> <p align="center">7(50 %)</p> <p align="center">2(14, 28%)</p> <p align="center">0 (0 %)</p>	<p align="center">05(33,33%)</p> <p align="center">08(53, 33%)</p> <p align="center">01(6,66%)</p> <p align="center">01(6,66%)</p>

ANNEXE

➤ Le nombre de femmes qui accouchent	13(92,85 %)	13(86,6%)
➤ Le nombre de femmes qui non accouchent	1(7, 14 %)	2(13,33%)

Tableau 6: Paramètres biochimiques, marqueurs du statut oxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Glucose (g/L)	1,12±0,4	1,05± 0,2
Urée (g/L)	0,26±0,03	0,4±0,05
Créatinine (mg/L)	8,5±1,05	8,25±1,63
Cholestérol (g/L)	1,75±0,42	2±0,5
Triglycéride (g/L)	1,37±0,56	2,09±0,41
HDL (g/L)	0,39±0,06	0,37±0,09
LDL (g/L)	1,18±0,44	1,81±0,84
Aspartate amino transférase (UI/L)	17,5±10,21	33±17,42
Alanine amino transférase (UI/L)	18 ,5±11 ,54	20,15±14,74
Acide urique(mg/dL)	5±0,6	7,8±0,83
Vitamine c(umol/L)	40 ± 4 ,38	9±1,15
Malondialdéhyde mmol/L/	0,5±0,01	2,3± 0,2