



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique
جامعة البليدة 1
Université Blida 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biotechnologies

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme d'un Master Académique

Option

Biotechnologie et Pathologie Moléculaire

Thème

**Evaluation des paramètres de stress oxydatif induit par
chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes de
cancer du sein**

Présenté par :

Mlle BAHLOULI Oulfet

Mlle SAOUDA Faïrouz

Devant le Jury:

M^{me} ROUAKI F.	Maitre de Conférences B	USDB1	Présidente
M^{me} AÏSSANI-EL FERTAS R.	Maitre de Conférences B	USDB1	Examinatrice
M^{me} RAHIM I.	Maitre de Conférences A	USDB1	Promotrice
M^{me} LADJEROUD A.	Maitre de Conférences A	CPMC	Co-Promotrice
M^{me} KOUCHKAR A.	Maitre de Conférences A	CPMC	Invitée

Session 2019 / 2020

Dédicaces

A mes chers parents, pour leur disponibilité, leur présence, leurs encouragements ainsi que pour tous les sacrifices consentis à mon éducation, et qui n'ont d'égal que le témoignage de mon profond amour, que Dieu le tout puissant leurs procure, santé, et longue vie, Pour qu'ils restent le flambeau qui illuminera ma vie, merci car vous ne m'avez jamais coupé les ailes, au contraire, vous m'avez appris comment survoler

A mon frère, Mohamed, mon motivant, et à ma sœur Lamiss, ma confidente, pour leurs encouragements et leurs précieux conseils et pour qui je souhaite un excellent parcours scolaire.

I all love you to the moon and back!

A la mémoire de mes grands-pères Mohamed, et Ahmed, pour qui toutes les larmes versées ne sauront me faire oublier l'expression de leurs doux visages et de leurs tendresses et dont les souvenirs resteront gravés à jamais dans ma mémoire.

A mes deux grands-mères Hania et Fatiha, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de m'orienter et qui m'ont toujours enveloppé par leurs prières.

A mes oncles Amine et Khalil, ainsi qu'à leurs femmes respectives, Hanifa et Mouna, que je remercie pour leurs encouragements tout au long de ma scolarité.

A toutes mes tantes Narimane, Yasmine, Choubaila et leurs maris Yacine, Fouzi, Mourad pour la sollicitude qu'ils ont manifesté à mon égard ainsi qu'à mes tantes Amina, Fella, et surtout Houda qui m'a soutenue tout au long de mon cursus scolaire et qui a toujours cru en mes capacités intellectuelles et plus encore.

A tous mes cousins et cousines, et surtout Naila, que je considère comme une sœur.

A toutes mes amies Hania, Rukaya, et Meriem ainsi que mes ami(e)s universitaires Naouel, Yasmine, Kader, Abdessalem et Hamza qui ont toujours supportés mes moments de déprime et qui m'ont toujours tendu leurs mains pour que je puisse me relever mille merci

A mon binôme, Fairouz pour tous les inoubliables moments difficiles partagés ensemble.

A tous les enseignants humains, et consciencieux, qui ont contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde gratitude, ma reconnaissance, et mon profond respect.

Oulfa

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur ; Papa et Maman, Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Aux personnes dont j'ai bien aimé la présence dans ce jour, à mes sœurs Yasmine et Nour El Houda, mes nièces Maria et Mirna, et mon neveu Anes, dont le grand plaisir leurs revient en premier lieu pour leurs conseils, aides, et encouragements.

A mes oncles et tantes ainsi que leurs épouses et époux, spécialement mon oncle Miloud et sa femme Fatima.

A mes chers cousins et cousines, merci pour leurs amours et leurs encouragements.

A mes chère(s) ami(e)s Amina, Hanane, Soumia, Manel, Sarah, Rofia, Yasmine, Naouel, Kader, Hamza, Abdessalem.

A la personne qui m'a toujours aidé et encouragé, qui était toujours à mes côtés, et qui m'a accompagné durant mon chemin d'études supérieures, mon adorable amie, collègue d'étude, et sœur de cœur mon binôme Oulfa.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit réalisé, je vous dis merci

Fairouz

Remerciements

Au terme de ce travail qu'il nous soit permis de remercier profondément et sincèrement tous ce qui se sont intéressés à ce travail ou qui ont contribué à sa réalisation et en particulier.

A **M^{me} ROUAKI F.** Maitre de Conférences B, à USDB1, qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire en qui on salue l'humanité, la conscience et l'excellence scientifique.

A notre promotrice **M^{me} RAHIM I.** Maitre de Conférences A, à USDB1, qui a dirigé patiemment ce travail. Sa direction judicieuse et son assistance permanente ont permis de guider nos efforts dans un itinéraire précis afin d'aboutir aux objectifs recherchés. Et qui a fait preuve d'une grande disponibilité sur le plan intellectuel et a su aimablement conduire nos pas sur le chemin de la connaissance, qu'elle trouve ici l'expression de notre sincère gratitude et reconnaissance.

A notre Co-promotrice **M^{me} LADJEROUD A.** Maitre de Conférences A au service d'oncologie médicale au CPMC, pour avoir accepté de diriger ce travail en milieu hospitalier, nous la remercions vivement pour son aide précieuse, mais faute de circonstances nous n'avons pas eu le temps de profiter de sa grande expérience.

A **M^{me} AÏSSANI-EL FERTAS R,** Maitre de Conférences B à USDB-FSB/USTHB, pour avoir accepté d'examiner ce travail, nous tenons vivement à la remercier pour la précieuse contribution qu'elle a apporté dans la réalisation de ce travail ainsi que pour les encouragements et conseils qu'elle nous a donnés.

A **M^{me} KOUCHKAR A.** Maitre de Conférences A (CPMC), Pour avoir accepté de mettre à notre disposition le matériel de laboratoire d'anatomopathologie et d'avoir accepté de nous aider dans la réalisation de notre travail, qu'elle soit assurée de notre profonde reconnaissance.

Nous tenons à remercier **Mme DJAZOULI-ALIM,** Professeur a USDB1, chef d'option de spécialité Biotechnologie et Pathologie Moléculaire, pour nous avoir assuré un cursus de Master passionnant et très enrichissant.

Remerciements

Nos remerciements s'adressent au **Pr. BOUBNIDER** Chef de service de sénologie médicale au CPMC et à **Pr BOUZID**, Chef de service d'oncologie médicale, ainsi qu'au Mr CHEMLAKH, surveillant médical du service sénologie médicale au CPMC.

Au personnel soignant du service sénologie médicale, qui ont manifesté leurs disponibilités pour nous aider a effectué ce travail.

A tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Oulfet et Fairouz.

Sommaire

Introduction.....	1
I. Cancer du sein	4
I. 1. Définition.....	4
I.2.Anatomie du sein chez la femme	4
I.3. Epidémiologie du cancer du sein.....	6
I.4. Facteurs de risques	7
I.4.1. Sexe et âge.....	8
I.4.2. Facteurs hormonaux.....	8
I.4.3. Facteurs génétiques.....	8
I.4.4. Facteurs hygiéno-diététiques	10
I.4.5. Facteurs environnementaux.....	11
I.4.6. Autres facteurs.....	11
I.5. Classification du cancer du sein	12
I.5.1. Classification anatomique (TNM) et stade du cancer	13
I.6. Oncogenèse.....	15
I.7. Stress oxydatif et cancer du sein	17
I. 7. 1. Définition du stress oxydatif.....	17
I. 7. 2. Systèmes pro-oxydant/Antioxydant	18
I. 7. 3. Rôle du stress oxydatif dans le cancer du sein	19
I.8. Traitement du cancer du sein.....	20
I.8.1. Chirurgie	20
I.8.2. Radiothérapie	21
I.8.3. Chimiothérapie	21
I.8.4. Hormonothérapie.....	22
I.8.5. Thérapies ciblés et immunothérapies	22
II.2. Méthodes.....	29
2.1. Dosage des marqueurs pro-oxydants du stress oxydatif.....	29
2.1.1. Dosage du taux de peroxyde lipidique.....	29
2.1.2. Dosage du taux de monoxyde d'azote (NO)	29
2.1.3. Dosage du taux de protéines carbonylées	30
2.2. Dosage des marqueurs anti-oxydants du stress oxydatif	31
2.2. 1.Dosage de l'activité Superoxyde dismutase (SOD).....	31
2.2.2. Dosage de l'activité catalase.....	32
2.2.3. Dosage de l'activité Glutathion peroxydase.....	32
2.2.4. Dosage du taux de GSH.....	33
2.3. Dosage des marqueurs de cytotoxicité d'organes	34
2.3.1. Dosage du taux de lactate déshydrogénase (LDH).....	34
2.3.2. Dosage du taux de créatine kinase (CK).....	35
2.3.3. Dosage du taux de troponine I.....	35
2.3.4. Dosage de l'acide urique.....	35
2.3.5. Dosage de la bilirubine	36
III.1. Résultats	38
1.Evaluation des paramètres pro-oxydants chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante	38
1.1. Evaluation du taux de peroxydation lipidique, chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	38
1.2. Effet de la chirurgie et de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de MDA chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	40
1.3. Evaluation du taux de monoxyde d'azote (NO), et du taux de protéines carbonylées, chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	44

Sommaire

1.4. Effet de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de NO et du taux de protéines carbonylées, chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	45
2. Evaluation des paramètres anti-oxydants chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante	47
2.1. Evaluation de l'activité Superoxyde dismutase chez les patientes atteintes de cancer du sein	47
2.2. Effet de la chimiothérapie adjuvante sur l'activité SOD chez les patientes atteintes de cancer du sein	49
2.3. Evaluation de l'activité catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	49
2.4. Evaluation de l'activité catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante	51
2.6. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	52
2.7. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chirurgie mammaire.....	55
2.8. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante	56
2.9. Evaluation de la capacité anti-oxydante totale chez les patientes atteintes de cancer du sein.....	57
2.10. Evaluation la capacité anti-oxydante totale chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante	58
3. Evaluation des paramètres de toxicité d'organes chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante	59
IV. Discussion.....	63
Conclusion.....	69
Références bibliographiques.....	71
Annexes.....	89

Listes des figures

Figure 1. Anatomie du sein féminin adulte	6
Figure 2. Carte géographique présentant l'incidence du type de cancer le plus courant par pays chez les femmes	7
Figure 3. Carte géographique présentant le taux de mortalité du cancer le plus courant chez les femmes par pays	7
Figure 4. Stades du cancer du sein en utilisant le système TNM.....	14
Figure 5. Etapes de la cancérogénèse	16
Figure 6. Angiogenèse et métastase	17
Figure 7. Mécanismes physiologiques de production et d'élimination des ROS/RNS..	19
Figure 8 . Schéma récapitulatif de certains mécanismes moléculaires de la genèse du stress oxydatif lors du cancer du sein et de la chimiothérapie adjuvante.....	68

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.

AK : adénylate kinase

AKT : protéine kinase B

ALAT : Alanine aminotransférase

AMP : adénosine monophosphate

AOPP : Les produits protéiques d'oxydation avancés

ASAT : Aspartate aminotransférase

A-T : L'ataxie télangiectasie

ATM : ataxia telangiectasia muté

B7-H3 : Famille B7 de protéines de point de contrôle immunitaire

B7-H4 : Famille B7 de protéines de point de contrôle immunitaire

B7-H6 : Famille B7 de protéines de point de contrôle immunitaire

BRCA1/2 : Cancer du sein 1/2.

BRIP : Hélicase C-terminale de protéine d'interaction BRCA

CAT : Catalase

CCIS : Cancer canalaire in-situ.

CCIS : Carcinomes canalaire in situ

CD80 : Cluster de différentiation 80

CD86 : Cluster de différentiation 86

CDH1 : cadherin 1

CHECK2 : Point de contrôle kinase 2

CK : créatine kinase

CLIS : Cancer lobulaire in-situ.

Liste des abréviations

CLIS : Carcinomes lobulaire in situ

cTnI : troponine cardiaque I

cTNM : Clinique, Tumeur, ganglions lymphatiques, Metastases

DAPP : diadénosine-5-pentaphosphate

DNPH : 2,4-dinitrophénylhydrazine.

DPPH : hydrazyl

EDTA : Éthylènediaminetétraacétique

EGFR : Récepteur du facteur épidermique.

ERK : Kinases régulées par le signal extracellulaire

FANC : Fanconi anaemia, complementation group A

G6PDH : glucose-6-phosphate déshydrogénase.

GDH : Glutamate déshydrogénase

GSH + GSSG : Glutathion totale

GPx : La glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathione

GSSG : Le disulfure de glutathion

GST : glutathion S-transférases

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

HCl : L'acide chlorhydrique.

HER2 : récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains 2.

HK : hexokinase

HR : recombinaison homologue.

Liste des abréviations

IMC : Indice de masse corporelle.

i-mtNOS : Oxyde nitrique synthase inductibles mitochondriale

iNOS : Oxyde nitrique synthase inductibles cytosolique.

Ki67 : la protéine Ki-67 (MKI67) est un marqueur cellulaire de prolifération

L'IGFR : Le récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1

LDH : Lactate déshydrogénase

LKB1 : kinase hépatique B1

MDA : Malondialdéhyde

MEK : méthyle éthyle cétone

MMP : Métalloprotéases matricielles

mTOR: cible mécaniste de la rapamycine

NAC : N-acétyl-L-cystéine

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate

NF- κ B : Facteur nucléaire -kappa B

NMBA: 2-nitro-5-mercaptobenzoic acid

NO: Oxyde d'azote

NO: radical monoxyde d'azote

NOS: NO synthases

O₂: l'oxygène moléculaire

O₂•⁻ : ion superoxyde

ONOO⁻ : peroxydinitrite

OSI : L'indice de stress oxydatif.

PALB2 : Partenaire et localiseur de BRCA2

Liste des abréviations

PARP : poly-ADP ribose polymérase

PD-1: récepteur programmé de la mort cellulaire 1.

PD-L1 : Ligand de la mort cellulaire programmée 1

PDL2 : Mort cellulaire programmée 1 ligand 2

PI3K : La phosphoinositide 3-kinase

Pm : picomètre

PTEN: Phosphatase et TENSin homologue

pTNM : anatomo-pathologique, Tumeur, ganglions lymphatiques, Metastases

RAS : Sarcome de rat

RNS : Les espèces azotées réactives

ROS : espèces réactifs d'oxygène

SAI : sans autre indication

SOD: Les superoxydes dismutases

SRC: Proto-oncogene tyrosine-protein kinase

STK1: serine/threonine kinase 1.

TAC : La capacité totale en antioxydants

TAS : le statut antioxydant total

TBA : Acide thiobarbiturique

TBARS : Substances réactives à l'acide thiobarbiturique

TCA : Acide trichloroacétique

THS : Traitement hormonal substitutif.

TNB : 1,3,5-trinitrobenzène

TNM: Tumeur, ganglions lymphatiques, Metastases

Liste des abréviations

TNS : type non spécifique

TOS : Statut oxydant total

TP53 ou P53 : gène suppresseur de tumeur

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

Glossaire

Ataxie télangiectasie : L'ataxie télangiectasie (A-T) est due à l'inactivation par mutation du gène ATM (11q22.3). Ce gène dont l'expression est ubiquitaire. Est une maladie autosomique récessive caractérisée principalement par la dégénérescence cérébelleuse, la télangiectasie, l'immunodéficience, la sensibilité au cancer et la sensibilité aux radiations. A-T est souvent appelé instabilité du génome ou syndrome de réponse aux dommages à l'ADN (**Rothblum-Oviatt et al.,2016**).

Cancer du pancréas : Un cancer du pancréas, ou adénocarcinome canalaire, est une maladie des cellules constituant les canaux qui transportent le suc pancréatique (**Collège de cancérologie digestive,2013**).

Carcinome gastrique diffus héréditaire : Le cancer gastrique diffus héréditaire (HDGC) est une sensibilité autosomique dominante au cancer gastrique diffus, causé par la mutation de la E-cadherin du gène CDH1, au niveau du chromosome 16q22. Un adénocarcinome peu différencié qui s'infiltré dans la paroi de l'estomac provoquant un épaissement de la paroi (linitis plastica) sans former une masse distincte. Le cancer gastrique diffus est également appelé carcinome à chevalière ou carcinome à cellules isolées. L'âge moyen d'apparition du HDGC est de 38 ans (extrêmes : 14-69 ans). La majorité des cancers chez les individus présentant une variante pathogène CDH1 surviennent avant l'âge de 40 ans. Le risque cumulé estimé de cancer gastrique à 80 ans est de 70% pour les hommes et de 56% pour les femmes. Les femmes courent également un risque de 42% de cancer du sein lobulaire (**Kaurah et Huntsman,2002**).

Curage axillaire : Le curage axillaire consiste à enlever les ganglions lymphatiques situés sous le bras au niveau de l'aisselle du côté du cancer du sein. Ces ganglions sont susceptibles d'être atteints par la maladie. Il est nécessaire de savoir si les ganglions axillaires sont malades pour connaître l'évolution locale de la maladie et savoir quel traitement complémentaire devra être réalisé.

Exérèse chirurgicale des lésions non palpables : L'ablation chirurgicale des lésions ou nodules mammaire non palpables c'est-à-dire des lésions ou nodules qui ne peuvent pas être ressenties par palpation par un médecin (**Chan et al.,2015**).

Glossaire

Exérèse du ganglion sentinelle : On appelle exérèse du ganglion sentinelle l'intervention qui consiste à enlever le ou les premiers ganglion(s) lymphatique(s) de l'aisselle (premier relais ganglionnaire) pour vérifier, par analyse anatomopathologique, s'ils contiennent ou non des cellules cancéreuses (**Malka,2012**).

Mastopathie : La mastopathie est une modification bénigne du tissu mammaire. Elle est fréquente et peut parfois s'accompagner de microcalcifications ou d'une opacité qui justifient un prélèvement biopsique. Elle associe des lésions souvent intriquées et en proportion variable : fibrose, kyste, adénose, hyperplasie épithéliale avec ou sans atypies. Le pathologiste doit décrire les constituants de ces mastopathies, afin de préciser s'il existe des lésions à risque de survenue de cancer du sein, telles que les hyperplasies atypiques (**Mathieu,2011**)

Segmentectomie : La **mastectomie partielle** est le nom médical de la chirurgie du sein dite "**conservatrice**", c'est à dire que le chirurgien n'enlève que la zone nécessaire au traitement, mais n'enlève pas le sein contrairement à la mastectomie totale. Elle peut s'appeler, selon le type de traitement nécessaire, tumorectomie, segmentectomie ou pyramidectomie

Syndrome de Cowden : Le syndrome de Cowden est une maladie autosomique dominante rare causée par des mutations du gène de la phosphoinositide 3-kinase et de la phosphatase et de la tensine homologue (PTEN). Elle est associée à une polypose hamartomateuse du tractus gastro-intestinal, à des lésions muco-cutanées et à un risque accru de développer certains types de cancer. Certains patients atteints du syndrome de Cowden peuvent présenter des anomalies du système immunitaire entraînant une sensibilité accrue aux infections (**Browning et al.,2015**).

Syndrome de Li-Fraumeni (LFS) : Le syndrome de Li-Fraumeni (LFS) est une maladie héréditaire à prédominance autosomique causée par des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur TP53 sur le chromosome 17p13 codant pour p53, La perte de la fonction p53 rend les individus affectés très sensibles à une large gamme de cancers solides et hématologiques (**Correa,2016 ; Kratz et al.,2017**).

Glossaire

Syndrome de Peutz-Jeghers : Le SPJ est dû à une mutation germinale du gène STK11 (19p13.3), Le SPJ est une maladie rare de transmission autosomique dominante, défini par l'association d'une atteinte cutanée à type de lentiginose péri-orificielle (nez, lèvres, régions anale et génitale), d'une atteinte digestive, pulmonaire et des organes reproducteurs (**Zinelabidine et al.,2012**).

Résumé

Le cancer du sein est l'un des problèmes majeurs de santé dans le monde, et la première cause de mortalité par cancer chez la femme. Notre étude est une méta-analyse de 16 travaux de recherche publiés entre 2010 et 2020. L'objectif de cette étude est de déterminer l'implication du stress oxydatif dans la pathogénèse du cancer du sein et au cours de différentes étapes de la thérapie (chirurgie, chimiothérapie adjuvante). En effet, le déséquilibre redox a été évalué par dosage des marqueurs pro-oxydants (MDA, NO, protéines carbonylées) et anti-oxydants (SOD, catalase, GPx, GSH, TAC). Les dommages oxydatifs induit par chimiothérapie adjuvante ont été également évalué par dosage des marqueurs de cytotoxicité cardiaque (LDH, CK, troponine I), hépatique (bilirubine, ALAT, ASAT) et rénale (Acide urique, créatinine).

Les résultats des dosages biochimiques montrent que le cancer du sein est associé à un stress oxydatif caractérisé par une augmentation des marqueurs pro-oxydants (MDA, NO, et protéines carbonylées) et une diminution des marqueurs anti-oxydants (SOD, catalase, GPx, GSH et TAC). La sévérité du stress oxydatif dépendait de l'âge, le statut hormonal des patientes et le stade du cancer.

Le traitement par chirurgie augmente le stress oxydatif pendant que la chimiothérapie adjuvante le rend plus sévère et chronique. La sévérité du stress dépend du protocole de chimiothérapie utilisé (FAC, CMF, AC/T) en plus des caractéristiques épidémiologiques des patientes (âge, statut hormonal) et du stade du cancer.

La chimiothérapie adjuvante induit principalement des dommages oxydatifs cardiaques résultant en une cardiotoxicité.

Mots clés : Cancer du sein, stress oxydatif, chimiothérapie adjuvante, chirurgie, cardiotoxicité.

يعد سرطان الثدي أحد أكبر المشاكل الصحية في العالم، والسبب الرئيسي لوفاة النساء بالسرطان.

دراستنا عبارة عن تحليل لـ 16 عملاً بحثيًا تم نشره بين عامي 2010 و2020. الهدف من هذه الدراسة هو تحديد دور الإجهاد التأكسدي في حدوث الإصابة بسرطان الثدي وخلال مراحل العلاج المختلفة (الجراحة والعلاج الكيميائي المساعد)، من أجل ذلك تم تقييم اختلال توازن الأوكسدة والارجاع عن طريق اختبار العلامات المؤيدة للأوكسدة (MDA، NO، البروتينات الكربونية) ومضادات الأوكسدة (SOD، الكاتالاز، GPx، GSH، TAC) تم أيضًا تقييم الضرر التأكسدي الناجم عن العلاج الكيميائي المساعد عن طريق فحص علامات السمية الخلوية للقلب (تروبونين I، LDH، CK)، الكبد (البيليروبين، ALAT، ASAT) والكلية (حمض اليوريك، الكرياتينين).

تظهر نتائج الاختبارات البيوكيميائية أن سرطان الثدي يرتبط بالإجهاد التأكسدي الذي يتميز بزيادة في الواسمات المؤيدة للأوكسدة (MDA، NO)، والبروتينات الكربونية وانخفاض في الواسمات المضادة للأوكسدة (SOD، الكاتالاز، GPx، GSH و TAC) تعتمد شدة الإجهاد التأكسدي على العمر والحالة الهرمونية للمرضى ومرحلة السرطان.

العلاج بالجراحة يزيد الإجهاد التأكسدي بينما العلاج الكيميائي المساعد يجعله حاداً ومزمناً بصفة أكبر.

تعتمد شدة الإجهاد على بروتوكول العلاج الكيميائي المستخدم (FAC، CMF، AC/T) بالإضافة إلى الخصائص الوبائية للمرضى (العمر، الحالة الهرمونية) ومرحلة السرطان.

يؤدي العلاج الكيميائي المساعد بشكل رئيسي إلى حدوث ضرر تأكسدي للقلب مما يؤدي إلى تسمم القلب

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي، الإجهاد التأكسدي، العلاج الكيميائي المساعد، الجراحة، سمية القلب.

Abstract

Breast Cancer is one of the world's major health problems, and the first leading cause of cancer death on women. Our study is a meta-analysis of 16 research works published between 2010 and 2020. The objective of this study is to determine the involvement of oxidative stress in the pathogenesis of breast cancer and during different therapeutic arms (surgery, adjuvant chemotherapy). Indeed, the redox imbalance was evaluated by assaying pro-oxidant markers (MDA, NO, carbonyl proteins), and anti-oxidants (SOD, catalase, GPx, GSH, TAC). Also, the oxidative damage induced by adjuvant chemotherapy was evaluated by assaying markers of cardiac (LDH, CK, troponin I), hepatic (bilirubin, ALAT, ASAT) and renal (uric acid, creatinine) cytotoxicity.

The results of biochemical assays show that breast cancer is associated with oxidative stress characterized by an increase in pro-oxidant markers (MDA, NO, and carbonyl proteins), and a decrease in anti-oxidant markers (SOD, catalase, GPx, GSH and TAC). The severity of oxidative stress is depending on the age, hormone status of the patients, and the stage of the cancer.

The treatment with surgery increases oxidative stress, while, the adjuvant chemotherapy makes it more severe and chronic. The severity of the stress is depending on the chemotherapy protocol use FAC, CMF, and AC/T, in addition to the epidemiological characters of the patients (age and hormonal status), and the stage of the cancer.

Adjuvant chemotherapy mainly induces oxidative damage to the heart resulting in cardiotoxicity.

Keywords: Breast Cancer, Oxidative Stress, Adjuvant Chemotherapy, Surgery, Cardiotoxicity.

Introduction

Introduction

Le cancer du sein est la principale cause de décès par cancer chez la femme dans plus de 100 pays, dont Algérie. Il représente la deuxième cause de décès par cancer dans le monde après le cancer du poumon (**Ferlay et al., 2015**).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle dont le stress oxydatif joue un rôle important dans l'initiation, la progression et l'invasion. Le stress oxydatif se produit lors d'un déséquilibre de la balance redox résultant d'une augmentation des espèces réactives de l'oxygène/ nitrogène (ROS/RNS) et une diminution des capacités anti-oxydantes (**Liou et Storz, 2010 ; Yue et Wang, 2015 ; Hecht et al., 2016**).

De nombreux travaux de recherche indiquent le développement d'un stress oxydatif chez les patients cancéreux (**Sener et al., 2007 ; Kim et al., 2015**). Cependant, il n'y a pas beaucoup de recherche concernant le niveau de stress oxydatif pendant le traitement (chirurgie et chimiothérapie adjuvante).

Dans le cadre du projet de fin d'études, il nous a été proposé d'étudier le stress oxydatif au cours d'une chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein, au Centre Pierre et Marie Curie (CPMC). Nous avons pour objectifs de :

- ✓ Déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.
- ✓ Étudier les caractéristiques histopathologies et moléculaires des tumeurs mammaires.
- ✓ Étudier l'effet de la chimiothérapie sur le stress oxydatif en évaluant les paramètres pro-oxydants et antioxydants chez un groupe de femmes atteintes de cancer du sein et chez des femmes saines.
- ✓ Rechercher d'éventuelles corrélations entre les paramètres du stress oxydant et les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.
- ✓ Rechercher d'éventuelles corrélations entre les paramètres du stress oxydant et le type histologique de la tumeur mammaire.

La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19, avec le confinement qui s'en est suivi, a contraint les structures sanitaires, dont le CPMC, à annuler les stages des étudiants en biologie. Nous avons essayé de répondre à l'objectif

Introduction

principal de notre étude, « stress oxydatif dans le cancer du sein et au cours de traitement par chimiothérapie adjuvante », à l'aide d'une méta-analyse portant sur 16 articles de recherche publiés entre 2010 et 2020. Cette étude s'articule autour de trois volets :

- Dans le premier volet nous avons déterminé l'implication du stress oxydatif dans la pathogénèse du cancer du sein.
- Dans le deuxième volet nous avons recherché le rôle de la chirurgie et de la chimiothérapie dans l'amplification du stress oxydatif chez les femmes cancéreuses.
- Enfin, dans le troisième volet nous avons recherché des corrélations entre le stress oxydatif et les caractéristiques épidémiologiques (âge et statut hormonal) et cliniques (stade du cancer) des patientes.

Rappels Bibliographiques

I. Cancer du sein**I. 1. Définition**

Le cancer du sein est une tumeur maligne développée à partir des cellules du sein. Il résulte d'une prolifération anarchique d'un clone cellulaire aboutissant à la formation d'une masse tumorale qui peut migrer à distance et coloniser d'autres tissus donnant naissance à des tumeurs secondaires ou des métastases (**Deshpande et al., 2017 ; Kumar et al., 2017**). Il est plus fréquent chez la femme mais peut rarement survenir chez l'homme (1% des cas) (**Latour, 2016**).

Le cancer du sein est une maladie hétérogène, il existe de différents types de cancer avec des caractéristiques différentes. La majorité de ces derniers prennent naissance au niveau de cellules épithéliales et sont dit carcinomes. Plus rarement, des sarcomes sont rencontrés et prennent naissance au niveau des éléments conjonctifs de la glande mammaire (**Parisotto, 2011**). Des complications majeures du cancer du sein caractérisées par des métastases : un tropisme pulmonaire, hépatique, osseux et cérébral (**Gallet, 2006 ; Vanhecke, 2008**).

I.2. Anatomie du sein chez la femme

Les seins, du latin "sinus" qui signifie "courbure, sinuosité, pli" sont des organes pairs présents chez la femme et sous une forme atrophiée chez l'homme. Ils occupent la partie antéro-supérieure du thorax et s'étendent de la 3^{ème} à la 7^{ème} côte. Ils couvrent une région assez grande : en hauteur jusqu'à la clavicule et en largeur, de l'aisselle (creux axillaire) jusqu'au milieu du sternum environ (**Catala et al., 2007**).

Le sein ou la glande mammaire est une glande alvéolaire exocrine responsable de l'allaitement des nouveau-nés. C'est un organe accessoire du système reproducteur féminin qui évolue en permanence sous l'influence d'hormones (œstrogènes, progestérone, prolactine et ocytocine) et de facteurs de croissance ce qui le rend plus susceptible aux transformations cancéreuses (**Ellis et Mahadevan, 2013 ; Subramani et al., 2017**).

Anatomiquement, chaque sein est constitué au niveau externe, d'une peau périaréolaire, d'une aréole et d'un mamelon. Au niveau interne, il est formé d'une glande mammaire et d'un tissu de soutien contenant des vaisseaux (sanguins et lymphatiques), des fibres, et de la graisse. Les glandes mammaires, agencées en lobules (15 à 20), produisent le lait en période d'allaitement et les canaux (canaux de lactation ou galactophores) servent à transporter le lait jusqu'au mamelon (**Ellis et Mahadevan, 2013**) (**Figure 1**).

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés (**Ellis et Mahadevan, 2013**) :

- Au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires) ;
- Au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires) ;
- Sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires) ;
- A l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes).

L'épithélium mammaire normal est constitué de deux types de cellules différenciées, les cellules luminales et myoépithéliales. Et aussi des cellules souches et des progéniteurs plus ou moins engagés dans une voie de différenciation. Les cellules luminales bordent la lumière des canaux et des lobules. Les cellules myoépithéliales entourent les cellules luminales et sont en contact avec la lame basale et le stroma environnant. Les cellules souches, plus rares, sont situées en position basale ou supra-basale, probablement au niveau de niches spécialisées (**Charafe-Jauffret et al., 2007**).

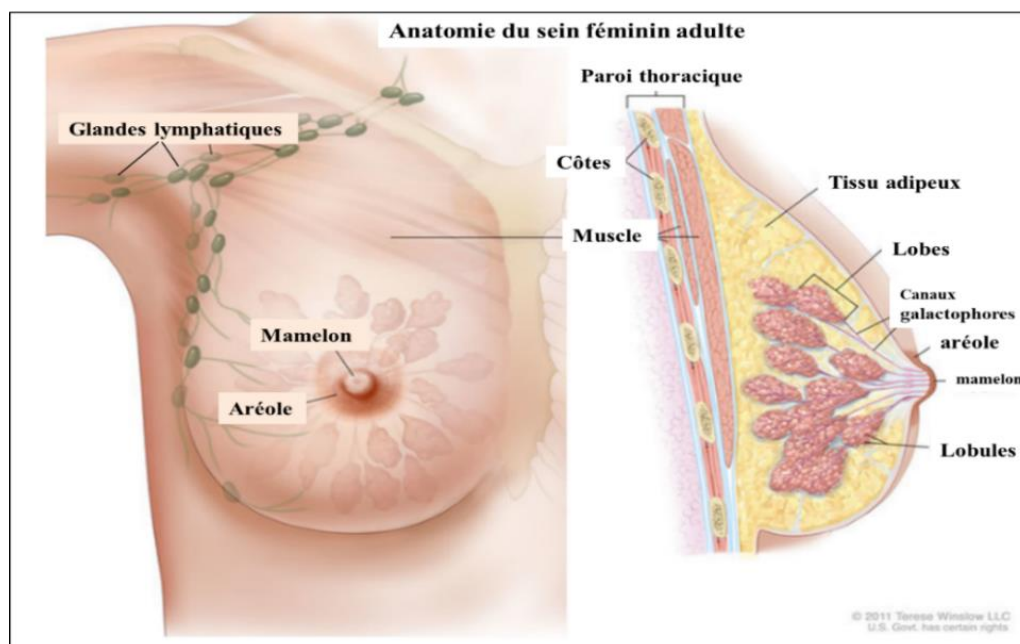


Figure 1. Anatomie du sein féminin adulte (Winslow, 2011).

I.3. Epidémiologie du cancer du sein

Dans le monde, environ 2,1 millions de nouveaux cas de cancer du sein chez les femmes ont été diagnostiqués en 2018, soit près d'une femme sur quatre est atteinte de cancer. Ce cancer est la principale cause de décès par cancer dans plus de 103 pays, avec 626,700 décès chez les femmes répertoriés pour l'année 2018 (Bray *et al.*, 2018 ; Ferlay *et al.*, 2018).

En Algérie, le cancer du sein représente 59% de tous les cancers féminins avec environ 10910 nouveaux cas et 4386 décès enregistrés en 2014. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 47 ans (Hamdi Cherif *et al.*, 2015). En outre, l'incidence du cancer du sein a observé une ascension constante au cours de ces dernières années et actuellement on enregistre plus de 12 000 nouveaux cas chaque année (SAFCC, 2019).

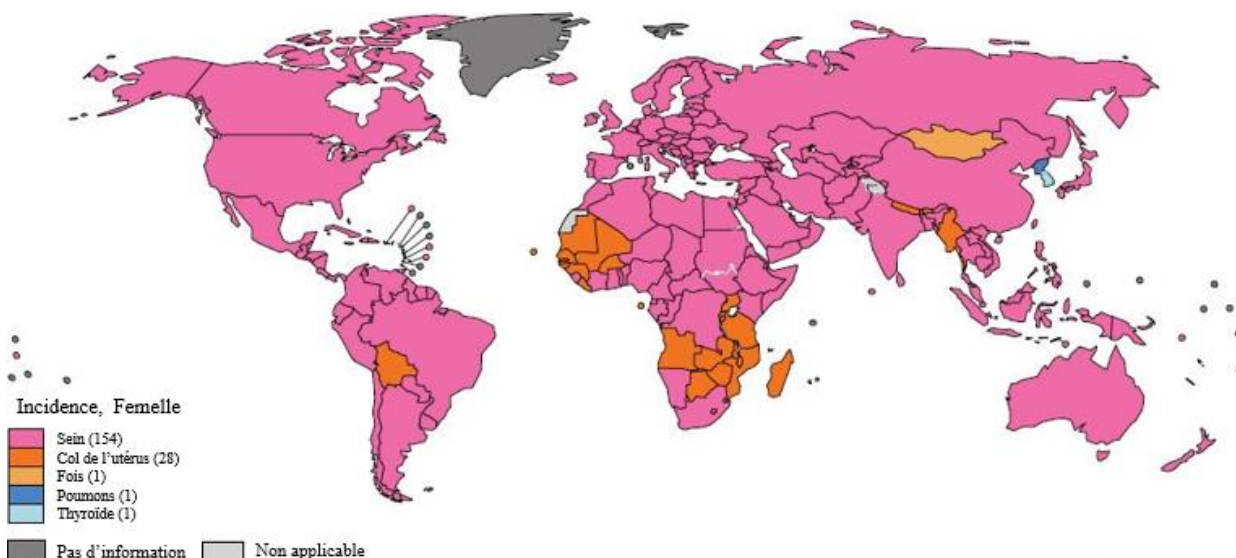


Figure 2. Carte géographique présentant l'incidence du type de cancer le plus courant par pays chez les femmes (GLOBOCAN, 2018).

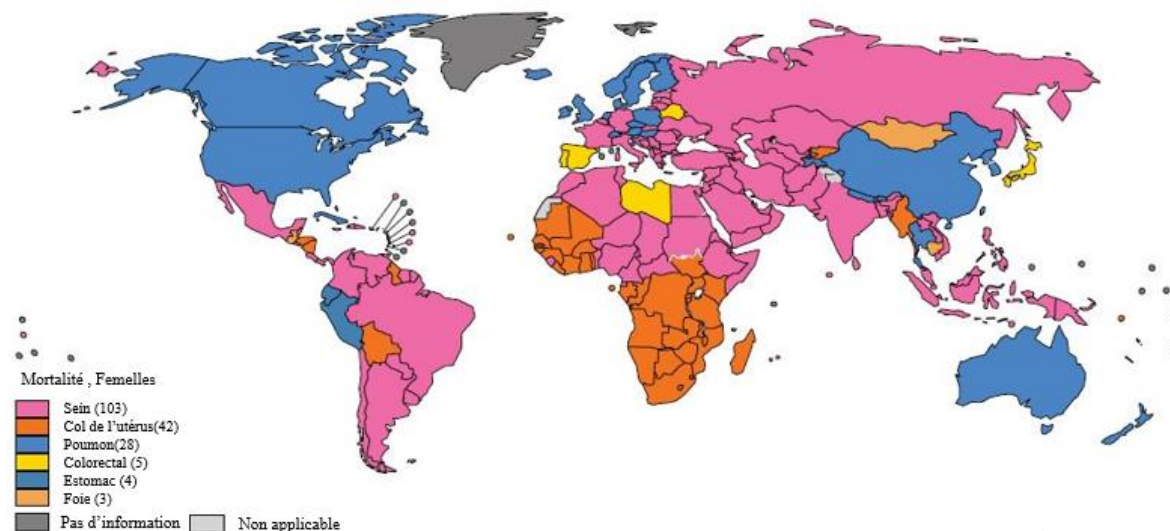


Figure 3. Carte géographique présentant le taux de mortalité du cancer le plus courant chez les femmes par pays (GLOBOCAN, 2018).

I.4. Facteurs de risques

Le cancer est une maladie multifactorielle et complexe. Plusieurs facteurs de risque sont susceptibles d'augmenter le risque de survenue du cancer du sein tels que les facteurs endogènes, c'est-à-dire constitutifs des individus (le sexe, l'âge, les facteurs génétiques, les facteurs hormonaux...) ou exogènes, liés à l'environnement (facteurs environnementaux) et aux modes et conditions de vie (facteurs hygiéno-diététiques).

I.4.1. Sexe et âge

Le **sexe** est le principal facteur de risque de cancer du sein car il concerne 99% de femmes contre 1% d'hommes (**Latour, 2016**).

L'**âge** est l'un des facteurs de risque les plus importants de cancer du sein. L'incidence du cancer du sein a une courbe âge-dépendant : plus l'âge augmente et plus le risque augmente. À partir de 50 ans, une femme sur dix aura un cancer du sein durant les 30 années qui lui restent à vivre (**Tardivon et Malhaire, 2009**).

Ceci s'explique par le fait que plus nous prenons de l'âge, plus il y aura une accumulation des mutations aléatoires au niveau de l'ADN qui expliquent la survenue des cancers (**LaBarge et al., 2016**). C'est d'ailleurs, pour cette raison que les femmes sont invitées à réaliser des tests de dépistage du cancer du sein (mammographie) tous les deux ans à partir de l'âge de 50 ans (**Siu et al., 2016**).

I.4.2. Facteurs hormonaux

La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce (avant 11 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans) sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis. L'ensemble de ces facteurs évoque une augmentation de risque liée à une surexposition aux œstrogènes endogènes : on parle de cancer hormono-dépendant dans 60 à 70% des cas (**Tardivon et Malhaire, 2009 ; Sampson et al., 2017**).

Le rôle péjoratif de la contraception orale œstroprogestative, de même que le rôle protecteur de l'allaitement reste controversé et probablement de faible ampleur (**Tardivon et Malhaire, 2009 ; Morch et al., 2017**).

Les femmes ménopausées qui sont sous traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS), présentent un risque augmenté de cancer du sein, comparé à celles qui ne se traitent pas. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation du THS et le choix du type de progestatifs dans le cas des traitements combinés (**Chlebowski et al., 2013 ; Gaudet et al., 2018 ; Li K et al., 2018**).

I.4.3. Facteurs génétiques

L'histoire familiale, attribuée à des facteurs génétiques similaires parmi les membres d'une même famille est l'un des facteurs de risque établis pour le cancer du sein. Le risque de développer un cancer du sein est de deux à trois fois supérieur chez les femmes ayant un parent au premier degré (mère, sœur, fille) qui en est atteint (**Shiyanbola, 2017**).

Ce risque augmente chez la femme jeune lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente avant l'âge de 50 ans (**Pharoah et al., 1997**).

Les familles présentant une prédisposition héréditaire sont décrites comme ayant un cancer familial. On retrouve un facteur familial chez environ 10 à 15% des patientes mais la transmission d'un gène muté n'est identifiée que dans la moitié de ces cas familiaux.

Actuellement, deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été caractérisés : les gènes BRCA (*BReast CAncer*, BRCA1 et BRCA2) (**Turnbull et al., 2008 ; Tung et al., 2016**). Ces gènes sont dits à haute pénétrance et sont associés à un risque relatif élevé de cancer. Le gène BRCA1 (sur le bras long du chromosome 17), code pour une phosphoprotéine nucléaire, qui agit comme un gène suppresseur de tumeur en maintenant la stabilité génomique (**Cynthia et al., 2004**), tandis que le BRCA2 (sur le bras long du chromosome 13) est impliqué dans le maintien de la stabilité génomique et plus spécifiquement, la voie de la recombinaison homologue (HR) qui répare les cassures de l'ADN double brin (**Welsh et King, 2001**). Ainsi, ces gènes contrôlent la multiplication des cellules cancéreuses. Des mutations les empêchent donc de remplir leurs rôles correctement ce qui accroît le risque de développement d'un cancer du sein chez les femmes porteuses de ces mutations. Ces dernières ne sont présentes que chez une personne sur mille environ, et ne sont retrouvées que dans 5% à 10% de l'ensemble des cancers du sein (**HAS, 2015**).

Il existe également plusieurs gènes considérés comme étant des gènes mineurs de prédisposition au cancer du sein dits de pénétrance modérée (**Campeau et al., 2008**). Ces derniers sont impliqués dans des syndromes particuliers et ont également été associés à une augmentation du risque de cancer du sein tels que les gènes suppresseurs de tumeur TP53 (*Tumor Protein p53*, syndrome de Li-Fraumeni), STK11/LKB1 (*Serine/threonine kinase 11*, syndrome de Peutz-Jeghers), CHECK2 (*Checkpoint Kinase 2*, cancer de prostate), PTEN (*Phosphatase and tensin homolog*, syndrome de Cowden), et PALB2/FANC (*Partner and localizer of BRCA2/ The Fanconi anemia complementation group*, cancer de l'ovaire et de pancréas) le gène CDH1 (*E-cadherin 1*, carcinome gastrique diffus héréditaire), ainsi que des gènes codants pour des protéines de réparation d'ADN dont le gène ATM (*ATM serine/threonine kinase*, l'ataxie télangiectasie), et BRIP

1 (*BRCA1 interacting protein C-terminal helicase 1*, cancer de l'ovaire) (Ferreira et al., 2019).

I.4.4. Facteurs hygiéno-diététiques

Le mode de vie influe sur le risque de développer ou de survenue d'un cancer du sein. Ainsi, la quantité totale de calories consommées ou la mauvaise alimentation, l'obésité, l'inactivité physique, la consommation d'alcool et de tabac augmentent le risque de développer un cancer du sein. Alors que la consommation importante de fruits et de céréales ainsi que la pratique régulière d'une activité physique semblent être protectrices.

Le surpoids ou l'obésité diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause, mais l'augmente en post ménopause d'environ 1,5 à 2 fois. En effet, avant la ménopause, les femmes en surpoids ont un plus faible nombre d'ovulations et une diminution du taux d'hormones sanguines. Alors qu'après la ménopause, la production d'œstrogènes provient de la transformation des tissus adipeux (aromatisation de la graisse périphérique) (Iyengar et al., 2019).

L'activité physique régulière diminue de 10% à 20% le risque de cancer du sein (McTiernan et al., 2019). L'effet protecteur est indépendant de l'IMC (*Indice de masse corporelle*) et pourrait être dû aux effets de l'activité physique sur l'inflammation systémique, les niveaux hormonaux et l'équilibre énergétique (Pizot et al., 2016).

Une mauvaise consommation d'aliments : une alimentation riche en acides gras saturés *trans* pourraient doubler le risque de cancer du sein. Cependant, une alimentation saine, riche en fibres et donc en fruits et légumes, ou à base d'acides gras insaturés semble être protectrice (Nian et al., 2017 ; Farvid et al., 2019).

L'alcool est une boisson qui accroît la synthèse d'œstrogène, responsable du développement du cancer du sein (Assi et al., 2020). Ainsi, même une consommation faible augmente le risque d'apparition de la maladie. En effet, la consommation d'alcool augmente le risque de cancer du sein chez les femmes d'environ 7% à 10% pour chaque 10 grammes (environ un verre) d'alcool consommé par jour en moyenne (Liu et al., 2015).

Une association entre **consommation de tabac** active ou passive et le risque de cancer du sein a été rapportée. Il a été suggéré que ce risque augmentait pour les femmes exposées entre le début de la puberté et la première grossesse, période de forte sensibilité

aux carcinogènes (Gaudet *et al.*, 2013 ; White *et al.*, 2017). De plus, une consommation tabagique après la ménopause serait associée négativement au risque de cancer du sein (Dossus *et al.*, 2014).

I.4.5. Facteurs environnementaux

Plusieurs études plaidant en faveur de l'intervention des facteurs environnementaux, bien que l'identité précise des facteurs environnementaux en question soit encore mal connue. En effet, l'exposition aux radiations ionisantes, notamment au cours de l'adolescence, augmente le risque de cancer du sein (Tokunaga *et coll.*, 1994).

Le risque de cancer du sein augmente chez les survivantes de bombes atomiques ainsi que chez les femmes jeunes (entre 10 à 30 ans) traitées par radiothérapie sur le thorax pour une hémopathie maligne (maladie d'Hodgkin). Ceci pourrait être dû au fait que le tissu mammaire est le plus sensible aux cancérigènes avant qu'il ne soit complètement différencié (Schaapveld *et al.*, 2015 ; Ehrhardt *et al.*, 2019).

Il va de soit pour l'exposition aux produits cancérigènes tels que les pesticides, les produits cosmétiques, les produits de lessives et les savons qui contiennent la plupart du temps des conservateurs du type parabènes, ou benzène qui accélèrent la production d'œstrogène. Ainsi, ces produits augmentent d'environ 2 % les risques d'apparition du cancer du sein (Brucker-Davis, 2008). Certains déodorants anti-transpirants contenant des sels d'aluminium multiplient par deux le risque de cancer de sein.

D'autres agents chimiques comme les xénoestrogènes organochlorés, en particulier les pesticides, qui se comportent comme des perturbateurs endocriniens, de leur caractère ubiquitaire, leur persistance dans l'environnement, et leur aptitude à exercer *in vitro* ou chez l'animal un pouvoir carcinogène sur les cellules mammaires (Schaapveld *et al.*, 2015 ; Ehrhardt *et al.*, 2019).

I.4.6. Autres facteurs

D'autres facteurs ont été également associés à une augmentation du risque de survenue de cancer du sein. Nous citons la densité mammaire, la situation socio-économique, le stress, les troubles de sommeil, et la présence de certaines maladies chroniques.

Les femmes qui présentent une très forte **densité mammaire** ont un risque 4 à 6 fois plus élevé de cancer. Dans la population générale, on estime qu'environ 30% des cas de

cancer du sein sont attribuables à une densité mammaire à la mammographie supérieure à 50% par rapport à la moyenne (**Morře et al., 2008**).

Le stress est désigné comme facteur déclenchant ou aggravant du cancer. Dans l'ensemble, les études donnent des résultats controversés, et ne permettent pas d'établir de lien de causalité entre stress et cancer (**NCI, 2012**)

Les femmes qui ont une **situation économique** élevée sont celles qui sont le plus touchés par le cancer du sein. Cela pourrait s'expliquer par le fait que ces femmes-là vont avoir des enfants à un âge tardif en raison de leurs études, carrières et/ou de leurs travaux (**Heck et Pamuk., 1997**).

Le travail nocturne et l'exposition nocturne à la lumière perturbe la production de mélatonine, une hormone qui régule le sommeil, à l'origine d'une hyperœstrogénie qui augmenterait le risque de cancer du sein. (**Sánchez-Barceló et al., 2005**). Dans les pays nordiques (Scandinavie : Norvège, Suède), le travail de nuit est reconnu comme travail à risque de développer un cancer du sein (**Caetano, 2018**). Des preuves expérimentales suggèrent que la mélatonine peut également inhiber la croissance de petites tumeurs établies et empêcher le développement de nouvelles tumeurs (**Stevens et al., 2014**).

La présence d'un antécédent personnel de pathologie mammaire (mastopathie bénigne proliférante) ou la présence de maladies chroniques dues aux déséquilibres métaboliques ou aux modifications génétiques, ou aux événements infectieux, augmentent nettement le risque de cancer du sein (**Lokossou et al., 2017**).

I.5. Classification du cancer du sein

Le cancer du sein est considéré comme une maladie hétérogène. Les cliniciens et les pathologistes doivent passer par les différentes classifications (histopathologique, anatomique, et moléculaire), afin d'établir un pronostic et de choisir le traitement adéquat.

La classification et la stadification du cancer du sein s'effectuent à l'aide d'examen clinique (palpation de la tumeur et des aisselles pour rechercher des ganglions anormaux) et radiologique (mammographie, échographie mammaire et scanner à la recherche de

métastases), et par un examen anatomopathologique au microscope sur prélèvement biopsique et/ou sur pièce opératoire après la chirurgie (tumeurs et ganglions).

- Il existe trois types de classification de cancer du sein dont la classification histopathologie (Carcinome *in situ* (non infiltrant), Carcinomes infiltrant (invasifs)), moléculaire (*Annexe 1*) et TNM.

I.5.1. Classification anatomique (TNM) et stade du cancer

Le système de classification le plus utilisé en clinique est le système TNM (Tumor, Nodes, Metastasis). Cette classification évalue la taille et l'infiltration tumorale locorégionale (T), la palpation de ganglions suspects des différents aires ganglionnaires (N) et la présence clinique et/ou radiologique de métastases à distance (M). La lettre T est suivie d'un chiffre allant de 0 à 4 décrivant la taille de la tumeur et son extension à la peau ou à la paroi du thorax sous le sein. La lettre N est suivie d'un chiffre allant de 0 à 3 indiquant si le cancer s'est étendu aux ganglions lymphatiques satellites. La lettre M est suivie de 0 ou de 1 indiquant si le cancer est métastatique ou pas (**Tab.A3, Annexe 2**) (**Treilleux, 2011**).

Cette classification peut être clinique (cTNM) qui définit le stade pré-thérapeutique ou pathologique (pTNM) selon l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire autrement dit le stade anatomopathologique.

A partir de ces critères, est déterminé un stade global situé entre 0 et 4 noté en chiffres romain et qui permet d'indiquer si le cancer du sein est à un stade précoce, avancé ou métastatique (**Annexe 3, Figure 4**).

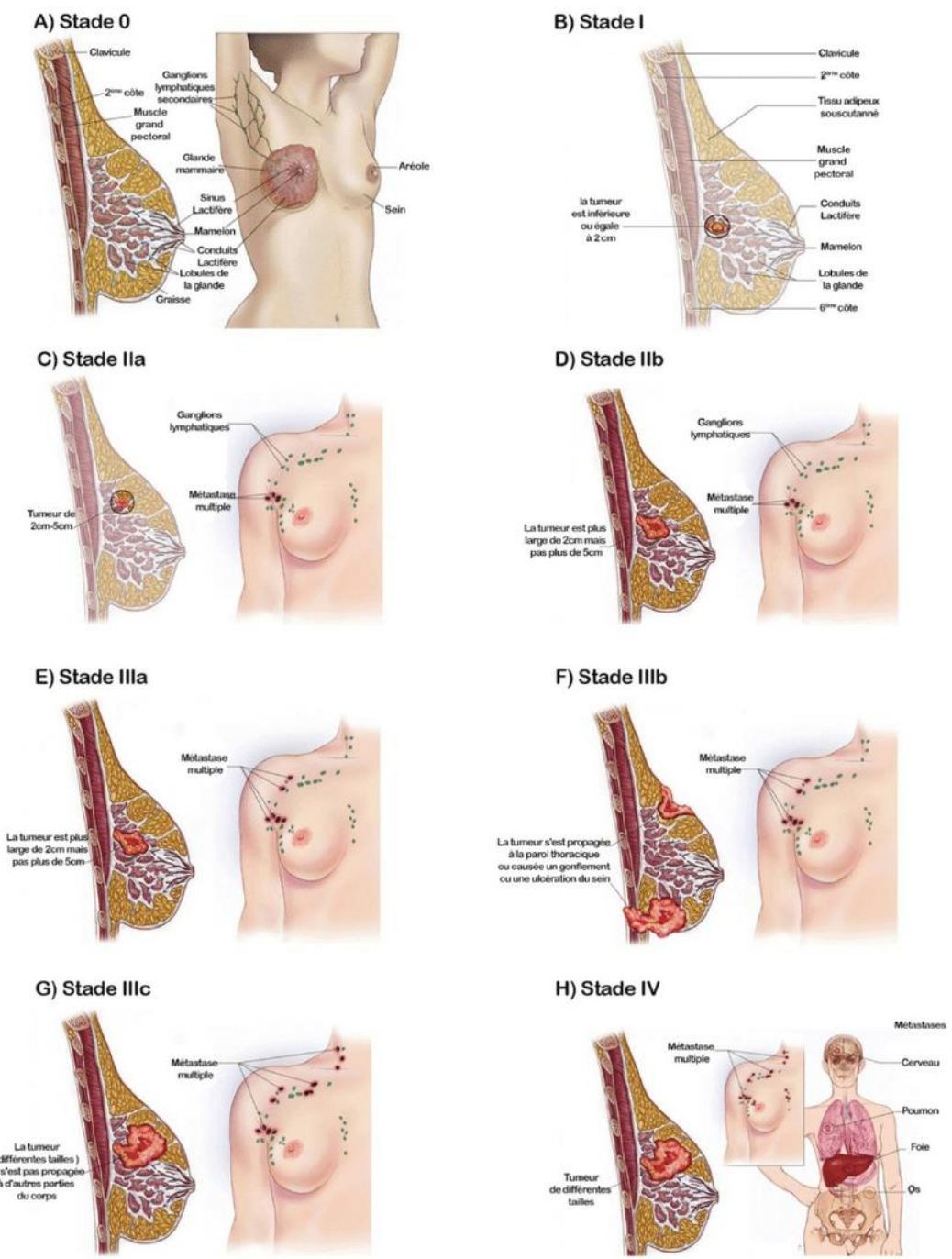


Figure 4. Stades du cancer du sein en utilisant le système TNM. **A)** Stade 0 : Le premier stade du carcinome canalaire in situ. **B)** Stade I : la tumeur est ≤ 2 cm sans atteinte ganglionnaire. **C)** Stade IIa : La tumeur est ≤ 2 cm avec une atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur se situe entre 2 cm et 5 cm sans atteinte des ganglions axillaires. **D)** Tumeur entre 2 - 5 cm avec atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques ou tumeur > 5 cm sans atteinte ganglionnaire. **E)** Stade IIIa : Cancer localement avancé. Tumeur < 5 cm avec métastases fixées ou emmêlées dans les ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur est > 5 cm avec atteinte des ganglions lymphatiques axillaires. **F)** Stade IIIb : La tumeur croit dans la paroi thoracique ou dans la peau du sein ; ou le cancer s'est propagé aux ganglions sous-claviculaires homolatéraux ; ou le cancer

du sein inflammatoire. **G)** Stade IIIc : Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires et les ganglions lymphatiques claviculaires homolatéraux ; ou métastases dans les ganglions lymphatiques sus-claviculaires homolatéraux. **H)** La tumeur s'est propagée à des sites distants tels que le foie, les poumons, les os ou le cerveau. (D'après <http://www.cancerresearchuk.org>).

I.6. Oncogénèse

Le « cancer du sein » est une tumeur maligne qui s'est développée à partir d'une cellule du sein. La plupart des cancers du sein commencent au niveau du lobules (cancers lobulaires) des glandes mammaires ou canaux (cancers canaux) qui lient les lobules et les mamelons (**Latour, 2016 ; American cancer society, 2019**).

Il y a deux sortes de gènes qui contrôlent la vie cellulaire : les proto-oncogènes stimulent la division cellulaire en produisant des protéines qui réparent, renouvellent les tissus et permettent de dépasser l'état embryonnaire. Les anti-oncogènes, au contraire, inhibe la division cellulaire (**Fidler, 2003**).

Un équilibre entre la prolifération, la différenciation et la mort cellulaires est considéré comme essentiel pour le développement normal (**Cariati et Purushotham, 2008**). Une perturbation dans cet équilibre par des mutations ou/et la présence de gènes de prédisposition au cancer qui vont favoriser l'activité d'un oncogène, ou bien défavoriser l'activité d'un anti-oncogène contribuent probablement au développement du cancer (**Russo et al., 2001**). La protéine p53 étant l'agent de protection le plus important de la cellule, son inactivation en fait donc un facteur privilégié des mécanismes de cancérisation (**Rivlin, 2011**).

Le cancer se base sur des événements qui consistent en acquisition de caractéristiques spécifiques, telles qu'un stimulus permanent à la prolifération illimitée, l'évasion du contrôle mitotique et de la surveillance immunitaire, la résistance à la mort cellulaire, l'immortalité répllicative, l'activation de l'invasion et des métastases, l'angiogénèse, l'instabilité génétique et la dérégulation métabolique (**Hanahan et Weinberg., 2011**). Perte de l'inhibition de contact, Indépendance vis-à-vis des signaux stimulant la prolifération.

Le processus de cancérogénèse a été initialement simplifié en trois phases distinctes (**Gescher et al., 1998**) : l'initiation, la promotion et la progression.

La phase d'initiation est caractérisée par une courte durée, et concerne une seule cellule mère, s'accompagnant de dommages d'ADN par un cancérigène (dit initiateur) ou des altérations qui affecte la stabilité du génotype et du phénotype normal (Steen, 2000). La cascade de mutations dans ces gènes cruciaux peut être synergique et irréversible (McMurray et al., 2008). Dans la phase de promotion, il y'a l'expansion clonale de cellules initiées : on parle d'une sélection positive, induites par les promoteurs de tumeurs (Steen, 2000). Cette étape peut être réversible.

Ce phénomène ne résulte pas de modification de l'ADN (processus épigénétique). La progression : est l'étape où la cellule cancéreuse acquiert des capacités de prolifération non contrôlée. Il y a également une invasion locale représentée par une perte de cohésion et donc l'envahissement des tissus voisins par les cellules cancéreuses, nous pourrions ainsi distinguer les cancers in situ et invasifs caractérisés par un franchissement de la membrane basale. C'est l'étape finale dans le développement d'un cancer (Vargo-Gogola et Rosen, 2007), Les cellules cancéreuses peuvent également acquérir des propriétés métastatiques.

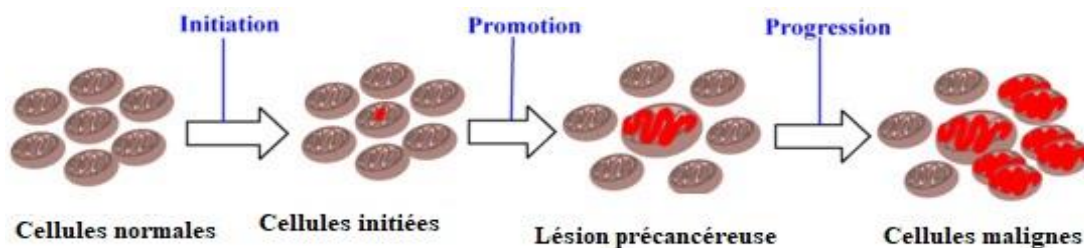


Figure 5. Etapes de la cancérogénèse (Basu, 2018).

Pour satisfaire les besoins d'une tumeur en oxygène et en nutriments, ces dernières ont besoin de nouveaux vaisseaux sanguins par un mécanisme de néoangiogénèse qui est initié par un gradient de facteur d'angiogénèse diffusible, tel que le VEGF (*Le vascular endothelial growth factor*) à partir d'un vaisseau déjà existant. Le VEGF est sécrété par la plupart des cellules tumorales. De même, un certain nombre de cellules tumorales portent des récepteurs à ce dernier (Libert et al., 2010 ; Gruenwald et al., 2009). En effet, les tumeurs sont caractérisées par un déséquilibre de la balance entre facteurs angiogéniques et facteurs anti-angiogéniques, qui eux, sont faiblement présents au sein des tumeurs.

Un foyer métastatique privé de sa néovascularisation arrête sa croissance dès que le volume tumoral est de 1 à 2 mm³. Si la formation de néovaisseaux est restaurée, la croissance tumorale redémarre. La distance maximale entre un foyer tumoral et le lit capillaire néoformé peut être de 150 à 200 µm, distance qui permet encore la diffusion de l'oxygène. L'activité mitotique des cellules tumorales au sein d'un foyer métastatique diminue au fur et à mesure qu'augmente la distance de ces cellules aux capillaires les plus proches (Youlden et al., 2012).

Le processus métastatique correspond à un phénomène séquentiel, requérant un certain nombre d'étapes successives qui sont, pour la cellule tumorale : le détachement des cellules de la masse tumorale, l'invasion dans le parenchyme encerclant la tumeur, l'intravasation des cellules tumorales, c'est-à-dire leur pénétration dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, leur transport, puis leur immobilisation dans des organes à distance du site primaire (os, poumons, ...), leur extravasation et enfin leur développement en foyers métastatiques.

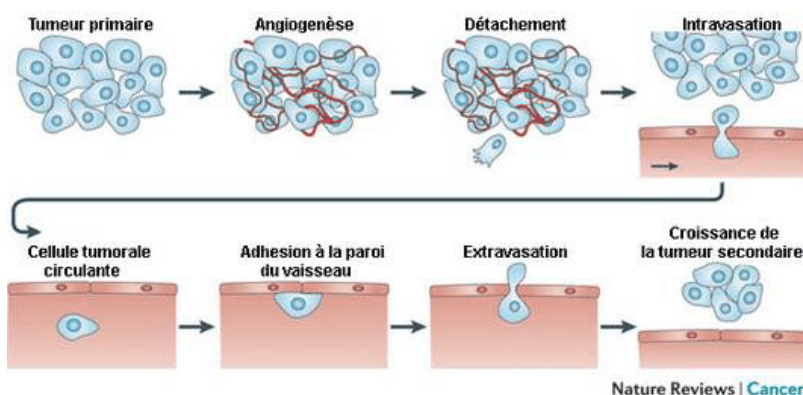


Figure 6. Angiogenèse et métastase (Wirtz et al., 2011).

I.7. Stress oxydatif et cancer du sein

I. 7. 1. Définition du stress oxydatif

Dans des conditions physiologiques, une production contrôlée et à des doses raisonnables des espèces réactives de l'oxygène/nitrogène (ROS/RNS) est indispensable à de nombreuses fonctions physiologiques comme la signalisation cellulaire, la mort cellulaire programmée et la réponse immunitaire (Ye et al., 2015 ; Belaïch et Boujraf,

2016). Le taux des ROS/RNS est maintenu à des concentrations physiologiques grâce à un équilibre entre leur production par le système pro-oxydant et leur élimination par le système antioxydant.

Cependant, un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydant/antioxydant, en faveur d'une surproduction de ROS/RNS, pourrait survenir lorsque les défenses anti-oxydantes sont surmenées par l'augmentation des oxydants ou affaiblies par une carence d'apport et/ou de production d'antioxydants. Cette rupture de l'homéostasie redox est appelée stress oxydant (**Kirschvink et al., 2008 ; Migdal et Serres., 2011**).

I. 7. 2. Systèmes pro-oxydant/Antioxydant

Les ROS/RNS cellulaires sont générés principalement par la chaîne respiratoire mitochondriale mais également par des enzymes dont la NAD(P)H oxydase, la xanthine oxydase et la NOSynthase.

Les ROS résultent d'une réduction de l'oxygène moléculaire (O_2) alors que les RNS sont issus de l'azote (N). Ainsi, la réduction électronique de l'oxygène donne l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) qui constitue une espèce radicalaire toxique à de forte concentration. Ainsi, le système antioxydant s'adapte aux taux de ROS et l'anion superoxyde est rapidement transformé par une réaction de dismutation en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) catalysée par une enzyme antioxydante la superoxyde dismutase (SOD). Bien que le peroxyde d'hydrogène ne soit pas en soi un radical mais une molécule oxydante, il est lui-même toxique et capable de donner naissance, *via* des réactions de type « réaction de Fenton », à la plus délétère des espèces radicalaires du stress oxydant, le radical hydroxyle $\bullet OH$. Le peroxyde d'hydrogène est transformé en eau par la catalase (CAT) et par le système antioxydant de glutathion peroxydase/ Glutathion réduit (GPx/GSH) (**Bouguirne, 2012 ; Shah et al., 2014**).

Les principales RNS sont le radical monoxyde d'azote ($\bullet NO$) et le peroxyde d'azote ($ONOO^-$). Le $\bullet NO$ est synthétisé par l'Oxyde nitrique synthase (NOS) à partir de la L-arginine, en présence d'oxygène. Le $\bullet NO$ forme avec l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ un puissant oxydant, le peroxyde d'azote ($ONOO^-$) (**Shah et al., 2014 ; Phaniendra et al., 2015**).

Les ROS/RNS produites altèrent les molécules cellulaires (ADN, protéines, lipides et glucides) conduisant au dysfonctionnement d'organes caractéristique de sepsis (Galley, 2011 ; Nagar, 2018).

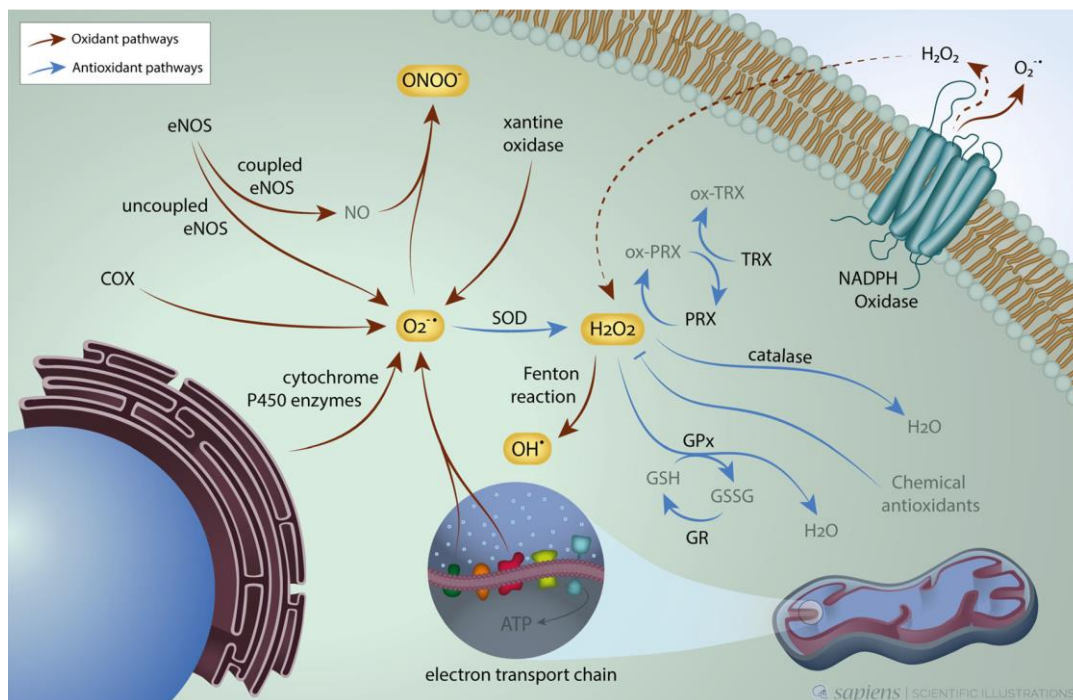


Figure 7. Mécanismes physiologiques de production et d'élimination des ROS/RNS (Hecht et al., 2016). eNOS : oxyde nitrique synthase endothéliale, COX : cyclooxygénase, SOD : superoxide dismutase, GPx : glutathione peroxydase/, TRX : thiorédoxine réductase, PRX : peroxyrédoxine, $O_2^{\bullet-}$: radical superoxide, H_2O_2 : peroxyde d'hydrogène, OH^{\bullet} : radical hydroxyle, $ONOO^-$: peroxynitrite.

I. 7. 3. Rôle du stress oxydatif dans le cancer du sein

Le rôle du stress oxydatif et des ROS/RNS dans l'initiation et la progression du cancer du sein a été largement démontré (Júnior et al., 2015 ; Hecht et al., 2016 ; Gurer-Orhana et al., 2018).

Les ROS/RNS, en attaquant l'ADN, induisent des dommages oxydatifs de l'ADN contribuant à la mutagenèse, qui constitue une étape essentielle pour le processus d'initiation du cancer (Valko et al., 2006 ; Hecht et al., 2016). Les dommages oxydatif d'ADN peuvent aller de petites lésions dans des sites très spécifiques de l'ADN à des points d'anomalies macroscopiques (Lambeth et Neish, 2014). Ces dommages peuvent inhiber ou induire la transcription, des voies de transduction du signal, des erreurs de

réplication et l'instabilité génomique. Tous ces effets sont connus pour être associés à la cancérogenèse (Cooke *et al.*, 2003 ; Valko *et al.*, 2006 ; Gurer-Orhana *et al.*, 2018).

L'ampleur de ces dommages causés par les ROS peut être maximisée ou minimisée par les mécanismes de défense antioxydantes enzymatiques (catalase, superoxyde dismutase et glutathion peroxydase) ou non enzymatiques (vitamines A, C et E, sélénium et glutathion réduit (GSH) (Glorieux *et al.*, 2011 ; Tsai *et al.*, 2011 ; Júnior *et al.*, 2015).

I.8. Traitement du cancer du sein

Le traitement du cancer du sein nécessite une coordination étroite entre différentes disciplines médicales car il associe, en fonction du stade de la maladie, la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie (néoadjuvante, adjuvante), l'hormonothérapie, les thérapies ciblées et l'immunothérapie. Ces différents traitements peuvent être utilisés seuls ou, plus souvent, en association. Le choix du traitement dépend de différents facteurs, dont les plus importants sont : l'âge de la personne et son état général, la taille de la tumeur, l'envahissement ou non des ganglions, sous-type moléculaire de cancer (expression ou pas des récepteurs hormonaux et la surexpression ou pas de l'Her2), présence ou pas de métastases à distance.

I.8.1. Chirurgie

La chirurgie est souvent le premier traitement appliqué en cas de découverte d'un cancer du sein. La chirurgie du cancer du sein comporte la chirurgie mammaire conservatrice (tumorectomie ou ablation chirurgicale de la tumeur palpable et segmentectomie ou exérèse chirurgicale des lésions non palpables), la mastectomie radicale (résection complète du sein) et les chirurgies des ganglions lymphatiques (curage ganglionnaire axillaire et exérèse des ganglions sentinelles). Le chirurgien tentera, autant que possible, de préserver le sein en procédant à une ablation limitée. Ainsi le choix du type de chirurgie dépend de plusieurs facteurs tels que : la taille et emplacement de la tumeur, la taille du sein atteint, la propagation du cancer aux ganglions lymphatiques et les traitements déjà reçus pour le cancer du sein (National Comprehensive Cancer Network, 2015).

I.8.2. Radiothérapie

La radiothérapie est un traitement local du cancer du sein qui utilise des radiations à haute énergie pour détruire les cellules cancéreuses. Elle est utilisée, en fonction des cas, pour (Morre et al., 2008 ; EBCTCG et al., 2011) :

- Diminuer de plus de 60 % les risques de récurrence locale de la maladie après une chirurgie pour détruire les cellules cancéreuses qui auraient pu échapper au geste chirurgical.
- Permettre la conservation du sein dans les meilleures conditions.
- Traiter directement la tumeur lorsqu'une opération n'est pas possible.
- Irradier les différentes zones ganglionnaires autour du sein lorsque le curage ganglionnaire par chirurgie a montré de nombreux ganglions envahis.

La radiothérapie peut être appliquée selon deux techniques : soit à partir d'une source externe de rayonnements (radiothérapie externe), ou à partir de matériaux radioactifs implantés directement au contact de la tumeur (radiothérapie interne, curiethérapie ou brachythérapie). Les deux méthodes peuvent être combinées. Le choix de la méthode dépend du type, du stade et de l'emplacement de la tumeur, ainsi que des caractéristiques du patient et des préférences du médecin et du patient (Hickey et al., 2016).

I.8.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement fréquent du cancer du sein. Elle a pour but de supprimer d'éventuelles cellules tumorales résiduelles non détectables et de prévenir le risque de récurrence. Elle repose sur l'administration, par voie orale ou injectable, d'un ou de plusieurs médicaments à effet anti-tumorales qui diffusent dans l'ensemble de l'organisme contrairement aux traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) (Bouchard et Ayoub, 1996).

La chimiothérapie peut être administrée avant ou, le plus souvent, après la chirurgie. On parle de chimiothérapie adjuvante, quand la chimiothérapie est administrée après la chirurgie et de chimiothérapie néoadjuvante, quand la chimiothérapie précède la chirurgie (Leichtnam-Dugarin et al., 2008).

La **chimiothérapie néoadjuvante** : réduit le volume tumoral et permet une opération moins intrusive. La **chimiothérapie adjuvante**, quant à elle, détruit les cellules cancéreuses présentes dans d'éventuelles micro-métastases indécélables, ou dans des métastases avérées, et qui ne sont pas concernées par les traitements locaux dans le but de limiter le risque de récurrence (**Morře et al., 2008**). Cette dernière, en association ou non avec l'hormonothérapie est le plus souvent utilisée pour les femmes de moins de 50 ans et les femmes non ménopausées. Chez les femmes de plus de 50 ans, elle est surtout nécessaire lorsque les ganglions axillaires ont été envahis ou s'il existe d'autres facteurs de mauvais pronostic : absence de récepteurs hormonaux, tumeur de grade élevé, surexpression du récepteur HER2 (triple négative) (**Morře et al., 2008**).

I.8.4. Hormonothérapie

L'hormonothérapie est un traitement administré par voie orale qui complète ou se substitue à la chimiothérapie. Elle a pour objectif de limiter le risque de récurrence en empêchant les cellules tumorales hormonosensibles de recevoir les hormones (œstrogènes et/ou progestérone), nécessaires à leur développement. Elle est également utilisée avant l'opération pour réduire la taille de la tumeur et permettre une chirurgie conservatrice (**Farias et Du., 2017 ; Wheeler et al., 2019**).

Le choix entre chimiothérapie, hormonothérapie ou la combinaison des deux, dépend de l'âge de la patiente, de son statut hormonal (ménopausée ou non) et de la présence effective des récepteurs hormonaux sur les cellules cancéreuses (**Farias et Du., 2017 ; Wheeler et al., 2019**).

I.8.5. Thérapies ciblées et immunothérapies

Les thérapies ciblées forment une classe innovante de médicaments anticancéreux. A l'inverse de la chimiothérapie, elles agissent spécifiquement sur les cellules cancéreuses en ciblant une caractéristique propre à celles-ci (récepteur, protéine...), sans détruire les cellules saines. De ce fait, ce type de traitement permet d'obtenir une meilleure efficacité que les chimiothérapies anti tumorales classiques, tout en réduisant le risque d'effets secondaires (**Masoud et Pages, 2017**).

Les molécules les plus souvent utilisées dans le cadre des thérapies ciblées sont le trastuzumab (Herceptin®), le pertuzumab (Perjeta®) et le bevacizumab (Avastin®) (*Annexe 4*)

L'immunothérapie est une nouvelle forme de thérapie ciblée qui vise soit la cellule tumorale soit les cellules immunitaires. Elle a pour objectif d'activer la réponse immunitaire humaine afin de reconnaître et détruire les cellules cancéreuses. Plusieurs cibles thérapeutiques ou des points de contrôle immunitaire ont fait l'objet de recherche de l'immunothérapie du cancer du sein. Des inhibiteurs de PD-1 (*programmed cell death-1 receptor*) ou PD-L1 (*programmed cell death-ligand 1*), comme le pembrolizumab ou l'atezolizumab (anticorps monoclonaux), ont montré leur efficacité dans le traitement du cancer du sein triple négatif avancé ou métastatique qui exprime la protéine PD-L1 (**Masoud et Pagès, 2017 ; Schütz et al., 2017**). Il existe plusieurs d'autres ligands actuellement à l'étude qui pourraient être des cibles immunothérapeutiques potentielles comme : CD80, CD86, PDL2, B7-H3, B7-H4 et B7-H6 (**Callahan et al., 2014 ; Masoud et Pagès., 2017**).

Matériels et Méthodes

Dans le cadre de l'obtention du diplôme de Master en Biotechnologie Et Pathologie Moléculaire, nous devons réaliser un travail de recherche sur le stress oxydatif au cours d'une chimiothérapie Adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein. Ce travail devait se réaliser en collaboration avec 4 services et laboratoires :

- ✓ Service d'oncologie au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger
- ✓ Service d'anatomopathologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger
- ✓ Laboratoire de pédagogie de Biotechnologie de la FSB de l'université de Blida 1.
- ✓ Laboratoire de pharmacologie cellulaire et signalisation de la FSB-USTHB.

La survenue de la pandémie au SARS-Cov2 et l'expansion de la COVID-19 nous à obligé de réorienté notre travail de recherche en une étude théorique. Ainsi, la présente étude est une méta-analyse de 16 travaux de recherche publiés entre 2010 à 2020. Ces travaux de recherche répondaient à nos objectifs axés sur :

- Le rôle du stress oxydatif dans la pathogénèse du cancer du sein.
- L'implication du stress oxydatif dans la cytotoxicité induite par une chimiothérapie adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein.
- Rechercher d'éventuelles corrélations entre le stress oxydatif et les caractéristiques épidémiologiques (âge et statut hormonal) et cliniques (stade du cancer) des patientes.

II.1. Matériels

Nous avons élaboré une synthèse des différents travaux de recherche mentionnés en (Tab. 1). (Kasapović et *al.*, 2010 ; Vera-Ramirez et *al.*, 2011 ; Amin et *al.*, 2012 ; Panis et *al.*, 2012a ; Panis et *al.*, 2012b ; Vera-Ramirez et *al.*, 2012 ; Alacacioglu et *al.*, 2013 ; Galvan et *al.*, 2013 ; Ramírez-Expósito et *al.*, 2014 ; Zarrini et *al.*, 2016 ; Silva et *al.*, 2017 ; Taherkhani et *al.*, 2017 ; Bhattacharjee et *al.*, 2018 ; Kangari et *al.*, 2018 ; Mehdi et *al.*, 2018 ; Didžiapetrienė et *al.*, 2020).

Tableau 1. Récapitulatif des 16 études utilisées en méta-analyse.

Étude	N° Patientes/Âge	Description de l'étude	Prélèvement/Paramètres
Kasapović et al., 2010 <i>Serbie</i>	- Patientes (n=58) - Critères : 29 Ménopausées, 29 post ménopausées, Stade II et III - Age : 45-58 ans et >58 ans Contrôles (n=60) - Critères : 30 ménopausées, 30 post-ménopausées - Age : 45-58 ans et >58 ans	Protocole de chimiothérapie : - Trois cycles de FAC (5-fluorouracile — 500 mg / m ² , doxo-rubicine — 50 mg / m ² , cyclophosphamide — 500 mg / m ²) thérapie à intervalles de 3 semaines.	Prélèvement : sanguin : contrôle et patientes avant et après 24h chimiothérapie Paramètres : Stress oxydatif : LP, catalase, SOD, GPx, GSH, protéines carbonylées → Sérum et lysat du sang
Vera-Ramirez et al., 2011 <i>Espagne</i>	- Patientes (n=32) - Critères : Stade I, II, III. - Pas de contrôle	Protocole chimiothérapie adjuvante : La chimiothérapie consistait en des schémas à base d'anthracycline et / ou de taxane.	Prélèvement : sanguin, avant et 6 cycles après chimiothérapie adjuvante. Paramètres : Stress oxydatif : protéines carbonylées →Sérum.
Amin et al., 2012 <i>Egypte</i>	- Patientes (n=40) - Critères : Stade I, II, III - Contrôles (n=20)	Protocole chimiothérapie adjuvante : 2 cycles de FAC (5-fluorouracil 500 mg/m ² , doxorubicin 50 mg/m ² , and cyclophosphamide 500 mg/m ²).	Prélèvement : sanguin, après 24h de chimiothérapie (2cycles). Paramètres : Stress oxydatif (Catalase, MDA, NO, GSH), marqueurs de toxicité d'organes (CK, LDH, Créatinine, Acide urique, ASAT, ALAT) →Sérum.
Panis et al., 2012a <i>Brésil</i>	- Patientes (n=60) - Critères : Stade avancé III et IV - Age: 33–72 - Contrôles (n=30) - Age: 31–74	Pas de chimiothérapie	Prélèvement : Sanguin Paramètres : Stress oxydatif : NO, MDA, Protéines carbonylées → Sérum
Panis et al., 2012b <i>Brésil</i>	- Patientes (n= 60) - Critères : 30 en stade précoce (I, II). 30 en stade avancé (III, IV) - Contrôles (n=30) - Age : 30 à 77 ans		Prélèvement : Sanguin Paramètres : Stress oxydatif: SOD, GSH, NO, catalase, MDA, → Sérum.
Vera-Ramirez	- Patientes (n=30)	Protocole de chimiothérapie	Prélèvement : sanguin avant

et al., 2012 <i>Espagne</i>	Critères : 30 patientes métastasées -Pas de contrôle	: non précisé dans l'étude.	et après 6 cycles de chimiothérapie adjuvante. Paramètres : Stress oxydatif : MDA, protéines carbonylées, peroxydation lipidique →Sérum.
Alacacioglu et al., 2013 <i>Turquie</i>	-Patientes (n=30) -Critères : Post-ménopause, opérable, adénocarcinome mammaire de stade III. -Age: 50.7±10.7 -Pas de contrôle	Protocole chimiothérapie : J1 : en IV : docetaxel (75 mg/m2), epirubicin (100 mg/m2) et cyclophosphamide (500 mg/m2) (TEC), →TEC chaque 3 semaines ; Methylprednisolone 16 mg/ay i.v. pendant 3J à partir de J1 pour prévenir les réactions au docetaxel → 5 mg/kg filgrastim entre J2-J7 après chaque cycle →6 cycles.	Prélèvement : Sanguin à J1 de premier cycle et une semaine après le 6 ^{ème} cycle. Paramètres : Stress oxydatif : MDA, SOD → Sérum
Galvan et al., 2013 <i>Brésil</i>	-Patientes sans chimiothérapie (n= 22) -Patientes avec chimiothérapie (n=44) -Age : 33–77 ans	Protocole chimiothérapie : 3 Groupes (4 à 6 cycles) : - AC/T (82%) anthracyclines : 23 (52%) reçu AC/T (adriamycin- [doxorubicin 60 mg/m2], cyclophosphamide 600 mg/m2, Taxol- [paclitaxel 80 mg/m2]); 2- FAC : 13 (30%) reçu FAC (5-fluorouracil 500 mg/m2, doxorubicin 85 mg/m2, Cyclophosphamide 500 mg/m2), 3- CMF : 8 (18%) reçu CMF (cyclophosphamide 600 mg/m2, methotrexate 40 mg/m2, and 5-fluorouracil 500	Prélèvement : du sang avant et après chimiothérapie adjuvante (3 protocoles, 4 à 6cycles). Paramètres : Stress oxydatif : MDA, LP, protéines carbonylées, GSH, TAC → Sérum
Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Espagne</i>	- Patientes (n=83) - Critères : 39 Pré-ménopause + 44 Post ménopause - Contrôles (n=78) Critères : 38 Pré-ménopause+40 Post-ménopause)	Pas de chimiothérapie	Prélèvement : Sanguin Paramètres : Stress oxydatif (TAC, catalase, SOD, GPx, MDA, GSH), marqueurs de toxicité rénale (acide urique) et hépatique (bilirubine) → Sérum
Zarrini et al., 2016 <i>Iran</i>	- Patientes (n=58) Critères : Patientes en Stade I, II, III, IV	Protocole chimiothérapie: Cytosan 600mg/m2- Adriamycin 600mg/m2 and 5-FU 600 mg/m2 (CAF) pour six cours à 3 semaines	Prélèvement : Sanguin un mois après chimiothérapie adjuvante (6cycles). Paramètres : Stress oxydatif : MDA,

	- Pas de contrôle	d'intervalle→6 cycles.	TAC, Catalase, GPx, SOD→ Sérum
Silva et <i>al.</i> , 2017 <i>Brésil</i>	- Patientes (n=10) -Age : 52±1.84 ans	Protocole chimiothérapie : non précisé par l'étude	Prélèvement : Sanguin T0 : avant chimiothérapie, et à 6 mois (T6) et 12 mois (T12) Paramètres : Stress oxydatif (AOPP, GPx), marqueurs de toxicités cardiaques (Troponine I) → Plasma, sérum
Taherkhani et <i>al.</i> , 2017 <i>Iran</i>	- Patientes (n=60) -Age: 31-62 ans	Protocole chimiothérapie: AC-T (adriamycin 60 mg/m2, cytoxan 600 mg/m2, taxotere 80 mg/m2)→ 6 cycles	Prélèvement : sanguin avant et après 3 cycles de chimiothérapie adjuvante. Paramètres: Stress oxydatif (MDA) → Sérum
Bhattacharjee et <i>al.</i> , 2018 <i>Inde</i>	- Patientes (n=30) - Critères : Stade I et II opérable. -Age: 52.53±9.43 - Contrôles (n=30) – -Age : 53.97±10.06	Pas de chimiothérapie adjuvante	Prélèvement : Sanguin avant chimiothérapie. Paramètres : Stress oxydatif (MDA, SOD) → Sérum
Kangari et <i>al.</i> , 2018 <i>Iran</i>	- Patientes (n=38) Critères : Stade I, II, III, VI, pré- ménopausées, -Age: 40.78±0.847 - Contrôles (n=38) -Age : 39.61±0.927	Pas de chimiothérapie	Prélèvement : Sanguin Paramètres : Stress oxydatif (SOD, GPx MDA) → Sérum
Mehdi et <i>al.</i> , 2018 <i>Ethiopie</i>	- Patientes (n=27) - Contrôles (n=27)	Pas de chimiothérapie	Prélèvement Sanguin et tissu mammaire cancéreux+ tissu mammaire sain Paramètres : Stress oxydatif (GSH, GSSG, TAC), marqueurs de toxicité d'organes (LDH) → sérum et tissu mammaire
Didžiapetrieniė et <i>al.</i> , 2020 <i>Lituanie</i>	- Patientes (n= 52) Critères : Stade I, II, III opérable.	Chirurgie mammaire Pas de chimiothérapie	Prélèvement : Sanguin avant chirurgie et après 2h et 5jours de chirurgie. Paramètres:

	-Contrôles (n=42)		Stress oxydatif (MDA, Glutathion total (GSH + GSSG) →Sérum
--	-------------------	--	--

AC/T : adriamycin, CMF : cyclophosphamide, FAC : 5-fluorouracile, I.V: Intraveineuse.

II.2. Méthodes

2.1. Dosage des marqueurs pro-oxydants du stress oxydatif

2.1.1. Dosage du taux de peroxyde lipidique

Le malondialdéhyde (MDA) est un index direct de la peroxydation lipidique. La méthode est basée sur la détermination, par spectrophotométrie à 532nm, de l'intensité de la couleur rose, produite après réaction de deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) avec les peroxydes lipidiques ou les espèces réactives de TBA (TBARS) entre autre le MDA (Lefèvre et al., 1998).

100 µL de serum sont ajoutés à un mélange réactionnel contenant : 375µL d'acide acétique 20% pH 3.5, 375µL d'acide thiobarbiturique 0.8%, 50µL de sodium dodecylsulfate à 8,1%. Le volume réactionnel est complété à 1.0 ml avec de l'eau distillée est incubé à 95°C pendant 1heure.

La réaction est arrêtée par un refroidissement rapide à 0°C et une centrifugation à 3000g pendant 10 min et à 4°C. La densité optique est mesurée à 532 nm et les résultats sont exprimés en nmoles/mg de protéine (Rozenberg et al., 2006).

Le dosage du MDA pourrait être réalisé par d'autres méthodes (Satoh., 1978) méthode (Ohkawa et al., 1979), méthode (Gonzales-Flecha, 1991), méthode de (Oliveira et Cecchini, 2000), méthode de (Ochoa et al., 2002), méthode (Simã o et al., 2006) et méthode (Puertas et al., 2012).

La peroxydation lipidique pourrait être estimée par dosage des hydroperoxydes lipidiques (LP). Le dosage des LP se fait par Kit (Kasapović et al., 2010).

2.1.2. Dosage du taux de monoxyde d'azote (NO)

L'activité NOSynthase est estimée par le dosage du NO, ce dosage est réalisé de manière indirecte par la détermination des taux de nitrites (NO₂⁻) et nitrates (NO₃⁻) (Grand et al., 2001). Le dosage a été réalisé selon la méthode colorimétrique de Griess, (1879), basée sur une réaction de diazotation en deux étapes. Les nitrites forment un sel

de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une fonction amine (N-naphtyléthylène diamine) pour donner un colorant azoïque (rose) qui absorbe à 540 nm (**Grand et al., 2001 ; Sun et al., 2003**).

400µl du réactif de Griess sont ajoutés à 400µl de surnageant des homogénats déprotéinisés selon la méthode de Grand et Coll., (2001). Le mélange est incubé pendant 15 minutes et la lecture se fait à 546 nm contre un blanc à base de tampon d'homogénéisation (**Sun et al., 2003**). Le taux nitrite et nitrate total est un indice de production du NO et il est exprimé en µmoles/mg de protéines.

Le dosage du NO pourrait être réalisé par d'autres méthodes tel que la méthode (**Miranda et al., 2001**) et méthode (**Panis et al., 2012a ; Panis et al., 2012b**).

2.1.3. Dosage du taux de protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de (**Patsoukis et al., 2004**). 50 µl de TCA à 20% ont été ajoutés à 50 µl de plasma, ce mélange a été incubé pendant 15 min et centrifugé à 15 000 g pendant 5 min à 4 ° C. Le surnageant est éliminé après chaque centrifugation et 500 µl de 2,4-dinitrophénylhydrazine a 10 mM (DNPH dans 2,5 N de HCl) pour l'échantillon, ou 500 µl de HCl 2,5 N pour le blanc, ont été ajoutés au culot.

Les échantillons ont été incubés dans l'obscurité à température ambiante pendant 1 h avec vortex intermittent toutes les 15 minutes ensuite centrifuger à 15 000 g pendant 5 minutes à 4 ° C, 1 ml de TCA à 10% a été ajouté au culot, vortexer et centrifuger à 15 000 g pendant 5 min à 4 ° C. 1 ml d'éthanol-acétate d'éthyle (1 : 1 v / v) a été ajouté au culot, vortexer et centrifuger à 15 000 g pendant 5 min à 4 ° C. Cette étape de lavage a été répétée deux fois. Ensuite 1 ml d'urée de 5 M (pH 2,3) a été ajouté au culot, vortexer et incubé à 37 ° C pendant 15 min. Les échantillons ont été centrifugés à 15 000 g pendant 3 min à 4 ° C et l'absorbance a été lue à 375 nm en utilisant un spectrophotomètre. Le calcul de la concentration de protéines carbonylées était basé sur le coefficient d'extinction molaire du DNPH. La protéine plasmatique totale a été dosée en utilisant le réactif de Bradford (**Spanidis et al., 2015**)

Les protéines carbonylées peuvent être évaluées par plusieurs méthodes (**Reznick et Packer, 1994**) et (**Puertas et al., 2012**), ou par kit (**Vera-Ramirez et al., 2011 ; Vera-Ramirez et al., 2012**).

2.2. Dosage des marqueurs anti-oxydants du stress oxydatif

2.2. 1. Dosage de l'activité Superoxyde dismutase (SOD)

Les superoxydes dismutases sont des métalloprotéines qui représentent la première ligne de défense antioxydante contre le stress oxydatif, catalysant la conversion du radical anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène (**Fridovich, 1974**).

En présence de SOD-1 la production d'adrénochrome est réduite en neutralisant d'anion superoxyde produit. La mesure de l'activité enzymatique SOD-1 requière la connaissance de la dose inhibitrice 50, c'est-à-dire, la quantité d'enzyme capable d'inhiber en 50% la production d'adrénochrome.

La détermination de l'activité enzymatique SOD-1, nécessite d'abord d'extraire l'enzyme SOD1 des échantillons (cytosol). Celle-ci est réalisée par une dilution au préalable du cytosol au 1/5ème dans de l'eau Milli-Q. Ensuite, 500µL de cytosol ainsi dilué sont mélangés à 800µL de la mixture éthanol-chloroforme (1.66/1).

Le mélange est agité manuellement pendant 60 sec suivit d'une centrifugation à 3000g pendant 5 min à 4°C. Le surnageant obtenu correspond à la SOD-1 qui est conservé dans de la glace jusqu'à son utilisation (maximum 24 h).

La détermination de l'activité SOD-1 se fait en microplaque :

- Le premier puits correspond au blanc de la réaction constituée de 250µL de tampon carbonate 50 mM/EDTA-Na2 0,1 mM, 20 µL de HCl 1 mM et 30 µL d'eau Milli-Q.
- Le deuxième puits correspond à la réaction de formation maximale d'adrénochrome et contient 250µL de tampon carbonate 50 mM/EDTA-Na2 0,1 mM, 20 µL d'épinéphrine (adrénaline) 6 mM et 30 µL d'eau Milli-Q.
- Les puits restants correspondent à la réaction de SOD1, dans laquelle nous déterminerons l'activité enzymatique dans les différentes dilutions de l'échantillon (1/100, 1/50, 1/25, 3/50, 2/25). La lecture est effectuée à 480 nm et à une température de 30°C

sur un spectrophotomètre à plaques. L'activité SOD1 est donc exprimée en unités par mg de protéines (U.mg⁻¹) (1 U = 50% d'inhibition de l'auto-oxydation de l'adrénaline).

Le dosage de l'activité SOD sérique peut se faire aussi par d'autres méthodes telles que (S. Marklund et G. Marklund,1974), méthode (Puertas et al., 2012), ou par kit (Kasapović et al., 2010 ; Alacacioglu et al., 2013 ; Zarrini et al., 2016 ; Bhattacharjee et al., 2018 ; Kangari et al., 2018).

2.2.2. Dosage de l'activité catalase

La catalase est une enzyme ubiquitaire localisée dans les peroxysomes et dans le cytosol. Elle catalyse la réaction de décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène.

Le dosage de l'activité catalase a été effectué, par suivi de la cinétique de transformation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et oxygène.

50µl d'homogénat tissulaire sont mélangés à 950 µL de tampon phosphate 50mM, pH 7.0. La réaction est déclenchée par l'addition de 500 µL d'H₂O₂, 30 mM. La cinétique de la réaction est suivie pendant 2 min à 25°C. L'activité de la catalase est mesurée par une diminution de l'absorbance à 240nm, elle est exprimée en U/min/mg de protéines (Aebi,1984).

Le dosage du CAT pourrait être réalisé par d'autres méthodes (Cohen et al ; 1970), méthode (Beutler, 1984), méthode (Puertas et al., 2012), ainsi que par Kit (Zarrini et al., 2016).

2.2 3. Dosage de l'activité Glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase, est une enzyme antioxydante qui empêche l'accumulation de H₂O₂ dans la cellule, elle est présente au niveau du cytosol et de la mitochondrie.

L'activité GPx est déterminée par méthode spectrophotométrique indirecte basée sur une réaction couplée à la glutathion réductase (GRd) avec l'utilisation d'hydroperoxyde de cumène comme substrat (Jaskot et al., 1983). Ainsi, l'activité GPx est mesurée indirectement suite à l'oxydation de NADPH à 340 nm.

La fraction cytosolique est d'abord préparée par sonication 3x10 sec suivie d'une centrifugation à 10 000 g pendant 10 min à 4°C. Le surnageant obtenu est utilisé pour la

détermination de l'activité GPx, la détermination de l'activité GRd, et enfin la détermination de la concentration protéique par la méthode de Bradford (**Bradford, 1976**).

Dans une microplaque, 10 µL d'échantillons sont mélangés à 240µL de solution de travail (tampon phosphate potassique 50 mM, EDTA dipotassique 1 mM, pH 7,4, azide de sodium 4 mM, 4 mM de GSH, 0,2 mM de NADPH et de GRd 0,5 U/ml), puis incubés à 37°C pendant 10 min. La réaction est déclenchée par addition de 10µL d'hydroperoxyde de cumène (1/250) dans un tampon phosphate de potassium (50 mM, EDTA dipotassique 1 mM, pH 7,4), et l'oxydation de NADPH est alors suivie pendant 3 min à 340 nm par un spectrophotomètre à plaques. L'oxydation de NADPH non enzymatique est déterminée par substitution des 240µL de la solution de travail par NADPH à 0,2mM, préparée dans du tampon phosphate potassique 50 mM, EDTA dipotassique 1 mM, pH 7,4. L'activité GPx est exprimée en nmoles par min par mg de protéines (nmol.min⁻¹ mg. Prot-1) et dans ce cas, l'oxydation du NADPH non enzymatique est soustraite des taux globaux (**Jaskot et al., 1983**)

L'activité GPx, peut être mesurer par d'autres méthodes, Paglia-Valentine (**Flohé et Günzler, 1984**), méthode (**Puertas et al., 2012**), et par kit (**Kasapović et al., 2010**) et (**Zarrini et al., 2016**).

2.2.4. Dosage du taux de GSH

Le dosage du glutathion réduit a été réalisé selon la méthode colorimétrique d'Ellman (1959). Cette méthode est basée sur la formation d'une couleur jaune entre le réactif d'Ellman (DTNB ; 5-5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid)) et le groupement sulfhydryle de GSH. Le complexe formé le NMBA (2-nitro-5-mercaptobenzoic acid) absorbe fortement à 412 nm (**Padmondabhan et al., 2006**).

Pour ce faire, 60µL d'homogénat tissulaire sont mélangés avec 60µL d'acide sulfosalicylique 5% à 4°C puis vortexés et incubés pendant 1heure à 4°C. Après centrifugation à 3000g, pendant 10min/4°C, 50µL de surnageant sont mélangés au milieu réactionnel contenant 200µL de tampon phosphate 0.2M, pH 8 et 10µL de réactif d'Ellman 0.01M. Le mélange est incubé pendant 5 min à l'abri de la lumière avant la

lecture de la densité optique à 405 nm. La concentration tissulaire en GSH est exprimée en $\mu\text{moles/mg}$ de protéines (**Padmondabhan et al., 2006**).

Le glutathion total peut être dosé par d'autres méthode (**Beutler et al., 1963**), méthode (**Sedlak et Lindsay, 1968**) méthode (**Rahman et al., 2006**), méthode (**Puertas et al., 2012**), Ou aussi par kit (**Kasapović et al., 2010**).

2.2.4. Dosage de la capacité anti-oxydante totale (TAC)

La détermination du TAC est basée sur la méthode de Janaszewska et Bartosz (2002). En bref, 20 μl de plasma ont été ajoutés à 480 μl de phosphate de sodium et potassium 10 mM à (pH 7,4) et 500 μl de radical libre de 2,2 diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) à 0,1 mM, les échantillons ont été incubés dans l'obscurité pendant 30 minutes à température ambiante, puis centrifugés pendant 3 min à 20 000 g. l'absorbance a été lue à 520 nm. Le TAC est présenté en mmol de DPPH réduit en 2,2 diphényl-1-picrylhydrazine (DPPH : H) par des antioxydants plasmatiques (**Spanidis et al.,2015**).

D'autres méthodes peuvent être utilisées pour déterminé la TAC, telles que la méthode (**Koracevic et al.,2001**), et méthode CUPRAC décrite par (**Apak et al.,2005**).

2.3. Dosage des marqueurs de cytotoxicité d'organes

2.3.1. Dosage du taux de lactate déshydrogénase (LDH)

Le lactate déshydrogénase est présent dans la plupart des tissus en quantité importante (cœur, reins, foie, muscles, ...). Il catalyse l'oxydation réversible du L-lactate en pyruvate, en présence de NAD^+ comme coenzyme (**Vassault, 2007**).

La mesure de l'activité LDH repose sur la transformation du pyruvate en lactate. L'augmentation de l'absorbance à 340 nm due à la réduction parallèle du NAD^+ en NADH , (H^+) est mesurée à 340 nm, à 30°C (**Wahlefed, 1983**).

2 g de tissu sont homogénéisés à l'aide d'un homogénéisateur à 9500 tours/min (3X10 sec) dans 8 ml du tampon phosphate 10 mM, pH 7,5. L'homogénat est centrifugé (14000 g, 30 min à +4°C). Le surnageant est récupéré puis dilué aux 1/200ème dans du tampon phosphate 0.01 M, pH 7.5. Le milieu réactionnel contenant 100 μl de NAD^+ 6mM et 2.4 ml de L-lactate 16.51 M dans du tampon phosphate sodique 10 mM, pH 9.0, est incubé 5

min à 30°C. La réaction est déclenchée par l'addition de 100 µl de surnageant tissulaire au milieu réactionnel et la vitesse de formation du NADH est suivie pendant 3 min (**Wahlefeld, 1983**). L'activité LDH est exprimée en mU/l (**Mehdi et al., 2018**). L'activité LDH plasmatique est déterminée par le même principe (**Amin et al., 2012**).

2.3.2. Dosage du taux de créatine kinase (CK)

La CK, marqueur de cytotoxicité musculaire(cardiaque), est une enzyme cytosolique ou mitochondriale (**Lang et Wurzburg, 1982**)

Les méthodes de mesure de l'activité de la CK totale sont toutes basées sur le même principe proposé par Oliver en 1955, modifié ultérieurement par Rosalski en 1967 puis par Szaz en 1976. Cette méthode de dosage a été optimisée par l'introduction d'ion Mg²⁺ et la reactivation des groupements thiols de la CK par différents agents réducteurs (N-acétyl-L-cystéine (NAC), βmercapto-éthanol, dithiothréitol ou le glutathion). Un mélange d'adénosine monophosphate (AMP) et de diadénosine-5-pentaphosphate (DAPP) est ajouté au milieu réactionnel pour inhiber l'adénylate kinase (AK). Enfin, le pH optimum de la réaction est entre 6,5 et 6,7. L'activité catalytique a été déterminée à partir de la vitesse de formation de NADPH, mesurée à 340 nm au moyen des réactions couplées hexokinase (HK) et glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) (**Bock, 2012**).

La CK peut être, mesurer par d'autres méthodes telles que, la méthode (**Burtis et Ashwood, 1998**)

2.3.3. Dosage du taux de troponine I

Pour évaluer les lésions cardiomyocytes, la concentration sérique de la troponine I a été réalisée par un kit (**Silva et al., 2017**).

2.3.4. Dosage de l'acide urique

L'acide urique est un marqueur de toxicité. Son dosage dans le sérum est décrit, utilisant un système chromogène acide 3,5-dichloro-2-hydroxybenzène sulfonique / 4-aminophénazone en présence de peroxydase de raifort et d'uricase d'*Aspergillus flavus*. La réaction est complète en moins de 15 min à température ambiante. Le colorant

rouge formé est mesuré à 520 nm (**Fossati et al., 1980**). Le dosage de l'acide urique peut se faire par kit (**Ramírez-Expósito et al., 2014**).

2.3.5. Dosage de la bilirubine

La bilirubine est un biomarqueur de cytotoxicité, son dosage sérique se fait par kit (**Ramírez-Expósito et al., 2014**).

Résultats

Notre travail s'inscrit dans le cadre d'une recherche fondamentale des mécanismes à l'origine du processus physiopathologique du cancer du sein et durant les différentes étapes de traitement par chirurgie et chimiothérapie adjuvante. Pour ce faire nous avons réalisé une méta-analyse réalisée à partir de 16 articles de recherche.

Dans ce qui suit nous allons présenter et interpréter les résultats des différents travaux chez les patientes atteintes de cancer du sein, avant et après chirurgie puis avant et après chimiothérapie adjuvante comme suit :

- Nous présenterons d'abord les paramètres pro-oxydants (peroxydes lipidiques MDA, NO, protéines carbonylées).
- Ensuite, nous procéderons à l'analyse des paramètres antioxydants (SOD, Catalase, GPx, GSH, TAC).
- Enfin, nous discuterons l'effet cytotoxique de la chimiothérapie adjuvante sur les différents organes (cœur, foie, rein...).

III.1. Résultats

1. Evaluation des paramètres pro-oxydants chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante

1.1. Evaluation du taux de peroxydation lipidique, chez les patientes atteintes de cancer du sein

Le stress oxydatif induit la peroxydation des lipides membranaires, ce qui génère divers produits finaux de décomposition tels que le malondialdéhyde (MDA), et le hydroperoxyde lipidique (LP). Le MDA est un aldéhyde de faible poids moléculaire résultant d'attaques de radicaux libres sur des acides gras polyinsaturés lors de la dégradation de phospholipides membranaires cellulaires. Ainsi, le taux de MDA et de peroxyde lipidique a été mesuré dans le sérum des patientes atteintes de cancer du sein (**Tab.2**).

Tableau 1. Taux de peroxydes lipidiques (MDA, LP) dans le sérum des patientes atteintes de cancer du sein.

Paramètres	<i>Contrôle (n=30)</i>		<i>Patiente (n=30)</i>		Références
MDA (nmoles/mL)	15.83±5		26.14±5**		Bhattacharjee et al., 2018 <i>Stade I et II</i>
MDA (nmoles/mL)	<i>Contrôle (n=38)</i>		<i>Patiente (n=38)</i>		Kangari et al., 2018 <i>Stade I, II, III, et IV ;Pré-ménopause</i>
	1.92±0.12		3.77±0.25***		
MDA (nmoles/L)	<i>Contrôle (n=30)</i>		<i>Patiente (n=15)</i>		Panis et al., 2012a <i>Stade III, et IV</i>
	99.88 ± 6.46		158.3 ± 16.33*		
<i>Corrélation du taux de MDA aux stades du cancer</i>					
MDA (nmoles/mL)	<i>Contrôle (n=30)</i>		<i>Patiente</i> <i>Stade I</i>	<i>Patiente</i> <i>Stade II</i>	Bhattacharjee et al., 2018 <i>Stade I et II</i>
	15.83		26.32**	27.91**	
MDA (nmoles/L)	<i>Contrôle (n=30)</i>		<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade I et II</i>	<i>Patiente(n=30)</i> <i>Stade III et IV</i>	Panis et al., 2012b <i>Stade I, II, III, et IV</i>
	101.6 ± 7.06		155.8 ±30.46 *	166.7 ± 19.86*	
Lipoperoxydation (URL)	11423 ± 1251		16494 ± 322 *	33928 ± 6557 *	
<i>Corrélation du taux de MDA au statut hormonal (ménopause)</i>					
MDA (µg/mg prot)	<i>Contrôle</i> <i>(n=38)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> <i>(n=40)</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>(n=39)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente (n=44)</i> <i>Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Stade I, II, et III</i>
	0.96±0.02	1.08±0.012 #	1.28±0.02**	1.44±0.008***#	
LP (pmoles/mg prot)	<i>Contrôle</i> <i>(n=30)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> <i>(n=30)</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>(n=29)Pré-ménop</i>	<i>Patiente (n=29)</i> <i>Post-ménop</i>	Kasapović et al., 2010 <i>Stade II, et III</i>
	64.61±3.07	60±2.85	76.92±9.23*	80±5.71***	

LP : lipidhydroperoxyde. Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ vs contrôle ; # $P < 0.05$ vs pré-ménopause.

Le taux de MDA augmente significativement de 96.35% chez les patientes atteintes de cancer du sein comparées au contrôle (Kangari et al., 2018). Ce taux augmente d'une manière similaire chez les patientes en stade avancées (stade III et IV) comparé aux patientes en stade précoce de la maladie (stade I et II) (Panis et al., 2012a ; Panis et al., 2012b ; Bhattacharjee et al., 2018). Néanmoins, le taux de peroxyde lipidique est 2 fois plus élevé chez les patientes en stade avancé (stade III et IV) comparées aux patientes en stade précoce (stade I et II) (Tab.2) (Panis et al., 2012b).

Le statut hormonal semble influé le taux de MDA qui augmente de 12.5% chez le groupe contrôle en post-ménopause comparé au groupe contrôle en pré ménopause (0.96 ± 0.02 vs 1.08 ± 0.012 $\mu\text{g}/\text{mg}$ prot, $P < 0.05$). Ce taux augmente de 33.33% chez les groupes de patientes atteintes de cancer du sein en pré- et en post-ménopause comparées à leurs contrôles respectifs. De plus, le taux de MDA augmente de 12.5% chez le groupe de patiente en post-ménopause comparé au groupe de patiente en pré-ménopause (Tab.2) (Ramírez-Expósito et al., 2012).

Aussi, les hydroperoxydes lipidiques augmente respectivement de 19% et de 33.3% chez les patientes en pré- et en post-ménopause comparées à leur contrôles respectifs (Tab. 2) (Kasapović et al., 2010).

1.2. Effet de la chirurgie et de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de MDA chez les patientes atteintes de cancer du sein

Afin d'évaluer le niveau de stress oxydatif avant et après chirurgie mammaire, le taux de MDA a été mesuré dans le sérum des patientes atteintes de cancer du sein (Tab.3).

Tableau 2. Taux de MDA sérique chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chirurgie mammaire.

Paramètres	Contrôle (n=42)	Patiente (n=52)			Références
		Pré-op	2h post-op	5J post-op	
MDA (nmoles/mL)	6.73 ± 2.66	$11.29 \pm 7.69^{**}$	$13.93 \pm 8.35^{**}$	$9.83 \pm 3.15^{####}$	Didžiapetrienė et al., 2020

<i>Corrélation du taux de MDA à l'âge des patientes</i>					<i>Stade I, II, et III</i>
	<i>Contrôle(n=20)</i>	<i>Pré-op(n=18)</i>	<i>2h post-op</i>	<i>5J post-op</i>	
MDA<50 ans	6.06±1.72	10.04 ±5.2	11.68 ±8.39 **	8.94 ± 4.24 **	
	<i>Contrôle(n=22)</i>	<i>Pré-op(n=34)</i>	<i>2h post-op</i>	<i>5J post-op</i>	
MDA>50 ans	7.40 ± 1.83	13.67 ± 6.76 **	18.18 ± 10.76 **	11.46 ± 6.30*	
<i>Corrélation du taux de MDA aux stades du cancer</i>					
	<i>Contrôle (n=42)</i>	<i>Pré-op</i>	<i>2h post-op</i>	<i>5J post-op</i>	
<i>Stade I (n=19)</i>	6.73±2.66	11.99 ±9.08**	16.04 ±10.22 **	10.52±6.11*	
<i>Stade II (n=22)</i>	6.73±2.66	8.91 ±3.47	10.30 ±4.41	8.23 ± 3.27	
<i>Stade III (n=8)</i>	6.73±2.66	17.11±11.04	21.66±13.82	14.33±5.38*	

Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; ###P<0.001 vs 2h post-opération.

Les patientes en pré-chirurgie présentent un taux de MDA élevé comparées au groupe de contrôle. L'augmentation du taux de MDA est estimée à 67.8%. Le taux de MDA augmente d'avantage de 107 % (2 fois) après 2h de chirurgie. Après 5 jours de chirurgie, le taux de MDA reste élevé comparé au groupe contrôle mais il diminue significativement de 29.4% par rapport au taux de MDA après 2h de chirurgie (**Tab.3**) (**Didžiapetrienė et al., 2020**).

Le degré de stress oxydatif semble dépendre de l'âge des patientes, le stade de la maladie et au moment du prélèvement. Les patientes âgées de plus de 50 ans présentaient des taux de MDA significativement plus élevée comparées aux patientes avec un âge inférieur à 50 ans. Cette augmentation est estimée à 36.1%, 55.6% et 28.2% en pré-chirurgie, 2h post-chirurgie et 5h post-chirurgie, respectivement (**Tab.3**) (**Didžiapetrienė et al., 2020**).

Les patientes en stade avancé (stade III) de la maladie présentent un taux de MDA significativement plus élevé aussi bien en pré-chirurgie qu'en post-chirurgie (2h et 5J) comparées aux patientes en stade précoce (Stade I). Comparées aux groupes respectifs de

patientes en stade I, le taux de MDA chez les patientes en stade III augmente de 42.7%, de 35% et de 36.2% en pré-chirurgie, 2h post-chirurgie et 5h post-chirurgie, respectivement. Néanmoins, chez les patientes en stade II, le taux de MDA augmente en pré-chirurgie, et à 2h post-chirurgie et diminue après 5 jours de chirurgie mais ces changements sont non significatifs. Par ailleurs, une diminution significative du taux de MDA de 25.7%, 35.8% et 21.8% ont été observé chez les patientes en stade II en pré-chirurgie, 2h post-chirurgie et 5h post-chirurgie, respectivement (**Tab.3**) (**Didžiapetrienė et al., 2020**).

Nous avons ensuite recherché l'effet de la chimiothérapie sur le taux de MDA en mesurant ce dernier avant et après chimiothérapie adjuvante dans le sérum des patientes atteintes de cancer du sein (**Tab.4**).

Tableau 3.Taux de MDA sérique chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle (n=20)	Patiente (n=40)		Références
		Pré-ch(n=20)	Post-ch	
MDA (nmoles/mL)	7.0±0.31	9.5±0.2*	11.3±0.72*,#	Amin et al., 2012 <i>Stade I, II, et III</i> 24h après chimiothérapie (2 cycles)
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch(n=30)</i>	<i>Post-ch</i>	Alacacioglu et al., 2013
MDA (mmoles/L)	-	5.5±0.6	5.9±0.9#	<i>Stade III</i> Une semaine après chimiothérapie (6 cycles)
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch(n=30)</i>	<i>Post-ch</i>	Vera-Ramirez et al., 2012 <i>Stade I, II, et III</i> <i>métastase,</i>
MDA (nmoles/mL)	-	0.5±0.05	0.77±0.06	Après chimiothérapie (6 cycles)
		<i>Pré-ch (n=20)</i>	<i>Post-ch</i>	Galvan et al., 2013
MDA (µmoles/L)	AC/T (n=23)	7.05±1.23	8.86±1.52	Après 3 protocoles de chimiothérapie (4-6 cycles)
	FAC (n=13)	6.28±1.04	11.23±1.71#	
	CMF (n=8)	6.85±1.14	8.38±2.09	

		<i>Pré-ch (n=20)</i>	<i>Post-ch</i>		
LP (µmoles/L)	AC/T (n=23)	4.16±0.33	8.5±1.16#		
	FAC (n=13)	4.33±0.5	6.5±1.66		
	CMF (n=8)	5.25±1.33	4.83±1.1		
<i>Corrélation du taux de MDA à l'âge des patientes</i>					
		<i>Pré-ch</i>	<i>Post-ch</i>		Taherkhani et al., 2017 <i>Stade II et III</i> Après chimiothérapie (3 cycles)
MDA (µmoles/L)	≤48 (n=34)	4.3±0.5	5.2±0.8###		
	>48 (n=26)	4.6±1.1	5.3±1.0 ###		
<i>Corrélation du taux de MDA aux stades du cancer</i>					
		<i>Pré-ch</i>	<i>Post-ch</i>		
MDA (µmoles/L)	<i>Stade II (n=36)</i>	4.27±0.571	4.92±0.779 ###		
	<i>Stade III (n=24)</i>	4.88±1.08 §§	5.74±0.94### §§§		
	<i>Post-ch</i>				Zarrini et al., 2016 <i>Stade I, II, III et IV</i> Après 1 mois de chimiothérapie (6cycles)
	<i>Stade I (n=4)</i>	<i>Stade II (n=21)</i>	<i>Stade III (n=29)</i>	<i>Stade IV (n=4)</i>	
MDA (µmoles/L)	1.97±0.26	2.08±0.05	2.07±0.04	2.29±0.13	

AC/T : anthracyclines ; FAC :5-fluorouracil ; CMF : cyclophosphamide. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; ###P<0.001 vs Pré-chimiothérapie ; §§P<0.01 vsStade II.

Le taux de MDA augmente significativement de 35.7% chez les patientes avant chimiothérapie adjuvante, comparée au groupe de contrôle. Il augmente d'avantage de 18.9% après 24h de 2^{ème} cycle de chimiothérapie adjuvante comparé aux patientes avant chimiothérapie (Amin et al., 2012). Après une semaine du 6^{ème} cycle de chimiothérapie adjuvante, le taux de MDA demeure élevé chez les patientes en stade avancé (Stade III) (Alacacioglu et al., 2013). Toutefois, le taux de MDA augmente de 54% après le 6^{ème} cycle de chimiothérapie chez les patientes en métastase comparées aux taux d'avant chimiothérapie mais l'augmentation n'est pas significative (Tab. 4) (Vera-Ramirez et al., 2012).

Le protocole de chimiothérapie semble influé le taux de peroxyde lipidique dont le MDA et les hydroperoxydes lipidiques (LP). Le taux de MDA augmente

significativement de 78% après chimiothérapie par le 5-fluorouracil alors que le taux de LP augmente de 105% après chimiothérapie par anthracyclines. Cependant, aucun changement du taux de MDA ou de LP n'a été observé après chimiothérapie par cyclophosphamide (**Tab. 4**) (**Galvan et al., 2013**).

L'augmentation du taux de MDA après chimiothérapie adjuvante est influée par le stade de la maladie mais pas par l'âge des patientes. Ce taux augmente de 16.7% après chimiothérapie chez les patientes en stade avancé (Stade III) comparées aux patientes en stade précoce (Stade II) alors qu'aucun changement n'a été observé chez les patientes ayant un âge >48 ans comparées aux patientes avec un âge <48 ans (**Tab.4**) (**Taherkhani et al., 2017**).

Après un mois de 6 cycles de chimiothérapie adjuvante, le taux de MDA est similaire chez les patientes en stade avancé (Stade III et IV) et en stade précoce (Stade I et II) de la maladie (**Tab.4**) (**Zarrini et al., 2016**).

1.3. Evaluation du taux de monoxyde d'azote (NO), et du taux de protéines carbonylées, chez les patientes atteintes de cancer du sein

Le monoxyde d'azote (NO) est un agent oxydant synthétisé par la NO synthase (NOS) à une forte concentration lors d'un stress oxydatif. Les protéines carbonylées constituent le marqueur le plus utilisé pour mettre en évidence l'oxydation des protéines. L'activité NOS et le taux d'oxydation protéique ont été mesurés dans le sérum des patientes atteintes de cancer du sein (**Tab.5**).

Tableau 4. Taux de NO et de protéines carbonylées sériques chez les patientes atteintes de cancer du sein.

Paramètres	Contrôle (n=30)	Patiente (n=15)		Références
NO (µM)	16.47 ± 0.82	21.21 ± 1.78*		Panis et al., 2012a <i>Stade III, et IV</i>
Protéines carbonylées (nmoles/L/mg prot)	77.78 ± 4.33	91.1 ± 5.25*		
<i>Corrélation du taux de NO et de protéines carbonylées aux stades du cancer</i>				
	Contrôle (n=30)	Patiente (n=30) <i>Stade I et II</i>	Patiente (n=30) <i>Stade III et IV</i>	Panis et al., 2012b <i>Stade I, II, III,</i>
NO (µM)	16.42±0.68	17.10±1.02	21.21 ± 1.78 *	

Protéines carbonylées (nmoles/mL/mg prot)	8.55 ± 0.47	8.92 ± 0.37	9.92 ± 0.5*	<i>et IV</i>	
<i>Corrélation du taux de NO et de protéines carbonylées au statut hormonal (ménopause)</i>					
	<i>Contrôle</i> (n=38) <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> (n=40) <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> (n=39) <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente</i> (n=44) <i>Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Stade I, II, et III</i>
Protéines carbonylées (nmoles/mg prot)	1.24±0.04	1.36±0.04 #	1.44±0.03*	1.6±0.01** #	

Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05 vs pré-ménopause.

Les taux de NO et de protéines carbonylées respectifs, augmente significativement de 29.2% et de 16% chez les patientes en stade avancé (Stade III, IV) comparées aux contrôles respectifs alors qu'ils restent inchangés chez les patientes en stade précoce (Stade I, II) (Tab.5) (Panis et al., 2012a ; Panis et al.,2012b).

Le statut hormonal influe le taux de protéines carbonylées aussi bien chez les patientes que chez les groupes de contrôles. Ce taux augmente significativement de 10% chez le groupe de contrôle en post-ménopause comparé au groupe contrôle en pré-ménopause. Il augmente encore plus de 16.12% et de 17.6% chez les patientes en pré- et post-ménopause comparées à leur groupe de contrôle respectifs. L'augmentation du taux de protéines carbonylées était 11.1% plus importante chez les patientes en post-ménopause comparées aux patientes en pré-ménopause (Tab.5) (Ramírez-Expósito et al., 2012).

1.4. Effet de la chimiothérapie adjuvante sur le taux de NO et du taux de protéines carbonylées, chez les patientes atteintes de cancer du sein

Les taux de NO et de protéines carbonylées ont été également évalués dans le sérum des patientes avant et après chimiothérapie adjuvante (Tab.6).

Tableau 5.Taux de NO et de protéines carbonylées sériques chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle (n=20)	Patiente (n=40)		Références
		Pré-ch(n=20)	Post-ch (n=20)	

NO (μ moles/mL)	0.35 \pm 0.03	3.6 \pm 0.4*	6.5 \pm 0.6*, #		Amin et al., 2012 24h après chimiothérapie (2 cycles)
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch(n=32)</i>	<i>Post-ch</i>		Vera-Ramirez et al., 2011. Stade I, II, et III ; Après chimiothérapie(6cycles)
Protéines carbonylées (nmoles/mg prot)	-	0.144 \pm 0.01	0.16 \pm 0.008		
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch(n=30)</i>	<i>Post-ch</i>		Vera-Ramirez et al., 2012.Stade I, II, et III <i>métastase ;</i> Après chimiothérapie (6cycles)
Protéines carbonylées (nmoles/mg prot)	-	0.175 \pm 0.08	0.164 \pm 0.009		
		<i>Pré-ch(n=20)</i>	<i>Post-ch</i>		Galvan et al., 2013
Protéines carbonylées (nmoles/mg prot)	AC/T (n=23)	0.88 \pm 0.08	0.97 \pm 0.03		Après 3 protocoles de chimiothérapie (4-6 cycles)
	FAC (n=13)	0.75 \pm 0.08	1.02 \pm 0.08#		
	CMF (n=8)	0.71 \pm 0.06	0.97 \pm 0.04#		
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch- T0 (n=10)</i>	<i>Post-ch- T6</i>	<i>Post-ch- T12</i>	Silva et al., 2017 après 6 mois et 12 mois chimiothérapie (6 cycles)
AOPP (μ moles/L)	-	2.13 \pm 0.19	3.03 \pm 0.69	4.99 \pm 0.84#	

AC/T : anthracyclines ; **FAC** :5-fluorouracil ; **CMF** : cyclophosphamide. **AOPP** : advanced oxidation protein products. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05vs Pré-chimiothérapie.

Le taux de NO augmente significativement de 80.5% après 24h du 2^{ème} cycle de chimiothérapie adjuvante comparés aux patientes avant chimiothérapie. Les patientes avant chimiothérapie présentaient un taux de NO déjà élevé de 10.3% comparées au groupe contrôle (**Tab.6**) (**Amin et al., 2012**).

Néanmoins, le taux de protéines carbonylées reste inchangé après 6 cycles de chimiothérapie adjuvante aussi bien chez les patientes en métastase qu'au patientes sans métastase (**Vera-Ramirez et al., 2011 ; Vera-Ramirez et al., 2012**). Cependant, le protocole chimiothérapeutique utilisé influe le taux de protéines carbonylés qui augmente de 36.5% et de 40% après chimiothérapie au 5-fluorouracil et au cyclophosphamide

respectivement, alors que l'augmentation n'est pas significative après chimiothérapie par anthracyclines (**Tab.6**) (**Galvan et al., 2013**).

Comparés au groupe de patiente avant chimiothérapie, le taux de produits d'oxydation avancée des protéines (AOPP) augmente après 6 mois de chimiothérapie et d'avantage de 64.7% après 12 mois de chimiothérapie. Toutefois, l'augmentation après 6 mois de chimiothérapie adjuvante n'est pas significative (**Tab.6**) (**Silva et al., 2017**).

2. Evaluation des paramètres anti-oxydants chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante

2.1. Evaluation de l'activité Superoxyde dismutase chez les patientes atteintes de cancer du sein

La Superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme de la première ligne de défense antioxydante qui joue un rôle important dans la détoxification des ROS. La SOD catalyse la conversion du radical anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène. Par conséquent, un déséquilibre dans le système antioxydant pourrait être à l'origine d'un stress oxydatif. Les résultats de dosage de l'activité SOD chez les patientes atteintes de cancer du sein sont représentés dans le tableau 7.

Tableau 6.Activité superoxyde dismutase (SOD) dans le sérum et le lysat de cellules sanguines des patientes atteintes de cancer du sein.

Paramètres	Contrôle (n=30)	Patientes (n=30)		Références
SOD (U/gmHb)	0.16±0.02	0.12±0.02**		Bhattacharjee et al., 2018 <i>Stade I et II</i>
SOD (U/g Hb)	Contrôle (n=38)	Patientes (n=38)		Kangari et al., 2018 <i>Stade I, II, III, et IV ;Pré-ménop</i>
	1539.47±43.71	1737.5±51.19**		
<i>Corrélation de l'activité SOD aux stades du cancer</i>				
SOD	Contrôle (n=30)	Patiente <i>Stade I</i>	Patiente <i>Stade II</i>	Bhattacharjee et al., 2018

(U/gmHb)	0.16	0.12*	0.11*	<i>Stade I et II</i>	
SOD (U/L)	<i>Contrôle (n=30)</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade I et II</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade III et IV</i>	Panis et al., 2012b <i>Stade I, II, III, et IV</i>	
	1835 ± 81.15	1194 ± 76.94	1531 ± 127.3		
<i>Corrélation de l'activité SOD au statut hormonal (ménopause)</i>					
	<i>Contrôle(n=38)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle(n=40)</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente(n=39)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente(n=44)</i> <i>Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Stade I, II, et III</i>
SOD (U/mL)	22.43±0.27	20±0.16 #	15.73±0.27**	12.97±0.10** #	
	<i>Contrôle</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Post-ménop</i>	Kasapović et al., 2010 <i>Stade II, et III</i>
SOD (U/mg prot)	3.23±0.15	3.35±0.07	3.07±0.11	2.67±0.17***#	
SOD Lysat (U/mg prot)	4.84±0.21	6.13±0.26	3.68±0.42**	4.8±0.4**	

Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05 vs pré-ménopause.

L'activité SOD augmente significativement de 12.9% chez les patientes atteintes de cancer du sein comparé au groupe contrôle (**Kangari et al., 2018**). Bien que, l'activité SOD diminue de 25% chez les patientes en stade précoce (Stade I, II), elle diminue d'avantage de 31.2% chez les patientes en stade II, comparé au groupe de contrôle (**Bhattacharjee et al., 2018**). Néanmoins, Panis et al. (2012b) ont observé une diminution de l'activité SOD aussi bien chez les patientes en stade précoce (I, II) que chez les patientes en stade avancé (III, IV) mais cette diminution n'est pas significative (**Tab. 7**) (**Panis et al., 2012b**).

Le statut hormonal influe également l'activité SOD qui diminue de 13% significativement au niveau du sérum des patientes en post-ménopause comparées aux patientes en pré-ménopause. L'activité SOD diminue également de 21.7% au niveau des

lysats de cellules sanguines chez les patientes en post-ménopause comparées au groupe contrôle (**Tab.7**) (**Kasapović et al., 2010**).

2.2. Effet de la chimiothérapie adjuvante sur l'activité SOD chez les patientes atteintes de cancer du sein

Nous avons ensuite recherché l'effet de la chimiothérapie sur l'activité SOD sérique avant et après chimiothérapie adjuvante des patientes atteintes de cancer du sein (**Tab. 8**).

Tableau 7. Activité superoxyde dismutase (SOD) sérique des patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle	Patiente (n=30)			Références
		Pré-ch	Post-ch		
SOD (U/L)	-	226.5±61.0	203.1±48.3#		Alacacioglu et al., 2013 <i>Stade III</i> Une semaine après chimiothérapie (6 cycles).
		<i>Post-ch</i>			Zarrini et al., 2016
SOD (pg/mL)		<i>Stade I (n=4)</i>	<i>Stade II (n=21)</i>	<i>Stade III (n=29)</i>	<i>Stade IV (n=4)</i>
		412.9±162.3	254.7±80.5	408.7±124.3	80.3±51.0
					Après 1 mois de chimiothérapie (6cycles)

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; ###P<0.001 vs Pré-chimiothérapie.

Une semaine après 6 cycles de chimiothérapie adjuvante, l'activité SOD diminue significativement de 10.3% chez les patientes en stade avancé (stade III) comparée à l'activité avant chimiothérapie (**Tab. 8**) (**Alacacioglu et al., 2013**).

Cependant, après un mois de chimiothérapie l'activité SOD est comparable chez les patientes en stade précoce (I, II) et en stade avancé (III, IV) de la maladie (**Tab. 8**) (**Zarrini et al., 2016**).

2.3. Evaluation de l'activité catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein

La catalase est une enzyme antioxydante qui catalyse la dégradation du peroxyde d'hydrogène, un dangereux ROS ayant la capacité de traverser les membranes et d'oxyder différentes molécules, protéines, lipides, glucides et ADN. Les résultats du

dosage de l'activité Catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein sont représentés dans le tableau 9.

Tableau 8.Activité catalase dans le sérum et le lysat de cellules sanguines des patientes atteintes de cancer

Paramètres	Contrôle		Patientes		Références
<i>Corrélation du taux de Catalase aux stades du cancer</i>					
	<i>Contrôle (n=30)</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade I et II</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade III et IV</i>		Panis et al., 2012b
Catalase (abs/min/mL)	562.6 ± 9.83	525.8 ± 17.14*	527.6 ± 11.96*		<i>Stade I, II, III, et IV</i>
<i>Corrélation du taux de Catalase au statut hormonal (ménopause)</i>					
	<i>Contrôle (n=38)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle (n=40)</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente (n=39)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente (n=44)</i> <i>Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014
Catalase (U/mL)	10.13±0.13	10.13±0.13	10.13±0.27	8.91±0.21** #	<i>Stade I, II, et III</i>
	<i>Contrôle</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Post-ménop</i>	Kasapović et al., 2010
Catalase (U/mg prot)	106.66±5.33	103.52±3.52	98.66±4	84.70±4.70**	<i>Stade II, et III</i>
CatalaseLysat (U/mg prot)	104.61±6.15	120±8	120±21.53	88±8**	

Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05 vs pré-ménopause.

L'activité catalase diminue d'une manière similaire chez les patientes en stade précoce (Stade I, II) et tardif (Stade III, IV) de la maladie, comparées au groupe contrôle (**Panis et al., 2012b**). Cette activité est beaucoup plus faible (12%) chez les patientes en post-ménopause comparées aux patientes en pré-ménopause qui présentent une activité catalase similaire à celle des groupes contrôles (**Tab.9**) (**Ramírez-Expósito et al., 2012**).

Toutefois, Kasapović et *al.* (2010) n'ont pas noté aucune différence significative dans l'activité catalase entre les patientes en post-ménopause comparées aux patientes en pré-ménopause. L'activité catalase diminue uniquement chez les patientes en post-ménopause de 18.2% et de 26.7% au niveau du sérum et du lysat de cellules sanguines respectivement, comparées à leurs groupes respectifs (**Tab.9**) (**Kasapović et al., 2010**).

2.4. Evaluation de l'activité catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante

L'effet de la chimiothérapie adjuvante sur l'activité catalase sérique a été également recherché et les résultats sont mentionnés dans le tableau 10.

Tableau 9. Taux de catalase chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle (n=20)	Patiente (n=40)		Références
		Pré-ch(n=20)	Post-ch (n=20)	
Catalase (U/L)	739±27.5	455±36.9*	270±18.23*, #	Amin et al., 2012 24h après chimiothérapie(2 cycles)
	<i>Post-ch</i>			Zarrini et al., 2016
Catalase (pg/mL)	<i>Stade I (n=4)</i>	<i>Stade II (n=21)</i>	<i>Stade III (n=29)</i>	<i>Stade IV (n=4)</i>
	1180.6±131.9	771.1±78.3	988.4±126.4	617.6±264.5
				Après 1 mois de chimiothérapie (6cycles)

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; ###P<0.001 vs Pré-chimiothérapie.

Une diminution significative de l'activité catalase de 38.4% et de 63.5% a été observée chez les patientes en pré- et post-chimiothérapie respectivement, comparées au groupe contrôle. Cependant, après 24h de chimiothérapie adjuvante les patientes présentent une activité 40.6% plus faible que celle des patientes avant chimiothérapie (**Tab. 10**) (**Amin et al., 2012**).

Un mois après chimiothérapie adjuvante, l'activité catalase est comparable chez les patientes en stade précoce (Stade I, II) et en stade tardif (III, IV) de la maladie (**Tab.10**) (**Zarrini et al., 2016**).

2.6. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein

Le glutathion est un constituant important des mécanismes de protection intracellulaire contre divers stimuli nocifs, notamment le stress oxydatif. Ce tripeptide, constitue un cofacteur de la glutathion peroxydase (GPx), une enzyme antioxydante qui dégrade le H₂O₂ en eau. Durant cette réaction deux molécules de GSH sont convertis en une molécule de glutathion disulfure GSSG. Le glutathion est consommé au cours de ce processus et doit être reconstitué afin que la cellule empêche l'accumulation de H₂O₂ à des niveaux toxiques. Ainsi, l'activité GPx et les taux de glutathion réduit (GSH) et oxydé (GSSG) ont été mesurés dans le sérum et le tissu mammaire des patientes atteintes d'un cancer du sein (**Tab.11**).

Tableau 10. Cycle de Glutathion (GSH/GSSG et GPx) sérique et tissulaire chez les patientes atteintes de cancer

Paramètres	Contrôle (n=38)	Patientes (n=38)	Références
GPx Sérum (U/g Hb)	71.05±1.82	62.19±1.70***	Kangari et al., 2018 <i>Stade I, II, III, et IV en Pré-ménop</i>
	Contrôle (n=22)	Patientes (n=44)	Mehdi et al., 2018 <i>Stade I, II, III, et IV</i>
GSH Sérum (µM/µg prot)	20.9 ± 2.6	10.2 ± 2.9***	
GSH Tissu (µM/µg prot)	14.9 ± 2.7	11.03 ± 2.0*	
GSSG Sérum (µM/µg prot)	0.2 ± 0.1	0.51 ± 0.2***	
GSSG Tissu (µM/µg prot)	0.21 ± 0.1	0.47 ± 0.3**	
Ratio GSH/GSSG <i>Sérum</i>	115.01±23.31	19.9±23.31*	
Ratio GSH/GSSG <i>Tissu</i>	91.03 ±23.31	32.3± 23.31*	
<i>Corrélation du taux GSH aux stades du cancer</i>			

	<i>Contrôle (n=30)</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade I et II</i>	<i>Patiente (n=30)</i> <i>Stade III et IV</i>	Panis et al., 2012b <i>Stade I, II, III, et IV</i>	
GSH Sérum (nmoles/L)	17.07 ± 1.37	11.83 ± 1.87*	17.16 ± 1.56		
<i>Corrélation du taux de GPx/GSH au statut hormonal (ménopause)</i>					
	<i>Contrôle (n=38)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle (n=40)</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente (n=39)</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente (n=44)</i> <i>Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Stade I, II, et III</i>
GPxSérum (U/mL)	80±2	72±2 #	66±2**	58±2** #	
GSHSérum (nmoles/mg prot)	4.97±0.11	4.43±0.05 #	3.89±0.11**	3.40±0.05** #	
	<i>Contrôle</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Contrôle</i> <i>Post-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Pré-ménop</i>	<i>Patiente</i> <i>Post-ménop</i>	Kasapović et al., 2010 <i>Stade II, et III</i>
GPxSérum (U/mg prot)	16.4±0.6	17.05±0.42	16.8±0.8	16.84±1.26	
GPxLysat (U/mg prot)	17.5±1.11	18.66±0.88	22.22±1.66* *	16.44±0.88	
GSH Sérum (nmoles/mg prot)	5.42±0.21	5.17±0.28	6.07±0.21*	5.17±0.64	
GSHLysat (nmoles/mg prot)	4.7±0.4	5±0.4	4.5±0.6	3.9±0.4*	

Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05 vs pré-ménopause.

L'activité GPx diminue significativement de 12.5% dans le sérum des patientes atteintes de cancer comparées au groupe contrôle (**Kangari et al., 2018**). Cette activité est beaucoup plus faible de 12.1% chez les patientes en post-ménopause comparées aux patientes en pré-ménopauses. L'activité GPx basale diminue également significativement de 10% chez le groupe contrôle post-ménopause comparé au groupe pré-ménopause. Elle diminue de 17.5% et de 19.4% dans le sérum des patientes en pré- et post-ménopause

respectivement, comparées à leurs contrôles respectifs (**Ramírez-Expósito et al., 2012**). Toutefois, l'étude de Kasapović et al. (2010) n'a mentionnée aucune différence significative dans l'activité de GPx sérique aussi bien chez patientes en pré- et en post-ménopause alors qu'une augmentation de 27% a été notée dans le lysat des cellules sanguines chez les patientes en pré-ménopause comparées au groupe contrôle (**Tab.11**) (**Kasapović et al., 2010**).

Aussi, le ratio GSH/GSSG diminue significativement de 82.7% (5.8 fois) dans le sérum et de 64.5% (2.8 fois) dans le tissu mammaire des patientes, comparées aux groupes contrôles. Ceci est dû à la diminution du taux de GSH (glutathion réduit) associée à l'augmentation du taux de GSSG (glutathion oxydé). Pendant que le taux de GSH diminue significativement de 51.2% dans le sérum et de 26% dans le tissu mammaire des patientes, le taux de GSSG augmente de 155% dans le sérum et de 123.8% dans le tissu mammaire des patientes, comparées aux groupes contrôles respectifs (**Mehdi et al., 2018**).

Le taux de GSH sérique semble être influé aussi bien par le stade de la maladie que par le statut hormonal des patientes. Il diminue de 30.7% chez les patientes en stade précoce (stade I, II) mais il reste inchangé chez les patientes en stade avancé (stade III, IV) comparé aux groupes contrôle (**Panis et al., 2012b**). Il diminue également aussi bien chez les patientes en pré- qu'en post-ménopause, de 21.7% et de 23.2% respectivement comparées aux groupes contrôles respectifs. La diminution du taux de GSH sérique est plus importante de 12.6% chez les patientes en post-ménopause comparées à leur contrôle qui présentent un taux basal significativement faible de 10.9% comparés au taux de GSH basale de groupe contrôle pré-ménopause (**Ramírez-Expósito et al., 2012**). Néanmoins, l'étude de Kasapović et al. (2010) a observé une augmentation significative de 12% du taux de GSH dans le sérum des patientes en pré-ménopause mais non pas dans celles qui sont en post-ménopause et qui présentent un taux de GSH dans les lysats de cellules sanguines significativement diminuait de 22% comparées aux groupes de contrôles respectifs (**Tab. 11**) (**Kasapović et al., 2010**).

2.7. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chirurgie mammaire

Le taux de GSH+GSSG a été mesuré dans le sérum des patientes atteinte de cancer avant et après 2h et 5 jours de chirurgie mammaire et les résultats sont représentés dans le tableau 12.

Tableau 11. Taux de glutathion réduit et oxydé chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chirurgie mammaire.

Paramètres	Contrôle (n=42)	Patiente (n=52)			Références
		Pré-op	2h post-op	5J post-op	
GSH+GSSG (µmoles/mL)	0.79 ± 0.28	0.47 ± 0.19	0.46 ± 0.3	0.48 ± 0.21*	Didžiapetrieniė et al., 2020 Stade I, II, et III
<i>Corrélation du taux GSH/GSSG à l'âge des patientes</i>					
GSH+GSSG (µmoles/mL)	Contrôle(n=20)	Pré-op(n=18)	2h post-op	5J post-op	
<50 ans	0.98 ± 0.13	0.51 ± 0.21	0.46 ± 0.14	0.49 ± 0.24*	
	Contrôle(n=22)	Pré-op(n=34)	2h post-op	5J post-op	
>50 ans	0.60 ± 0.17	0.41 ± 0.13	0.41 ± 0.11	0.47 ± 0.15*	
<i>Corrélation du taux GSH/GSSG aux stades du cancer</i>					
GSH+GSSG (µmoles/mL)	Contrôle (n=42)	Pré-op	2h post-op	5J post-op	
Stade I (n=19)	0.79 ± 0.28	0.48 ± 0.20	0.48 ± 0.09	0.51 ± 0.28*	
Stade II (n=22)	0.79 ± 0.28	0.48 ± 0.21	0.43 ± 0.17	0.45 ± 0.17*	
Stade III (n=8)	0.79 ± 0.28	0.48 ± 0.16	0.52 ± 0.17	0.56 ± 0.10 *	

*P<0.05 vs contrôle ; Stade I et II : stade précoce ; Stade III et IV : stade tardif.

Le taux de GSH+GSSG diminue chez les patientes atteintes de cancer comparées au groupe contrôle, mais cette diminution n'est pas significative. Ce taux reste inchangé après 2h et 5 jours de chirurgie. Toutefois, la diminution est significative après 5 jours de chirurgie comparée au groupe contrôle et elle est de 39.2%. Les mêmes changements ont été observés aussi bien chez les patientes âgées de plus de 50 ans que celles âgées de moins de 50 ans et à des stades précoce et tardif de la maladie. Ces résultats suggèrent

que le taux de GSH+GSSG n'est pas influé par l'âge des patientes et le stade de la pathologie (Tab. 12) (Didžiapetrienė et al., 2020).

2.8. Evaluation du cycle de glutathion chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante

L'effet de la chimiothérapie a été sur le cycle de glutathion estimé par le dosage du taux de GSH et de l'activité GPx dans le sérum des patientes avant et après chimiothérapie (Tab.13).

Tableau 12. Taux de glutathion et activité GPx sériques des patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle (n=20)	Patiente (n=40)			Références
		Pré-ch(n=20)	Post-ch (n=20)		
GSH (mg/dL)	34.1±2.2	24.7±1.4*	15.4±0.55*,#		Amin et al., 2012 24h après chimiothérapie (2 cycles)
	Contrôle	Pré-ch- T0 (n=10)	Post-ch-T6	Post-ch-T12	Silva et al., 2017 6 mois et 12 mois après chimiothérapie (6 cycles)
GPx (nM/min/mL)	-	25.3±1.5	27.4±1.0	24.4±1.1 §	
	Post-ch				Zarrini et al., 2016
GPx (µUI/mL)	Stade I (n=4)	Stade II (n=21)	Stade III (n=29)	Stade IV (n=4)	Stade I, II, III et IV Après 1 mois de chimiothérapie (6cycles)
	246.2± 90.0	93.5±18.1	127.9±34.5	43.6±8.4	

*P<0.05vs contrôle ; #P<0.05vs Pré-chimiothérapie ; §P<0.05vs Post-chimiothérapie-T6.

Le taux de GSH diminue de 27.6% chez les patientes avant chimiothérapie comparé au taux basal. Il diminue d'avantage de 37.6% après 24h du 2^{ème} cycle de chimiothérapie chez les patientes comparées au taux d'avant chimiothérapie (Tab.13) (Amin et al., 2012).

L'activité GPx est comparable chez les patientes avant et après 6 mois de chimiothérapie mais elle diminue significativement de 10.9% après 12 mois de

chimiothérapie adjuvante comparé à l'activité du groupe d'après 6 mois de chimiothérapie (Silva et al., 2017). Cette activité est similaire 1 mois après chimiothérapie adjuvante chez les patientes en stade précoce (I, II) et tardif de la maladie (III, IV) (Tab.13) (Zarrini et al., 2016).

2.9. Evaluation de la capacité anti-oxydante totale chez les patientes atteintes de cancer du sein

La capacité antioxydante totale (TAC) ou le statut antioxydant total (TAS) permet d'estimer le statut antioxydant global du corps (Wu et al., 2017). Ce dosage nous permet donc de mesurer les différents antioxydants enzymatique (SOD, catalase, GPx) et non enzymatique (GSH, Vitamine A, C, β -carotène, acide urique, bilirubine...etc.) dans le sérum et le tissu mammaire des patientes (Tab.14).

Tableau 13. Capacité antioxydante totale dans le sérum et le tissu mammaire des patientes.

Paramètres	Contrôle (n=30)		Patientes (n=15)		Références
TAC (nmolesTroloxEq/l)	396.22 \pm 36.02		345.8 \pm 26.03		Panis et al., 2012a Stade III, et IV
	Contrôle (n=22)		Patientes (n=44)		
TAC Sérum (mmolesTroloxEq/l)	100.9 \pm 29.8		83.5 \pm 30.3*		Mehdi et al., 2018 Stade I, II, III, et IV
TAC Tissu (mmolesTroloxEq/l)	188.9 \pm 26.7		161.6 \pm 50.8*		
<i>Corrélation de la capacité antioxydante au statut hormonal (ménopause)</i>					
	Contrôle (n=38) Pré-ménop	Contrôle (n=40) Post-ménop	Patiénte (n=39) Pré-ménop	Patiénte (n=44) Post-ménop	Ramírez- Expósito et al., 2014 Stade I, II, et III
TAC (μ moles/mg prot)	56 \pm 0.66	58.66 \pm 0.66 #	40 \pm 0.53**	44.66 \pm 0.66** #	

TAC : Total Antioxidant Capacity. $P < 0.05$, $**P < 0.01$, $***P < 0.001$ vs contrôle ; # $P < 0.05$ vs pré-ménopause.

La capacité antioxydante totale diminue significativement de 17.2% au niveau du sérum et de 14.45% au niveau du tissu mammaire des patientes atteintes de cancer du sein, comparées aux groupes contrôles respectifs (Mehdi et al., 2018). De même, la TAC diminue de 12.7% dans le sérum des patientes en stade avancé (Stade III, IV) par rapport au groupe contrôle (Panis et al., 2012a). La TAC sérique diminue également de 28.6% et de 23.9% chez les patientes en pré- et post-ménopause respectivement comparées à leurs contrôles respectifs. Néanmoins, une augmentation significative de la TAC a été observée chez les groupes de contrôle et de patientes en post-ménopause comparés aux groupes en pré-ménopause respectifs (Tab.14) (Ramírez-Expósito et al., 2012).

2.10. Evaluation la capacité anti-oxydante totale chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante

Nous avons, ensuite évalué l'effet de la chimiothérapie sur la TAC dans le sérum des patientes et les résultats sont représentés dans le tableau 15.

Tableau 14. Taux d'antioxydants chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle	Patiente		Références
		Pré-ch(n=32)	Post-ch	
TAC (mM)	-	10.85±0.11	11.66±0.16#	Vera-Ramirez et al., 2011 Stade I, II, et III ; Après chimiothérapie (6 cycles)
	Contrôle	Pré-ch(n=30)	Post-ch	Vera-Ramirez et al., 2012
TAC (mM)	-	11.3±0.15	12±0.13#	Stade I, II, et III métastase, Après chimiothérapie (6 cycles)
<i>Corrélation de la capacité antioxydante à l'âge des patientes et aux stades de la maladie</i>				
		Pré-ch	Post-ch	Taherkhani et al., 2017
TAC (µmoles/L)	≤48 (n=34)	831±190	670±156###	Stade II et III Après chimiothérapie (3 cycles)
	>48 (n=26)	786±212	665±157 ###	

		<i>Pré-ch</i>		<i>Post-ch</i>		
	Stade II (n=36)	844±179		713±138 ###		
	Stade III (n=24)	760±221		600±157###,§§		
	<i>Post-ch</i>					Zarrini et al., 2016
TAC	<i>Stade I (n=4)</i>	<i>Stade II (n=21)</i>	<i>Stade III (n=29)</i>	<i>Stade IV (n=4)</i>		<i>Stade I, II, III et IV</i>
(µmoles/L)	551.3±2.9	651.2±17.2	612.3±29.6	693.3±66.4		Après 1 mois de chimiothérapie (6cycles)

TAC : Total Antioxidant Capacity. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; ###P<0.001 vs Pré-chimiothérapie. §§P<0.01 vs Stade II.

Vera-Ramirez et al. (2011) et (2012) ont observé une augmentation significative de la capacité antioxydante totale sérique après chimiothérapie adjuvante aussi bien chez les patientes en métastase que celles qui ne présentent pas de métastase (**Vera-Ramirez et al., 2011 ; Vera-Ramirez et al., 2012**). Néanmoins, Taherkhani et al. (2017) ont noté une diminution significative de la TAC après chimiothérapie adjuvante comparées aux taux avant chimiothérapie. Cette diminution dépend du stade de la maladie mais pas de l'âge des patientes.

La diminution de la TAC après chimiothérapie n'est pas influée par l'âge, elle est de 19.4% chez les patientes ayant un âge ≤48 ans et de 15.4% chez les patientes ayant un âge >48 ans, comparés aux taux d'avant chimiothérapie adjuvante respectifs. De plus, la TAC diminue de 15.52% après chimiothérapie chez les patientes en stade précoce (Stade II) et de 21% chez les patientes en stade tardif (Stade III). Cette diminution est significativement plus élevée de 15.8% chez les patientes en stade tardif que chez les patientes en stade précoce (**Tab.15**) (**Taherkhani et al., 2017**).

Un mois après chimiothérapie, les patientes présentaient des taux de TAC similaires peu importe le stade de la maladie (**Zarrini et al., 2016**).

3. Evaluation des paramètres de toxicité d'organes chez les patientes atteintes de cancer du sein, sujette à une chirurgie mammaire et une chimiothérapie adjuvante

Afin d'estimer les dommages oxydatifs induits par chimiothérapie adjuvante dans les différents organes (Cœur, foie, rein, ...) plusieurs paramètres ont été évalués dans le sérum et le tissu mammaire des patientes tels que la troponine I, et la créatine kinase

(CK), marqueurs de cytotoxicité cardiaque ; l'acide urique et la créatinine, marqueurs de cytotoxicité rénale et les transaminases ALAT et ASAT marqueurs de cytotoxicité hépatique. La lactate déshydrogénase (LDH) est une enzyme ubiquitaire, elle n'est donc pas considérée comme marqueur de cytotoxicité spécifique d'un organe donné (**Tab.16**).

Tableau 15. Taux de marqueurs de cytotoxicité chez les patientes atteintes de cancer du sein avant et après chimiothérapie adjuvante.

Paramètres	Contrôle (n=22)		Patientes (n=44)		Références
LDH Sérum (mU/l)	30.4 ± 32.6		78.6 ± 11.3*		Mehdi et al., 2018 <i>Stade I, II, III, et IV</i>
LDH Tissu (mU/l)	70.5 ± 10.7		111.7 ± 23.2**		
	<i>Contrôle (n=38) Pré-ménop</i>	<i>Contrôle (n=40) Post-ménop</i>	<i>Patiente (n=39) Pré-ménop</i>	<i>Patiente (n=44) Post-ménop</i>	Ramírez-Expósito et al., 2014 <i>Stade I, II, et III</i>
Acide urique (mg/dL)	4.05±0.108	3.03±0.16 #	3.94±0.16	5.30±0.27** #	
Bilirubine directe (mg/dL)	0.129±0.01	0.1±0.005 #	0.125±0.008	0.129±0.008** #	
Effet cytotoxique de la chimiothérapie adjuvante					
	<i>Contrôle (n=20)</i>		<i>Pré-ch(n=20)</i>	<i>Post-ch (n=20)</i>	Amin et al., 2012 24h après chimiothérapie (2 cycles)
CK(U/L)	13.6±3.2		17.4±1.8	32.1 ±2.6*,#	
LDH (U/L)	259.7±18.9		303.2±7.9	368.9±19.6*,#	
Créatinine	0.65±0.04		0.73±0.032	0.74±0.045	
Acide urique	5.23±0.26		5.7±0.24	5.6±0.32	
ALAT	7.7±0.44		7.62±0.8	7.65±0.47	
ASAT	8.3±0.44		8.7±0.47	7.9±0.6	
	<i>Contrôle</i>	<i>Pré-ch- T0 (n=10)</i>	<i>Post-ch-T6</i>	<i>Post-ch-T12</i>	Silva et al., 2017 6 mois et 12 mois après chimiothérapie (6
Troponine I (ng/mL)	-	0.037±0.001	0.045±0.003#	0.065±0.006#	

					cycles)
--	--	--	--	--	---------

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 vs contrôle ; #P<0.05vs Pré-ménopause ou Pré-chimiothérapie.

Le taux de LDH augmente significativement de 158.5% dans le sérum des patientes et de 58.4% dans le tissu mammaire des patientes comparés aux groupes contrôles respectifs. Ceci suggère que le stress oxydatif induit une cytotoxicité dans différents organes principalement le sein des patientes atteintes de cancer (**Tab.16**) (**Mehdi et al., 2018**).

Les taux d'acide urique de bilirubine sériques augmentent significativement de 74.9% et de 29%, respectivement, chez les patientes en post-ménopause comparés aux taux basale. Contrairement aux patientes en post-ménopause, les patientes en pré-ménopause présentent des taux d'acide urique et de bilirubine comparable aux taux contrôle. De plus, les patientes en post-ménopause présentent des taux d'acide urique et de bilirubine significativement plus importants comparées aux patientes en pré-ménopause. Ces résultats suggèrent une cytotoxicité rénale et hépatique plus importante chez les patientes en post-ménopause (**Tab.16**) (**Ramírez-Expósito et al., 2012**).

Le taux de CK sérique augmente significativement de 136.6% après 24h de chimiothérapie adjuvante qu'il reste inchangé avant chimiothérapie comparé au taux contrôle. L'augmentation du taux de CK après chimiothérapie est de 84.5% comparé au taux d'avant chimiothérapie. De même, le taux de LDH augmente de 21.7% après chimiothérapie comparé au taux d'avant chimiothérapie qui sont comparable aux taux contrôle (**Amin et al., 2012**). De plus le taux de troponine I augmente de 21.6% et de 75.7% significativement après 6 mois et 12 mois de chimiothérapie adjuvante, respectivement comparé au taux d'avant chimiothérapie (**Tab.16**) (**Silva et al., 2017**). Ces résultats suggèrent un effet cytotoxique cardiaque induit par la chimiothérapie adjuvante.

Néanmoins, aucun changement des marqueurs de cytotoxicité hépatique (ALAT, ASAT) et rénale (acide urique, créatinine) n'a été observé après chimiothérapie adjuvante (**Tab.16**) (**Amin et al., 2012**).

Discussion

Dans la présente étude nous avons démontré l'association du stress oxydatif à la pathogénèse du cancer du sein ainsi que le rôle joué par la chirurgie et la chimiothérapie adjuvante dans l'exacerbation de ce stress oxydant. Ce stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre de la balance redox traduit par une augmentation des marqueurs pro-oxydants (MDA, LP, NO, protéines carbonylées) et une diminution d'anti-oxydant (SOD, catalase, GPx, GSH, TAC).

Le déséquilibre de la balance redox se traduit par une production excessive de ROS/RNS qui sont hautement toxique entraînant des dommages tissulaires (**Ebiegberi et al., 2017**). Nous avons également démontré que la chimiothérapie adjuvante induit des dommages oxydatifs d'organes principalement une cardiotoxicité, une hépatotoxicité et une néphrotoxicité. L'ampleur du stress oxydatif et des dommages oxydatifs d'organes dépendent principalement de l'âge et le statut hormonal des patientes ainsi que du stade de la pathologie.

Le rôle des ROS/RNS dans l'éthologie et le développement (initiation, progression et invasion) du cancer du sein a été largement démontré (**Balliet et al., 2011 ; Rockenbach et al., 2011 ; Amin et al., 2012 ; Fazilaty et al., 2013**). En effet, une production excessive de ROS/RNS peut provoquer des dommages oxydatifs des biomolécules cellulaires comme les lipides, les protéines, et l'ADN et par conséquent conduit à la peroxydation lipidique, l'oxydation protéique, la mutagenèse et la carcinogénèse (**Yue et Wang, 2015 ; Hecht et al., 2016**).

Ainsi, les membranes cellulaires sont riches en acides gras polyinsaturés et en protéines sensibles à l'oxydation par les ROS (**Stanicka et al., 2015**). L'oxydation des acides gras polyinsaturés membranaires libère divers produits finaux dont le malondialdéhyde (MDA) et les hydroperoxydes lipidiques (LP). Ces derniers pourraient conduire à une transformation maligne (**Halliwell, 2007 ; Aldini, 2010 ; Nechuta et al., 2014**).

Les protéines sont les molécules les plus affectées par l'environnement cellulaire. L'oxydation des protéines par les ROS altère leur structure et conduit à un changement ou une perte de leur fonction. Plusieurs produits sont issus de cette oxydation dont les

protéines carbonylées et les radicaux réactifs (**Mannello et al., 2009**). En outre, l'oxydation des lipides et protéines augmenterait la perméabilité membranaire pourrait entraîner la mort cellulaire (**Gonenc et al., 2006 ; Mannello et al., 2009**).

Aussi, l'oxydation de l'ADN par les ROS/RNS pourrait engendrer plusieurs modifications telles que l'oxydation des bases puriques et pyrimidique, des cassures au niveau des brins d'ADN suite à l'oxydation des sucres, une formation des adduits d'ADN, et des dysfonctionnements dans le mécanisme de réparation de l'ADN (**Guichardant et al., 2006 ; Kangari et al., 2018**).

En outre, en plus d'exercer des effets génotoxiques en endommageant directement l'ADN, les ROS/RNS stimule également la promotion et la progression des tumeurs mammaires via des mécanismes épigénétiques qui impliquent souvent l'activation de molécules de signalisation cellulaire sensibles à l'oxydoréduction telles que NF- κ B (*nuclear factor-kappa B*) ou active la phosphorylation des facteurs de transcription. De plus, les ROS induisent des mutations dans le gène suppresseur de tumeur p53, qui sont parmi les plus fréquentes altérations du cancer du sein (**Hussain et al., 1994 ; Gasco et al., 2002 ; Ruiz-Ramos et al., 2009 ; Ramírez-Expósito et al., 2014**).

Lors d'un stress oxydatif, le NO• est principalement produit par deux NOSynthases inductibles cytosolique (iNOS) et mitochondriale (i-mtNOS) sous le contrôle de facteur de transcription NF- κ B. Le NO• constitue l'un des médiateurs des cellules tumorales favorisant l'invasivité et de la progression du cancer (**Nakamura et al., 2006**).

De plus, il réagit rapidement avec l'O₂⁻ donnant un produit très toxique le peroxy-nitrite ONOO⁻. Le peroxy-nitrite inhibe de manière irréversible les complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (complexe I et III), l'ATP synthase, réduisant la production d'ATP et favorisant ainsi la mort cellulaire (**Nakamura et al., 2006**).

Les antioxydants constituent les mécanismes de défense qui élimine les ROS et maintiennent le statut redox cellulaire. La défense antioxydante comprend deux principaux systèmes enzymatiques et non enzymatiques. Le système antioxydant enzymatique inclus la SOD, la catalase et la GPx alors que le système antioxydant non

enzymatique est composé principalement de GSH, des vitamines A, C et E, des flavonoïdes, d'acide urique, de la bilirubine, et de la mélatonine...etc (**Hecht et al., 2016**).

Par conséquent, dans les conditions de stress oxydatif, comme dans les cas de cancer du sein, le système antioxydant est épuisé dans son combat contre la production massive des ROS/RNS ce qui conduit normalement à une diminution des niveaux d'antioxydants (**Bhattacharjee et al., 2018**) sauf que dans le travail de *Kangari et al* le niveau de la SOD augmente, cela a indiquer que l'environnement oxydatif dans la tumeur peut enflammer les oxydants et activer l'expression génique par le biais des éléments sensibles aux antioxydants (ARE) (**Czerska et al., 2015; Hauck et Bernlohr, 2016**).

L'implication du stress oxydatif dans le processus du vieillissement a été largement démontré (**Kasapović et al., 2008**). Toutefois, le rôle des œstrogènes dans l'induction du stress oxydatif a été largement débattu. Bien que certaines études aient démontré que les œstrogènes ont des propriétés antioxydantes en raison de leur structure d'hydroxyphénol aromatique et exercent un effet protecteur sur l'organisme, d'autres études ont montré une autre activité pro-oxydante importante des œstrogènes à des concentrations physiologiques. En outre, le métabolisme des œstrogènes est reconnu pour former des métabolites cancérigènes qui forment des ROS qui peuvent endommager les lipides, les protéines et l'ADN conduisant à la formation d'adduits cancérigènes aboutissant finalement à une transformation maligne et à la progression de la tumorigenèse mammaire (**Ayres et al., 1998 ; Yager, 2000 ; Russo et al., 2003 ; Borrás et al., 2010**).

Par ailleurs, un risque élevé de cancer du sein a été associé à une exposition cumulative plus importante aux œstrogènes endogènes et exogènes. En fait, les tumeurs mammaires pré-ménopausiques ont tendance à être généralement plus agressives avec une survie globale plus faible que les tumeurs du sein qui se développent chez les femmes après la ménopause (**Ramírez-Expósito et al., 2014**).

Néanmoins, une déplétion œstrogénique expose les femmes en post-ménopause au risque d'un stress oxydatif plus élevé en raison des propriétés antioxydantes de ces derniers (**Victorino et al., 2013**). En effet, il a été rapporté que les œstrogènes régulent l'expression de plusieurs enzymes antioxydantes telles que la SOD la catalase et GPx par

modulation de voies de signalisation intracellulaires ERK, MAPK et du facteur de transcription NF- κ B (**Vinothini et Nagin., 2010**).

Le Stress oxydatif postopératoire causé par les interventions chirurgicales est bien documentées dans différentes pathologies, y compris le cancer. Les dommages mécaniques et l'hypoxie liés au traumatisme chirurgical induisent une surproduction de ROS associé à une diminution de la défense anti-oxydante. Cependant, il existe peu de données sur les dommages oxydatifs dus au traitement chirurgical des patientes atteintes d'un cancer du sein (**Salzma et al., 2010 ; Rosenfeldt et al., 2013 ; Gorozhanskaya et al., 2015**).

Des études ont révélé une différence significative dans la peroxydation lipidique et le statut antioxydant sanguin entre patientes atteintes de cancer du sein pré- et post-opératoires (**Prabasheela et al., 2011 ; Prabasheela et al., 2014 ; Didžiapetrienė et al., 2020**), pendant que d'autres n'ont trouvé aucune différence significative (**El-Hefny et al., 2009**). Ceci pourrait être expliqué par le fait que le niveau de stress oxydatif dépend de nombreux facteurs, dont le statut des patientes (âge, poids corporel, équilibre hormonal) et les caractéristiques du cancer.

En plus de la chirurgie, la chimiothérapie adjuvante aggrave le stress oxydatif déjà présent chez les patientes atteintes de cancer du sein. Tous les agents antinéoplasiques (drogues de chimiothérapie) induisent une surproduction de ROS/RNS à un certain niveau, car ils induisent l'apoptose des cellules cancéreuses (**Kaufmann et Earnshaw, 2000**). Ces agents antinéoplasiques, notamment le 5-fluorouracile, la doxorubicine et le cyclophosphamide, largement utilisés dans le traitement du cancer du sein, entraînent une augmentation des ROS/RNS associé à une réduction considérable des niveaux d'antioxydants (**Conklin, 2004 ; Kasapović et al., 2010**). De plus, certaines drogues de chimiothérapie sont lipophiles, comme la doxorubicine utilisée dans le protocole FAC, et peuvent par conséquent pénétrer dans le cytosol et les mitochondries. Ils provoquent ainsi une forte production de ROS, intercale les brins d'ADN et interfère avec le métabolisme cellulaire ce qui explique en partie leur toxicité (**Amin et al., 2012**).

Ce déséquilibre instaure un stress oxydatif chronique à l'origine de plusieurs dommages oxydatifs et à la mort des cellules cancéreuses et saines. Le stress oxydatif,

cependant, n'est pas toujours préjudiciable. Le stress oxydatif sélectif est parfois souhaitable et peut également être utilisé en thérapeutique puisque stress oxydatif sévère conduit à l'apoptose des cellules cancéreuses (**Chen et al., 2007**).

Outre les actions bénéfiques de la chimiothérapie, les conséquences néfastes de son action sur les tissus normaux sont constantes conduisant à des toxicités sévères qui limitent la dose de chimiothérapie et, par conséquent, l'efficacité de la chimiothérapie dans certains cas également (**Vera-Ramirez et al., 2012**). Parfois, les cellules cancéreuses peuvent être résistantes aux médicaments utilisés initialement ou peuvent devenir résistantes aux médicaments après un certain temps. (**Leukemia & lymphoma society of Canada**).

À de faibles niveaux, les ROS/RNS présentent des effets bénéfiques, tandis que dans une accumulation excessive, les ROS/RNS provoquent plusieurs troubles, y compris la carcinogenèse (**Acharya et al., 2010**).

L'excès de ROS/RNS produites lors de cancer déclenche la mort cellulaire apoptotique et nécrotique, en fonction de la gravité du stress oxydatif. Les cellules endommagées libèrent ainsi leur contenu ce qui explique l'augmentation des marqueurs de cytotoxicité dans le sérum des patientes. La toxicité sur les organes fait partie des effets secondaires néfastes de la chimiothérapie où plusieurs organes peuvent être endommagés principalement le cœur. (**Amin et al., 2012 ; Silva et al., 2017**).

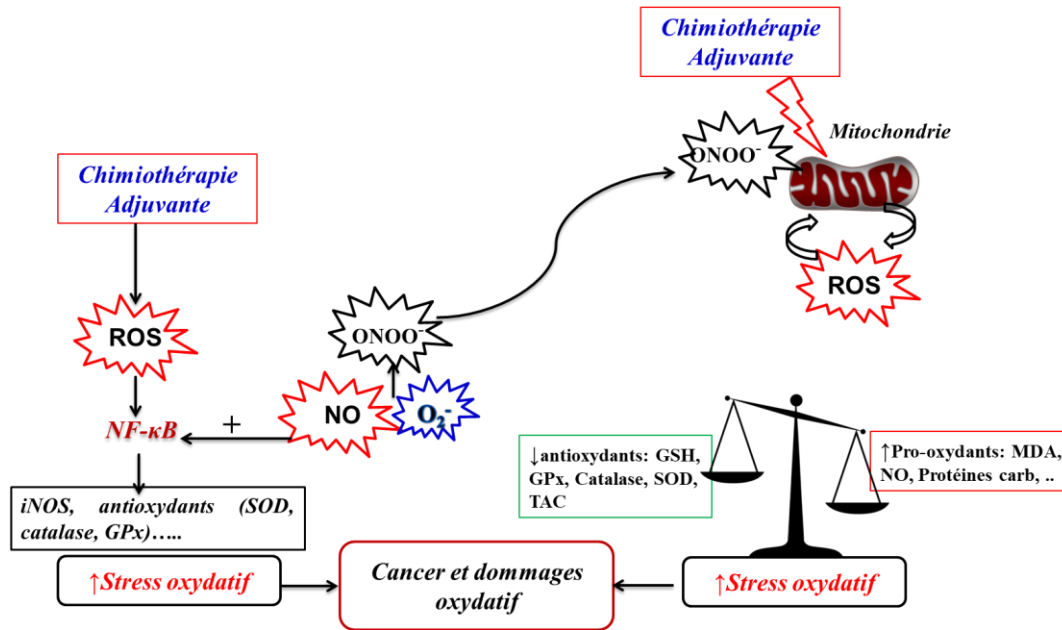


Figure 8 . Schéma récapitulatif de certains mécanismes moléculaires de la genèse du stress oxydatif lors du cancer du sein et de la chimiothérapie adjuvante.

Conclusion

Conclusion

Notre travail a porté sur l'implication du stress oxydatif dans la pathogénèse du cancer du sein et au cours de la thérapie par chirurgie et chimiothérapie adjuvante.

Notre étude a révélé un état de stress oxydatif chez les patientes atteintes de cancer du sein. Ce stress oxydatif est caractérisé par une augmentation des marqueurs pro-oxydants (MDA, NO, et protéines carbonylées) et une diminution des marqueurs anti-oxydants (SOD, catalase, GPx, GSH et TAC). Le niveau de stress oxydatif était plus important chez les patientes âgées, en post-ménopause et avec un stade tardif de la maladie (Stade III et IV).

La thérapie par chirurgie et chimiothérapie adjuvante augmente le stress oxydatif qui devient sévère et chronique. La gravité du stress oxydatif dépend également de l'âge des patientes, leur statut hormonal et le stade de la maladie ainsi que du protocole de chimiothérapie utilisé (FAC, CMF, AC/T).

Le stress oxydatif est associé à une cytotoxicité chez les patientes atteintes de cancer du sein principalement au niveau du sein (LDH) le foie (bilirubine) et les reins (Acide urique) des patientes en post-ménopause.

La chimiothérapie adjuvante aggrave ce stress oxydatif et endommage de nombreuses cellules cibles principalement les cardiomyocytes conduisant à une cardiotoxicité (CK, LDH et troponine I) chez les patientes atteintes de cancer du sein.

En perspective il serait intéressant de :

- Etudier l'implication du stress oxydatif chez les femmes Algérienne atteintes de cancer du sein et aux différentes étapes de traitement.
- Etudier les caractéristiques histopathologiques des tumeurs mammaires (classification TNM, grade SBR, classification moléculaire, infiltrat inflammatoire).
- Rechercher d'éventuelles corrélations entre les paramètres du stress oxydant et les caractéristiques épidémiologiques, le type histologique et le protocole de chimiothérapie ainsi que le pronostic de la maladie.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

A

Aebi, H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 1984, 105, 121–126.

Alacacioglu, A.; Kebapcilar, L.; Pamuk, B. O.; Sop, G.; Kucukiravul, C.; Bozkaya, G.; Yuksel, A.; Alacacioglu, I.; Sari, I. Oxidative and antioxidative status after anthracycline based chemotherapy in breast cancer patients. *J Buon*, 2013, 18(3), 614-618.

Aldini, G.; Yeum, K.J.; Niki, E.; Russell R. Biomarkers for antioxidant defense and oxidative damage: principles and practical applications. Wiley-Blackwell, (1st Edition), 2010, pp 380.

American Cancer Society. *Breast Cancer Facts & Figures 2019-2020*. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2019, 1-38.

Amin, K. A.; Mohamed, B. M.; El-wakil, M. A. M.; Ibrahim, S. O. Impact of Breast Cancer and Combination Chemotherapy on Oxidative Stress, Hepatic and Cardiac Markers. *J Breast Cancer*, 2012, 15(3), 306-312.

Amin.KA.; Mohamed, BA.; Mohamed, A.M.; Ibrahim, S.O. Impact of Breast Cancer and Combination Chemotherapy on Oxidative Stress, Hepatic and Cardiac Markers. *J Breast Cancer*. 2012;15(3),306-12

Apak, R.; Guclu, K.; Ozyurek, M.; Karademir, S.E.; Altun, M. Total antioxidant capacity assay of human serum using copper (II)-neocuproine as chromogenic oxidant: the CUPRAC method. *Free Radic*, 2005, 39, 949–961.

Assi, N.; Rinaldi, S.; Viallon, V.; Dashti, S. G.; Dossus, L.; Fournier, A.; Cervenka, I.; Kvaskoff, M.; Turzanski-Fortner, R.; Bergmann, M.; Boeing, H.; Panico, S.; Ricceri, F.; Palli, D.;

Tumino, R.; Grioni, S.; Sánchez Pérez, M. J.; Chirlaque, M. D.; Bonet, C.; Gurrea, A. B.; Amiano-Etxezarreta, P.; Merino, S.; Bueno de Mesquita, H. B.; van Gils, C. H.; Onland-Moret, C.; Tjønneland, A.; Overvad, K.; Trichopoulou, A.; Martimianaki, G.; Karakatsani, A.; Key, T.; Christakoudi, S.; Ellingjord-Dale, M.; Tsilidis, K.; Riboli, E.; Kaaks, R.; Gunter, M. J.; Ferrari, P. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. *Int J Cancer*, 2020, 146(3), 759-768.

Auersperg, N.; Wong, A. S. T.; Choi, K.-C.; Kang, S. K.; Leung, P. C. K. . Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr*, 2001, 22, 255-288.

Ayres, S.; Abplanalp, W.; Liu, J.H.; Subbiah, M.T. Mechanisms involved in the protective effect of estradiol-17beta on lipid peroxidation and DNA damage. *Am. J. Physiol*, 1998, 274, E1002–E1008.

Acharya, A; Das, I; Chandhok, D; Saha, T. Redox regulation in cancer: a double-edged sword with therapeutic potential, *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3 (2010) 23-34.

B

Balliet, R. M.; Capparelli, C.; Guido, C.; Pestell, T. G.; Martinez-Outschoorn, U. E.; Lin, Z.; Whitaker-Menezes, D.; Chiavarina, B.; Pestell, R.G.; Howell, A.; Sotgia, F.; Sotgia, F.; Lisanti, M.P. Mitochondrial oxidative stress in cancer-associated fibroblasts drives lactate production, promoting breast cancer tumor growth: understanding the aging and cancer connection. *Cell cycle*, 2011, 10(23), 4065-4073.

Baselga, J., Norton, L., Albanell, J., Kim, Y. M., & Mendelsohn, J.

Références Bibliographiques

Recombinant humanized anti-HER2 antibody (Herceptin™) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against HER2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer research*, 1998, 58(13), 2825-2831.

Basu, A. K. DNA damage, mutagenesis and cancer. *International journal of molecular sciences*, 2018, 19(4), 970.

Belaïch, R. ; & Boujraf, S. Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 2016, 10(1), 38-42.

Beutler E. Catalase. *Red Cell Metabolism. A Manual of Biochemical Methods.*, 3rd ed. FL: Grune and Stratton Inc; 1984, pp. 105–6.

Beutler, E.; Duron, O.; Kelly, B. M. Improved method for the determination of blood glutathione. *J Lab Clin Med*, 1963, 61, 882-8.

Bhattacharjee, J.; Jogdand, S.; Shinde, R. K.; Goswami, S. Assessment of oxidative stress in breast cancer patients: a hospital based study. *Int J Basic Clin Pharmacol*, 2018, 7(5), 966-970.

Bock I., 2012. Intérêt de l'étude des isoenzymes de la créatine kinase et de la détection des macroCK en pathologie fœtale. Mémoire : Sciences pharmaceutiques, Université de Lorraine Faculté de Pharmacie. p. 211.

Borras, C.; Gambini, J.; Lopez-Grueso, R.; Pallardo, F.V.; Vina, J. Direct antioxidant and protective effect of estradiol on isolated mitochondria. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010, 1802, 205–211.

Bouchard, L., & Ayoub, J. Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie. *Fondation Québécoise du Cancer*. 7e édition, 1996., page 9.

Bouguerne, B. (2012). Conception et synthèse de dérivés phénoliques hautement fonctionnalisés et études de leurs propriétés biologiques vis-à-vis des maladies cardiovasculaires (athérosclérose). Thèse de Doctora, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.

Bradford, M. M. Rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*, 1976, 72, 248–54.

Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel Rebecca, L.; Torre Lindsey, A.; Jemal. *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA CANCER J CLIN*, 2018, 68, 394–424.

Browning, M. J.; Chandra, A.; Carbonaro V, Okkenhaug K, Barwell, J. Cowden's syndrome with immunodeficiency. *J Med Genet*, 2015, 52(12), 856-9.

Burtis C. A.; Ashwood E. R., 1998. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. 3rd ed. Philadelphia : W.B. Saunders Company, pp1034.

C

Caetano G M (2018). L'horloge biologique et les rythmes circadiens impliqués dans le risque de cancer du sein chez les travailleuses de nuit. Thèse pour Le Diplôme d'état de Docteur en Médecine : Université PARIS DESCARTES, Faculté de Médecine PARIS DESCARTES. p.90.

Campeau, PM.; Foulkes, WD.; Tischkowitz, M. D. Hereditary breast

Références Bibliographiques

cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet*, 2008, 124, 31–42.

Cariati, M.; Purushotham, A.D. Stem cells and breast cancer. *Histopathology*, 2008, 52(1):99- 107.

Catala M, André JM et Poirier J. *Histologie : organes, systèmes et appareils*. 1ere ED. France. 2007. pp 102.

Cell Res, 2000, 256, 42–9.

Chan, B.K.Y.; Wiseberg-Firtell, J. A.; Jois, H.S.; Jensen, K.; Audisio, R. A. Localization techniques for guided surgical excision of non-palpable breast lesions. *Cochrane Database*, 2015, 12.

Charafe-Jauffret, E. ; Chaffanet, M. ; Bertucci, F. ; Ginestier, C. ; Jacquemier, J. ; de Lapeyrière, O. ; Birnbaum, D. Les cancers du sein Vers un modèle cellulaire et moléculaire intégré. *Med/Sci*, 2007, 23: 626-32.

Chen, Y.; Jungsuwadee, P.; Vore, M.; Butterfield, DA.; St Clair, D.K. Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Interv*, 2007;7:147–156.

Chi, D. S.; Liao, J. B.; Leon, L. F.; Venkatraman, E. S.; Hensley, M. L.; Bhaskaran, D.; Hoskins, W. J. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynec Oncol*, 2001, 82, 532-537.

Chlebowski, R. T.; Manson, J. E.; Anderson, G. L.; Cauley, J. A.; Aragaki, A. K.; Stefanick, M. L.; Lane, D. S.; Johnson, K. C.; Wactawski-Wende, J.; Chen, C.; Qi, L.; Yasmeeen, S.; Newcomb, P. A.; Prentice, R. L. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational

Study. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(8), 526-35.

Cohen, G.; Dembiec, D.; Marcus, J. Measurement of catalase activity in tissue extracts. *AnalBiochem*, 1970, 34, 30-8.

Conklin, K.A. Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integr Cancer Ther*, 2004, 3, 294 – 300

Cooke, M.S.; Evans, M.D.; Dizdaroglu, M.; Lunec, J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *FASEB J*, 2003, 17(10), 1195-1214.

Correa, H. Li-Fraumeni Syndrome. *J PediatrGenet*, 2016, 5(2), 84-8.

Cynthia, O.; Paschal, W.; Tripathy, D. Oncogenes and Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer: Potential Diagnostic and Therapeutic Applications. *Oncologist*, 2004, 361- 77.

D

Damin, A.P.; Karam, R.; Zettler, C.G.; Caleffi, M. Alexandre CO. Evidence for an association of human papillomavirus and breast carcinomas. *Breast cancer research and treatment*, 2004, 84(2), 131-7.

Deshpande; Trivikram, M.; Pandey, A. K.; SHYAMA, S. K. Breast cancer and etiology. *Trends in Medicine*, 2017, 17, 1-7.

Didžiapetriene, J.; Kazbarien, B.; Tikuišis, R.; Dulskas, A.; Dabkevičiene, D.; Lukosevičiene, V.; Kontrimavičiute, E.; Sužiedelis, K.; Ostapenko, V. Oxidant/Antioxidant Status of Breast Cancer Patients in Pre-

Références Bibliographiques

and Post-Operative Periods. *Medicina*, 2020, 56, 70.

E

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby, S.; McGale, P.; Correa, C.; Taylor, C.; Arriagada, R.; Clarke, M.; Cutter, D.; Davies, C.; Ewertz, M.; Godwin, J.; Gray, R.; Pierce, L.; Whelan, T.; Wang, Y.; Peto, R. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011, 378(9804), 1707-16.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Darby, S., McGale, P.; Correa, C.; Taylor, C.; Arriagada, R.; Clarke, M.; Cutter, D.; Davies, C.; Ewertz, M.; Godwin, J.; Gray, R.; Pierce, L.; Whelan, T.; Wang, Y.; Peto, R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 2011, 378, 1707-1716.

Ehrhardt, M.J.; Howell, C.R.; Hale, K.; Baassiri, M.J.; Rodriguez, C.; Wilson, C.L.; Joshi, S.S.; Lemond, T.C.; Shope, S.; Howell, R.M.; Wang, Z.; Srivastava, D.; Mulrooney, D.A.; Zhang, J.; Robison, L.L.; Ness, K.K.; Hudson, M.M. Subsequent Breast Cancer in Female Childhood Cancer Survivors in the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *J Clin Oncol*, 2019, 37(19), 1647-1656.

Ehrhardt, M.J.; Howell, C.R.; Hale, K.; Baassiri, M.J.; Rodriguez, C.;

Wilson, C.L.; Joshi, S.S.; Lemond, T.C.; Shope, S.; Howell, R.M.; Wang, Z.; Srivastava, D.; Mulrooney, D.A.; Zhang, J.; Robison, L.L.; Ness, K.K.; Hudson, M.M. Subsequent Breast Cancer in Female Childhood Cancer Survivors in the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *J Clin Oncol*, 2019, 37(19), 1647-1656

El-Hefny, M.A.; Karimova, S.T.; Afandiev, A.F. Lipid peroxidation and antioxidant status in breast cancer patients before and after therapy. *Med. J. Cairo Univ*, 2009, 77, 37-42

Farias, A.J.; Du, X.L. Association Between Out-Of-Pocket Costs, Race/Ethnicity, and Adjuvant Endocrine Therapy Adherence Among Medicare Patients with Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1), 86-95

F

Farvid, M. S.; Chen, W. Y.; Rosner, B. A.; Tamimi, R. M.; Willett, W. C.; Eliassen, A. H. Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2019, 144(7), 1496-1510.

Farvid, M. S.; Chen, W. Y.; Rosner, B. A.; Tamimi, R. M.; Willett, W. C.; Eliassen, A. H. Fruit and vegetable consumption and breast cancer incidence: Repeated measures over 30 years of follow-up. *Int J Cancer*, 2019, 144(7), 1496-1510.

Fazilaty, H.; Gardaneh, M.; Bahrami, T.; Salmaninejad, A.; Behnam, B. Crosstalk between breast cancer stem cells and metastatic niche: emerging molecular metastasis pathway? *Tumor Biology*, 2013, 34(4), 2019-2030.

Références Bibliographiques

Fénichel, P. ; Brucker-Davis, F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risque ? Gynécologie obstétrique & fertilité, 2008, 36(10), 969-977.

Fénichel, P. ; Brucker-Davis F. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein : de nouveaux facteurs de risques ? Inserm U895, service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, hôpital de l'Archet I, CHU de Nice, BP 3079, 06202 Nice cedex 03, France. 2008, 36, 969-977.

Ferlay, J.; Colombet, M.; Soerjomataram, I.; Mathers, C.; Parkin, D. M.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Bray, F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. International journal of cancer, 2018, 144(8), 1941-1953.

Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Dikshit, R.; Eser, S.; Mathers, C.; Rebelo, M.; Parkin, M. D.; Forman, D.; Bray, F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International Journal of Cancer, 2015, 368.

Ferreira, M. A.; Gamazon, E. R.; Al-Ejeh, F.; Aittomäki, K.; Andrulis, I. L.; Anton-Culver, H.; Arason, A.; Arndt, A.; Aronson, K. J.; Arun, B. K.; Asseryanis, E.; Azzollini, J.; Balmaña, J.; Barnes, D. R.; Barrowdale, D.; Beckmann, M. W.; Behrens, S.; Benitez, J.; Bermisheva, M.; Białkowska, K.; Blomqvist, C.; Bogdanova, N.; Bojesen, V. S. E.; Bolla, M. K.; Borg, A.; Brauch, H.; Brenner, H.; Broeks, A.; Burwinkel, B.; Caldés, T.; Caligo, M. A.; Campa, D.; Campbell, I.;

Canzian, F.; Carter, J.; Carter, B. D.; Castela, J. E.; Chang-Claude, J.; Chanock, S. J.; Christiansen, H.; Chung, W. K.; Claes, K. B. M.; Clarke, C. L.; EMBRACE Collaborators; GC-HBOC Study Collaborators; GEMO Study Collaborators; Couch, F. J.; Cox, A.; Cross, S. S.; Czene, K.; Daly, M. B.; DelaHoya, M.; Dennis, J.; Devilee, P.; Diez, O.; Dörk, T.; Dunning-Alison, M.; Dwek, M.; Eccles, D. M.; Ejlertsen, B.; Ellberg, C.; Engel, C.; Eriksson, M.; Fasching, P. A.; Fletcher, O.; Flyger, H.; Friedman, E.; Frost, D.; Gabrielson, M.; Gago-Dominguez, M.; Ganz, P. A.; Gapstur, S. M.; Garber, J.; García-Closas, M.; García-Sáenz, J. A.; Gaudet, M.; Giles, G. G.; Glendon, G.; Godwin, A. K.; Goldberg, M. S.; Goldgar, D. E.; González-Neira, A.; Greene, M. H.; Gronwald, J.; Guénel, P.; Haiman, C. A.; Hall, P.; Hamann, U.; He, W.; Heyworth, J.; Hogervorst, F. B. L.; Hollestelle, A.; Hoover, R. N.; Hopper, J. L.; Hulick, P. J.; Humphreys, K.; Imyanitov, E. N.; ABCTB Investigators; HEBON Investigators; BCFR Investigators; Isaacs, C.; Jakimovska, M.; Jakubowska, A.; James, P. A.; Janavicius, R.; Jankowitz, R. C.; John, E. M.; Johnson, N.; Joseph, V.; Karlan, B. Y.; Khusnutdinova, E.; Kiiski, J. I.; Yon-Dschun, K.; Jones, Michael, E.; Konstantopoulou, I.; Kristensen, V. N.; Laitman, Y.; Lambrechts, D.; Lazaro, C.; Leslie, G.; Lester, J.; Lesueur, F.; Lindström, S.; Long, J.; Loud, J. T.; Lubiński, J.; Makalic, E.; Mannermaa, A.; Manooch, M.; Margolin, S.; Maurer, T.; Mavroudis, D.; McGuffog, L.; Meindl, A.; Menon, U.; Kyriaki, M.; Austin, M.; Montagna, M.; Moreno, F.; Moserle, L.; Mulligan,

Références Bibliographiques

- A. M.; Nathanson, K. L.; Neuhausen, S. L.; Nevanlinna, H.; Nevelsteen, I.; Nielsen, F. C.; ZakeLi, N.; Nussbaum, R. L.; Offit, K.; Olah, E.; Olopade, O. I.; Olsson, H.; Osorio, A.; Papp, J.; Park-Simon, T-W.; Parsons, M. T.; Pedersen, I. S.; Peixoto, A.; Peterlongo, P.; Pharoah, P. D. P.; Plaseska-Karanfilska, D.; Poppe, B.; Presneau, N.; Radice, P.; Rantala, J.; Rennert, G.; Risch, H. A.; Saloustros, E.; Sanden, K.; Sawyer, E. J.; Schmidt, M.K.; Schmutzler, R. K.; Sharma, P.; Shu, X-O.; Simard, J.; Singer, C. F.; Soucy, P.; Southey, M. C.; Spinelli, J. J.; Spurdle, A. B.; Stone, J.; Swerdlow, A. J.; Tapper, W. J.; Taylor, J. A.; Teixeira, M. R.; Terry, M. B.; Teulé, A.; Thomassen, M.; Kathrin, T. D. L.; Tischkowitz, M.; Toland, A. E.; Torres, D.; Truong, T.; Tung, N.; Vachon, C. M.; van Asperen, C. J.; van den Ouweland, A. M. W. E. J.; Vega, A. A.; Wang, Q.; Wappenschmidt, B.; Weitzel, J. N.; Wendt, C.; Winqvist, R.; Yang, X. R.; Yannoukakos, D.; Ziogas, A.; Kraft, P.; Antoniou, A. C.; Zheng, W.; Douglas, F.; Milne, R. L.; Beesley, J.; Chenevix-Trench, G. Genome-wide association and transcriptome studies identify target genes and risk loci for breast cancer. *Nat Commun*, 2019, 10(1), 1741.
- Fidler, I J. The pathogenesis of cancer metastasis: the “seed and soil” hypothesis revisited. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3, 453—8.
- Flohe, L.; & Günzler, W. A. [12] Assays of glutathione peroxidase. *Methods in enzymology*, 1984, 105, 114-120.
- Forcados, G. E.; James, D. B.; Sallau, A. B.; Muhammad, A.; Mabeta, P. Oxidative stress and carcinogenesis: potential of phytochemicals in breast cancer therapy. *Nutrition and cancer*, 2017, 69(3), 365-374.
- Fossati, P.; Prencipe, L.; Berti, G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxy benzenesulfonic acid/4-amino phenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *ClinChem*, 1980, 26, 227-31.
- Fridovich, I. Superoxide dismutases. *Adv. Enzymol. Relat Areas Mol. Biol*, 1974, 41, 35-97.
- ### G
- Galley, H. F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *British journal of anaesthesia*, 2011, 107(1), 57-64.
- Galvan, D.; Di Pietro, P. F.; Vieira, F. G. K.; Ambrosi, C.; Cesa, C.; Cardoso, A. L. Increased Body Weight and Blood Oxidative Stress in Breast Cancer Patients after Adjuvant Chemotherapy. *The breast cancer Journal*, 2013, 19, 555–557.
- Gasco, M.; Shami, S.; Crook. The p53 pathway in breast cancer. *Breast Cancer Res*, 2002, 4, 70–76.
- Gaudet, M. M.; Gierach, G.L.; Carter, B. D.; Luo, J.; Milne, R. L.; Weiderpass, E.; Giles, G. G.; Tamimi, R. M.; Eliassen, A. H.; Rosner, B.; Wolk, A.; Adami, H. O.; Margolis, K. L.; Gapstur, S. M.; Garcia-Closas, M.; Brinton, L. A. Pooled Analysis of Nine Cohorts Reveals Breast Cancer Risk Factors by Tumor Molecular Subtype. *Cancer Res*, 2018, 78(20), 6011-6021.
- Gaudet, M.M.; Gapstur, S. M.; Sun, J.; Diver, W. R.; Hannan, L. M.; Thun, M. J. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(8), 515-25.

Références Bibliographiques

Glorieux, C.; Dejeans, N.; Sid, B.; Beck, R.; Calderon, P.B.; Verrax, J. Catalase overexpression in mammary cancer cells leads to a less aggressive phenotype and an altered response to chemotherapy. *Biochemical Pharmacology*, 2011, vol. 82, no. 10, pp. 1384–1390.

Gonenc, A.; Erten, D.; Aslan, S.; Akinci, M.; Simsek, B.; Torun, M. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biol. Int.*, 2006, 30, 376–380.

Gonzales-Flecha, B.; Lleswy, S.; Boveris, A. Hydroperoxide initiated chemiluminescence: an assay for oxidative stress in biopsies of heart, liver and muscle. *Free Radic Biol Med*, 1991, 10, 93–100.

Gorozhanskaya, E.G.; Sviridova, S.P.; Baykova, V.N.; Zubrikhina, G.N.; Dobrovolskaya, M.M.; Sitov, A.V. Oxidative stress in platelets at an oncopathology. *Biomed. Khim.* 2015, 61, 519–525

Grand, F.; Guitton, J.; Goudable, J. Optimisation of the measurement of nitrite and nitrate in serum by the Griess reaction. In *Annales de Biologie Clinique*, 2001, 59, 559-65.

Gruenwald, V.; Soltau, J.; Ivanyi, P.; Rentschler, J.; Reuter, C.; Drevs, J. Molecular targeted therapies for solid tumors: management of side effects. *Oncology Research and Treatment*, 2009, 32(3), 129-138

Guichardant, M. ; Bacot, S. ; Molière, P. ; Lagarde, M. Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, 2006, 13(1), 31-34.

Gurer-Orhan, H.; Ince, E.; Konyar, D.; Saso, L.; Suzen, S. The role of oxidative stress modulators in breast

cancer. *Current medicinal chemistry*, 2018, 25(33), 4084-4101.

H

Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J*, (2007). 401, 1–11.

HamdiCherif, M.; Bidoli, E.; Birri, S.; Mahnane, A.; Zaidi, Z.; Boukharouba, H.; Moussaoui, H.; Kara, L.; Ayat, A.; Makhloufi, K.; Bouchaibi; Atoui; Virdone, S.; Serraino, D. Cancer estimation of incidence and survival in Algeria 2014. *J Cancer Res Ther*, 2015, 3(9), 100-104.

Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, 2011, 144(5), 646-674.

Haute autorité de santé HAS. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. Dépistage et prévention du cancer du sein [en ligne]. 2015. [Consulté le 08/09/2020]. url : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf>.

Hecht, F.; Pessoa, C. F.; Gentile, L. B.; Rosenthal, D.; Carvalho, D. P.; Fortunato, R. S. The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor biology*, 2016, 37(4), 4281-4291.

Heck, K.E.; Pamuk, E.R. Explaining the Relation Between Education and Postmenopausal Breast Cancer. *American Journal of Epidemiology*, 1997, Vol. 145, No. 4.

Hussain, S.P.; Aguilar, F.; Amstad, P.; Cerutti, P. Oxy-radical induced mutagenesis of hotspot codons 248 and

Références Bibliographiques

249 of the human p53 gene. *Oncogene*, 1994, 9, 2277–2281.

I

Institut National du Cancer (INC). Les Cancers du sein [en ligne]. 2015. [consulté le 22 mars 2020]. url : <<https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>>.

Iyengar, N. M.; Arthur, R.; Manson, J. E.; Chlebowski, R. T.; Kroenke, C. H.; Peterson, L.; Cheng, T. D.; Feliciano, E. C.; Lane, D.; Luo, J.; Nassir, R.; Pan, K.; Wassertheil-Smoller, S.; Kamensky, V.; Rohan, T.E.; Dannenberg, A. J. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*, 2019, 5(2), 155-163.

J

James, M. L., Lehman, M., Hider, P. N., Jeffery, M., Hickey, B. E., & Francis, D. P. Fraction size in radiation treatment for breast conservation in early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010, 11.

Jaskot, R. H.; Charlet, E. G.; Grose, E. C.; Grady, M. A.; & Roycroft, J. H. An automated analysis of glutathione peroxidase, S-transferase, and reductase activity in animal tissue. *Journal of analytical toxicology*, 1983, 7(2), 86-88.

Júnior, A. L. G.; Paz, M. F. C. J.; Silva, L. I. S. D.; Sobral, A. L. P.; Machado, K. D. C.; Ferreira, P. M. P.; Satyal, P.; de Freitas, R.M.; Cavalcante, A. A. D. C. M. Serum oxidative stress markers and genotoxic profile induced by chemotherapy in patients with breast cancer: a pilot study. *Oxidative medicine*

and cellular longevity, 2015, Volume 2015. P.11

K

Kangari, P.; Farahany, T. Z.; Golchin, A.; Ebadollahzadeh, S.; Salmaninejad, A.; Mahboob, S. A.; Nourazarian, A. Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19 (12), 3511-3515.

Kasapović, J.; Pejić, S.; Todorović, A.; Stojiljković, V.; Pajović, S.B. Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide. *Cell Biochem Funct*, 2008, 26, 723–30.

Kaufmann, SH.; Earnshaw, W.C. Induction of apoptosis by cancer chemotherapy. *Exp*

Kaurah, P. et Huntsman, D. G. Hereditary Diffuse Gastric Cancer. 2002 Nov 4 [Updated 2014 Jul 31]. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2015.

Kim, D.; Koo, J.S.; Lee, S. Overexpression of reactive oxygen species scavenger enzymes is associated with a good prognosis in triple-negative breast cancer. *Oncology* 2015, 88, 9–17.

Kirschvink, N.; de Moffarts, B.; Lekeux, P. The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. *The Veterinary Journal*, 2008, 177(2), 178-191.

Koracevic, D.; Koracevic, G.; Djordjevic, V.; Andrejevic, S.; Cosic, V. Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids.

Références Bibliographiques

Journal of Clinical Pathology, 2001, 54, 356–361.

Kratz, C.P.; Achatz, M.E.; Brugières, L.; Frebourg, T.; Garber, J.E.; Greer, M.L.C.; Hansford, J.R.; Janeway, K.A.; Kohlmann, W.K.; McGee, R.; Mullighan, C.G.; Onelk, Pajtler, K.W.; Pfister, S.M.; Savage, S.A.; Schiffman, J.D.; Schneider, K.A.; Strong, L.C.; Evans, D.G.R.; Wasserman, J.D.; Villani, A.; Malkin, D. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(11), 38-45.

Kuchenbaecker, K.B.; Hopper, J.L.; Barnes, D.R.; Phillips, K.A.; Mooij, T.M.; Roos-Blom, M.J.; Jervis, S.; Leeuwen, F.E.V.; Milne, R.L.; Andrieu, N.; Goldgar, D.E.; Terry, M.B.; Rookus, M.A.; Easton, D.F.; Antoniou, A.C. The BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*, 2017, 317(23), 2402-2416.

Kumar V., Abbas A. K., Aster J. Neoplasia. 10th ed, Philadelphia: In Robbins Basic Pathology, 2017, pp. 189–190.

L

LaBarge, M.A.; Mora-Blanco, E.L.; Samson, S.; Miyano, M. Breast Cancer beyond the Age of Mutation. *Gerontology*, 2016, 62, 434–442.

LaBarge, M.A.; Mora-Blanco, E.L.; Samson, S.; Miyano, M. Breast Cancer beyond the Age of Mutation. *Gerontology*, 2016, 62, 434–442.

Labrecque, L.G.; Barnes, D.M.; Fentiman, I.S.; Griffin, B.E. Epstein-Barr virus in epithelial cell tumors: a breast cancer study. *Cancer research*, 1995, 55(1), 39-45.

Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H., van de Vijver MJ. WHO Classification of Tumours of the Breast. 4th Edition. Lyon: IARC Press, 2012.

Lambeth, J.D.; Neish, A.S. Nox enzymes and new thinking on reactive oxygen: a double-edged sword revisited. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9, 119–45.

Lang, H.; Wurzburg, U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem*, 1982, 28, 1439- 1447.

Latour J.-F. Pharmacie clinique pratique en oncologie. Cancer du sein chapitre 16. Elsevier Masson SAS, 2016, pp 113.

Lefevre, G.; Beljean-Leymarie, M.; Beyerle, F.; Bonnefont-Rousselot, D.; Cristol, J.P.; Therond, P.; Torreilles, J. Evaluation of lipid peroxidation by assaying the thiobarbituric acid-reactive substances. In: *Annales de biologie Clinique*, 1998, 305-19.

Leichtnam-Dugarin L, Vennin P, Kerbrat P, Alleaume C, Gasnault L, Hebbar M, Luporsi E, Marec-Bérard P, Simon H. 2008. Comprendre la chimiothérapie. Institut National du Cancer. Collection Guides patients Cancer info, INCa. Page 16 sur 126.

Li, K.; Anderson, G.; Viallon, V.; Arveux, P.; Kvaskoff, M.; Fournier, A.; Krogh, V.; Tumino, R.; Sánchez, M.J.; Ardanaz, E.; Chirlaque, M.D.; Agudo, A.; Muller, D.C.; Smith, T.; Tzoulaki, I.; Key, T.J.; Bueno-de-Mesquita, B.; Trichopoulou, A.; Bamia, C.; Orfanos, P.; Kaaks, R.; Hüsing, A.; Fortner, R.T.;

Références Bibliographiques

Zeleniuch-Jacquotte, A.; Sund, M.; Dahm, C. C.; Overvad, K.; Aune, D.; Weiderpass, E.; Romieu, I.; Riboli, E.; Gunter, M. J.; Dossus, L.; Prentice, R.; Ferrari, P. Risk prediction for estrogen receptor-specific breast cancers in two large prospective cohorts. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1), 147.

Libert, N.; Tourtier, J.P.; Védrine, L. Inhibitors of angiogenesis: new hopes for oncologists, new challenges for anesthesiologists. *Anesthesiology*, 2010, 113, 704–12.

Liou, G.Y.; Storz, P. Reactive oxygen species in cancer. *Free Radic Res*, 2010, 44, 479–496.

Leukemia & lymphoma society of Canada, [en ligne]. Disponible sur : <https://www.llscanada.org/treatment/types-of-treatment/chemotherapy-and-other-drug-therapies/types-of-drug-therapies> (15/11/2020)

M

MALKA I, Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon [en ligne]. Disponible sur : <https://www.hopitaldcss.org/soinsserviceshopital/informationsmedicales/item/21curageaxillaire.html#:~:text=Le%20curage%20axillaire%20consiste%20%C3%A0,c%20%C3%B4t%C3%A9%20du%20cancer%20du%20sein.>> (16/08/2020).

Mannello, F.; Tonti, G.A.; Medda, V. Protein oxidation in breast microenvironment: nipple aspirate fluid collected from breast cancer women contains increased protein carbonyl concentration. *Cell. Oncol*, 2009, 31, 383–392

Marklund, S.; Marklund, G. Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol

and a convenient assay for superoxide dismutase. *Eur J Biochem*, 1974, 47, 469–474.

Masoud, V.; Pagès, G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(2), 120-134

Mathieu, M.C. La mastopathie. *La Lettre du Sénologue*, 2011, n°51, 29-30.

Maximiano, S.; Magalhães, P.; Guerreiro, M.P.; Morgado, M. Trastuzumab in the Treatment of Breast Cancer. *BioDrugs*, 2016, 30, 75-86

McMurray, H.R.; Sampson, E.R.; Compitello, G.; Kinsey, C.; Newman, L.; Smith, B.; Chen S.R, Klebanov, L.; Salzman, P.; Yakovlev, A.; Land, H. Synergistic response to oncogenic mutations defines gene class critical to cancer phenotype. *Nature*, 2008, 453(7198), 1112-6.

McTiernan, A.; Friedenreich, C. M.; Katzmarzyk, P. T.; Powell, K. E.; Macko, R.; Buchner, D.; Pescatello, L. S.; Bloodgood, B.; Tennant, B.; Vaux-Bjerke, A.; George, S. M.; Troiano, R. P.; Piercy, K. L. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*, 2019, 51(6), 1252-1261.

Mehdi, M.; Menon, M. K. C.; Seyoum, N.; Bekele, M.; Tigeneh, W.; Seifu, D. Blood and Tissue Enzymatic Activities of GDH and LDH, Index of Glutathione, and Oxidative Stress among Breast Cancer Patients Attending Referral Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Hospital-Based Comparative Cross-Sectional Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 13.

Références Bibliographiques

Migdal, C.; & Serres, M. Reactive oxygen species and oxidative stress. *Medecine Sciences: M/S*, 2011, 27(4), 405-412.

Miranda, K. M.; Espey, M. G.; Wink, D.A. Arapid, simples pectrophotometric method for simultaneous detection of nitrate and nitrite. *NitricOxide*, 2001, 5, 62-71.

Morch, L. S.; Skovlund, C. W.; Hannaford, P. C.; Iversen, L.; Fielding, S.; Lidegaard, O. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*, 2017, 377(23), 2228-2239.

Morire, J -F.; Peanault-Llorca, F.; Aapro, M. S.; Salmon, R. *Le cancer du Sein* [Internet]. New York: Springer; 2008 [cited 2015 Nov 22]. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1007/978-2-287-36073-2>>.

N

Nagar, H.; Piao, S.; Kim, C. S. Role of mitochondrial oxidative stress in sepsis. *Acute and critical care*, 2018, 33(2), 65.

Nakamura, Y.; Yasuoka, H.; Tsujimoto, M.; Yoshidome, K.; Nakahara, M.; Nakao, K.; Nakamura, M.; Kakudo, K. Nitric oxide in breast cancer: induction of vascular endothelial growth Factor-C and correlation with metastasis and poor prognosis. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(4), 1201-1207

National Comprehensive Cancer Network NCCN. *Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer (Version 2)*, 2015. Extrait de: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.

Nechuta, S.; Cai, Q.; Zheng, Y.; Milne, G.L.; Cai, H.; Dai, Q.; Yang, G.; Zheng, W.; Lu, W.; Shu, X.O. Urinary biomarkers of oxidative stress and breast cancer survival. *Cancer Causes Control*, 2014, 25, 701-7.

Nian, X.; Nagai, Y.; Jeffers, C.; Kara, N. Maxwell; Zhang, H. Dietary influence on estrogens and cytokines in breast cancer. *Topical Section*, 2017, 4(3), 252-270.

Norat, T.; Riboli, E.; Clavel-Chapelon, F.; Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *International journal of cancer*, 2014, 134(8), 1871-1888.

O

Ochoa, J. J.; Quiles, J. L.; Ramirez-Tortosa, M.C.; Mataix, J.; Huertas, J. R. Dietary oils high in oleic acid but with different unsaponifiable fraction contents have different effects in fatty acid composition and peroxidation in rabbit LDL. *Nutrition*, 2002, 18, 60 - 65.

Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. Assay for Lipid Peroxides in Animal Tissues by Thiobarbituric Acid Reaction. *Analytical Biochemistry*, 1979, 95, 35-358.

Oliveira, J. A.; Cecchini, R. Oxidative stress of liver in hamsters infected with *Leishmania (L.) chagasic*. *J Parasitol*, 2000, 86(5), 1067-1072.

P

Padmanabhan, M.; Prince, P. S. M. Preventive effect of S-allylcysteine on lipid peroxides and antioxidants in normal and isoproterenol-induced cardiotoxicity in rats: a histopathological study. *Toxicology*, 2006, 224(1-2), 128-137.

Références Bibliographiques

- Panis, C.; Herrera, A. C. S. A.; Victorino, V. J.; Campos, F. C. Freitas, L. F. De Rossi, T.; Colado Simão, A. N.; Cecchini, A. L.; Cecchini, R. Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133, 89–97.
- Parisotto, M. (2011). Rôle de la synthèse de l'acide rétinolique dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales mammaires. Thèse de Doctora. Biochimie. Université de Montréal.p.254.
- Patsoukis, N. ; Zervoudakis, G. ; Panagopoulos, NT. ; Georgiou, CD. ; Angelatou, F. ; Matsokis, NA. Thiol redox state (TRS) and oxidative stress in the mouse hippocampus after pentylenetetrazol induced epileptic seizure. *Neurosci Lett*, 2004, 357, 83–86.
- Perou, C.M.; Sorlie, T.; Eisen, M.B.; van de Rijn, M.; Jeffrey, SS.; Rees, C.A.; Pollack, R. J.; Ross, D.T.; Johnsen, H.; Akslen, L.A.; Fluge, Ø.; Pergamenschikov, A.; Williams, C.; Zhu, S.X.; Lønning, P.E.; Børresen-Dale, A.L.; Brown, P.O.; Botstein, D. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 2000, 406(6797), 747–52.
- Phaniendra, A.; Jestadi, D. B.; Periyasamy, L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinical biochemistry*, 2015, 30(1), 11–26.
- Pharoah, P. D.; Day, N. E.; Duffy, S.; Easton, D. F.; Ponder, B. A. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*, 1997, 71(5), 800-9.
- Pizot, C.; Boniol, M.; Mullie, P.; Koechlin, A.; Boniol, M.; Boyle, P.; Autier, P. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer*, 2016, 52, 138-54.
- Prabasheela, B.; Baskaran, S. Alteration of glutathione dependent enzymes in pre- and post-operative breast carcinoma. *Med. Res. Chron*, 2014, 1, 73–77.
- Prabasheela, B.; Baskaran, S.; Singh, A.K. Antioxidant and lipid peroxidation status in pre- and post-operative breast carcinoma. *Int. J. Pharma Bio Sci*. 2011, 2, 450–454.
- Puertas, M.C.; Martinez-Martos, J.M.; Cobo, M.P.; Carrera, M.P.; Mayas, M.D.; Ramirez-Exposito, M.J. Plasma oxidative stress parameters in men and women with early stage Alzheimer type dementia. *Exp. Gerontol*, 2012, 47, 625–630.
- R**
- Rahman, I.; Kode, A.; Biswas, S. K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nature Protocols*, 2006, 1, 3159–3165.
- Ramírez-Expósito, M. J.; Sánchez-López, E.; Cueto-Ureña, C.; Dueñas, B.; Carrera-González, P.; Navarro-Cecilia, J.; Mayas, M. D.; de Saavedra, J. M. A.; Sánchez-Agosta, R.; Martínez-Martos, J. M. Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy. *Experimental Gerontology*, 2014, 58, 34–42.

Références Bibliographiques

Ramírez-Expósito, M. J.; Urbano-Polo, N.; Dueñas, B.; Navarro-Cecilia, J.; Ramírez-Tortosa, C.; Martín-Salvago, M. D.; Martínez-Martos, J. M. Redox status in the sentinel lymph node of women with breast cancer. *Upsala Journal of Medical Sciences*, 2017. 122, 207–216.

Reznick, A. Z.; Packer, L. Oxidative damage to proteins: spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol*, 1994, 233, 357–363.

Richardson, A. Is breast cancer caused by late exposure to a common virus? *Medical hypotheses*, 1997, 48(6), 491-7

Rivlin, N.; Brosh, R.; Oren, M.; Rotter, V. Mutations in the p53 tumor suppressor gene: important milestones at the various steps of tumorigenesis. *Genes & cancer*, 2011, 2(4), 466-474.

Rockenbach, G.; Di Pietro, P.F.; Ambrosi, C.; Boaventura, B.C.; Vieira, F.G.; Crippa, C.G.; Da Silva, E. L.; Fausto, M. A. Dietary intake and oxidative stress in breast cancer: before and after treatments. *Nutricion hospitalaria*, 2011;26(4).

Rosenfeldt, F.; Wilson, M.; Lee, G.; Kure, C.; Ou, R.; Braun, L.; de Haan, J. Oxidative stress in surgery in an ageing population: Pathophysiology and therapy. *Exp. Gerontol.* 2013, 48, 45–54.

Rothblum-Oviatt, C.; Wright, J.; Lefton-Greif, M. A.; McGrath-Morrow, S. A.; Crawford, T. O.; Lederman, H. M. Ataxia telangiectasia: A review *Orphanet. Journal of Rare Diseases*, 2016, 11, 159.

Rouzier, R.; Perou, C.M.; Symmans, W.F.; Ibrahim, N.; Cristofanilli, M.; Anderson, K.; Hess, K.R.; Stec, J.; Ayers, M.; Wagner, P.; Morandi,

P.; Fan, C.; Rabiul, I.; Ross, J.S.; Hortobagyi, G.N.; Pusztai, L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical cancer research*, 2005, 11(16), 5678-85.

Rozenberg, S.; Besse, S.; Brisson, H.; Jozefowicz, E.; Kandoussi, A.; Mebazaa, A.; Riou, B.; Vallet, B.; Tavernier, B. Endotoxin-induced myocardial dysfunction in senescent rats. *Crit Care* 2006, 10. Zinelabidine, K.; Meziane, M.; Mernissi, F. Z. Peurtz syndrome about 3 cases in siblings. *Pan Afr Med J*, 2012, 11-59.

Ruiz-Ramos, R.; Lopez-Carrillo, L.; Rios-Perez, A.D.; De Vizcaya-Ruiz, A.; Cebrian, M.E. Sodium arsenite induces ROS generation, DNA oxidative damage, HO-1 and c-Myc proteins, NF-kappaB activation and cell proliferation in human breast cancer MCF-7 cells. *Mutat. Res*, 2009, 674, 109–115

Russo, J.; Hasan Lareef, M.; Balogh, G.; Guo, S.; Russo, I.H.; Estrogen and its metabolites are carcinogenic agents in human breast epithelial cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 2003, 87, 1–25.

Russo, J.; Lynch, H.; Russo, I.H. Mammary Gland Architecture as a Determining Factor in the Susceptibility of the Human Breast to Cancer. *The Breast Journal*, 2001, 7(5) :278 .91.

S

Saglier J., Beuzebec P., Pommeyrol A., Toledano A. *Cancer du sein : questions et réponses au quotidien*. 3e édition. Paris : Elsevier Masson, 2009, pp 194.

Salzman, R.; Pácal, L.; Kaňková, K.; Tomandl, J.; Horáková, Z.; Tóthová, E.; Kostřica, R. High perioperative level of oxidative stress as a prognostic tool for

Références Bibliographiques

identifying patients with a high risk of recurrence of head and neck squamous cell carcinoma. *Int. J. Clin. Oncol.* 2010, 15, 565–570.

Sampson, J. N.; Falk, R. T.; Schairer, C.; Moore, S. C.; Fuhrman, B. J.; Dallal, C.M.; Bauer, D. C.; Dorgan, J. F.; Shu, X. O.; Zheng, W.; Brinton, L. A.; Gail, M. H.; Ziegler, R. G.; Xu, X.; Hoover, R. N.; Gierach, G. L. Association of Estrogen Metabolism with Breast Cancer Risk in Different Cohorts of Postmenopausal Women, 2017, 77(4), 918-925.

Sánchez-Barceló, E. J.; Cos, S.; Mediavilla, D.; Martínez-Campa, C.; González, A.; & Alonso-González, C. Melatonin–estrogen interactions in breast cancer. *Journal of pineal research*, 2005, 38(4), 217-222.

Satoh, K. Serumlipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *ClinChimActa*, 1978, 90, 37-43.

Schaapveld, M.; Aleman, B.M.; van Eggermond, A.M.; Janus, C.P.; Krol, A.D.; van der Maazen, R.W.; Roesink, J.; Raemaekers, J.M.; de Boer, J.P.; Zijlstra, J.M.; van Imhoff, G.W.; Petersen, E.J.; Poortmans, P.M.; Beijert, M.; Lybeert, M.L.; Mulder, I.; Visser, O.; Louwman, M.W.; Krul, I.M.; Lugtenburg, P.J.; van Leeuwen, F.E. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 2015, 373(26),2499-511.

Schaapveld, M.; Aleman, B.M.; van Eggermond, AM.; Janus, C.P.; Krol, A.D.; van der Maazen, R.W.; Roesink, J.; Raemaekers, J.M.; de Boer, J.P.; Zijlstra, J.M.; van Imhoff, G.W.; Petersen, E.J.; Poortmans, P.M.; Beijert, M.; Lybeert, M.L.; Mulder, I.; Visser, O.; Louwman, M.W.; Krul, I.M.;

Lugtenburg, P.J.; van Leeuwen, F.E. Second Cancer Risk Up to 40 Years after Treatment for Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 2015, 373(26),2499-511

Sedlak, J.; Lindsay, R.H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. *Anal Biochem*, 1968, 25, 192–205.

Sener, D.E.; Gönenç, A.; Akinci, M.; Torun, M. Lipid peroxidation and total antioxidant status in patients with breast cancer. *Cell Biochem Funct*, 2007, 25, 377–382

Shah, D.; Mahajan, N.; Sah, S.; Nath, S. K.; Paudyal, B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *Journal of biomedical science*, 2014, 21(1), 1-13.

Shiyanbola, O. O.; Arao, R.F.; Miglioretti, D. L.; Sprague, B. L.; Hampton, J. M.; Stout, N. K.; Kerlikowske, K.; Braithwaite, D.; Buist, D. S. M.; Egan, K. M.; Newcomb, P. A.; Trentham-Dietz, A. Emerging Trends in Family History of Breast Cancer and Associated Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017, 26(12), 1753-1760.

Silva, F. B.; Romero, W. G.; Carvalho, A. L. R. de A.; Souza, G. A. A.; Claudio, E. R. G.; Abreu, G. R. Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer. *Medicine*, 2017, 96 (47).

Simão ANC, Suzukawa AA, Casado MF, Oliveira RD, Guarnier FA, Cecchini F (2006) Genistein abrogates pre-hemolytic and oxidative stress damage induced by 2,20-azobis (amidinopropane). *Life Sci* 78:1202–1210.

Références Bibliographiques

Siu A.L, MD, MSPH, on behalf of the U.S. Preventive Services Task Force Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Annals of Internal Medicine*, 2016, 164, 279-297.

Slamon, D.J.; Leyland-Jones, B.; Shak, S.; Fuchs, H.; Paton, V.; Bajamonde, A.; Fleming, T.; Eiermann, W.; Wolter, J.; Pegram, M.; Baselga, J.; Norton, L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001, 344,783-792.

Sobral, A. L. P.; Machado, K da C.; Ferreira, P.M.P.; Satyal, P.; Freitas, R.M de.; Cavalcante. A A de C. M. Serum Oxidative Stress Markers and Genotoxic Profile Induced by Chemotherapy in Patients with Breast Cancer: A Pilot Study. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2015, 11.

Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE). Cancer du pancréas, chapitre 9. [En ligne]. Disponible sur : <<https://www.snfge.org/content/9-cancer-du-pancreas?fbclid=IwAR1LXeUpXZheIza13-b9xDt-MI0vuKwRZYoYmhIwbQReJF9fwAES1MbKCBU>>. (Consultées le 16 avril 2020).

Sorlie, T.; Tibshirani, R.; Parker, J.; Hastie, T.; Marron, J.S.; Nobel, A.; Deng, S.; Johnsen, H.; Pesich, R.; Geisler, S.; Demeter, J.; Prou, C.M.; Lønning, P.E.; Brown, P.O.; Børresen-Dale, A.L.; Botstein, D. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United*

States of America,2003,100(14),8418-23.

Soslow, R. A. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. *Int. J. Gynec Pathol*, 2008, 27,161-174.

Spanidis, Y.; Goutzourelas, N.; Stagos, D.; Kolyva, A. S.; Gogos, C. A.; Bar-Or, D.; Kouretas, D. Assessment of oxidative stress in septic and obese patients using markers of oxidation-reduction potential. *In vivo*, 2015, 29(5), 595-600.

Stanicka, J.; Landry, W.; Cotter, T.G. Oxidative stress biomarkers and ROS molecular probes. *Oxidative Stress: Diagnostics, Prevention and Therapy*, 2015, 2, pp 353–74.

Stany, M. P.; Bonome, T.; Wamunyokoli, F.; Zorn, K.; Ozburn, L.; Park, D.-C.; Hao, K.; Boyd, J.; Sood, A. K.; Gershenson, D. M.; Berkowitz, R. S.; Mok, S. C.; Birrer, M. J. Classification of ovarian cancer: a genomic analysis. *Adv. Exp. Med. Biol*, 2008, 622, 23-33.

Steen, H.B. The origin of oncogenic mutations: where is the primary damage? *Carcinogenesis*,2000, 21(10),1773-6.

Stevens, R.G.; Brainard, G.C.; Blask, D.E.; Lockley, S.W.; Motta, M.E. Breast cancer and circadian disruption from electric lighting in the modern world. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(3),207-18

Stuver, S.O.; Boschi-Pinto, C.; Trichopoulos, D. Infection with hepatitis B and C viruses, social class and cancer. *IARC scientific publications*,1997, (138),319-24.

Subramani, R.; Nandy, S.B.; Pedroza, D. A.; Lakshmanaswamy, R. Role of Growth Hormone in Breast Cancer.

Références Bibliographiques

Endocrinology, 2017,158(6) :1543–1555.

Sun, J.; Zhang, X.; Broderick, M.; Fein, H. Measurement of nitric oxide production in biological systems by using Griess reaction assay. *Sensors*, 2003, 3(8), 276-284.

Swain, S.M.; Baselga, J.; Kim, S.B.; Ro, J.; Semiglazov, V.; Campone, M.; Ciruelos, E.; Ferrero, J.M.; Schneeweiss, A.; Heeson, S.; Clark, E.; Ross, G.; Benyunes, M.C.; Cortés, J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 2015, 372, 724-734

T

Taherkhani, M.; Mahjoub, S.; Moslemi, D.; Karkhah, A. Three cycles of AC chemotherapy regimen increased oxidative stress in breast cancer patients: A clinical hint. *Caspian J Intern Med*, 2017, 8(4), 264-268.

Tardivon, A. ; Malhaire, C. Cancer du sein (I). Epidémiologie, facteurs de risque, imagerie. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris)*, 2009, 34.

Tavassoli FA, Devilee P. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3rd Edition. WHO Classification of Tumours, 2003, 6.

Thun, M. J. ; DeLancey, J. O. ; Center, M. M. ; Jemal, A. The global burden of cancer: Priorities for prevention. *Carcinogenesis*, 2009, 31(1), 100-10.

TOKUNAGA, M.; LAND, C.E.; TOKUOKA, S.; NISHIMORI, I.; SODA, M.; AKIBA, S. Incidence of female breast cancer among atomic

bomb survivors, 1950-1985. *Radiation Research*, 1994, 138 , 209-223

Tsai, S.M.; Hou, M. F.; Wu, S. H.; Hu, B.W.; Yang, S.F.; Chen, W.T.; Chai, C.Y.; Ma, H.; Tsai, L.Y. Expression of manganese superoxide dismutase in patients with breast cancer, *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 2011; vol. 27, pp. 167–172.

Tung, N.; Lin, N. U.; Kidd, J.; Allen, B. A.; Singh, N.; Wenstrup, R. J.; Hartman, A-R.; Winer, E. P.; Garber, J. E. Frequency of Germline Mutations in 25 Cancer Susceptibility Genes in a Sequential Series of Patients with Breast Cancer. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13), 1460-8.

Turnbull, C.; Rahman, N. Genetic Predisposition to Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet*, 2008, 9, 321–45.

V

Valkoa, M.; Rhodesb, C.J.; Moncola, J.; Izakovica, M.; Mazur, M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 2006, Volume 160, Issue 1, Pages 1-40.

Vargo-Gogola, T.; Rosen, J.M. Modelling breast cancer: one size does not fit all. *Nature reviews Cancer*, 2007, 7(9), 659-72.

Vassault A. Lactate déshydrogénase et isoenzymes. *Laboratoire de biochimie B, hôpital Necker-Enfants-Malades. Paris France*. 2007.90, 10-0610.

Vera-Ramirez, L. ; Sanchez-Rovira, P. ; Ramirez-Tortosa, M.C. ; Ramirez-Tortosa, C. L. ; Granados-Principal, S. ; Fernandez-Navarro, M. ; Lorente, J. A.;

Références Bibliographiques

Quiles, J. L. Does Chemotherapy-Induced Oxidative Stress Improve the Survival Rates of Breast Cancer Patients? *Antioxid. Redox Signal*, 2011, 15, 903–909.

Vera-Ramirez, L. ; Sanchez-Rovira, P. ; Ramirez-Tortosa, M.C. ; Ramirez-Tortosa, C. L.; Granados-Principal, S.; Fernandez-Navarro, M.; Lorente, J. A.; Quiles, J. L. Oxidative stress status in metastatic breast cancer patients receiving palliative chemotherapy and its impact on survival rates. *Free Radical Research*, 2012, 46(1), 2–10.

Victorino, V. J.; Panis, C.; Campos, F. C.; Cayres, R. C.; Colado-Simão, A. N.; Oliveira, S.; Herrera, A. C. S. A.; Cecchini, R. Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal women. *Age*, 2013, 35(4), 1411-1421.

Vinothini, G.; Nagini, S. Correlation of xenobiotic-metabolizing enzymes, oxidative stress and NFkappaB signaling with histological grade and menopausal status in patients with adenocarcinoma of the breast. *Clin. Chim. Acta*, 2010, 411, 368–374.

W

Wahlefeld, A. W. Lactate Dehydrogenase UV-method with L-Lactate and NAD. *Methods of enzymatic analysis*, 3rd ed; Bergmeyer HU., Ed. Plenum: New York, 1983, pp 126-132.

Welsh, P. L.; King, M. C. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Human molecular genetics*, 2001, 10(7), 705-13.

Wheeler, S.B.; Spencer, J.; Pinheiro, L.C.; Murphy, C.C.; Earp, J.A.; Carey, L.; Olshan, A.; Tse, C.K.; Bell, M.E.; Weinberger, M.; Reeder-Hayes, K.E. *Endocrine Therapy Nonadherence and*

Discontinuation in Black and White Women. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(5),498-508

White, A. J.; D'Aloisio, A. A.; Nichols, H. B.; DeRoo, L. A.; Sandler, D. P. Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(7), 667-675.

Y

Yager, J.D. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*, 2000, 67–73.

Ye, F.; Wang, H.; Zhang, L.; Zou, Y.; Han, H.; Huang, J. Baicalein induces human osteosarcoma cell line MG-63 apoptosis via ROS-induced BNIP3 expression. *Tumor Biology*, 2015, 36(6), 4731-4740.

Youlden, D.R.; Cramb, S.M.; Dunn, N.A.; Muller, J.M.; Pyke, C.M.; Baade, P.D. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer epidemiology*, 2012, 36(3), 237-48

Yue, W.; Wang, J. P. Estrogen metabolites and breast cancer. *Steroids*, 2015, 99, 61–6.

Z

Zarrini, A. S.; Moslemi, D.; Parsian, H.; Vessal, M.; Mosapour, A.; Kelagari, Z. S. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Caspian J Intern Med*, 2016, 7, 31-36.

Annexes

Annexes

Annexe 1.

Classification histopathologie

La classification histopathologie des cancers du sein repose sur la diversité des caractéristiques morphologiques des tumeurs. La classification histologique actuellement utilisée est celle de l’OMS (**Lakhani et al., 2012**)

Tableau A1 : La classification histologique actuellement utilisée est celle de l’OMS (**Lakhani et al., 2012**)

Annexes

Types Histologiques		
Tumeurs épithéliales non infiltrantes	Carcinome canalaire in situ (ou intracanaulaire) CCIS	
	Néoplasie lobulaire	Carcinome lobulaire in-situ
		Carcinome lobulaire in-situ pléomorphe
Hyperplasie lobulaire atypique		
Tumeurs épithéliales infiltrantes	Carcinome infiltrant de type non spécifique (canaulaire TNS)	Carcinome pléomorphe
		Carcinome avec cellules géantes ostéoclastiques
		Carcinome avec aspects choriocarcinomeux
		Carcinome avec aspects mélanocytaires
	Carcinome lobulaire infiltrant	Carcinome lobulaire classique
		Carcinome lobulaire solide
		Carcinome lobulaire alvéolaire
		Carcinome lobulaire pléomorphe
		Carcinome lobulaire mixte
	Carcinome tubuleux	
	Carcinome cribriforme	
	Carcinome mucineux	
	Carcinome avec des aspects médullaire	Carcinome médullaire
		Carcinome médullaire atypique
		Carcinome infiltrant NST avec aspects médullaire
	Carcinome à différenciation apocrine	
	Carcinome à cellules en bague à chaton	
	Carcinome micro-papillaire infiltrant	
	Carcinome métaplasique de type non spécifique	Carcinome adénoquameux de bas grade
		Carcinome métaplasique de type Fibromatosis-like
Carcinome épidermoïde		
Carcinome à cellules fusiformes		
Carcinome métaplasique avec différenciation mésenchymateuse		Différenciation chondroïde
		Différenciation osseuse
Carcinome métaplasique mixte à composante épithéliale et conjonctive		
Carcinome myoépithéliale		
Types rares	Carcinome avec aspects neuroendocrines	Tumeur neuroendocrine bien différencié
		Carcinome neuroendocrine peu différencié (carcinome à petites cellules)
		Carcinome avec différenciation neuroendocrine
	Carcinome sécrétoire	
	Carcinome papillaire infiltrant	
	Carcinome à cellules acineuses	
	Carcinome mucoépidermoïde	
	Carcinome polymorphe	
	Carcinome oncocytaire	
	Carcinome à cellules riches en lipides.	
	Carcinome à cellules claires riches en glycogène.	
Carcinome à cellules sébacées		
Tumeurs type glandes salivaires	Cylindrome	
	Hidradénome à cellule clair	

Dans 95% des cas, le cancer du sein se développe à partir des cellules épithéliales, on les appelle « les adénocarcinomes ». « Adéno » vient de glande mammaire et « carcinome

Annexes

» vient de cellules épithéliales). Les tumeurs malignes non carcinomateuses (sarcomes, métastases intramammaires) sont rares (moins de 1% des cancers du sein). La plupart des noms donnés au cancer dépendent de la région mammaire où les cellules cancéreuses ont débuté leur prolifération (carcinomes canaux et lobulaires) et le pouvoir invasif de la tumeur (*in situ* et infiltrant). Il existe globalement deux grands groupes : « les cancers *in situ* » et « les cancers infiltrant » (**Lakhani et al., 2012**).

- Carcinome *in situ* (non infiltrant)

Il s'agit d'une prolifération tumorale maligne épithéliale limitée à cet épithélium et n'ayant donc pas encore franchi la membrane basale, par opposition au carcinome infiltrant. La prolifération carcinomateuse pourrait se développer dans la lumière des canaux galactophoriques ou des lobules (**Tavassoli, 2008**). On distingue :

✓ Carcinomes canalaire *in situ* (CCIS)

Le CCIS est encore appelé carcinome canalaire non infiltrant, carcinome intracanaire, ou carcinome intraductal, il est défini par une prolifération de cellules épithéliales malignes de type canalaire plus ou moins atypiques, confinées à l'intérieur des structures canaux. Il représente le type le plus fréquent dont huit à neuf carcinomes sur dix sont des carcinomes canaux *in situ* (**Saglier, 2009**).

✓ Carcinomes lobulaire *in situ* (CLIS) ou Néoplasie lobulaire

Il s'agit d'une prolifération de cellules non cohésives avec des atypies nucléaires de bas grade ou de grade intermédiaire. Ces cellules comblent la lumière et distendent plus de la moitié des acini dans un lobule donné. Le CLIS représente 10 à 15% des cancers du sein *in situ*. Il s'agit d'une lésion pré-ménopausique, de découverte histologique fortuite, sans traduction clinique ou radiologique, souvent multicentrique (50 à 70%) et bilatérale (30%). (**WHO, 2012 ; INC, 2015**).

- Carcinomes infiltrant (invasifs)

Les carcinomes deviennent infiltrant lorsque les cellules cancéreuses franchissent la membrane basale et envahissent le tissu conjonctif de soutien. Elles entrent alors en contact avec des vaisseaux sanguins et lymphatiques à l'origine d'une possible diffusion métastatique (**WHO, 2012**).

Annexes

Le carcinome infiltrant de type non spécifique (TNS), encore appelé carcinome canalaire infiltrant (CCI), est le type histologique le plus fréquent (80 % des cas), suivi du carcinome lobulaire infiltrant (15 % des cas). Les autres types histologiques sont beaucoup plus rares (5 %). Le carcinome infiltrant de type non spécifique est caractérisé par une grande diversité morphologique selon son degré de différenciation (**WHO, 2012**).

✓ *Carcinomes canalaire infiltrant (CCI)*

Les termes de « type non spécifique » (TNS) ou « sans autre indication » (SAI) correspondent au fait que ces tumeurs ne présentent pas de caractéristiques morphologiques suffisantes pour les classer dans une autre catégorie. Ces tumeurs représentent donc un groupe hétérogène de morphologies très variables. Il s'agit le plus souvent d'une tumeur palpable, visualisée sous la forme d'une opacité stellaire en mammographie. Macroscopiquement, on retrouve le plus souvent une tumeur à contours étoilés, d'aspect strié blanchâtre et dure à la coupe. Très rarement, elle se présente comme une tumeur arrondie, bien limitée plutôt évocatrice que d'autres types de cancers infiltrants (médullaire et mucineux) (**WHO, 2012**).

✓ *Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) :*

Il s'agit d'une masse palpable associée à une opacité mammographie ou d'une distorsion architecturale. Les formes bilatérales et multicentriques sont fréquentes. Macroscopiquement, ces tumeurs sont mal définies, de contours irréguliers, palpables mais difficilement visibles. Les cellules carcinomateuses sont généralement de petites tailles, à noyau arrondis et réguliers, non cohésives infiltrant le stroma mammaire souvent en file indienne ou de manière éparpillée, encerclant les structures mammaires bénignes préexistantes, s'infiltrant entre les adipocytes. On décrit plusieurs variantes : solide, alvéolaire, pléomorphe ou mixte (**WHO, 2012**).

✓ *Autres cancers infiltrant*

Cette catégorie regroupe les cancers qui ont des caractéristiques qui leur sont propres. Ils ne sont ni lobulaires, ni canaux et représentent un faible pourcentage.

✓ **Le carcinome médullaire** (1 % des cancers infiltrants), est un cancer bien délimité qui touche surtout les femmes de moins de 50 ans. Chez une jeune femme, il y a de grande chance qu'il s'agit d'un cancer héréditaire.

Annexes

- ✓ *Le carcinome mucineux* (2% des cancers infiltrants), est un cancer qui sécrète du mucus d'où le terme « mucineux ». Il touche essentiellement les femmes de 60 à 70 ans.
- ✓ *Le carcinome tubuleux* (1 à 2 % des cancers infiltrants) ce sont les femmes de 55 ans qui sont les plus touchés. Il doit son nom à l'aspect de ses cellules cancéreuses. C'est un carcinome infiltrant très bien différencié qui ne se propage que très rarement au niveau des aisselles (**WHO, 2012**).
- ✓ *Le carcinome papillaire* touche essentiellement les femmes âgées. Il est constitué d'amas de cellules carcinomateuses à polarité inversée entourées d'un espace clair de rétraction les séparant du stroma mammaire adjacent (**WHO, 2012**).

Classification moléculaire

A cause de la puissance pronostique et prédictive limitée des classifications existantes, de nouvelles approches ont été envisagées pour révéler les bases moléculaires de l'hétérogénéité du cancer du sein. En utilisant une analyse de classification hiérarchique « Clustering » basée sur les différents profils d'expression de gènes, en utilisant la technologie des puces à ADN (microarray) confirmés par des études sur le profile protéique par immunohistochimie, (**Perou et al., 2000**) ont pu définir une classification moléculaire du cancer du sein avec des caractéristiques cliniques et biologiques distinctes. Cinq groupes moléculaires distincts du cancer du sein ont été mis en évidence : luminal A, luminal B, triple négatif (basal-like), HER2/neu (surexpression du HER2) et le groupe normal-like (**Perou et al., 2000 ; Sorlie et al., 2003 ; American Cancer Society, 2019**). Cette classification moléculaire a une valeur pronostique et prédictive vis-à-vis de la réponse à la chimiothérapie (**Rouzier et al., 2005**).

Annexes

Tableau A2. Différentes classes moléculaires des tumeurs mammaires

Classe moléculaire	Niveau d'expression des récepteurs hormonaux, HER2, Ki67	Références
Luminal A	Expriment fortement les récepteurs estrogène et progestérone ER et PR et ne surexprimant pas le HER2. Elles ont un index de prolifération Ki67 bas.	(Classe, 2016)
Luminal B HER2 négatif	Expression plus faible de ER et de PR, et un index de prolifération Ki67 élevé.	(Prat et al., 2013)
Luminal B HER2 positif	Expression plus faible de ER et de PR et un statut HER2 positif, quel que soit le niveau de Ki67.	(Classe, 2016)
Non luminal HER2 positif	Absence d'expression de ER et de PR et un statut HER2 positif, quel que soit le niveau de Ki67.	(classe, 2016)
Basal-like	Exprime les récepteur hormonaux et ne surexprimant pas le HER2.	(Classe, 2016)
Normal-like	Exprime les constituants habituels de la glande mammaire.	(Sorlie et al., 2003)

ER : Récepteur des œstrogènes (*Estrogen receptor*) ; PR : Récepteur de la progestérone (*Progesterone receptor*) ; HER : Récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains (*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2*).

Annexes

Annexe 2.

Tableau A3. Classification TNM du cancer du sein, 7e édition 2010.

- **Tx** : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée.
- **T0** : la tumeur primitive n'est pas palpable
- **Tis** : carcinome in situ
- **Tis (CCIS)** : carcinome canalaire in situ
- **Tis (CLIS)** : carcinome lobulaire in situ
- **Tis (Paget)** : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur

- **T1** : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
- **T1mic** : micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension.
- **T1a** : $1 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ mm}$ dans sa plus grande dimension
- **T1b** : $5 \text{ mm} < \text{tumeur} \leq 1 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- **T1c** : $1 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 2 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- **T2** : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- **T3** : tumeur $> 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension
- **T4** : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
- **T4a** : extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
- **T4b** : oedème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
- T4c : T4a + T4b
- T4d : cancer inflammatoire

- **Nx** : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
- **N0** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
- **N0(i-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).
- **N0(i+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires $\leq 0,2$ mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire)
- **N0(mol-)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR : reverse transcriptase polymerase chain reaction)
- **N0(mol+)** : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR)
 - **N1mi** : micrométastases $> 0,2$ mm et ≤ 2 mm
- **N1** : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires

N1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique

N1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la C

Annexes

M (Métastase à distance)

- **Mx** : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
- **M0** : absence de métastases à distance
- **M1** : présence de métastase(s) à distance

Annexes

Annexe 3.

Tableau A4. Classification par stade UICC (Union internationale contre le cancer).

Stades			
Stade 0		Tis N0 M0	Le cancer est à un stade précoce, il n'est ni invasif, ni métastatique.
Stade I		T1 N0 M0	Le cancer est invasif mais situé uniquement dans le sein (la tumeur est ≤ 2 cm sans atteinte ganglionnaire).
Stade II	IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0	La tumeur est \leq à 2 cm avec une atteinte des ganglions lymphatiques axillaires, ou la tumeur de plus grande taille se situe entre 2 cm et 5 cm sans atteinte des ganglions axillaires.
	IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0	La tumeur se situe entre 2 - 5 cm avec atteinte de 1 à 3 ganglions lymphatiques ou tumeur > 5 cm sans atteinte ganglionnaire.
Stade III	IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N2 M0	Le cancer est localement avancé. Tumeur < 5 cm avec métastases fixées ou emmêlées dans les ganglions lymphatiques axillaires, ou tumeur > 5 cm avec atteinte des ganglions lymphatiques axillaires.
	IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0	La tumeur croit dans la paroi thoracique ou dans la peau du sein ; ou le cancer s'est propagé aux ganglions sous-claviculaires homolatéraux ; ou le cancer du sein inflammatoire
	IIIC	Tous T N3 M0	Métastases dans les ganglions lymphatiques axillaires et les ganglions lymphatiques claviculaires homolatéraux ; ou métastases dans

Annexes

			les ganglions lymphatiques sus-claviculaires homolatéraux.
	Stade IV	Tous T Tous N M1	La tumeur s'est propagée à des sites distants tels que le foie, les poumons, les os ou le cerveau.

Annexes

Annexe 4.

Les molécules les plus souvent utilisées dans le cadre des thérapies ciblées

Le trastuzumab (Herceptin®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant de classe IgG1 dirigé contre le récepteur HER2. En bloquant le récepteur, le trastuzumab bloque l'un des processus de division et de développement des cellules cancéreuses. Il a par ailleurs une action de stimulation du système immunitaire afin de l'aider à détruire les cellules cancéreuses. Il est utilisé seul, après une radiothérapie, ou en association à une chimiothérapie adjuvante dans le but de détruire les cellules cancéreuses 'HER2 positif'. Il est préconisé chez les femmes qui ont un cancer du sein avec métastases ou alors un cancer du sein précoce (**Baselga et al., 1998 ; Slamon et al., 2001 ; Maximiano et al., 2016**).

Le pertuzumab (Perjeta®) est un anticorps monoclonal humanisé recombinant, ciblant spécifiquement la protéine HER2. Il est indiqué en association au trastuzumab et au docétaxel, dans le traitement du cancer du sein métastatique ou localement récidivant non résecable HER2 positif, chez des patients n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie pour leur maladie métastatique (**Swain et al., 2015 ; Maximiano et al., 2016**).

Le bévacicumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF (*vascular epithelial growth factor receptor*) utilisé dans les cancers métastatiques HER2 négatif. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux présents, normalise les vaisseaux tumoraux restants et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux (angiogenèse), inhibant ainsi la croissance tumorale. Le bévacicumab est toujours utilisé en association avec la chimiothérapie (**Masoud et Pagès, 2017**).

D'autres thérapies ciblées sont également disponibles comme les inhibiteurs des voies de signalisation PI3K/AKT/mTOR et RAS/MEK/ERK, les inhibiteurs des tyrosine kinases comme la SRC, et l'IGFR, les inhibiteurs de la poly-ADP ribose polymérase (PARP) ainsi que les métalloprotéases matricielles (MMP) qui sont impliquées dans l'invasion des cellules cancéreuses et les métastases (**Masoud et Pagès, 2017**).

Annexe 5.

Article 1. Kasapović et al., 2010

Antioxidant status and lipid peroxidation in the blood of breast cancer patients of different ages after chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide

Jelena Kasapović ^{a,*}, Snežana Pejić ^a, Vesna Stojiljković ^a, Ana Todorović ^a, Ljiljana Radošević-Jelić ^b, Zorica S. Saičić ^c, Snežana B. Pajović ^a

^a Laboratory of Molecular Biology and Endocrinology, "Vinča" Institute of Nuclear Sciences, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

^b Institute of Oncology and Radiology of Serbia, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

^c Department of Physiology, Institute for Biological Research "Siniša Stanković", University of Belgrade, Belgrade, Serbia

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 March 2010

Received in revised form 13 July 2010

Accepted 2 August 2010

Available online 14 August 2010

Keywords:

Lipid peroxidation

Antioxidants

Breast cancer

Chemotherapy

Radiotherapy

Aging

ABSTRACT

Objectives: Breast carcinoma is related to the increase of lipid peroxidation in plasma with concomitant decrease of antioxidant (AO) defense capacity in blood cells, which becomes more pronounced during aging of the patients. This work evaluated the potential age-related effect of chemotherapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide (FAC) on the level of lipid hydroperoxides (LP), glutathione (GSH), AO enzyme activities of copper, zinc superoxide dismutase (CuZnSOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR) in breast cancer patients. The level of CuZnSOD protein was assessed after the FAC therapy and radiotherapy of breast cancer.

Design and methods: AO parameters were measured in the blood of 58 breast cancer patients and 60 healthy age-matched healthy subjects by biochemical and Western blot analyses.

Results: Increased oxidative stress (LP: $p < 0.05$) and decreased AO enzyme activities (CuZnSOD: $p < 0.01$, GPx: $p < 0.05$, GR: $p < 0.01$) and GSH level ($p < 0.01$) in the blood of breast cancer patients in response to FAC chemotherapy seem not to be age-dependent. CuZnSOD enzyme expression decreased after the FAC chemotherapy ($p < 0.05$), while it increased after the radiotherapy of breast cancer ($p < 0.05$).

Conclusion: FAC chemotherapy and radiotherapy promote further oxidative shift, which potentiate already existing chronic oxidative stress linked to breast cancer. In these effects, impaired capacity for H₂O₂ detoxification (CAT, GPX and GSH) seems to have major contribution.

© 2010 The Canadian Society of Clinical Chemists. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

Annexe 6.

Article 2. Vera-Ramirez et al., 2011

ANTIOXIDANTS & REDOX SIGNALING
Volume 15, Number 4, 2011
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/ars.2011.3993

NEWS & VIEWS

Does Chemotherapy-Induced Oxidative Stress Improve the Survival Rates of Breast Cancer Patients?

Laura Vera-Ramirez,^{1,2} Pedro Sanchez-Rovira,^{1,2} M. Carmen Ramirez-Tortosa,^{3,4} Cesar L. Ramirez-Tortosa,⁵ Sergio Granados-Principal,^{3,4} Monica Fernandez-Navarro,¹ Jose A. Lorente,^{2,6} and Jose L. Quiles^{3,7}

Abstract

Antineoplastic agents induce oxidative stress leading to lipid, carbohydrate, protein, and DNA damage. We sought to explore the role of drug-induced oxidative stress on breast cancer patient's survival. We observed that neoadjuvant patients presented a marked raise in DNA damage and protein carbonyl levels after chemotherapy, whereas postchemotherapy DNA repair activity of the KU86 enzyme and total antioxidant capacity of the plasma were higher in the adjuvant group. With respect to patient's survival, we observed that increasing levels of KU86 and antioxidant capacity of the plasma during chemotherapy significantly influenced the survival rates of the patients, protecting from disease recurrence and death. Our results suggest that chemotherapy induces a certain level of systemic oxidative stress, which is maintained along successive clinical interventions and could influence the clinical outcome of the patients. *Antioxid. Redox Signal.* 15, 903–909.

Annexes

Annexe 7.

Article 3. Amin et al.,2012

Impact of Breast Cancer and Combination Chemotherapy on Oxidative Stress, Hepatic and Cardiac Markers

Kamal Adel Amin, Basant Mahmoud Mohamed¹, Mohamed Aly M. El-wakil², Sanaa Omar Ibrahim¹

Biochemistry Department, Faculty of Veterinary Medicine, ¹Chemistry Department, Faculty of Science, and ²Clinical Oncology Department, Faculty of Medicine, Beni-Suef University, Beni-Suef, Egypt

Purpose: Carcinoma of the breast is the most prevalent cancer among Egyptian women and constitutes 29% of National Cancer Institute cases. The aim of this study was to determine the effect of breast cancer on oxidative stress, cardiac markers and liver function tests, moreover the role of 5-fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide (FAC) in the treatment of breast cancer and its mechanism through changing the measured markers.

Methods: Forty female breast cancer patients who were admitted to the Department of Oncology of the Beni-Suef University Hospital were enrolled in the study. This study included three arms: a control group of healthy age-matched females (n=20), breast cancer patients who weren't receiving treatment (n=20), and patients undergoing treatment with anticancer combination drugs FAC (n=20). Blood samples collected from the control subjects and patients were analysed to determine levels of catalase, reduced glutathione (GSH), uric acid, nitric oxide (NO),

malondialdehyde, creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), liver enzymes (alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase), and creatinine. **Results:** The levels of catalase and GSH were significantly reduced ($p < 0.05$) in breast carcinoma and FAC treated breast cancer patients. The lipid peroxidation and NO levels were significantly enhanced in both untreated and FAC treated breast cancer patients. The CK and LDH were significantly enhanced ($p < 0.05$) in the FAC group. **Conclusion:** The results from the present study show that oxidative stress is implicated in breast carcinoma and chemotherapy aggravates this oxidative stress which causes damage to many cellular targets and has the main side effect of cardiotoxicity.

Key Words: Breast neoplasms, Cardiac function, Chemotherapy, Liver function, Oxidative stress

Article 4. Panis et al 2012a

Breast Cancer Res Treat (2012) 133:89–97
DOI 10.1007/s10549-011-1693-x

PRECLINICAL STUDY

Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy

C. Panis · A. C. S. A. Herrera · V. J. Victorino · F. C. Campos · L. F. Freitas · T. De Rossi · A. N. Colado Simão · A. L. Cecchini · R. Cecchini

Received: 10 May 2011 / Accepted: 19 July 2011 / Published online: 3 August 2011
© Springer Science+Business Media, L.L.C. 2011

Abstract Several adverse effects of chemotherapy treatments have been described, and most of these effects are associated with direct interactions between blood cells and indirect effects generated during the oxidative metabolism of antineoplastic drugs. In this study we evaluated the oxidative systemic status and hematological profiles of breast cancer patients with advanced ductal infiltrative carcinoma treated with doxorubicin (DOX) or paclitaxel (PTX) within 1 h after chemotherapy. Blood analyses included evaluation of hemogram, pro-oxidative markers, and antioxidant status. The results showed that advanced breast cancer diseased (AD) patients without previous chemotherapy presented anemia and high oxidative stress status characterized by elevated levels of lipid peroxidation and nitric oxide, and reduced catalase activity when compared with controls. DOX-treated patients exhibited increased anemia and reduced antioxidant status, which was revealed by decreases in reduced glutathione levels and the total antioxidant capacity of plasma; however, these changes did not lead to further increases in lipid peroxidation or carbonyl proteins when compared with the AD group. PTX-treated patients also showed increased

anemia, lactate dehydrogenase leakage, and enhanced lipid peroxidation. These data reveal for the first time that patients subjected to chemotherapy with DOX or PTX present immediate systemic oxidative stress and red blood cell oxidative injury with anemia development. These findings provide a new perspective on the systemic redox state of AD and patients subjected to chemotherapy regarding oxidative stress enhancement and its possible involvement in the aggravation of chronic anemia.

Keywords Breast cancer · Chemotherapy · Oxidative stress · Anemia

Abbreviations

AD	Advanced breast cancer patients
DOX	Doxorubicin
PTX	Paclitaxel
LDH	Lactate dehydrogenase
RBC	Red blood cells
TNM	Tumor node metastasis classification
MCV	Mean cellular volume
SOD	Superoxide dismutase
GSH	Reduced glutathione

Differential oxidative status and immune characterization of the early and advanced stages of human breast cancer

C. Panis · V. J. Victorino · A. C. S. A. Herrera ·
L. F. Freitas · T. De Rossi · F. C. Campos · A. N. Colado Simão ·
D. S. Barbosa · P. Pinge-Filho · R. Cecchini · A. L. Cecchini

Received: 29 August 2011 / Accepted: 20 October 2011 / Published online: 3 November 2011
© Springer Science+Business Media, LLC, 2011

Abstract Breast cancer is the malignant neoplasia with the highest incidence in women worldwide. Chronic oxidative stress and inflammation have been indicated as major mediators during carcinogenesis and cancer progression. Human studies have not considered the complexity of tumor biology during the stages of cancer advance, limiting their clinical application. The purpose of this study was to characterize systemic oxidative stress and immune response parameters in early (ED; TNM I and II) and advanced disease (AD; TNM III and IV) of patients diagnosed with infiltrative ductal carcinoma breast cancer. Oxidative stress parameters were evaluated by plasmatic lipoperoxidation, carbonyl content, thiobarbituric reactive substances (TBARS), nitric oxide levels (NO), total radical antioxidant parameter (TRAP), superoxide dismutase, and catalase activities and GSH levels. Immune evaluation was determined by TNF- α , IL-1 β , IL-12, and IL-10 levels and leukocytes oxidative burst evaluation by chemiluminescence. Tissue damage analysis included heart (total CK and CKMB), liver (AST, ALT, GGT), and renal (creatinine,

urea, and uric acid) plasmatic markers. C-reactive protein (CRP) and iron metabolism were also evaluated. Analysis of the results verified different oxidative stress statuses occur at distinct cancer stages. ED was characterized by reduction in catalase, 8-isoprostanes, and GSH levels, with enhanced lipid peroxidation and TBARS levels. AD exhibited more pronounced oxidative status, with reduction in catalase activity and TRAP, intense lipid peroxidation and high levels of NO, TBARS, and carbonyl content. ED patients presented a Th2 immune pattern, while AD exhibited Th1 status. CRP levels and ferritin were increased in both stages of disease. Leukocytes burst impairment was observed in both the groups. Plasma iron levels were significantly elevated in AD. The data obtained indicated that oxidative stress enhancement and immune response impairment may be necessary to ensure cancer progression to advanced stages and may result from both host and tumor inflammatory mediators.

Keywords Breast cancer · Immune response status · Oxidative stress · Inflammation

Annexe 10.

Article 6. Vera-Ramirez et al., 2012

Free Radical Research, January 2012; 46(1): 2–10

informa
healthcare

Oxidative stress status in metastatic breast cancer patients receiving palliative chemotherapy and its impact on survival rates

LAURA VERA-RAMIREZ^{1,2}, PEDRO SANCHEZ-ROVIRA^{1,2}, M. CARMEN RAMIREZ-TORTOSA^{3,4}, CESAR L. RAMIREZ-TORTOSA⁵, SERGIO GRANADOS-PRINCIPAL^{3,4}, JOSE A. LORENTE^{2,6} & JOSE L. QUILES^{3,7}

¹Department of Oncology, Complejo Hospitalario de Jaen, Jaen, Spain, ²GENyO Center, Pfizer-University of Granada & Andalusian Government Centre for Genomics & Oncology, Granada, Spain, ³Institute of Nutrition and Food Technology "José Mataix", Biomedical Research Center (CIBM), Armilla, Granada, Spain, ⁴Department of Biochemistry and Molecular Biology II, University of Granada, Granada, Spain, ⁵Department of Pathology, Complejo Hospitalario de Jaen, Jaen, Spain, ⁶Department of Legal Medicine, University of Granada, Granada, Spain, and ⁷Department of Physiology, University of Granada, Campus Universitario de Cartuja, Granada, Spain

(Received date: 10 August 2011; Accepted date: 23 October 2011)

Abstract

Antineoplastic agents are known to induce the production of free radicals leading to cell damage. These adverse effects may fuel the acquisition of new mutations and the development of treatment resistances. We selected 30 metastatic breast cancer patients receiving palliative chemotherapy, and paired blood samples, before and after chemotherapy, were extracted. We analysed DNA, lipid and protein oxidative damage markers and determined the extent of antioxidant and repair defences activation at the systemic level. We found that the DNA repair activity of the KU86 enzyme was significantly lower after chemotherapy and the antioxidant capacity of the plasma was significantly higher after treatment. Cox regression analysis revealed a significant effect of KU86 activity on the survival rates of those patients who received anthracyclines as part of their treatment. The high clinical heterogeneity of metastatic breast cancer patients warrants further studies to clarify the role of DNA repair and systemic antioxidant capacities during chemotherapy.

Keywords: *DNA oxidation, plasma antioxidants, DNA repair, disease-free survival, metastasis*

Annexe 11.

Article 7. Alcacioglu et al., 2013

JBUON 2013; 18(3): 614-618
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com
E-mail: editorial_office@jbuon.com

ORIGINAL ARTICLE

Oxidative and antioxidative status after anthracycline-based chemotherapy in breast cancer patients

A. Alacacioglu¹, L. Kebapcilar², B. Onder Pamuk², G. Sop², C. Kucukiravul², G. Bozkaya³,
A. Yuksel², I. Alacacioglu⁴, I. Sari²

¹Department of Medical Oncology, ²Department of Internal Medicine, ³Department of Biochemistry, Bozyaka Research and Training Hospital, Izmir; ⁴Department of Hematology, Ataturk Research and Training Hospital, Izmir, Turkey

Summary

Purpose: The present study was undertaken to evaluate the effects of adjuvant anthracycline-based chemotherapy on thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) and superoxide dismutase (SOD) levels in patients with breast cancer who had undergone surgery.

Methods: Body mass index (BMI), serum lipids (total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides), serum TBARS and SOD values were assessed in 30 patients with stage III breast cancer receiving adjuvant anthracycline-based chemotherapy.

Results: Anthracycline-based chemotherapy had no effect on BMI, blood pressure and lipid profile. A significant elevation was noted in TBARS (5.5 ± 0.6 vs 5.9 ± 0.9 $\mu\text{mol/L}$; $p=0.038$) and a significant reduction to baseline values in SOD levels (226.5 ± 61.0 vs 203.1 ± 48.3 U/mL; $p=0.037$) in patients following 6 cycles of adjuvant chemotherapy.

Conclusion: The TBARS levels increased, whereas the SOD levels decreased after anthracycline-based chemotherapy. We suggest that oxidative stress is not always detrimental, as it can be beneficial in cancer treatment.

Key words: anthracycline, breast cancer, SOD, TBARS

Increased Body Weight and Blood Oxidative Stress in Breast Cancer Patients after Adjuvant Chemotherapy

To the Editor:

Adjuvant chemotherapy has been found to be a strong clinical predictor of weight gain in women with early-stage breast cancer, and the extent of weight gain in response to chemotherapy appears to be dependent on the antineoplastic agents used (1,2). Several antineoplastic agents, such as anthracyclines, have been related to increased oxidative stress during cancer chemotherapy (3,4).

Based on this knowledge, we evaluated 66 breast cancer patients who were operated on between October 2006 and May 2010. The study was carried out in two stages. The first was performed at the baseline, in the presurgery phase, before beginning any form of antineoplastic treatment. The second stage was conducted after the end of the adjuvant treatments for breast cancer. The patients were divided according to the treatment for cancer into the treatment groups of "non-chemotherapy" ($n = 22$) and "chemotherapy" ($n = 44$). Most of the patients in the chemotherapy group (82%) were undergoing therapy with anthracyclines: 23 (52%) received ACT (adriamycin- $[\text{doxorubicin } 60 \text{ mg/m}^2]$, cyclophosphamide 600 mg/m^2 , taxol- $[\text{paclitaxel } 80 \text{ mg/m}^2]$); 13 (30%) received FAC (5-fluorouracil 500 mg/m^2 , doxorubicin 85 mg/m^2 , cyclophosphamide 500 mg/m^2), and 8 (18%) received nonanthracycline CMF (cyclophosphamide 600 mg/m^2 , methotrexate 40 mg/m^2 , and 5-fluorouracil 500 mg/m^2) therapy. The chemotherapy treatment was administered intravenously in 4 or 6 cycles at intervals of 3 weeks. The mean age for the participating sample was 53 years (33–77 years). Forty-four percent ($n = 29$) of the patients were overweight and 23% ($n = 15$) were obese at the baseline.

Address correspondence and reprint requests to: Patrícia Pires, D. Pires, Programa de Pós-Graduação em Nutrição, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Universitário, Trindade, Cep 88040-900, Florianópolis/SC - Brazil, or e-mail: patricia.pires@ufsc.br

DOI: 10.1111/bj.12167

© 2013 Wiley Periodicals, Inc., 1075-1223/13
The Breast Journal, Volume 19 Number 5, 2013 555–557

After chemotherapy treatment, we detected a significant increase of 5% (or 3.5 kg), on average, in the body weight of the breast cancer patients in comparison with the baseline values ($p < 0.001$). This increase was also statistically different from what was found for the nonchemotherapy variation (0.8% or 0.6 kg, on average; $p < 0.05$). All three chemotherapy protocols that were applied increased the body weight of cancer patients in comparison with the respective baseline values, and, although significant, the differences were slight (Fig. 1a). For example, the FAC protocol promoted a significant increase of 7.5% (or 5.9 kg) in the body weight compared with ACT and CMF, which both showed a similar increase by 3% (or 1.9 kg) and 4.5% (or 4.0 kg), respectively ($p < 0.05$; Fig. 1b). With the nonchemotherapy protocol, the body weight of the cancer patients did not change significantly.

Treatments with chemotherapy protocols also increased the levels of the oxidative biomarkers thiobarbituric acid reactive substances (TBARS), lipid hydroperoxides (LOOH), and carbonyls. After chemotherapy with FAC, there was a significant increase of 78% and 36.5% in the plasma levels of TBARS and carbonyls, respectively (Fig. 2a and c; $p < 0.05$), and no significant increase in the serum LOOH levels (Fig. 2b). On the other hand, after chemotherapy with ACT, a significant increase of 105% in the serum LOOH levels was observed (Fig. 2b; $p < 0.05$), while the plasma levels of TBARS and carbonyls were unchanged (Fig. 2a and c). In those patients undergoing chemotherapy with CMF, there was a significant increase of 40% in the plasma carbonyls levels when compared with the baseline values (Fig. 2c; $p < 0.05$), while no significant changes in the plasma levels of TBARS and LOOH were observed (Fig. 2a and b). In addition, no significant differences were detected among the three chemotherapy protocols ACT, FAC, and CMF for the oxidative stress markers when calculated as relative changes (in percentage) of the baseline values.

Annexe 13.

Article 9. Ramírez-Expósito et al., 2014

Circulating oxidative stress parameters in pre- and post-menopausal healthy women and in women suffering from breast cancer treated or not with neoadjuvant chemotherapy



María Jesús Ramírez-Expósito ^{a,*}, Estefanía Sánchez-López ^a, Cristina Cueto-Ureña ^a, Basilio Dueñas ^{a,b}, Pilar Carrera-González ^a, Joaquín Navarro-Cecilia ^b, María Dolores Mayas ^a, José M. Arias de Saavedra ^c, Rafael Sánchez-Agosta ^{a,c}, José M. Martínez-Martos ^a

^a Experimental and Clinical Physiopathology Research Group BIO296, Department of Health Sciences, School of Experimental and Health Sciences, University of Jaén, Campus Las Lagunillas, E-23071 Jaén, Spain

^b Unit of Breast Pathology, University Hospital of Jaén, Jaén, Spain

^c Unit of Clinical Biochemistry, University Hospital of Jaén, Jaén, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 9 May 2014

Received in revised form 4 July 2014

Accepted 11 July 2014

Available online 11 July 2014

Section Editor: Werner Zwerschke

Keywords:

Breast cancer

Menopause

Oxidative stress

TBARS

Carbonyls

GSH

Uric acid

Direct bilirubin

Superoxide dismutase

Catalase

Glutathione peroxidase

Neoadjuvant chemotherapy

LH/FSH ratio

Estradiol

Progesterone

ABSTRACT

We evaluate here the redox status in pre- and post-menopausal healthy women and in women with breast cancer in order to understand the consequences of the hormonal alterations of menopause for the oxidative stress status, its modifications with breast cancer and the influence of neoadjuvant chemotherapy (NC). To that, serum oxidative stress parameters (total antioxidant capacity, lipid peroxidation and protein oxidation), non-enzyme antioxidant defenses (total glutathione, uric acid and bilirubin) and enzyme antioxidant defenses (superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities) were measured in healthy women and in women with breast cancer divided according to their menopausal status and that received or not NC. Circulating estradiol, progesterone, FSH and LH were also analyzed. We found that menopause itself modifies the redox status of healthy women, being most of these differences also reflected in women with breast cancer. However, several changes occur as a consequence of the disease. Furthermore, NC increases oxidative damage, decreases antioxidant defenses and eliminates the differences found in menopause. We conclude that the normal redox balance is disrupted by breast cancer but is also affected by the hormonal status promoted by menopause. In fact, NC nullifies the differences found between pre- and postmenopausal women in several antioxidant defense systems.

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

Annexe 14.

Article 10. Zarrini et al., 2016

The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer

Abstract

Background: There are studies that indicated dyshomeostasis of oxidant/antioxidant and trace elements in breast cancer patients, but the data regarding the status of these parameters in various stages of breast cancer are limited. The aim of this study was to highlight the status of these biochemical factors in various stages of breast cancer.

Methods: Fifty-eight breast cancers patients participated in this study and underwent staging work up for the assessment of disease stage. Serum total antioxidant capacity and lipid peroxidation were determined spectrophotometrically. Glutathione peroxidase (GPX), catalase (CAT) and superoxide dismutase (SOD) levels were analyzed by ELISA method. The serum level of Cu, Mn and Zn was measured by atomic absorption spectrophotometer. Student t-test and one-way analysis of variance (ANOVA) were used to compare group means.

Results: All the patients included in the study classified as mild (stages I+II) and advanced stages (stages III+IV). Patients in advanced stage had lower serum antioxidant capacity and higher lipid peroxidation levels, but the differences were not statistically different ($P=0.690$ and 0.666 , respectively). Patients in advanced stage had higher, but not statistically different serum levels of CAT, GPX and SOD levels ($p>0.05$). Patients in both groups had to some extent similar serum Cu, Mn and Zn levels.

Conclusion: There was no evidence of remarkable discrepancy in the status of analyzed factors in various stages of breast cancer. It seems that the severity of oxidative stress in different stages of breast cancer is similar to some extent.

Keywords: Antioxidant/oxidant status, Breast cancer, Antioxidant enzymes, Trace elements.

Citation:

Sadati Zarrini A, Moslemi D, Parsian H, et al. The status of antioxidants, malondialdehyde and some trace elements in serum of patients with breast cancer. *Caspian J Intern Med* 2016; 7(1):31-36.

Caspian J Intern Med 2016; 7(1):31-36

Annexe 15.

Article 11. Silva et al., 2017

Effects of treatment with chemotherapy and/or tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer

Fabricao Bragança Silva, MSc^a, Walckiria Garcia Romero, PhD^b, Ana Ligia Rodrigues de Abreu Carvalho, BS^a, Gleyce Ariadne Alves Souza, BS^a, Erick Roberto Gonçalves Claudio, PhD^{a,*}, Glaucia Rodrigues Abreu, PhD^a

Abstract

There has been an increase in deaths from cardiovascular diseases following breast cancer therapy. Evidence has shown that this outcome is, in part, associated with cardiotoxicity induced by the chemotherapeutic drugs and the increase in oxidative stress. The aim of this study was to evaluate the effects of chemotherapy and hormone therapy with tamoxifen on the biomarkers of cardiac injury and oxidative stress in women with breast cancer.

Thirty women were followed-up for 1 year and were divided into 3 groups according to the treatment protocol: women treated only with tamoxifen and clinical follow up for 12 months (Tam, n = 10); women treated only with chemotherapy for 6 months with clinical follow up for an additional 6-month period (Chemo, n = 10); and women who received chemotherapy for 6 months followed by a 6-month period only with tamoxifen therapy and clinical follow up (Chemo + Tam, n = 10). Analysis of the blood levels of cardiac troponin I (cTnI), advanced oxidation protein products (AOPP) and the activity of the plasmatic isoform of the antioxidant enzyme glutathione peroxidase (GPx) was performed before treatment (T0) and at 6 (T6) and 12 (T12) months after treatment.

The Chemo group showed higher levels of cTnI (0.065 ± 0.006 ng/mL, $P < .05$) and AOPP (4.99 ± 0.84 μ mol/L, $P < .05$) and reduced GPx activity (24.4 ± 1.1 nM/min/mL, $P < .05$) at T12 than the Tam group (cTnI: 0.031 ± 0.001 ng/mL; AOPP: 1.40 ± 0.10 μ mol/L; GPx: 28.0 ± 0.7 nM/min/mL) and Chemo+Tam group (cTnI: 0.037 ± 0.002 ng/mL; AOPP: 2.53 ± 0.30 μ mol/L; GPx: 29.5 ± 1.0 nM/min/mL).

These data support the hypothesis that long-term oxidative stress after chemotherapy may have an impact on cardiovascular diseases and that tamoxifen has cardioprotective effects.

Abbreviations: AOPP = advanced oxidation proteins products, Chemo = women treated with chemotherapy, Chemo + Tam = women treated with tamoxifen after chemotherapy, cTnI = cardiac troponin I, GPx = glutathione peroxidase, Tam = women treated with tamoxifen.

Keywords: biomarkers, breast cancer, cardiac injury, chemotherapy, oxidative stress, tamoxifen

Three cycles of AC chemotherapy regimen increased oxidative stress in breast cancer patients: A clinical hint

Abstract

Background: Recent studies have suggested the importance of oxidant/antioxidant status in initiation and progression of breast cancer. The aim of this study was to evaluate oxidative stress markers in breast cancer patients before and after 3 cycles of chemotherapy with adriamycin and cytoxan (AC). Also, in this study the effect of age and the stage of disease on oxidative stress markers were compared and evaluated.

Methods: This study included 60 women with newly diagnosed stage II-III breast cancer who underwent chemotherapy with AC as the therapy-first strategy after surgery. Serum samples were obtained before treatment and after the third chemotherapy. Then, serum total antioxidant status (TAS) and malondialdehyde (MDA) as lipid peroxidation marker were analyzed. Moreover, the effects of the subject's age and clinical disease stage were investigated.

Results: A concurrent significant increase in MDA ($p < 0.001$) and a significant decrease in TAS ($p < 0.001$) were also observed after 3 cycles of AC chemotherapy. In addition, some changes were found in the status of oxidative stress markers which were associated with age and clinical disease stage.

Conclusion: Our data indicated that chemotherapy with AC increase the oxidative stress in breast cancer patients. The present study indicated that higher stages of the breast cancer are associated with significant increases of oxidative stress markers.

Keywords: Breast cancer, Chemotherapy, Malondialdehyde, Oxidative stress, Total antioxidant status

Assessment of oxidative stress in breast cancer patients: a hospital based study

Jagruati Bhattacharjee¹, Sangita Jogdand^{1*}, R. K. Shinde², Sourav Goswami³

¹Department of Pharmacology,

²Department of Surgery, J. N.

M. C. Sawangi (Meghe),

Wardha, Maharashtra, India

³Department of Community

medicine, M. G. I. M. S.

Sewagram, Maharashtra, India

Received: 12 March 2018

Accepted: 03 April 2018

***Correspondence to:**

Dr. Sangita Jogdand,

Email: drsangitaraj@gmail.com

Copyright: © the author(s), publisher and licensee Medip Academy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Background: Oxidative stress occurs as a result of the disturbance in the balance between the production of reactive oxygen species (free radicals) and antioxidant defenses. This is regarded as a possible etiological factor in production of breast carcinoma, which is the most common cancer among the females both globally as well as in India. Oxidative stress also plays an important role in progression of cancer breast. This study was conducted to compare the levels of superoxide dismutase (SOD) and malondialdehyde (MDA) in breast cancer patients and normal age matched female participants.

Methods: This study was conducted in AVBR Hospital, Sawangi (Meghe) among 30 female breast cancer patients admitted in the surgery ward for treatment after being diagnosed with the disease, who attended the hospital from July 2016 to June 2017. Breast cancer patients of stage I and II were included in the study. Patients suffering from any other diseases apart from breast cancer like diabetes, hypertension, thyroid illnesses and other sort of cancers are excluded from the study. For each of the study participant, age and sex matched controls were selected who were mostly the relatives of patients attending the hospital and were devoid of any illnesses. Venous blood sample was collected from all the patients as well as the controls that were used for determination of the levels of SOD (superoxide dismutase) and MDA (malondialdehyde). Written informed consent was taken from all the study participants before drawing the blood samples.

Results: Authors have measured the markers of oxidative stress in breast cancer patients after diagnosis of breast cancer and compared these blood levels with those of the controls. The mean MDA (nmol/ml) levels for the breast cancer patients and the controls were 26.14 and 15.83 respectively, while the SOD (U/gm Hb) levels were 0.12 and 0.16 respectively and the difference of the mean were statistically significant (p value <0.01).

Conclusions: There is presence of increased oxidative stress in breast cancer patients as compared to the healthy controls.

Keywords: Breast cancer, Malondialdehyde, Oxidative stress, Superoxide dismutase

Annexe 18.

Article 14. Kangari et al., 2018

Enzymatic Antioxidant and Lipid Peroxidation Evaluation in the Newly Diagnosed Breast Cancer Patients in Iran

Parisa Kangari^{1,2}, Tahereh Zarnoosheh Farahany³, Ali Golchin^{4*}, Somayeh Ebadollahzadeh², Arash Salmaninejad⁵, Soltan Ali Mahboob², Alireza Nourazarian^{6*}

Abstract

Background: Breast cancer is caused by breast tissue malignant cells and it has become one of the main medical concerns with a socio-economic significance especially for women. Among the multiple factors involved in the initiation, progression, and invasion of breast cancer, oxidative stress plays an important role. Antioxidant status, lipid peroxidation, and oxidative stress in newly diagnosed breast cancer patients were determined to find a defined pattern of oxidative stress in these patients. **Methods:** The malondialdehyde (MDA) levels (as an indicator of lipid peroxidation), glutathione peroxidase (GPX), and superoxide dismutase (SOD) activities of newly diagnosed breast cancer patients (n=38) and controls (n=38) were assessed using blood samples. **Results:** MDA level and SOD activity were significantly higher in the breast cancer patients compared to the healthy subjects group (p<0.05). Compared to the healthy group, GPX activity decreased significantly in patients group (p<0.05). **Conclusions:** High lipid peroxidation is an important risk factor for breast cancer and the increased levels of superoxide anion in breast cancer cells may be a reason for the induction of SOD activity. Nevertheless, oxidative stress is an important factor in development and progression of breast cancer. Further studies on it can lead to a more helpful approach to management of breast cancer.

Keywords: Breast cancer- lipid peroxidation- oxidative stress- superoxide dismutase- glutathione peroxidase

Asian Pac J Cancer Prev, 19 (12), 3511-3515



Annexe 19.

Article 15. Mehdi et al., 2018

Hindawi
Oxidative Medicine and Cellular Longevity
Volume 2018, Article ID 6039453, 13 pages
<https://doi.org/10.1155/2018/6039453>

Research Article

Blood and Tissue Enzymatic Activities of GDH and LDH, Index of Glutathione, and Oxidative Stress among Breast Cancer Patients Attending Referral Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia: Hospital-Based Comparative Cross-Sectional Study

Mohammed Mehdi ¹, M. K. C. Menon ¹, Nebiyou Seyoum,² Mahteme Bekele,³ Wondimagegn Tigeneh,⁴ and Daniel Seifu¹

¹Department of Biochemistry, College of Health Sciences, School of Medicine, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia

²Department of Surgery, College of Health Sciences, School of Medicine, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia

³Department of Surgery, St. Paul Hospital, Millennium Medical College, Addis Ababa, Ethiopia

⁴Department of Oncology, College of Health Sciences, School of Medicine, Addis Ababa University, Addis Ababa, Ethiopia

Correspondence should be addressed to Mohammed Mehdi; mohammed.mehdi@saau.edu.et

Received 25 July 2017; Accepted 29 January 2018; Published 26 March 2018

Academic Editor: Gloria M. Calaf

Copyright © 2018 Mohammed Mehdi et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The exact cause of breast cancer is unknown; it is a multifactorial disease. It is the most diagnosed and the second killer cancer among women. Breast cancer can be originated from tissues of breast or secondary from other organs via metastasis. Generally, cancer cells show aberrant metabolism and oxidative stress when compared to noncancerous tissues of breast cancer patients. The current study aims at evaluating glutamate and glucose metabolism through GDH and LDH enzyme activities, oxidant, and antioxidative status among breast cancer patients attending referral hospitals of Addis Ababa, Ethiopia. *Result.* Catalytic activities of glutamate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, and oxidative stress index were significantly increased in both serum (4.2 mU/ml, 78.6 mU/ml, and 3.3 : 1, resp.) and cancerous tissues (1.4 mU/ml, 111.7 mU/ml, and 2.15 : 1, resp.) of breast cancer patients as compared to those in serum of control group (3.15 mU/ml, 30.4 mU/ml, and 2.05 : 1, resp.) and noncancerous tissues of breast cancer patients (0.92 mU/ml, 70.5 mU/ml, and 1.1 : 1, resp.) ($P \leq 0.05$). Correspondingly, ratios of reduced to oxidized glutathione were significantly decreased in both serum (20:1) and cancerous tissues (23.5:1) of breast cancer patients when compared to those in serum of control group (104.5:1) and noncancerous tissues of breast cancer patients (70.9:1) ($P \leq 0.05$). *Conclusion.* Catalytic activities of GDH and LDH, ratios of GSH to GSSG, and concentration of TOS among breast cancer patients were significantly higher than were those among control group and noncancerous tissues of breast cancer patients, while TAC of breast cancer patients is significantly lower than that of control group and normal tissues of breast cancer patients.

Article 16. Didžiapetrienė et al., 2020

Article

Oxidant/Antioxidant Status of Breast Cancer Patients in Pre- and Post-Operative Periods

Janina Didžiapetrienė¹, Birutė Kazbarienė¹, Renatas Tikuišis¹, Audrius Dulskas^{1,2,*},
Daiva Dabkevičienė¹, Vaida Lukosevičienė¹, Eglė Kontrimavičiūtė^{3,4}, Kęstutis Sužiedėlis¹
and Valerijus Ostapenko^{1,2}

- ¹ National Cancer Institute, LT-08660 Vilnius, Lithuania; janina.didziapetriene@nvi.lt (J.D.); birute.kazbariene@nvi.lt (B.K.); renatas.tikuisis@nvi.lt (R.T.); daiva.dabkeviciene@nvi.lt (D.D.); vaida.lukoseviciene@nvi.lt (V.L.); kestutis.suziedelis@nvi.lt (K.S.); valerijus.ostapenko@nvi.lt (V.O.)
 - ² Clinic of Internal Diseases, Family Medicine and Oncology, Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-01513 Vilnius, Lithuania
 - ³ Clinic of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Vilnius University, LT-01513 Vilnius, Lithuania; egle.kontrimaviciute@santa.lt
 - ⁴ Center of Anesthesiology, Intensive Care and Pain Management, University Hospital Santaros Clinics, LT-08661 Vilnius, Lithuania
- * Correspondence: audrius.dulskas@gmail.com; Tel: +370-67520094; Fax: +370-52786812

Received: 20 December 2019; Accepted: 7 February 2020; Published: 11 February 2020



Abstract: *Background and Objectives:* The purpose of this study is to evaluate the level of oxidative stress before and after breast cancer surgery. *Materials and Methods:* Malondialdehyde (MDA) level was tested using a thiobarbituric acid (TBA) assay based on the release of a color complex due to TBA reaction with MDA. The glutathione S-transferase (GST) activity was evaluated by enzymatic conjugation of reduced glutathione (GSH) with 1-chloro-2,4-dinitrobenzene. The level of total glutathione (reduced GSH and oxidized GSSG) was detected using a recycling system by 5,5-dithiobis(2-nitrobenzoic acid). The levels of the indices were determined in the serum of 52 patients before surgery, two hours and five days after surgery, and in 42 healthy women. *Results:* In the patients over 50 years old the level of MDA was higher after surgery in comparison with before surgery, and GST activity was lower in comparison with the control. The GSH + GSSG level in both ages groups after surgery was lower than in the control. Significant differences of MDA level were detected in patients with stage III after surgery compared to the control. The level of GSH + GSSG was significantly lower in the patients with I–III stages compared to the control. *Conclusion:* The most expressed changes demonstrate the significance of MDA as a marker to evaluate oxidative stress in breast cancer patients. The degree of oxidative stress depends on the patient's age and stage of disease. (1) Malondialdehyde can be used as an oxidative stress marker; (2) A higher stage of the disease and older age correspond to a higher rise of malondialdehyde, suggesting more intensive oxidative stress.

Keywords: breast cancer; surgery; oxidant/antioxidant status; oxidative stress; malondialdehyde