

République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement Supérieure et  
de la Recherche Scientifique Université SAAD DAHLEB de BLIDA



Faculté de Science de la Nature et de la Vie

Département de Biologie et Physiologie Cellulaire

Mémoire de fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme Master II en Science de la  
Nature et de la Vie

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

## THEME

**Etude du stress oxydatif , les caractéristiques épidémiologiques  
et anatomopathologiques au cours d'une chimiothérapie  
néoadjuvante chez des patientes atteintes d'un cancer du sein**

Présenté par :

Soutenu le : **20.09.2020**

- **Menad Hadjer**
- **Morsel Imene**

Devant le Jury :

<b>CHALAL N. H.</b>	Maitre de Conférences B	USDB1	Présidente
<b>SOUR S.</b>	Maitre-Assistant B	USDB1	Examineur
<b>AÏSSANI-ELFERTAS R.</b>	Maitre de Conférences B	USDB1	Promotrice
<b>LADJEROUD A.</b>	Professeur	CMPC	Co-Promotrice

*Année universitaire 2019/2020*

## *Remerciements*

---

Ce travail est né d'une collaboration harmonieuse et très enrichissante de plusieurs scientifiques et chercheurs dans le domaine fondamentale et clinique. Nous tenons à remercier, chaleureusement, toutes les personnes ayant contribué, d'une manière ou d'une autre, à la réalisation de ce modeste mémoire.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à nos encadreurs, M<sup>me</sup> le **Dr. AISSANI – EL FERTAS Radia**, Maître de conférences à l'USDB1 et M<sup>me</sup> le **Pr. LADJEROUD Amel**, professeur en oncologie médicale au CMPC. Nous vous remercions, très sincèrement, de nous avoir encadrés avec beaucoup de rigueur et de sérieux, de nous avoir permis de réaliser ce travail dans de très bonnes conditions. Merci de nous avoir orienté, aidé et conseillé à chaque étape de notre travail.

Nous tenons à remercier les membres du jury : M<sup>me</sup> le **Dr. SOUR Souad** et M<sup>me</sup> le **Dr. CHALAL Nour El Houda**, d'avoir accepté de juger ce travail et de nous avoir honoré par votre présence.

Nos remerciements s'adressent tout particulièrement à M<sup>me</sup> le **Dr. RAHIM Ibtissem**. Vous avez directement contribué à formuler la problématique de cette étude, et par votre esprit scientifique vous avez largement influencé notre pensée.

Nous remercions chaleureusement M<sup>f</sup> le **Pr. BOUZID Kamel**, chef de service de l'oncologie médicale au CPMC et le **Pr. KOUCHKAR Amel** pour la confiance qu'ils nous ont accordé et l'aide précieuse dont nous avons bénéficié. Que vous soyez assurées de notre entière gratitude et reconnaissance.

Merci à tout le personnel du service d'oncologie médicale et du service d'anatomopathologie du CPMC pour leur aide précieuse, leur sympathie et leurs encouragements.

Un grand merci à l'équipe pédagogique du BCM à leur tête M<sup>me</sup> le **Pr. SAADI Leila**. Merci pour la science que vous nous avez prodigué, et le goût du savoir que vous nous avez transmis.

*A ma très chère mère, Mme Menad Malika,*

Maman chérie tu es la raison de ma joie et de mon sourire. Je remercie Dieu pour ta présence à mes côtés. Je ne vais jamais oublier tes nombreux sacrifices pour moi, si je suis arrivée à ce point aujourd'hui c'est grâce à toi. Puisse Dieu tout puissant t'accorder santé, longévité pour que tu puisses me voir réaliser tous vos rêves.

*Au meilleur papa du monde, Mr. Menad Abdenour,*

J'espère être à la hauteur de vos souhaits et que ce modeste travail soit le témoignage de mon affection. Que dieu le tout puissant vous garde et vous donne longue vie pour que je puisse vous combler à mon tour.

*A ma chère sœur, Mlle. Imen,*

Merci pour ta présence dans ma vie, pour ton soutien, ta générosité, et ta tendresse, pour tous les moments agréables qu'on a vécus ensemble. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès

*À mes grands-parents : Mme Lemita Aldjia et Mr. Lemita Amida*

C'est l'occasion pour vous remercier et vous dire je vous aime, et je vous remercie pour vos prières à moi, votre soutien et votre patience. Je vous souhaite le long de vie et la santé

*À ma famille : ma tante Saida et son mari Rafik, à mes oncles Farouk et Amine, à ma tante Naïma*

J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Que ce travail vous apporte l'estime et le respect que je porte à votre égard. Je vous remercie pour votre soutien et votre présence

Tous mes vœux de bonheur et de santé...

*À mes très chères petites sœurs : Rawnak, Narimen, le bébé Céline et mon frère Zakaria, A Anfel, Youcef, Ismail et Yacine,*

Je vous aime trop mes petits, et je vous souhaite le bonheur et la réussite dans votre vie

*À Hichem,*

Grand merci pour ton soutien, ta présence et ton aide précieuse. Nous étions toujours très proche et nous le serons pour toute la vie. Je saisis cette occasion pour t'exprimer mon profond respect et vous souhaiter le bonheur, la joie et tout le succès que tu mérites

*À mes camarades Ahlam et Imene...*

Vous n'êtes pas uniquement mes amies, mais mes sœurs, mes confidentes et mes proches  
Tous mes vœux de bonheur et de santé et de réussite ...

*Hadjer qui vous aime tous ♥*

## *A mes très chers parents*

*Je ne saurais jamais vous exprimer mon amour et ma gratitude. Vos soins, vos sacrifices et votre soutien permanent m'ont permis d'avancer et d'en arriver là.*

*Merci d'avoir été les meilleurs parents du monde.*

*Que ce travail, puisse couronner toutes ces années de labeur et de persévérance au cours desquelles vous étiez présents jours après jours, prêts à m'épauler et me pousser vers l'avant.*

*Je prie Dieu, le tout puissant, de vous protéger et de vous procurer santé, bonheur et longue vie incha'Allah.*

*A mes très Chères Frères BILLEL, AMINE, ELHADI*

*A ma Petite sœur YASMINE et ma Chère ILHEM*

*Vous n'êtes pas uniquement frères et sœurs, mais aussi mes amies et mes confidentes. Nous étions toujours très proches et nous le serons pour toute la vie.*

*A mes Chères Amies*

*Samira ; Ahlem ; Karima et ma belle Hadjer ...*

**IMENE.**

Le cancer du sein est le cancer féminin le plus fréquent à travers le monde. De multiples thérapies ont été développées afin de lutter contre ce cancer. Cependant, la toxicité de certains traitements, notamment la chimiothérapie, peut augmenter les dommages oxydatifs et contribuer à l'évolution du cancer vers le stade métastase et à la résistance médicamenteuse.

La présente étude a concerné 9 patientes, récemment diagnostiquées pour un cancer du sein et programmées pour une chimiothérapie néoadjuvante au service d'oncologie médicale du CMPC. Après avoir signé un consentement éclairé, les patientes ont été soumises à questionnaire détaillé, nous permettant de définir les facteurs de risques et pronostiques. Nous avons aussi étudié les dossiers médicaux de ces patientes et réalisé une synthèse bibliographique des articles traitant la relation « stress oxydant-cancer du sein ». Dans le but d'étudier l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante sur le fonctionnement des leucocytes en comparant les biomarqueurs pro-oxydants et antioxydants dans un groupe de femmes atteintes d'un cancer du sein et chez les femmes en bonne santé.

L'étude épidémiologique a révélé une moyenne d'âge de 51 ans. 6 patientes ont eu leur ménarche à un âge précoce ( $\leq 12$  ans), 5 patientes ont pris des contraceptifs oraux, 5 étaient multipares, 5 femmes n'ont jamais allaité ou pendant une courte durée et 5 ont été ménopausées après 50 ans. La majorité des patientes présentaient diverses pathologies qu'elles soient liées au sein, au métabolisme ou au système immunitaire. De plus, 3 patientes avaient un antécédent familial de cancer du sein ou d'autres cancers (n=5). Le régime alimentaire de la majorité des patientes était déséquilibré justifiant ainsi leur surpoids et 5 d'entre elles ont avoué être soumises à un stress élevé. Concernant l'aspect anatomopathologique, nous avons constaté que le type histologique le plus fréquent était le CCI (n=5), 5 des tumeurs étaient de grade 2, 4 étaient classées dans le triple négatif et 3 de type Her2.

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) générés pendant la chimiothérapie, peuvent interférer avec l'efficacité du traitement. Plusieurs arguments sont avancés par les partisans de cette école, et proposent leur utilisation comme biomarqueurs diagnostique et pronostic dans le cas du cancer du sein. Il a aussi été recommandé de compléter la chimiothérapie avec des antioxydants.

**Mots clés :** Cancer du sein, stress oxydant, chimiothérapie néo adjuvante, biomarqueurs pro- et antioxydants .

Breast cancer is the most common female cancer around the world. Multiple therapies have been developed to fight against this cancer. However, the toxicity of some treatments, including chemotherapy, can increase oxidative damage and contribute to cancer progression to metastasis and drug resistance.

The present study concerns 9 patients recently diagnosed with breast cancer and programmed for neo adjuvant chemotherapy at the medical oncology department of the CMPC. After signing an informed consent, the patients were subjected to a detailed survey allowing us to define the risk and prognostic factors. We also studied the medical files of these patients and carried out a bibliographical summary of the articles dealing with the "oxidative stress-breast cancer" relationship. With the aim of studying the effect of neoadjuvant chemotherapy on leukocyte function by comparing pro-oxidant and antioxidant biomarkers in a group of women with breast cancer and in healthy women.

The epidemiological study revealed an average age of 51 years. 6 of the patients had menarche at an early age ( $\leq 12$  years), 5 patients took oral contraceptives, 5 were multiparous, 5 women were never breastfeeding or for a short time, and 5 were postmenopausal after 50 years. The majority of patients presented with various pathologies whether related to the breast, metabolism or the immune system. In addition, 3 patients had a family history of breast cancer or other cancers ( $n = 5$ ). The diet of the majority of the patients was unbalanced, justifying their overweight and 5 of them admitted to being under high stress. Regarding the pathological aspect, we found that the most frequent histological type was CCI ( $n = 5$ ), 5 of the tumors were grade 2, 4 were classified as triple negative and 3 as Her2 type.

The reactive oxygen species (ROSs) generated during chemotherapy, can interfere with the effectiveness of treatment. Several arguments are advanced by supporters of this school, and propose their use as diagnostic and prognostic biomarkers in breast cancer. It has also been recommended to supplement chemotherapy with antioxidants.

**Keywords :** Breast cancer, oxidative stress, neo adjuvant chemotherapy, pro and antioxidant biomark

سرطان الثدي هو أكثر أنواع السرطانات شيوعًا بين النساء حول العالم. تم تطوير علاجات متعددة لمحاربة هذا السرطان. ومع ذلك، فإن سمية بعض العلاجات، بما في ذلك العلاج الكيميائي، يمكن أن تزيد الضرر التأكسدي وتساهم في تطور السرطان إلى ورم خبيث ومقاومة الأدوية.

اشتملت الدراسة الحالية على 9 مريضات، تم تشخيص إصابتهن مؤخرًا بسرطان الثدي ومن المقرر أن يتلقوا علاجًا مساعدًا بعد التوقيع على الموافقة المستنيرة، خضعت المريضات الى الاستبيان مفصل،. في قسم الأورام الطبية في CMPC مما سمح لنا بتحديد عوامل الخطر والتنبؤ. كما درسنا الملفات الطبية لهؤلاء المرضى وأعدنا ملخصًا ببيولوجيا للمقالات التي تتناول علاقة "الإجهاد التأكسدي بسرطان الثدي" بهدف دراسة تأثير العلاج الكيميائي المساعد الجديد على عمل الكريات البيض من خلال مقارنة المؤشرات الحيوية المؤيدة للأكسدة ومضادات الأكسدة في مجموعة من النساء المصابات بسرطان الثدي وفي النساء الأصحاء.

كشفت الدراسة الإحصائية أن متوسط العمر 51 عامًا. 6 مريضات عانين من الطمث في سن مبكرة 12 (سنة)، 5 مريضات تناولن موانع الحمل الفموية، 5 كن متعددت الوالدة، 5 نساء لم يرضعن قط أو لفترة قصيرة و 5 منهن بلغن سن اليأس بعد 50 سنة. يعاني غالبية المرضى من أمراض مختلفة سواء كانت متعلقة بالثدي أو التمثيل الغذائي أو الجهاز المناعي. بالإضافة إلى ذلك، كان لدى 3 مرضى تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي أو أنواع أخرى من السرطان (ن = 5). كان النظام الغذائي لغالبية المرضى غير متوازن، مما يبرر زيادة الوزن واعترف 5 منهم بأنهم تحت ضغط شديد. فيما يتعلق بالجانب المرضي، وجدنا أن النوع النسيجي الأكثر شيوعًا هو CCI (n=5)، 5 من الأورام كانت من الدرجة 2,4 صنفت على أنها ثلاثية سلبية و 3 من نوع Her2.

أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، المتولدة أثناء العلاج الكيميائي، يمكن أن تتداخل مع فعالية العلاج. يتم طرح العديد من الحجج من قبل مؤيدي هذه المدرسة، ويقترحون استخدامها كمؤشرات بيولوجية تشخيصية وإنذارية في سرطان الثدي. يوصى أيضًا بتكميل العلاج الكيميائي بمضادات الأكسدة.

**الكلمات المفتاحية:** سرطان الثدي، الإجهاد التأكسدي، العلاج الكيميائي المساعد، العلامات الحيوية المؤيدة ومضادات الأكسدة

**5 FU** : 5FluoroUracil

**8 OHdG**: 8 HydroxyDeoxyGuanosine

**ADN** : Acide Désoxyribonucléique

**AP-1**: Activator Protein-1

**ATM** : Ataxia Telangiectasia Mutated

**BRCA1**: Breast Cancer Gene 1

**BRCA2**: Breast Cancer Gene 2

**BRIP** : BRCA1-Interacting Protein 1

**CAT** : Catalase

**CCI** : Carcinome Canalaire Infiltrant

**CCIS** : Carcinome Canalaire In Situ

**CDH1** : CaDHérine-1

**CDK4/6** : D-kinases Dépendantes de Cyclines 4/6

**CG** : Chromatographie Gazeuse

**CG-SM** : Chromatographie en phase Gazeuse\_ Spectrométrie de Masse

**CHECK2** : Checkpoint Kinase 2

**CLI** : Carcinome Lobulaire Infiltrant

**CLIS** : Carcinome Lobulaire In Situ

**CoQ10** : Coenzyme Quinone sous unites 10

**CS** : Cancer du Sein

**CTNA** : Chimiothérapie Néoadjuvante

**DNPH** : DiNitroPhénylHydrazine

**DT2** : Diabète de Type 2

**EDTA** : Acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique

**EGF**: Epidermal Growth Factor

**ELISA**: Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay

**ER** : Estrogen Receptor

**ERO** : Espèce Réactif d'Oxygène

**FRAP**: Ferric Reducing Antioxidant Power

**GPx**: Glutathions Peroxydases

**GR** : Glutathion Réductase

**GSH** : Glutathion

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'Hydrogène  
**HER2**: Humain Epidermal Growth Factor Receptor2  
**HPLC**: High Performance Liquid Chromatography  
**IGF-1**: Insulin-like Growth Factor-1  
**IGF-1R**: Insulin-like Growth Factor-1 Receptor  
**IL-6** : InterLeukine -6  
**IMC** : Indice de Masse Corporelle  
**INF $\gamma$** : Interféron Gamma  
**LH-RH**: Luteinizing Hormone -Releasing Hormone  
**MAPK**: Mitogen-Activated Protein Kinase  
**MDA**: MalonDiAldéhyde  
**MPO**: MyéloPerOxydase  
**NF $\kappa$ B**: Nuclear Factor Kappa B  
**NO $\cdot$**  : Monoxyde d'Azote  
**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Anion SuperOxyde  
 **$\cdot$ OH** : Radical Hydroxyle  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**ONOO<sup>-</sup>**: Peroxynitrite  
**ORAC**: Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay  
**PALB2** : Partner and Localizer of BRCA2  
**PARP**: Poly (ADP-Ribose) Polymerase  
**PDGF**: Platelet-Derived Growth Factor  
**PD-L1**: Programmed Death-Ligand1  
**PG**: Progession  
**PKC** : Protéine Kinase Isoforme C  
**PR** : Progesterone Receptor  
**PTEN**: Phosphatase and TENsin Homolog  
**RC**: Réponse Complete  
**RECIST**: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors  
**RNS**: Reactive Nitrogen Species  
**ROS**: Reactive Oxygen Species  
**RP** : Réponse Partielle

**RTK** : Récepteur Tyrosine Kinase

**SOD**: SuperOxyde Dismutase

**ST / NC**: Stabilisation / No Change

**STk11/LK**: Serine/Threonine Kinase 11 / Liver Kinase B1

**TAM** : Tissu Adipeux Mammaire

**TBA** : ThioBarbituric Acide

**TBARS**: ThioBARbituric Recative Substances

**TNF $\alpha$** : Tumor Necrosis Factor Alpha

**TNM**: Tumor Node Metastasis

**TP53**: Tumor Protein 53

**TRAP**: Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter

**UICC** : Union pour la Lutte Internationale Contre le Cancer

<b>Nº de la figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Nº de page</b>
<b>Figure 1</b>	Représentation schématique d'un carcinome canalaire in situ (à gauche), carcinome canalaire (au milieu) et lobulaire (à droite) infiltrant	<b>5</b>
<b>Figure 2</b>	Origine des espèces réactives de l'oxygène	<b>11</b>
<b>Figure 3</b>	Les sources endogènes des ROS	<b>12</b>
<b>Figure 4</b>	Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	<b>13</b>
<b>Figure 5</b>	Systèmes antioxydants enzymatiques	<b>14</b>
<b>Figure 6</b>	Conséquences pathogènes du stress oxydant	<b>15</b>

---

---

<b>Nº du tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Nº de page</b>
<b>Tableau I</b>	Sous types moléculaires des carcinomes mammaires	<b>6</b>
<b>Tableau II</b>	Caractéristiques démographiques, médicales et mode de vie des patientes	<b>23</b>
<b>Tableau III</b>	Caractéristique histologiques et immunohistologiques des tumeurs mammaires de nos patientes	<b>34</b>
<b>Tableau IV</b>	Synthèse des études traitant de la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein : Caractéristiques de l'étude et de la population étudiée	<b>39</b>
<b>Tableau V</b>	Résultats des études sur la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein	<b>41</b>
<b>Tableau VI</b>	Synthèse des études algériennes traitant de la relation stress oxydant et cancer du sein	<b>45</b>
<b>Tableau VII</b>	Synthèse des principaux résultats des études algériennes sur la relation stress oxydant et cancer du sein	<b>46</b>

---

**Tableaux annexes**

---

<b>Tableau I</b>	Classification TNM clinique du cancer du sein 8 <sup>ème</sup> édition 2017	<b>i</b>
<b>Tableau II</b>	Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis	<b>ii</b>
<b>Tableau III</b>	Différent types des médicaments de chimiothérapie	<b>iii</b>

---

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Résumé (Français, anglais, arabe)**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Table des matières**

<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>Rappels bibliographiques</b>	<b>3</b>
<b>I. Généralités sur le cancer du sein</b>	<b>3</b>
<b>I. 1. Classification du cancer du sein</b>	<b>4</b>
<b>I. 1. 1. Classification histologique</b>	<b>5</b>
<b>I. 1. 2. Classification moléculaire</b>	<b>5</b>
<b>I. 2. Thérapies anticancer du sein</b>	<b>6</b>
<b>I. 3. Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein</b>	<b>8</b>
<b>II. Stress oxydant et cancer</b>	<b>10</b>
<b>II. 1. Espèces réactives de l'oxygène : Origine, rôle et régulation</b>	<b>10</b>
<b>II. 2. Stress oxydant : conséquences moléculaires et pathologies humaines</b>	<b>14</b>
<b>II. 3. Cancer du sein, chimiothérapie néoadjuvante et stress oxydant</b>	<b>16</b>
<b>II. 4. Biomarqueurs du stress oxydatif chez les cancéreux</b>	<b>17</b>
<b>Matériel et méthodes</b>	<b>19</b>
<b>I. Matériel</b>	<b>19</b>
<b>I. 1. Population ciblée</b>	<b>19</b>
<b>I. 2. Matériel biologique</b>	<b>20</b>
<b>II. Méthodes</b>	<b>20</b>
<b>II. 1. Dosage des marqueurs de stress oxydatif</b>	<b>20</b>
<b>II. 1. 1. Dosage de l'activité de la myéloperoxydase (MPO)</b>	<b>20</b>
<b>II. 1. 2. Dosage du taux de malondialdéhyde (MDA)</b>	<b>21</b>
<b>II. 1. 3. Dosage de l'activité catalase</b>	<b>21</b>
<b>II. 1. 4. Dosage du taux de glutathion réduit (GSH)</b>	<b>21</b>

<b>Résultats et discussion</b>	<b>22</b>
<b>I. Enquête épidémiologique</b>	<b>22</b>
<b>I. 1. Age</b>	<b>24</b>
<b>I. 2. Imprégnation hormonale</b>	<b>24</b>
<b>I. 3. Antécédents personnels de pathologies</b>	<b>28</b>
<b>I. 4. Facteurs liés au mode de vie et nutrition</b>	<b>30</b>
<b>II. Etude anatomopathologique</b>	<b>34</b>
<b>II. 1. Classification histologique des tumeurs mammaires</b>	<b>35</b>
<b>II. 2. Classification moléculaire</b>	<b>35</b>
<b>III. Biomarqueurs du stress oxydatif, cancer du sein et pronostic</b>	<b>37</b>
<b>Conclusion</b>	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>48</b>
<b>Annexes</b>	<b>i</b>

# *Introduction*

Le cancer du sein est le premier cancer de la femme. En 2018, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que 627 000 femmes sont décédées d'un cancer du sein ; soit environ 15% de tous les décès par cancer chez la femme (**OMS 2018**). En Algérie, il constitue l'un des problèmes majeurs de santé publique avec 11 847 nouveaux cas recensés chez les femmes, soit 22.3 % de tous les nouveaux cancers (**Globocan 2018**).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. De nombreux facteurs environnementaux, génétiques et épigénétique contribuent au risque de son apparition (**Kapoor et al., 2019**). Il s'agit d'une maladie unique et hétérogène classée en sous-types, qui se distinguent en fonction des caractéristiques phénotypiques ou génotypiques de la tumeur (**Hande Gurer et al., 2018**).

Le stress oxydatif résulte d'une altération de l'équilibre pro-oxydants/antioxydants. Ce déséquilibre participe au différents processus d'initiation de la cancérogenèse. C'est aussi un médiateur de l'évolution des tumeurs primitives vers un stade métastatique. En effet, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) agissent comme des agents mutagènes, altérant la structure de la molécule d'ADN et peuvent également interférer avec les voies de signalisation (**Bothorel, 2011 ; Hecht et al., 2016**).

Même si les traitements systémiques (chimiothérapie, thérapies ciblées et hormonothérapie) en néo-adjuvant ou en adjuvant, ont largement contribué à l'amélioration de la survie des patients atteints de cancer du sein, leurs toxicités peut augmenter les dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires. Des études récentes tentent d'introduire les ERO comme marqueurs de toxicité induite par certains médicaments anticancéreux, et qui seraient impliqués dans la progression tumorale (**Hecht et al., 2016**).

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

- ✓ Déterminer les caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée.
- ✓ Etudier les caractéristiques histopathologiques et moléculaires des tumeurs mammaires.
- ✓ Etudier l'effet de la chimiothérapie sur le fonctionnement des leucocytes en comparant 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 nous sommes limités à analyser les caractéristiques épidémiologiques, histopathologiques et moléculaires des tumeurs mammaires, de la population étudiée. Nous avons aussi enrichi notre étude par une analyse d'articles de recherche sur la le stress oxydant et cancer du sein.

*Rappels*  
*Bibliographiques*

## **I. Généralités sur le cancer du sein**

Le cancer du sein est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition des symptômes cliniques. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (inactivation de gènes suppresseurs de tumeur) et l'activation d'oncogènes (**Benmoussa, 2017**).

Selon les statistiques du « Global Cancer Observatory » ou GCO, le cancer du sein est le deuxième cancer le plus répandu dans le monde avec 2 088 849 nouveaux cas enregistrés en 2018. L'incidence mondiale est de 46,3 / 100 000 femmes avec un taux de mortalité de 13,0 / 100 000 (**Bray et al., 2018 ; Kudela et al., 2019**). L'incidence varie dans le monde ; elle est plus élevée dans les régions à revenu élevé (92 pour 100 000 en Amérique du Nord) comparé aux régions à faible revenu (27 pour 100 000 en Afrique centrale et en Asie de l'Est). Cependant, dans les pays à revenu élevé, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade précoce et le pronostic est généralement bon. Au contraire, dans les pays à revenu faible et intermédiaire, ce cancer est souvent diagnostiqué à un stade ultérieur et est, par conséquent, associé à une survie plus faible (**Harbeck et al., 2019**). En Algérie, le cancer du sein représente 54.4% du total des cancers féminins et sa prévalence chez la femme est de 47.3% (**Le Soir d'Algérie 2019**).

Les facteurs de risque au cancer du sein sont divers et nombreux. Ils peuvent être d'origine environnementale, génétique ou épigénétique. Il a été prouvé qu'il existait un lien de cause à effet de la survenue du cancer du sein et l'obésité, la contraception hormonale, le traitement hormonal substitutif, les grossesses tardives ou l'absence de grossesse menée à terme, la consommation d'alcool, de viande grasse et de tabac ainsi que le diabète de type 2. L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du cancer du sein. La maladie étant rare chez les femmes de moins de 30 ans (**Harbeck et al., 2019**).

L'histoire familiale est associée, de manière générale, à un risque accru de cancer du sein. Le risque augmente chez la femme jeune lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente avant l'âge de 50ans (**Pharoah et al., 1997**). Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été caractérisés : *BRCA1* et *BRCA2*. Les femmes porteuses de mutations sur ces gènes ont un risque élevé de développer un cancer du sein. Ces mutations seraient responsables d'environ 15% des formes familiales de cancer du sein (**Foulkes, 2008**). Plusieurs gènes impliqués dans des syndromes particuliers ont également été associés à une augmentation du risque de cancer du sein tels que les gènes *TP53*, *CDH1*, *STK11/LKB1*, *PTEN*, *CHECK2*,

*ATM, BRIP, et PALB2*. Ils sont considérés comme étant des gènes mineurs de prédisposition au cancer du sein (**Foulkes, 2008**).

### **I. 1. Classification du cancer du sein**

Dans la démarche diagnostic, il est primordial de déterminer les facteurs pronostics du cancer du sein. Grâce à ces facteurs, il est possible d'évaluer le risque évolutif du cancer. Le médecin est donc en mesure d'établir un pronostic et de choisir le traitement adéquat. On appelle facteurs pronostiques, les paramètres qui permettent de séparer les patientes en classes de pronostics différents ; il s'agit du stade et le grade (**Hayes, 2005 ; Soerjomataram et al., 2008**).

La stadification permet d'évaluer l'étendue du cancer. Elle s'effectue à l'aide d'examen clinique, radiologique, et anatomopathologique. La classification clinique dite TNM pour Tumor Node Metastasis (tumeur ganglion métastases) de l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) est la plus communément utilisée. La tumeur est caractérisée selon trois critères:

- la masse tumorale en place et son extension locale (T),
- l'extension locorégionale de la tumeur avec l'envahissement des ganglions (N) et à distance.
- le développement de métastases (M).

Chaque critère est associé à un chiffre dont la valeur augmente avec la gravité. Lorsque la détermination est impossible, la lettre X est associée au critère TNM. Ces tumeurs ainsi caractérisées sont ensuite regroupées par stade : du stade 0 pour les cancers *in situ* au stade IV pour les cancers métastatiques (**Annexes 1**).

Le grade permet d'évaluer l'agressivité de la tumeur. Il est déterminé lors de l'examen anatomopathologique, en prenant en compte :

- L'aspect des cellules cancéreuses,
- Les caractéristiques des noyaux des cellules,
- Le nombre de cellules en mitoses.

Les 3 critères sont notés de 1 à 3 pour obtenir un score global déterminant le grade histopronostique :

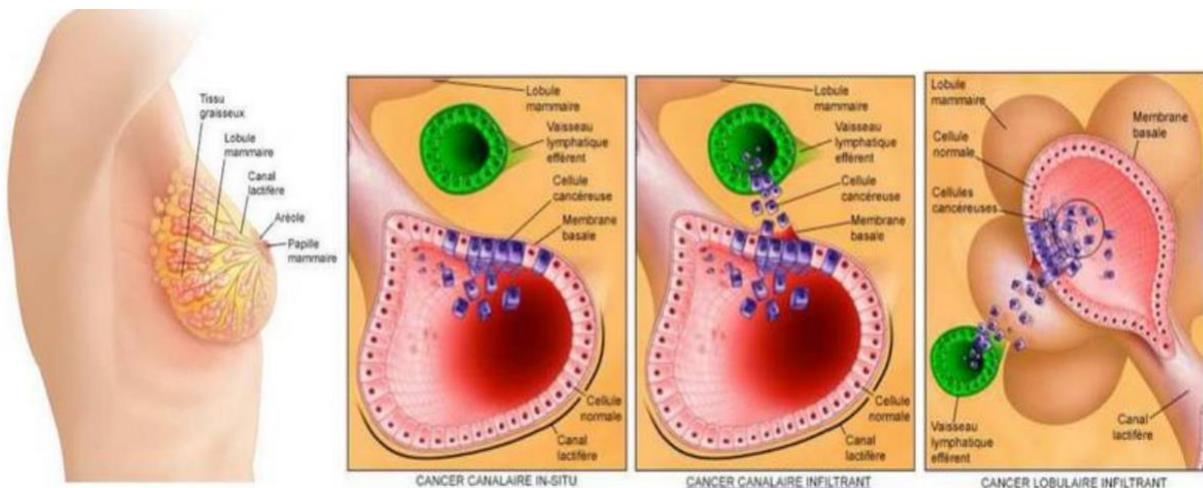
- Le grade est I ou bas grade (tumeurs les moins agressives) pour des scores totaux de 3, 4 ou 5.
- Le grade est II pour les scores de 6 ou 7.
- Le grade est III ou haut grade (tumeurs les plus agressives) pour des scores de 8 ou 9.

### **I. 1. 1. Classification histologique**

Les tumeurs épithéliales malignes, ou carcinomes, représentent la presque totalité des tumeurs malignes du sein, les non carcinomateuses (sarcomes, métastases intramammaires) étant rares (moins de 1% des cancers du sein) (**Rouëssé, 2002, Gurer-Orhana et al., 2018**). Classiquement on distingue les cancers du sein (**Figure 1**) :

**Infiltrant (invasif)**, quand les cellules cancéreuses infiltrent les tissus voisins, en se développant dans les canaux (carcinome canalaire infiltrant CCI) ou dans les lobules (carcinome lobulaire infiltrant CLI).

**In situ**, quand les cellules cancéreuses restent uniquement à l'intérieur des canaux (carcinome canalaire *in situ* CCIS) ou des lobules (carcinome lobulaire *in situ* CLIS).



**Figure 1** : Représentation schématique d'un carcinome canalaire in situ (à gauche), carcinome canalaire (au milieu) et lobulaire (à droite) infiltrant (Natoimages).

### **I. 1. 2. Classification moléculaire**

Des profils moléculaires des tumeurs mammaires ont été établis pour la première fois par **Perou et sorli (2000)**, en utilisant la technologie des puces à ADN. Il est aussi possible de

déterminer ces profils d'expression en utilisant des marqueurs immunohistochimiques. Dans cette approche, les tumeurs sont classées en quatre sous-types, principalement, en fonction de l'expression des récepteurs aux œstrogènes (ER), à la progestérone (PR), et du HER2 (Tableau I) (Gurer-Orhana et al., 2018).

**Tableau I :** Sous types moléculaires des carcinomes mammaires (Eliyaktin et al., 2015)

	Luminal A	Luminal B	Her2/neu	Basal like
Modèles d'Expression génique	Expression de luminal( faible expression) cytokératines, expression élevée des RH et ses gènes apparentés	Expression de luminal( faible expression) cytokératines, expression élevée modérée des RH et ses gènes apparentés	Expression élevée dans Her2/neu, faible expression des RH et ses gènes apparentés	Expression élevée des gènes de l'épithelial basal , Faible expression des ER et les gènes apparentés faible expression de Her2/neu
Propriétés cliniques et biologiques	50% de CS invasif ER/PR positif HER2/neu négatif	20% de CS invasif, ER/PR positif HER2/neu variable, prolifération et grade histologique plus élevé que luminal A	15% de CS invasif ER/PR négatif HER2/neu positif, prolifération élevé, grade histologique élevé, mutation p53 diffuse, positivité nodulaire	Presque 15% de CS invasif Majorité triplénégatif, mutation p53 diffuse, BRCA1 dysfunction, prolifération élevé
Corrélation histologique	Carcinome tubulaire, CCIde bas grade , carcinome lobulaire classique	CCI, carcinome micropapillaire	CCI de haut grade	CCI de haut grade, carcinome médullaire / métaplasique
Réponse au traitement	Réponse à la thérapie endocrine	Réponse à la thérapie endocrine Pas assez bien comme luminal A	Réponse à la chimiothérapie Avec antracyclines	Sensibles au groupe platine de chimio et PARP inhibiteurs
Pronostique	Bon pronostic	Pas assez bien comme luminal A	Généralement pas favorable	Pas tous , mais généralement mauvais pronostic

## **I. 2. Thérapies anti-cancer du sein**

L'objectif des traitements anti-cancéreux en général et anti-cancer du sein en particulier est d'éliminer l'ensemble des cellules tumorales, les empêchant ainsi de persister ou de se propager dans d'autres organes. Cependant, quand le cancer est métastasé, les traitements visent à stabiliser la maladie et favoriser la régression tumorale. Plusieurs stratégies sont utilisées et sont souvent associées dans le traitement du cancer du sein. Elles reposent sur la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie, l'hormonothérapie ainsi que des thérapies plus ciblées.

La chirurgie reste encore aujourd'hui un traitement principal pour les carcinomes mammaires *in situ*. Pour les tumeurs de taille inférieure à 3 cm, une chirurgie conservatrice ou partielle ou tumorectomie est réalisée. Une tumeur de taille plus importante nécessite l'ablation totale de la glande mammaire ou mastectomie (Houssami, et al., 2006). Elle peut être le seul traitement réalisé ou être suivie d'une chimiothérapie et/ou d'une radiothérapie et/ou d'une hormonothérapie. Ces traitements complémentaires de la chirurgie sont dits « adjuvants ». L'intervention est parfois précédée d'une chimiothérapie ou d'une hormonothérapie en vue de réduire la taille de la tumeur et de faciliter l'intervention ; ces traitements sont dits « néo-adjuvants » (INC, 2013).

En complément de la chirurgie, la radiothérapie est un traitement locorégional souvent utilisé sur les tumeurs mammaires (plus de 50% des patients). Elle utilise des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. On distingue la curiethérapie et la radiothérapie externe (INC, 2013).

La chimiothérapie anticancéreuse utilise des médicaments non spécifiques qui ciblent toutes les cellules cancéreuses et saines. Elle est le plus souvent utilisée en adjuvant (après la chirurgie) mais aussi en néo-adjuvant (avant la chirurgie). Les molécules thérapeutiques les plus utilisées dans le traitement du cancer du sein sont : les cyclophosphamides ; le docétaxel et le paclitaxel (famille des taxanes) ; la doxorubicine et l'épirubicine (famille des anthracyclines) ; le fluorouracile (appelé aussi 5-FU) (Annexes 1). La chimiothérapie sera utilisée pour les carcinomes infiltrants avant ou après la chirurgie, les traitements locaux (chirurgie et radiothérapie) n'étant pas efficaces contre la propagation des cellules cancéreuses (INC, 2010).

Certaines tumeurs du sein sont hormono-sensibles, ce qui signifie que les hormones féminines (œstrogènes, progestérone), naturellement produites par l'organisme, stimulent leur croissance. L'hormonothérapie est un traitement qui consistera à empêcher l'action stimulante de ces hormones sur les cellules cancéreuses. On distingue trois types d'hormonothérapie : i)

Les anti-œstrogènes, ii) les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatase) qui entrent en compétition avec l'aromatase et bloquent la fabrication de l'œstrogènes et iii) les agonistes de la LH-RH qui suppriment la production des hormones féminines par les ovaires chez la femme non ménopausée (INC, 2013).

Les thérapies ciblées anticancéreuses sont des médicaments qui visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies. Leur mode d'action principal passe par une inhibition des mécanismes mêmes de l'oncogenèse avec une spécificité importante pour les cellules cancéreuses ou leur microenvironnement. Il peut s'agir d'inhibiteurs intracellulaires (ce sont des petites molécules chimiques, notamment des inhibiteurs de protéine kinase) ou d'inhibiteurs extracellulaires (ce sont des médicaments biologiques, notamment des anticorps monoclonaux) (INC, 2015).

Plusieurs thérapies ciblées sont utilisées dans le traitement du cancer du sein notamment les anticorps monoclonaux humanisés spécifiques au récepteur HER2 (ex : Trastuzumab) et au VEGF (Bevacizumab). Ces traitements sont le plus souvent associés à une chimiothérapie. Il existe aussi les inhibiteurs de CDK4 /6 (Palbociclib) et l'immunothérapie avec les inhibiteurs du PD-L1 qui stimulent la réponse immunitaire contre cellules cancéreuses du sein (INC, 2013 ; American Cancer Society, 2019).

### **I. 3. Chimiothérapie néoadjuvante dans le cancer du sein**

La chimiothérapie néoadjuvante ou CTNA correspond à l'utilisation d'un traitement cytotoxique systémique avant le traitement locorégional (chirurgie et/ou radiothérapie). La CTNA est indiquée dans les situations cliniques suivantes :

- Cancers du sein opérables, dans un but de permettre un traitement conservateur telles que les i) tumeurs de taille supérieure à 3 cm, ou plus petite sur un volume mammaire réduit (petit sein) et les ii) tumeurs localement avancées sans atteintes des tissus de voisinage ( stades IIA, IIB et IIIA) pour lesquelles une chirurgie conservatrice n'est pas possible d'emblée.
- Cancers non opérables d'emblée comme les i) tumeurs localement avancées T4 quel que soit le N et les N2 et N3 quel que soit la taille, et des ii) cancers du sein inflammatoire (T4d) (INC, 2013).

Les cliniciens ont utilisé la CTNA en se basent sur des justificatifs expérimentaux. En effet, plusieurs modèles expérimentaux murins, montrent que l'exérèse incomplète d'une masse

tumorale s'accompagne d'une prolifération des cellules résiduelles (dans les 24 heures), constaté après augmentation de l'index de marquage à la thymidine tritiée, du temps de doublement cellulaire et de la taille tumorale (**Gunduz et al., 1979**).

**Skipper (1971)** émet une hypothèse selon laquelle la réduction rapide du nombre de cellules tumorales grâce à la chimiothérapie limite le risque d'émergence de clones résistants. De plus, **Fisher et al. (2001)** ont observé une inhibition de la croissance métastatique, après un traitement systémique de type chimiothérapie ou hormonothérapie, avant l'exérèse de la tumeur.

La faisabilité et l'efficacité de la CTNA a été démontrée dans plusieurs études (**Van der Hage et al.,2001 ; Wolmark et al.,2001**). En effet, la CTNA présente plusieurs avantages importants :

- une augmentation de 10 à 20% du taux de chirurgies conservatrices (**Wolmark et al., 2001**),
- sans le retard imposé par le temps chirurgical, un traitement systémique bien plus précoce (8 à 10 semaines) de la maladie micro-métastatique et
- une analyse de la chimiosensibilité tumorale *in vivo*, qu'elle soit clinique, permettant d'ajuster la CTNA, ou biologique, sur la pièce opératoire, et permettant une adaptation des thérapeutiques adjuvantes (**Wang-Lopez et al., 2015**).

La chimiothérapie néoadjuvante des cancers du sein opérables est diverses et variée. Plusieurs thérapies peuvent être proposées dans ce cas :

- **Chimiothérapie à base d'anthracyclines.** Il s'agit d'une polychimiothérapie combinée de fluorouracile, doxorubicine et cyclophosphamide (FAC) ou de fluorouracile, épiburicine et cyclophosphamide (FEC). Cette thérapie est incontournable dans les situations adjuvante, néoadjuvante et métastatique (**Bensouda et al., 2011**).
- **Chimiothérapie comportant un taxane.** Traitement également très efficaces en terme de réponse, aussi bien en monothérapie, qu'en association avec des anthracyclines
- **Thérapie ciblée** à base d'anticorps monoclonaux humanisés dirigés contre HER2 (Trastuzumab et pertuzumab).
- **Hormonothérapie** qui à l'heure actuelle l'hormonothérapie néoadjuvante ne constitue pas un traitement standard, bien que plusieurs études aient démontré l'efficacité de

l'utilisation néoadjuvante des inhibiteurs de l'aromatase en terme de réponse objective et de taux de chirurgies conservatrices du sein (**Seo et al., 2009**).

Quel que soit le type de thérapie utilisé en néoadjuvant, il est important d'évaluer la réponse au traitement sur le plan clinique et anatomopathologique. A cet effet, en 1994 plusieurs organisations de recherche se sont réunies afin de revoir les critères utilisés pour évaluer la réponse au traitement dans les tumeurs solides, aboutissant ainsi aux recommandations dites RECIST (Response Criteria in Solid Tumors), publiées en 2000 (**Therasse et al., 2000**), puis mises à jour en 2009 (**Bogaertset al., 2009**). Selon ces recommandations l'évaluation de la réponse au traitement ne prend en compte que les mesures clinique et/ou radiologique du plus grand diamètre de chacune des lésions évaluées. Ainsi, on peut mesurer :

- Une Réponse Complète (RC) : en cas de disparition de toutes les lésions cibles
- Une Réponse Partielle (RP) : en cas d'une diminution d'au moins 30% de la somme des plus grands diamètres des lésions prises comme lésions cibles
- Une Stabilisation (ST, ou NC pour « no change ») : en cas de diminution inférieure à 30% et d'augmentation inférieure à 20% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles
- Une Progression (PG) : en cas d'augmentation d'au moins 20% de la somme des plus grands diamètres des lésions cibles, ou si une nouvelle lésion apparaît.

La réponse clinique est une information importante pour décider d'interrompre, changer ou prolonger le traitement systémique, ou de décider de réaliser un traitement conservateur ou une mastectomie.

Concernant l'aspect anatomopathologique de la réponse au traitement, l'analyse est réalisée sur les pièces opératoires mammaires et sur les curages axillaires. Cette analyse permet, entre autre, d'établir le pronostic de chaque patiente et un guide pour mettre au point la stratégie de traitement post-chirurgical.

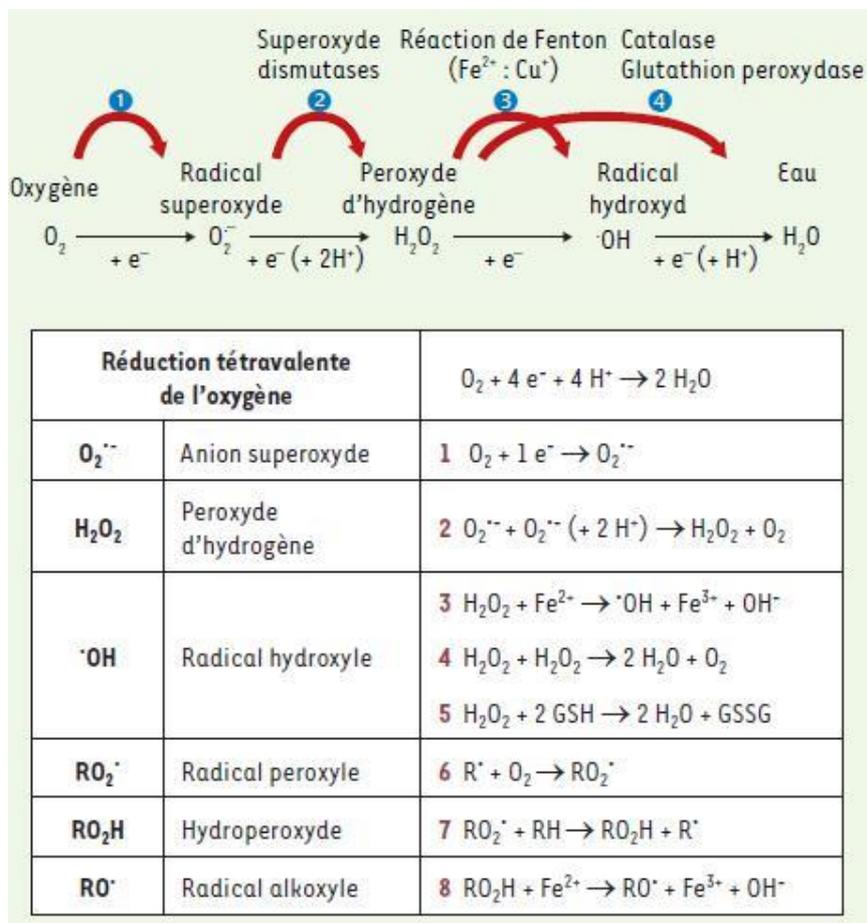
## **II. Stress oxydant et cancer**

### **II. 1. Espèces réactives de l'oxygène : Origine, rôle et régulation**

Après la découverte des radicaux libres dans les systèmes biologiques, Harman et *al.* formulent en 1956 l'hypothèse reliant le vieillissement à l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causés par les espèces réactives de l'oxygène ERO ou ROSs pour Reactive Oxygen Species ; y compris les radicaux libres ; Ces derniers sont des espèces

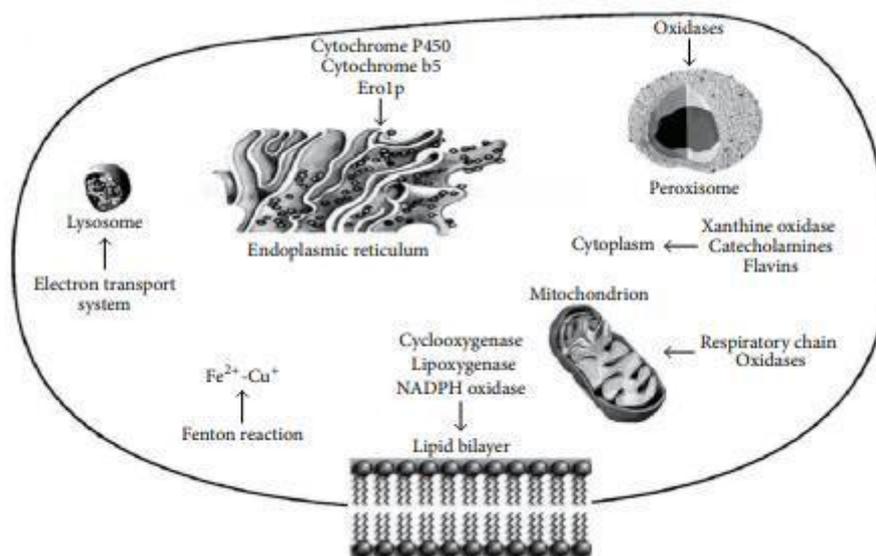
chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui les rend très réactifs. Leur durée de vie est très courte et ils sont symbolisés par un point qui indique où l'électron libre se situe (exemple :  $\cdot\text{OH}$ ) (**Figure 2**) (**Di Meo et al., 2016**).

Les ROSs comprennent des espèces telles que le radical hydroxyle ( $\cdot\text{OH}$ ), dont la réactivité est si élevée qu'elle réagit très près de son site de formation, et d'autres espèces, comme le superoxyde ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), qui sont moins réactifs. De plus, nous avons les espèces réactives contenant de l'azote (Reactive Nitrogen Species ou RNS) comprennent l'oxyde nitrique ( $\text{NO}\cdot$ ), relativement non réactif, et son dérivé le peroxyde nitrite ( $\text{ONOO}^-$ ), un oxydant puissant, capable d'endommager de nombreuses molécules biologiques (**Migdal et Serres, 2011 ; Di Meo et al., 2016**).



**Figure 2** : Origine des espèces réactives de l'oxygène (**Migdal et Serres, 2011**).

Chez les organismes vivants, les ROSs sont générés par de nombreux systèmes endogène cellulaires, localisés sur la membrane plasmique, dans le cytosol, dans les peroxysomes et sur les membranes des mitochondries et du réticulum endoplasmique (**Figure 3**) (**Di Meo et al., 2016**).



**Figure 3** : les sources endogènes des ROS (**Di Meo et al., 2016**).

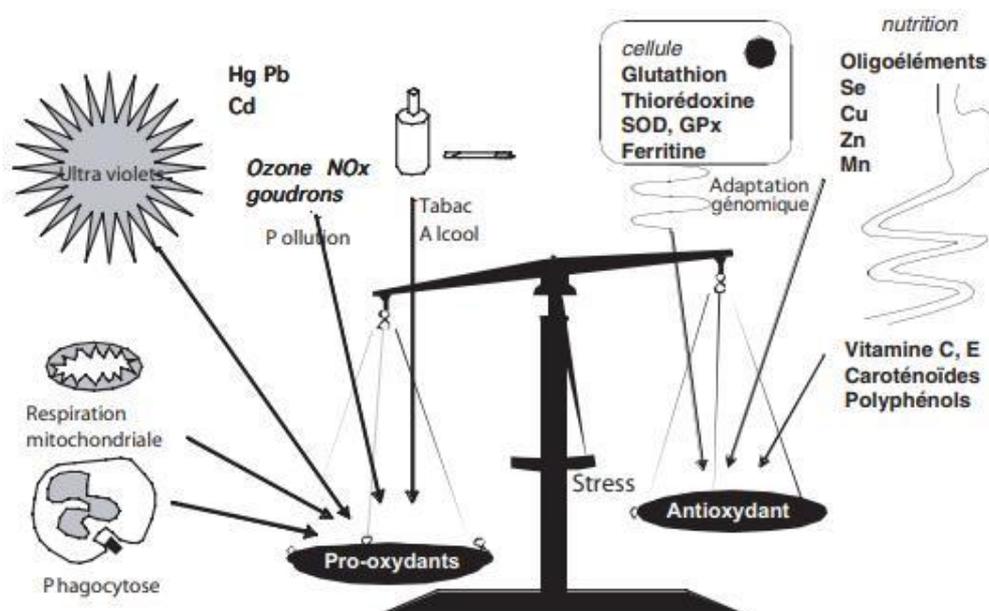
Un grand nombre de fonctions physiologiques sont sous le contrôle des ROSs, avec des effets activateurs/régulateurs dans les voies de signalisation. Ainsi, ils peuvent être générés par de nombreux ligands, tels que les facteurs de croissance (PDGF, EGF), des cytokines (INF $\gamma$ , TNF $\alpha$ ) et des peptides (Angiotensine II), après s'être fixés à leurs récepteurs et induisent une signalisation rédox (**Favier, 2003 ; Migdal et Serres, 2011**).

Les ROSs qui sont induits peuvent activer des récepteurs par phosphorylation, inhiber des phosphatases (amplifiant ainsi les cascades de signalisation), activer directement des kinases (MAPK, PKC) et des facteurs de transcription (AP-1, NF- $\kappa$ B) ou déclencher une augmentation du calcium cytosolique. Parmi les fonctions physiologiques à composante radicalaire, on retrouve : la régulation du tonus vasculaire, la relaxation du muscle lisse, l'adhésion plaquettaire, la régulation des fonctions contrôlées par la concentration en oxygène et l'apoptose. L'exemple le plus pertinent du rôle physiologique des ROSs est celui de la défense antimicrobienne (bactéricidie dépendante de l'oxygène) (**Favier, 2003 ; Migdal et Serres, 2011**).

Les ROSs sont présents dans la cellule à des doses raisonnables : leur concentration est régulée par l'équilibre entre leur taux de production et leur taux d'élimination par les systèmes antioxydants. Ainsi, à l'état quiescent, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants (balance rédox) est en équilibre. Leurs taux intracellulaires sont régulés par des systèmes de défense antioxydants. Ces systèmes sont susceptibles d'inhiber directement la production des ROSs, de limiter leur propagation ou de les détruire en utilisant des mécanismes enzymatiques ou non enzymatiques (**Figure 4**) (**Favier, 2003 ; Migdal et Serres, 2011**).

Parmi les systèmes enzymatiques, nous retrouvons principalement la superoxydes dismutases (SOD), la catalases (CAT), la glutathions peroxydases (GPx), la glutathion réductase (GR) et la thiorédoxines, capables d'éliminer les espèces réactives (**Figure 5**) (**Higashi et al., 2009**).

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart des antioxydants non enzymatiques ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie, nous retrouvons les oligoéléments (le cuivre, le fer, le manganèse, le sélénium et le zinc), le (GSH), l'ubiquinone (CoQ10), l'acide ascorbique (vitamine C), l'alpha tocophérol (vitamine E) et les caroténoïdes (**Vertuani et al., 2004**).



**Figure 4** : Balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (**Favier, 2006**).

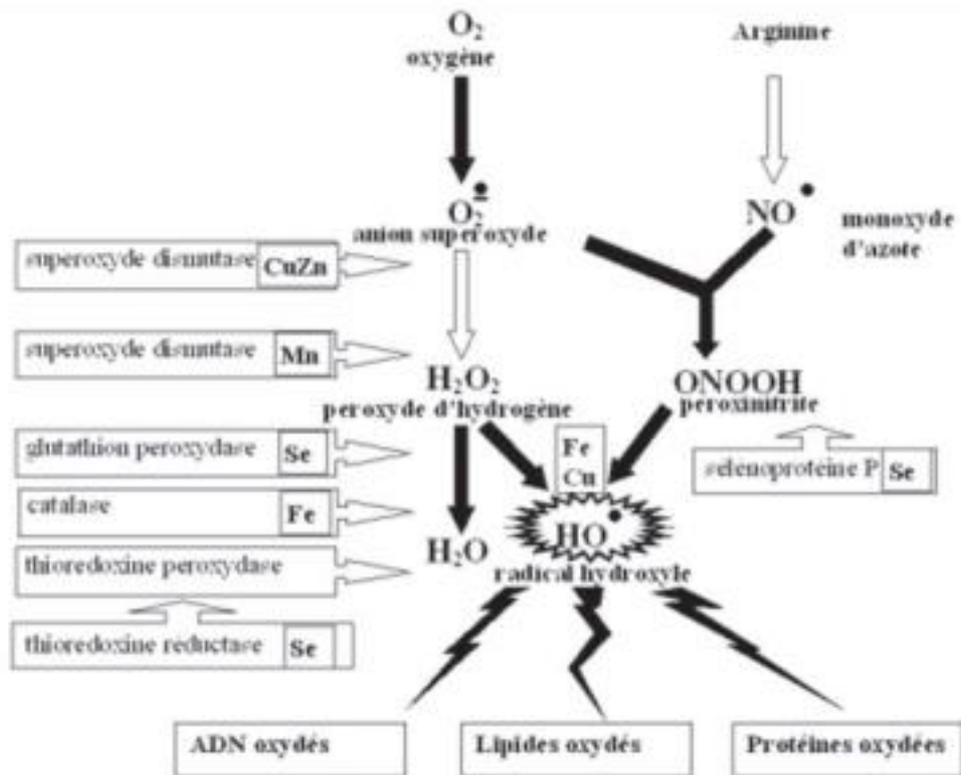


Figure 5 : Systèmes antioxydants enzymatiques (Favier, 2006).

## II. 2. Stress oxydant : conséquences moléculaires et pathologies humaines

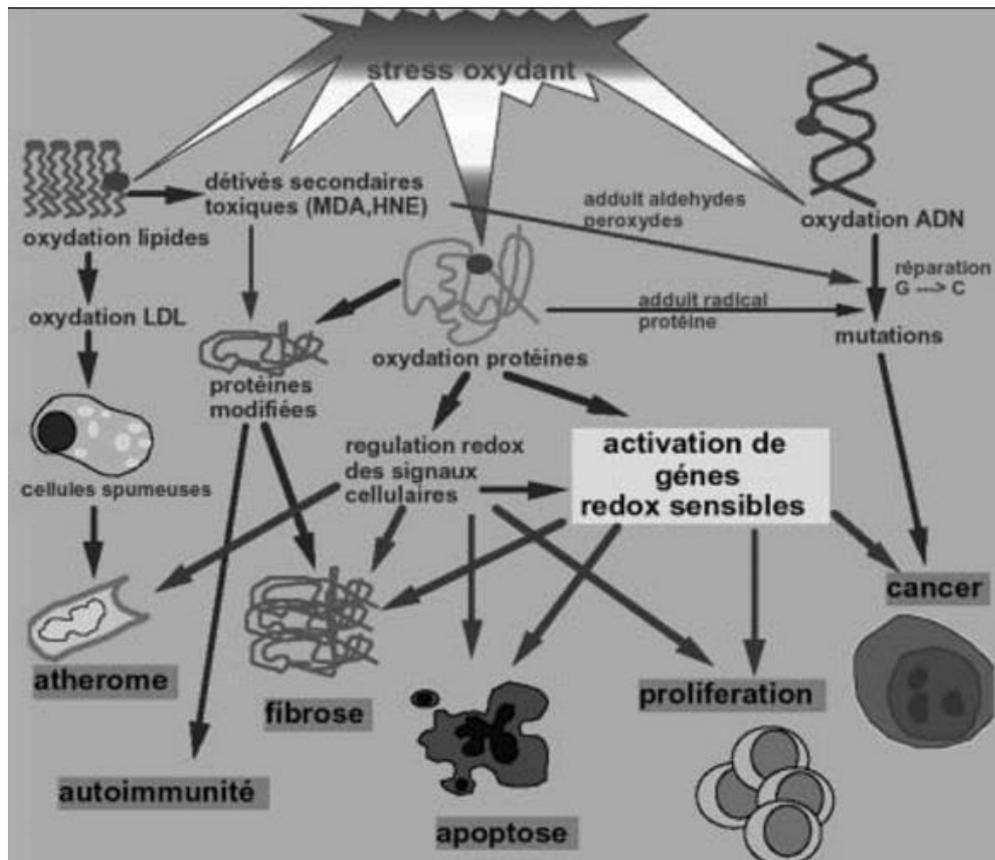
L'homéostasie rédox peut être rompue, soit par une production excessive de ROSs soit par une diminution des capacités antioxydantes. Il y a donc un déséquilibre de la balance antioxydants/pro-oxydants ; on parle alors de stress oxydant. Un tel déséquilibre peut être provoqué de façon régulée par l'activation de systèmes de production de ROSs. La réponse antioxydante est alors efficace pour compenser cette production et le déséquilibre est transitoire. En revanche, dans certaines situations pathologiques telle que le cancer, la production de ROSs est plus importante et prolongée, et la réponse antioxydante insuffisante. Le déséquilibre est durable (Migdal et Serres, 2011).

La génération de ROSs peut être accentuée par divers facteurs exogènes. Ainsi, de nombreux médicaments et xénobiotiques contribuent à la formation de ROSs dans notre organisme. En effet, les traitements anticancéreux tels que les anthracyclines, la mitoxantrone, l'actinomycine D, les énediynes (bléomycine, les chartreusines, l'élasmine A) et les composés apparentés peuvent provoquer un stress oxydatif intense. Les anesthésiques volatils peuvent aussi générer

des radicaux libres et modifier les niveaux d'antioxydants chez les patients subissant une intervention chirurgicale (Bhattacharyya et al., 2014).

Une surproduction de ROSs ou un déficit des systèmes de défense constitue un stress et provoque l'oxydation, de manière non spécifique et irréversible de molécules biologiques, conduisant à une perte de fonction (Carrière et al., 2006). Les acides aminés, les protéines, les lipides et les acides nucléiques sont les cibles des ROSs ; ils subissent des modifications oxydatives (Figure 6) (Migdal et Serres, 2011).

Les ROSs contribuent à la pathogénèse d'un grand nombre de maladies qui possèdent un caractère radicalaire (diabète sucré, maladies cardiaques et neurodégénératives, pathologies articulaires, cancérogenèse, vieillissement). Les mécanismes oxydatifs ont été reconnus pour avoir un rôle important à jouer dans les principales étapes de la carcinogenèse, qu'il s'agisse de l'initiation, la promotion ou de la progression tumorale (Figure 6) (Migdal et Serres, 2011 ; Hecht et al., 2016 ; Hande Gurer et al., 2018).



**Figure 6** : Conséquences pathogènes du stress oxydant (Favier, 2006).

### **II. 3. Cancer du sein, chimiothérapie néo-adjuvante et stress oxydant**

De nombreuses études ont démontrés le rôle du stress oxydatif dans l'initiation et le développement du cancer du sein. En effet, les ROSs peuvent initier la peroxydation des lipides, entraînant la génération de produits secondaires réactifs qui peuvent induire des dommages oxydatifs de l'ADN. Avec le temps des mutations dans des gènes clés impliqués dans la régulation du cycle cellulaire apparaissent, notamment, dans le gène suppresseur de tumeur *p53*, l'un des gènes le plus fréquemment associées au développement du cancer du sein. Le stress oxydatif a également été associé à l'activation des facteurs de transcription et à la résistance au tamoxifène (**Jassal et al., 2009**).

Dans un contexte thérapeutique, la mort d'une cellule tumorale par apoptose est la conséquence de l'activation de plusieurs mécanismes cellulaires, notamment l'installation du stress oxydatif induit par les traitements anti-cancéreux. Il y a alors formation de ROSs et de RNS avec réduction conséquente des systèmes antioxydant de l'organisme. Les ROS et RNS produites durant le traitement de chimiothérapie provoque des dommages oxydatifs dans les structures cellulaires. La cellule peut alors, i) s'adapter en régulant positivement les systèmes antioxydant, ii) subir des dommages oxydatifs conduisant à la mort cellulaire avec persistance du stress oxydatif ou iii) modifier son profil mutationnel vers un profil plus agressif (**Brown et al., 2001 ; Sentürker et al., 2002 ; Conklin, 2004 ; Halliwell et Gutteridge, 2004 ; Halliwell et Whiteman, 2004**).

A très forte doses, certains agents chimio-thérapeutiques peuvent générer des ROSs, au cours du traitement du cancer du sein. Le stress oxydatif induit par la chimiothérapie est à l'origine de la majorité de ses effets indésirables, et peut conduire au développement d'une chimiorésistance, *via* l'induction de mutations (**Amari et Djellal, 2017**).

Certains médicaments génèrent plus de ROSs que d'autres notamment les anthracyclines et les dérivés de platine (**Amari et Djellal, 2017**). Les complexes à base de platine tels que la cisplatine utilisée, notamment, dans le traitement du cancer du sein triple négatif, cause des lésions similaires à celles provoquées par les agents alkylants. Ils sont à l'origine de la formation d'adduits dans la molécule d'ADN, conduisant ainsi à une altération de la réplication et l'induction de l'apoptose. Les complexes de platine génèrent également une très grandes quantités de ROSs par les mitochondries et / ou les NADPH oxydases, provoquant des lésions au niveau de l'ADN et l'oxydation des lipides et protéines (**Bouameur et Rouabah, 2015 ; Hecht et al., 2016**).

De plus, la doxorubicine, une anthracycline, pénètre dans la membrane interne de la mitochondrie et entre en compétition avec le coenzyme Q10, dans la chaîne de transport d'électrons, conduisant à la formation de superoxyde radical, qui est la base de la cardiotoxicité de ces médicaments (**Hecht et al., 2016**).

Les taxanes tels que le paclitaxel et le docétaxel favorisent la libération de cytochrome C de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ils altèrent le transfert d'électrons conduisant à la formation de radical superoxyde (**Hecht et al., 2016**).

#### **II. 4. Biomarqueurs du stress oxydatif chez les cancéreux**

L'augmentation de la production de radicaux libres pendant la chimiothérapie, favorise une réduction conséquente de la teneur en antioxydants dans les cellules, conduisant l'organisme à un état de stress oxydatif (**Chen et al., 007**). Cet état de stress peut être mis en évidence par une augmentation de la lipoperoxydation, une réduction de la capacité antioxydante totale (TRAP) dans le sang et le plasma, la réduction des taux plasmatiques de vitamines E, C et  $\beta$ -carotène, ainsi qu'une diminution des taux tissulaires de glutathion pendant la chimiothérapie (**Conklin, 2004**).

Plusieurs biomarqueurs peuvent être mesurés afin d'étudier le statut oxydant chez les cancéreux. De nombreuses méthodes sont utilisées à ces fins en se basant sur la mesure de certains paramètres du stress oxydatif. En effet, nous pouvons évaluer les systèmes antioxydants enzymatiques et non enzymatiques ainsi que la capacité antioxydante totale :

Détermination des concentrations des antioxydants non enzymatiques tels que : la vitamine E, C,  $\beta$ -carotènes, le coenzyme Q10 dans les tissus et les liquides corporelles, par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) ou chromatographie gazeuse (CG) (**Dotan, et al., 2004 ; Yossepowitch et al., 2007**).

Evaluation de l'activité des antioxydants enzymatiques tels que la superoxyde dismutase (SOD), de la catalase (CAT) et de la glutathion peroxydase (GPx), par spectrophotométrie (**Beevi et al., 2007 ; Battisti et al., 2011 ; Victorino et al., 2013**).

Evaluation de la capacité antioxydante totale en mesurant l'effet inhibiteur de tous les antioxydants présents dans le plasma et les liquides corporelles, et ce en mesurant le TRAP (Total radical-trapping antioxidant parameter) (**Panis et al., 2011 ; Victorino et al., 2013**), l'ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity Assay) ainsi que le FRAP

(Ferric Reducing Antioxidant Power) (**Leufkens et al., 2011**), par spectrophotométrie et ELISA (**Dotan et al., 2004 ; Haleng et al., 2007**).

Parfois il est indispensable de mesurer les éléments trace tels que le zinc, le cuivre (cofacteur de la SOD) et le sélénium (cofacteur de la GPx) (**Pincemail et al., 2009 ; Stinkens et al., 2015**).

Il est aussi pertinent d'évaluer l'effet du stress oxydant sur les biomolécules telles que les protéines, les lipides et les acides nucléiques :

Mise en évidence de hydrazone produite après interaction des protéines carbonyles

(dérivées de l'oxydation des protéines par les ROSs) avec le dinitrophénylhydrazine (DNPH) par spectrophotométrie ou HPLC (**Battisti et al., 2011 ; Victorino et al., 2013**).

Mesure des marqueurs de l'oxydation lipidique, tel que la malondialdéhyde (MDA). Cette dernière peut être mesurée suite à sa réaction avec l'acide thiobarbiturique (TBA) (**Collard 2014 ; Lushchak et al., 2014**).

Mesure de la 8.OHdG produit de l'oxydation de l'ADN, par HPLC ou chromatographie gazeuse couplé à la spectrométrie de masse (CG-SM) ou par ELISA (**Collins, 2004 ; Haleng et al., 2007 ; Jitschin et al., 2013 ; Collard 2014**). Le test de Comète permet l'évaluation de l'ADN oxydé en mesurant les cassures dans l'ADN des lymphocytes (**Sies et al., 2017**).

# *Matériel & Méthodes*

Dans le cadre de l'obtention du diplôme de Master en Biologie Cellulaire et Moléculaire, nous devions réaliser un travail de recherche sur le stress oxydatif au cours d'une chimiothérapie néo-adjuvante chez des patientes atteintes de cancer du sein. Ce travail devait se réaliser en collaboration avec 4 services et laboratoires :

- ✓ Service d'oncologie médicale au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger
- ✓ Service d'anatomopathologie du Centre Pierre et Marie Curie d'Alger
- ✓ Laboratoire de pédagogie Biologie Cellulaire et Moléculaire 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 a profondément touché plusieurs secteurs, notamment l'enseignement supérieur et la recherche scientifiques, dans le monde et en Algérie. Les universités ont dû fermer leurs portes et les stages de fin d'études, dernière étape avant l'entrée sur le marché du travail pour beaucoup d'étudiants, ont été annulés devant la menace, que représente le Sars-cov2 pour la santé publique.

Dans ces circonstances, exacerbées par le confinement total de la wilaya de Blida, premier foyer de l'infection (Daira de Boufarique) et lieu de notre résidence, notre travail a pris fin le 15 mars 2020, un mois seulement après le début de notre stage au CPMC. Nous avons dû adapter notre étude à la situation actuelle en nous limitant à analyser les caractéristiques épidémiologiques, histopathologies et moléculaires de la population étudiée. Nous avons aussi enrichi notre étude par une analyse d'articles de recherche sur la chimiothérapie néo-adjuvante et le stress oxydant.

Dans ce qui suit, nous allons vous décrire la population ciblée, le matériel biologique que nous devions utiliser dans notre étude, ainsi que la démarche expérimentale réfléchi et mise en place par nos encadreurs, afin d'atteindre nos objectifs. Seuls les principes des méthodes seront détaillés.

## **I. Matériel**

### **I. 1. Population ciblée**

En un mois de stage, nous avons sélectionné des patientes, atteintes de cancer du sein, n'ayant pas subi de chirurgie et programmées pour un traitement par chimiothérapie néo-adjuvante. Le protocole thérapeutique est le suivant :

Les patientes sont programmées pour une chimiothérapie première ou néoadjuvante à base d'anthracyclines et taxanes selon les protocoles : 3FAC/3T, 4AC/12Taxol, 3AC/3T ou autres (en cas de contre-indication). Les nombres de cures varie de 4 à 8 selon le protocole utilisé mais surtout selon la tolérance du traitement, car en cas de toxicité importante, le traitement sera interrompu et malade sera confiée en chirurgie pour l'acte chirurgical. La suite du traitement médical sera décidée selon les résultats de l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Les patientes ayant donné leur accord pour participer à l'étude, après signature d'un consentement éclairé, sont priées de remplir un questionnaire détaillé, comportant 4 catégories différentes de questions (**Annexes 2**).

Par ailleurs, nous avons eu accès aux dossiers médicaux des patientes sélectionnées. Nous avons obtenu des informations sur les différents paramètres Clinico- pathologiques (données cliniques, histologiques, immunohistocimiques) propres à chaque patiente.

Il est important de signaler qu'au terme de notre étude, seules 9 patientes ont été sélectionnées.

### **I. 2. Matériel biologique**

Dans notre étude, nous avons travaillé sur le sérum des patientes atteintes de cancer du sein et des témoins sains. Le sang prélevé est recueilli dans des tubes EDTA préalablement identifiés (la date du prélèvement et le nombre de cure de chimiothérapie néo-adjuvante sont aussi indiqués). Le prélèvement est effectué avant chaque cure de chimiothérapie et qui sont au nombre de 5.

Le sang est centrifugé à 35000 tours pendant 15min. Le sérum est récupéré et conservé dans des microtubes coniques de 1.5ml, à -40°C.

## **II. Méthodes**

### **II. 1. Dosage des marqueurs de stress oxydatif**

Nous avons pour intention de rechercher plusieurs marqueurs biochimiques du stress oxydatif, à partir du sérum des patientes et des témoins :

- Les marqueurs pro-oxydants : la myéloperoxydase (MPO, enzyme marqueur de l'infiltration des neutrophiles), et le malondialdéhyde (MDA, marqueur de la peroxydation lipidique),

- Les marqueurs antioxydants : la catalase (CAT, enzyme du système antioxydant cellulaire), et le glutathion réduit (GSH, du système antioxydant non enzymatique).

(Voir Annexe 2)

### **II. 1. 1. Dosage de l'activité de la myéloperoxydase (MPO)**

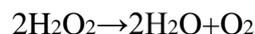
La MPO est une peroxydase caractéristique des granules primaires des Polynucléaires Neutrophiles (PN) (Serteyn *et al.*, 2003). L'activité des PN est recherchée en dosant l'activité peroxydase de la MPO. Cette dernière oxyde l'orthodianisidine (substrat chromogène) en présence de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et en milieu acide. L'orthodianisidine oxydée absorbe fortement à 460 nm. De ce fait, L'activité MPO est mesurée par l'augmentation de l'absorbance à 460nm (Krawisz *et al.*, 1984).

### **II. 1. 2. Dosage du taux de malondialdéhyde (MDA)**

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).

### **II. 1. 3. 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 est effectué, par suivi de la cinétique de transformation du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en eau et oxygène.

### **III. 1. 4. Dosage du taux de glutathion réduit (GSH)**

Le dosage du glutathion réduit se fait 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-mercaptopbenzoic acid) absorbe fortement à 412 nm (Padmondabhan *et al.*, 2006).

# *Résultats & Discussion*

## **I. Enquête épidémiologique**

Bien que les causes exactes de cas de cancer du sein restent inconnues, plusieurs facteurs de risque ont été identifiés. En effet, le cancer du sein est considéré comme une maladie multifactorielle.

L'incidence du cancer du sein augmente partout dans le monde, en particulier dans les pays en développement (**Bray et al., 2004**). Ce cancer est maintenant le plus fréquent chez les deux sexes dans les régions les moins développées du monde (**Ferlay et al., 2010**), alors qu'en 2002, il n'était qu'à la quatrième place (**Ferlay et al., 2004**), devenant ainsi un problème de santé publique.

En Algérie, on assiste à une véritable transition épidémiologique marquée par: l'amorce de la transition démographique, l'augmentation de l'espérance de vie, la transformation de l'environnement et les changements de mode de vie. 40 000 nouveaux cas de cancer sont diagnostiqués chaque année avec plus de 25 000 décès. Parmi ces cancers, le cancer du sein est devenu un problème de santé publique majeur avec une réelle urgence d'intervention et de prise en charge. 7500 cas de cancer du sein sont enregistrés avec environ 3500 décès enregistrés chaque année (**Hamdi et al., 2015**).

Dans leur étude, **Corbex et al. (20014)**, décrivent rigoureusement les caractéristiques particulières aux pays en voie de développement, en prenant pour exemple l'Afrique du Nord, une région comprenant cinq pays (Algérie, Maroc, Tunisie, Libye et Égypte). Par ailleurs, ils ont tenté de déterminer les causes sous-jacentes à l'origine de ces caractéristiques.

Il ressort de cette étude que le cancer du sein, dans les pays du nord de l'Afrique, présente des caractéristiques épidémiologiques différentes de celles observées dans les pays occidentaux: l'âge du début de la maladie est plus jeune, la maladie est plus agressive et certaines formes rares sont plus fréquentes dans ces pays (cancer du sein inflammatoire ou cancer du sein chez l'homme). Les profils de facteurs de risque différent de ceux observés dans les pays occidentaux ; ils se traduisent, essentiellement, par la faible incidence du cancer du sein chez la femme ménopausée. Ceci résulterait d'un changement rapide dans les habitudes de reproduction. Ces facteurs de risque continueront à évoluer en Afrique du Nord et d'atteindront vraisemblablement celui observée dans les pays occidentaux. Ça prendra, quand bien même quelques décennies de plus en fonction de la rapidité des changements sociétaux dans ces pays (**Corbex et al., 20014**).

L'ensemble des résultats concernant les caractéristiques démographiques, médicales et mode de vie des patientes sont compilés dans le **tableau II**.

**Tableau II** : Caractéristiques démographiques, médicales et mode de vie des patientes.

Caractéristiques	Patients (n)
<b>Nombre</b>	9
<b>Moyenne d'âge</b>	51
<b>Age</b>	
- > 45 ans	6
- < 45 ans	3
<b>Age de la ménarche</b>	
- ≤ 12 ans	6
- ≥ 12 ans	3
<b>Ménopause</b>	
- Préménopause	4
- Postménopause	5
<b>Contraception orale</b>	
- Oui	5
- Non	4
<b>Parité</b>	
- Multipare	5
- Pauci pare	2
- Nullipare	2
<b>Allaitement</b>	
- ≤ 5 mois	5
- ≥ 5 mois	4
<b>Antécédents personnels de pathologies chroniques</b>	
- Oui	5
- Non	4
<b>Histoire familiale du cancer du sein</b>	
- Oui	3
- Non	6
<b>Antécédents personnels du cancer du sein</b>	
- Oui	2
- Non	7
<b>Habitat</b>	
- Rural	0
- Urbain	9
<b>Tabagisme</b>	
- Fumeur	0
- Non-fumeur	1
- Fumeur passif	8
<b>Alcoolisme</b>	
- Oui	0
- Non	9
<b>Indice de Masse Corporelle</b>	
- Normal	2
- Surpoids	3
- Obésité	4
<b>Activité physique</b>	
- Faible	2
- Modérée	7
- Intense	0
<b>Niveau de stress</b>	
- Faible	1
- Modéré	3
- Intense	5

## **I. 1. Age**

Dans notre étude, la moyenne d'âge de nos patientes était de 51 ans, avec des âges extrêmes de 30 à 72 ans. Nos résultats montrent que 6 femmes ont développé un cancer du sein après l'âge de 45 ans et développement précoce a été observé pour 3 femmes de moins de 45 ans.

La probabilité de développer un cancer du sein augmente avec l'âge et son incidence diminue de façon significative chez les femmes de moins de 45ans (**Momenimovahed et Salehiniya, 2019 ; Kamińska et al., 2015**). **Sancho-Garnier et Colonna (2019)** ont remarqué que les taux d'incidence des cancers du sein en fonction de l'âge augmentent de façon irrégulière, avec l'existence de 3 pics : l'un vers 45 ans, un autre vers 70 ans et un troisième vers 85 ans, alors que la mortalité augmente, de façon régulière depuis l'âge de trente ans jusqu'à 90 ans.

Selon des études marocaines, les taux d'incidences du cancer du sein est plus faible chez les femmes âgées entre 20-29 ans et plus élevés dans le groupe d'âge 50-60 ans (**Khalis et al., 2018**). En Tunisie, la moyenne d'âge au moment du diagnostic était de  $49,3 \pm 12,2$  ans selon **Limam et al. (2016)**. L'augmentation du risque est remarqué chez les patientes ayant un âge de 30 ans et plus, alors qu'une faible fréquence est estimé pour les deux groupes d'âges : inférieur à 30 ans et supérieur à 71 (**Limam et al., 2016**).

L'âge représente un facteur de risque important (**Kelsey, 1996**). La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des cancers du sein). L'âge jeune au diagnostic (< à 35 ou 40 ans selon les séries) est considéré comme un facteur de mauvais pronostic retrouvé dans de nombreuses études : il favorise le risque de rechute à distance mais aussi le risque de rechute locorégionale (**Colleoni et al., 2002 ; Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

## **I. 2. Imprégnation hormonale**

Les facteurs gynéco--obstétricaux participent à la genèse du cancer du sein. Ce rôle a été évoqué depuis très longtemps. Une fréquence de cancer du sein particulièrement élevée a été observée chez les nullipares et les célibataires comme la rapportait, pour la première fois, Domenico Rigoni-Stern en 1842 (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

Actuellement, il est reconnu que le développement du cancer du sein est corrélé à l'imprégnation hormonale de la femme au cours de sa vie (hormono-dépendance). En effet, les œstrogènes produits par les ovaires peuvent altérer l'ADN et impacter directement ou indirectement sur la prolifération des cellules cancéreuses (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

■ **Age de la ménarche**

Dans notre étude, 6 femmes ont eu une ménarchie à un âge inférieur ou égal à 12 ans, alors que 3 patientes ont eu leur ménarchie à un âge supérieur 12 ans.

Il est mentionné dans de nombreuses études que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans augmente le risque de cancer du sein (**Kelsey et al., 1993 ; Clavel- Chapelon, 2002**). L'âge aux premières règles détermine le moment de production des œstrogènes et progestérones par les ovaires et ce, jusqu'à la ménopause ou cette production s'arrête.

En Tunisie, l'âge moyen de la puberté est de 11,1 ans, comme le rapportent **Jedidi et al. (2010)** avec 8,6% de puberté avant 12 ans et 5,2% après 15 ans. Ces résultats sont similaires à ceux du Maroc. Ainsi, les femmes qui ont eu une ménarchie avant l'âge de 13 ans ont un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein, par rapport aux femmes qui ont atteint la première ménarchie après l'âge de 13 ans (OR = 1,60, IC à 95%: 1,08–2,38) (**Khalis et al., 2018**).

■ **La ménopause**

Dans notre étude, 5 femmes sur 9 étaient ménopausées au moment du diagnostic (ménopause survenue après 50 ans). Les 4 autres femmes étaient encore réglées.

**Drissi et al. (2019)** rapporte dans leur étude au Maroc, que l'âge moyen de la ménopause était de  $49,86 \pm 5,11$  ans et que 56.1% des patientes atteintes de cancer du sein étaient ménopausées.

Un âge tardif de ménopause est également un facteur de risque reconnu du cancer du sein (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997**). Il est associé à une augmentation du risque de cancer de 3% par année supplémentaire (**Clavel-Chapelon, 2002**). La survenue de la ménopause après 50 ans constitue un risque accru de cancer du sein ; le fondement biologique s'explique par l'exposition précoce (en cas de ménarchie précoce) et prolongée aux hormones (ménopause tardive). Probablement, que la durée et la régularité des cycles chez la femme constituent aussi un facteur de risque ; des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de cancer du sein (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**).

■ **Contraception orale**

Dans notre étude, 5 des patientes suivies ont confirmé la prise de contraceptifs oraux durant une période inférieure ou égal à 10ans, Alors que 4 patientes affirment n'avoir jamais eu recours à un moyen de contraception.

Le lien entre les contraceptifs oraux et le cancer du sein est très controversé. La particularité biologique du sein c'est qu'il nécessite pour son développement et sa différenciation des œstrogènes et progestérone. Cette dépendance semble très importante dans la genèse du cancer du sein, puisque près de 70 % des cas ont des récepteurs aux estrogènes positifs (Schoepf, 2010).

**Slaoui et al. (2016)** indiquent dans une étude marocaine que 40% des femmes ayant un cancer du sein ont pris des contraceptifs oraux. En Tunisie, cette fréquence est beaucoup plus faible, elle ne concerne que 5.8% des femmes selon **Limam et al. (2016)**. En Italie cette fréquence monte à 12,3 % selon **Giudici et al. (2017)**.

Aujourd'hui, il est admis que le développement du cancer mammaire est liés à l'exposition aux estrogènes tout au long de la vie, déterminée par de nombreux facteurs tels qu'un âge précoce aux premières règles, une ménopause tardive, une obésité post- ménopausique, ou des taux élevés d'œstradiol plasmatique. Cependant, les mécanismes par lesquels les estrogènes influencent la formation de la tumeur ne sont pas encore clairement élucidés. Deux mécanismes sont principalement proposés aujourd'hui :

- une stimulation de la prolifération des cellules mammaires *via* les récepteurs aux estrogènes (RE) couplée à un fort taux de mutations.
- une génotoxicité des métabolites de l'œstradiol qui entrainerait une augmentation des mutations de l'ADN (**Santen et al. 2014; Yue et al. 2010**).

Il est dit aussi que les contraceptifs oraux contribuent à la prise de poids. Plusieurs études ont montré une relation entre l'obésité et le cancer du sein, d'où l'augmentation des œstrogènes par la consommation de ces pilules, conduit directement au surpoids et indirectement au cancer du sein (**Soroush et al., 2016**).

■ **Parité**

Les résultats concernant la parité, dans notre étude, montrent que 7 femmes sur 9 ont des enfants ; 4 femmes sont multipares avec 3 à 4 enfants, 2 sont pauci pares car elles ont 1 à 2

enfants, et seule une femme a plus de 5 enfants. Dans une études marocaine, il a été constaté un taux de 5,6% des cas de cancer du sein ayant 1 à 2 enfants et 47,5% des cas avaient plus de deux enfants, estimant ainsi que la multiparité pourrait être un facteur de protection contre la survenue d'un cancer du sein avec un OR = 0,63; IC à 95%: 0,42 - 0,95; P = 0,02 (**Drissi et al., 2019**). Cependant, selon **Msolly et al. (2013)** le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes tunisiennes multipares (389 de cas) contre 11 cas de nullipare.

La littérature rapporte que, généralement, les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30 ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein moins de 25 % par rapport aux femmes nullipares (**Nkondjock et Ghadirian, 2005**). De plus, les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30 %, en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. Cependant, la période reproductive semble avoir un double effet : le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium (**Russo et al., 2000 ; Russo et Russo, 2004**). De plus, selon **Azaque Zouré et al. (2016)** indiquent que les femmes perdent cette protection après la ménopause et elles sont plus à risque de développer un cancer du sein.

#### ■ **Allaitement**

Dans notre étude, nous avons constaté que 4 femmes parmi les 9 ont allaité pendant plusieurs mois. 5 femmes n'ont jamais allaité ou pendant quelque mois (moins de 5 mois). Au Maroc, des taux de 19,3% de patientes qui ont allaité leurs enfants pendant moins d'un an contre 80,7% des cas ont allaité leurs enfants pendant plus d'un an ont été rapportés par **Drissi et al. (2019)**. **Limam et al. (2016)** rapportent des taux de 67 ,5% de patientes ayant allaité contre 32% de cas qui n'ont jamais allaité. En Italie, et selon **Giudici et al. (2017)**, la majorité des femmes, soit 80.8%, affirment avoir allaité au sein leurs enfants.

L'allaitement maternel possède un effet protecteur expliqué par le degré de différenciation cellulaire retrouvé chez les femmes allaitantes (**Russo et Russo, 2004**). Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentent un risque réduit de 33 %, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Une diminution significative du risque de cancer du sein de plus de 4,3 % a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (**Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, 2002**). L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de cancer du sein semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées (**Key et al., 2001**). Cette protection pourrait être dû à la sécrétion

de prolactine et/ou de périodes anovulatoires avec une réduction de la sécrétion d'œstrogène (Sancho-Garnier et Colonna, 2019).

### **I. 3. Antécédents personnels de pathologies**

#### ■ **Antécédents personnels de pathologies bénignes ou malignes du sein**

Les maladies bénignes du sein constituent un facteur de risque de cancer du sein. Dans notre cohorte, deux femmes ont souffert de pathologies bénignes du sein acquises au cours de l'allaitement ou à cause d'un traitement d'acné.

En Tunisie, 18 femmes avaient un antécédent personnel d'une pathologie mammaire non maligne (9 %) (adénofibrome, un kyste mammaire et d'une dysplasie fibrokystique) dans l'étude de **Limam et al., 2016**.

Sur le plan histologique, il existe des lésions prolifératives et des lésions non prolifératives avec ou sans atypie :

- Les lésions non prolifératives ne sont généralement pas associées à un risque important de cancer du sein ou, si elles le sont, le risque est très faible.
- Les lésions prolifératives sans atypie multiplient le risque par deux, tandis que les lésions hyperplasiques avec atypie augmentent ce risque (**Key et al., 2001**).

Selon la littérature, les femmes traitées pour un premier cancer du sein ont un risque cinq à six fois plus important que les autres de développer un cancer dans l'autre sein (**Benrahal, 2018**). Dans notre étude, 2 femmes ont fait un cancer du sein bilatéral.

#### ■ **Antécédents du cancer**

Dans notre étude nous avons remarqué que 3 patientes présentaient des antécédents de cancer du sein, dont 2 avec un lien de parenté au premier degré et 1 patiente avec lien de parenté au second degré. En plus du cancer du sein, nous avons noté l'existence d'autres cancers dans la famille de 5 patientes tels que le cancer du pancréas, cancer du col de l'utérus, cancer pulmonaire, cancer gastrique et intestinal et cancer rénal. Dans notre série, 2 patientes font une récurrence de cancer du sein (bilatéral).

Une histoire familiale de cancer du sein constitue un facteur de risque majeur ; une femme ayant une apparentée au premier degré (mère, sœur, fille) atteinte de cancer du sein en particulier si le diagnostic a été posé à un âge jeune (avant 50 ans) avant la ménopause, a un

risque deux fois plus élevé (RR=2) d'être atteinte de ce type de cancer. Deux antécédents au premier degré confèrent un RR de 3.

Il est maintenant couramment admis que l'antécédent d'un cancer du sein dans la famille augmente le risque pour chaque apparenté de développer un cancer du sein au cours de sa vie. Ce risque est très variable d'un individu à l'autre. La fréquence des formes familiales du cancer du sein, leur apparition chez des jeunes patientes (avant la ménopause), les formes plurifocales ou bilatérales et leur association parfois à d'autres cancers conduisent à évoquer le caractère héréditaire de ce cancer (**Benrahal, 2018**). Cette prédisposition génétique peut être liée :

- Des gènes avec une pénétrance élevée (*BRCA1* et *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11/LKB1*, *CDHI*) confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5) et leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant.
- Des gènes à pénétrance modérée (*PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRIP1*), ils sont associés à des risques de cancer du sein modérés, soit un risque relatif de 2 à 4 fois par rapport à la population générale.
- Des gènes associés à des facteurs environnementaux. ils induisent un risque relatif faiblement augmenté (**Sibih, 2019**).

■

#### **Autres Pathologies**

Nos résultats révèlent que la majorité des patientes ont des pathologies auto-immune, métabolique, infectieuse, des troubles circulatoires et inflammatoires.

Selon **Chien-Chih Chen et al. (2019)**, la maladie auto-immune la plus courante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein est le syndrome de Sjögren (SS) (66 patientes, 37,9%). La deuxième et troisième maladies sont la polyarthrite rhumatoïde (PR) (64 patients, 36,8%) et le lupus érythémateux systémique (LED) (44 patients, 25,3%). Les patients atteints d'une maladie auto-immune ont présenté une incidence d'infection plus élevée (22,4%) que les patients sans maladie auto-immune (7,9%). Il y avait plus de patients atteints du diabète sucré, d'hypertension, de globules blancs anormaux dans le groupe des maladies auto-immunes.

**Bernard et al. (2016)** ont remarqués une augmentation du risque de cancer du sein dans la population diabétique. Un lien très fort entre cancer du sein et diabète de type 2 (DT2) a été retrouvé avec un Odd Ratio ajusté (ORa) égal à 8,4 % ; 95 % I C : 1,7 - 41. Sur le plan biologique, les modifications métaboliques du DT2 ont un impact sur la glande mammaire. L'insulino-résistance observée au cours du DT2 du surpoids ou de l'obésité, est responsable

d'un hyperinsulinisme pouvant stimuler la croissance des cellules mammaires équipées de récepteurs à l'insuline. Le mécanisme impliqué passe par l'insulin-like growth factor-1 (IGF-1) et par son récepteur (IGF-1R) en dehors de tout effet direct des récepteurs hormonaux. De plus, les cellules adipeuses, en nombre supérieur chez les femmes en surpoids ou obèses, possèdent une aromatasase à l'origine d'une hyper-estrogène locale, dont on connaît son rôle dans le développement du Cancer du Sein (**Bernard et al., 2016**).

#### **I. 4. Facteurs liés au mode de vie et nutrition**

■

##### **Habitat**

Selon l'OMS, la pollution de l'air est désormais le principal risque environnemental pour la santé dans le monde : « Un air plus propre permet de prévenir des maladies non transmissibles et de réduire les risques chez les femmes et les groupes vulnérables, y compris les enfants et les personnes âgées. Les dernières données recueillies en 2012 mettent en évidence, un lien plus fort entre la pollution de l'air et le cancer ».

Il est important de signaler que dans notre étude, toutes patientes résident la capitale Alger et habitent en appartement.

Parmi les facteurs environnementaux incriminés dans la survenue du cancer du sein, les particules en suspension dans l'air dans les bâtiments (combustion, tabagisme passif) ou l'air extérieur (ex. Emissions de moteurs diesel). D'autres contaminants sont aussi retrouvés ; il s'agit de substances chimiques produites par l'homme. Plus d'une centaine d'entre elles ont été déclarées cancérogènes, dont un grand nombre de personnes sont ou ont été exposées, comme les polychlorobiphényles (PCB), le benzène ou le trichloréthylène. Au-delà de certaines causes bien identifiées (tabagisme passif, pollution de l'air, substances chimiques déjà répertoriées), on soupçonne que d'autres sources d'expositions, souvent liées au mode de vie moderne, pourraient jouer un rôle dans la survenue de cancers (**Ruaux, 2017**).

La documentation scientifique indique diverses façons comment l'environnement naturel (la vie en rural et la vie biologique), peut avoir des effets positifs sur la santé humaine et le bien-être, cet environnement offrant des opportunités pour l'activité physique, les contacts sociaux et la réduction du stress. De plus en plus d'études épidémiologiques montrent que les espaces verts sont associés à une meilleure santé, notamment à une meilleure santé mentale, à une réduction de la dépression, à une meilleure issue des grossesses, à une baisse des taux de

morbidité et de mortalité cardio-vasculaires, d'obésité et de diabète (**Röbbel, 2012**). Il est important de noter que toutes les patientes de notre cohorte étaient sous stress intense.

■ **Tabagisme**

Il est connu que le tabac contient des substances carcinogènes. Cependant, la cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein car les résultats d'études sont discordants jusqu'ici (**Cotterchio et al., 2014**).

Dans notre étude, 8 patientes ont été soumises à un tabagisme passif, parfois plus de 20 ans. Au Maroc la majorité des patientes (93,4%) sont non fumeuses, dans l'étude de **Drissi et al. (2020)**. Seules 4,3% et 2,3% se sont déclarées fumeuses ou ex-fumeuses.

Le tabagisme passif semble être associé à un risque augmenté d'environ 60 % ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause (**Johnson et al., 2000**).

■ **Alcoolisme**

Aucune des patientes de notre cohorte n'a consommé de l'alcool. **Drissi et al. (2020)** rapportent que seules 5.9% des femmes ont déclaré avoir consommé de l'alcool et selon Santé Publique France, sur les 28000 cas de cancers imputables à l'alcool diagnostiqués en 2015 en France, 8100 étaient des cancers du sein.

Diverses études ont observé une association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein chez la femme, se traduisant par une augmentation du risque de 30 % pour une consommation quotidienne de trois verres d'alcool. Le risque associé à la consommation d'alcool est plus élevé : âge supérieur à 50 ans, post-ménopause, maladie bénigne du sein (**Key, 2006 ; Institut National du Cancer, 2007 ; Sibih, 2019**). Au niveau du sein, l'alcool pourrait exercer son effet sur les phases de croissance tumorale et de progression tumorale *via* l'augmentation d'hormones sexuelles circulantes en liaison avec une altération du métabolisme hépatique, et une interaction avec les folates. Par ailleurs, l'alcool augmente la synthèse de l'IGF, ce qui suggère que les effets de l'alcool sur la promotion et la progression tumorales seraient liés à l'augmentation de la synthèse d'IGF (**INC, 2007**).

■ **Obésité et Indice de masse corporelle**

L'indice de masse corporelle ou IMC nous permet de classer les adultes de 18 ans et plus dans différentes catégories de poids : insuffisant, normal, surpoids et obésité. Il est calculé comme suit :  $IMC = \text{Poids (kg)} \div \text{par la Taille (mètre au carré)}$   $IMC = \text{kg} / \text{m}^2$  ; Un adulte qui

présente un IMC de 25,0 à 29,9 a un surpoids. Celui ou celle qui présenterait un IMC au-dessus de 30 est obèse (OMS 2003). Nous avons constaté, dans notre étude que 4 femmes étaient obèses et 3 patientes en surpoids.

De nombreuses publications ont montré de façon convaincante l'association entre l'obésité et l'augmentation du risque de cancers du sein. L'obésité augmente leur survenue de 30 à 50 % chez la femme ménopausée selon un effet « dose-réponse », l'augmentation du risque étant de 9 à 31 % pour une augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC. Un effet « dose-réponse » est également observé chez les patientes non ménopausées, avec une augmentation de 18 % de la mortalité par cancer du sein par augmentation de 5 kg/m<sup>2</sup> d'IMC (**Faloon et al., 2018**).

Les modifications du métabolisme hormonal et l'inflammation chronique sont les principaux mécanismes expliquant l'association entre surpoids et obésité et cancer du sein ; Les deux lieux principaux de synthèse des œstrogènes sont les ovaires, principale source de production avant la ménopause, et le tissu adipeux, par le biais de l'aromatisation des androgènes surrénaliens et ovariens. Le tissu adipeux devient le lieu de synthèse principal d'œstrogènes après la ménopause et l'arrêt de la production ovarienne. Etant donné les associations que nous avons déjà décrites entre niveau d'œstrogènes et risque de cancer du sein, les femmes en surpoids ou obèses sont donc à risque accru de cancer du sein après la ménopause (**His, 2016**).

Il y en a deux grandes hypothèses qui expliquent le rôle négatif de l'obésité dans la survenue du cancer du sein :

- D'une part, l'hypothèse endocrine qui implique des facteurs circulants sécrétés par le tissu adipeux (TA) à distance, tels que l'IGF-1, les estrogènes, la leptine ou l'adiponectine, certaines cytokines pro-inflammatoires (comme l'IL6 ou le TNF $\alpha$ ) et l'hyper insulinémie, conséquence des complications métaboliques de l'obésité.
- D'autre part, l'hypothèse paracrine qui implique un dialogue avec le tissu adipeux mammaire (TAM) à proximité. En effet, dans le sein, le TAM occupe une grande partie du volume et un dialogue s'établit entre ce tissu et le compartiment épithélial au cours du développement de la glande mammaire, en particulier lors de la grossesse et de la lactation. Il est maintenant clairement établi que la progression tumorale dépend en grande partie de la capacité des cellules cancéreuses à interagir avec leur microenvironnement, composé de cellules normales, qu'elles modifient. Des modifications d'organisation tissulaire apparaissent au cours de la progression tumorale,

les cellules tumorales invasives venant alors au contact du TAM, après avoir franchi la membrane basale (**Faloon et al., 2018**).

■ **Régime alimentaire**

L'alimentation intervient potentiellement à tous les stades de la cancérogenèse pendant : l'initiation, la promotion tumorale, la croissance et la dissémination tumorales. Le risque de cancer du sein serait majoré par une consommation importante de graisses saturées, la viande rouge et les glucides (**Benmoussa, 2017**). La majorité des femmes (7/9) de notre étude avaient une alimentation déséquilibrée riche en sucre et en gras.

Les études sur la relation entre l'alimentation et la survenue du cancer du sein, ont porté un intérêt particulier sur les graisses alimentaires. Le risque de cancer du sein sera réduit par une consommation importante de fruits et légumes verts. Les phyto-oestrogènes ou certaines vitamines et oligo-éléments (vitamine A, C, B9, bêta-carotène...) auraient un rôle protecteur (**Benmoussa, 2017**). Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 %. Le mécanisme de cette association impliquerait le recul de l'âge d'apparition des premières règles et la diminution du niveau de l'hormone de croissance IGF-I et des œstrogènes (**Michels et Ekbom, 2004**).

■ **Activité physique**

7 des patientes faisaient la marche en moyenne durant une heure par jour. 2 d'entre elles faisaient du sport en salle. Parmi les sujets d'une étude marocaine en 2008, 23,7% avaient une activité physique de forte intensité, 50,5% une activité physique d'intensité modérée, 83,9% font des trajets à pied ou à vélo d'au moins 10 min par jour. Pour le sport, 10% pratiquaient du sport de forte intensité et 8,6% d'intensité modérée (**Plan National de Prévention et de Contrôle du cancer, Maroc, 2008**).

L'International Agency for Research on Cancer, montre que la sédentarité serait responsable de 11 % des cancers du sein et que l'activité physique régulière responsable d'une diminution de 20 à 30% de ce risque. Les données de la littérature montrent qu'au moins trois à quatre heures par semaine d'activité physique d'intensité modérée à intense seraient nécessaires pour produire une diminution statistiquement significative du risque de cancer du sein. L'effet bénéfique de l'activité physique est dû notamment à des mécanismes hormonaux et à une amélioration de l'immunité et du transit intestinal.

L'activité physique permet aussi de limiter le surpoids et l'obésité, il joue un rôle indirect en diminuant les graisses périphériques (où les aromatasas permettent la conversion des androgènes en œstrogènes), en augmentant les taux de SHBG (Sex hormon binding globuline) (avec diminution des taux circulants d'hormones stéroïdes libres actives et diminution de l'insulinémie et des taux circulants de facteurs de croissance) (Benmoussa, 2017 ; Sibih, 2019).

## II. Etude anatomopathologique

L'ensemble des résultats concernant caractéristiques histologiques et immunohistologiques des tumeurs mammaires de nos patientes sont compilés dans le **tableau III**.

**Tableau III** : Caractéristique histologiques et immunohistologiques des tumeurs mammaires de nos patientes

Caractéristique	Patientes (n)
<b>Le site de cancer</b>	
- Sein droite	3
- Sein gauche	6
<b>Grade (SBR)</b>	
- Grade 1	0
- Grade 2	5
- Grade 3	2
<b>Type histologique</b>	
- CCI	6
- CLI	1
<b>RE</b>	
- Positif	1
- Négatif	7
<b>RP</b>	
- Positif	2
- Négatif	6
<b>Stade</b>	
- I	0
- II	1 (IIB)
- III	5
<b>HER2/neu</b>	
- Score 0	5
- Score +1	0
- Score +2	1
- Score +3	2
<b>Type moléculaire</b>	
- Luminal A	1
- Luminal B	1
- HER2	3
- Triple négatif	4
<b>Ki -67</b>	
> 14	6
< 14	1

## **II. 1. Classification histologique des tumeurs mammaires**

La classification histologique des tumeurs mammaires a été obtenue après coloration HE. Les résultats ont révélé l'existence de 2 types histologiques : un CCI ou carcinome canalaire infiltrant chez 5 patientes et CLI ou carcinome lobulaire infiltrant chez 3 patientes. Tout comme en Algérie, le type histologique le plus fréquent au Maroc est le carcinome canalaire infiltrant (**Ahmadaye et al., 2016**). Une étude française rapporte que sur un panel de 1543 patientes de cancer du sein, le carcinome canalaire était le plus fréquemment retrouvé avec 1293 cas (83.8%) puis le type lobulaire avec 203 cas (13.2%) (**Reyal et al., 2011**).

Le CCI naît à la jonction canal - lobule dans la glande mammaire et ne présente aucune caractéristique de types histologiques définis. Il s'agit donc d'une définition et d'un diagnostic par exclusion, et d'un groupe hétérogène de tumeurs. Le CLI naît à la jonction terminale canal - lobule comme le CCI. Il se présente souvent sous la forme d'une masse irrégulière, mal définie, de taille supérieure au CCI. Une atteinte des ganglions dans 40% des cas (**Sibih, 2019**).

Concernant le grade SBR, le plus fréquent était le grade 2 (5 patientes), suivi du grade 3 (2 patientes). Dans la même étude française citée précédemment, le grade histologique le plus fréquent était le grade 2 avec 707 cas (46.1%), le grade 1 représentait 507 cas (33.1%) et en dernier le grade 3 avec 318 cas (20.8%) (**Reyal et al., 2011**).

Pour la classification par stade UICC en fonction du TNM, les résultats montrent que le stade le plus fréquent était le stade IIIB (avec 3 cas), puis le stade IIB, le stade IIIA et le stade IIIC (1 des cas pour chacun). Pour 3 patientes, nous n'avions pas d'informations.

Il est important de noter que dans les pays à revenu élevé, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade précoce grâce au programme de dépistage organisé et le pronostic est généralement bon. Cependant, dans les pays à revenu faible et intermédiaire, le cancer du sein est souvent diagnostiqué à un stade avancé par manque de programme de dépistage et les difficultés d'accès aux soins dans certaines régions (**Harbeck et al., 2019**).

### ■ **Classification moléculaire**

La classification moléculaire des tumeurs mammaires a été obtenue par immunohistochimie. L'analyse a révélé que :

- 4 cas était de type triple négative (RO- , RP-, Her2 -),
- 3 cas de type Her2 positif (négatif pour les récepteurs hormonaux RH, positif pour Her2+ ),

- 1 cas de type luminal A ( RH « + » , Her2+ «-> » ) et
- 1 cas de type luminal B ( RH « + » , Her2+ « + »).

Toutes les patientes avaient une forte expression de l'indice de prolifération Ki67. Au Maroc, selon **Ahmadaye et al. (2016)**, le phénotype moléculaire le plus fréquent était le luminal A (41,4% des cas). Le luminal B, le HER2 et les triples négatifs étaient retrouvés respectivement chez 10,4%, 6,3%, 11,2% des cas. Dans une étude rétrospective tunisienne de 1514 cas de carcinome mammaire infiltrants. Ils avaient identifié: 63,4% de tumeurs lumineuses A, 10,5% de tumeurs lumineuses B, 13,6% de tumeurs de phénotype HER2, 12,5% de tumeurs triple négatives (**Gamoudi et Boussem, 2011**). Dans une étude française, sur 1543 patients atteintes d'un cancer du sein, les résultats montraient que le type Luminal A était le plus fréquent avec 1264 (81.9%), le triple négatif était en deuxième position avec 147 cas (9.5%) puis le type Luminal B était le moins fréquent avec 79 cas (5.1%) (**Reyal et al., 2011**).

Des études montrent que la plupart des carcinomes mammaires sont des carcinomes canauxaux de grade 2 et 3. Ils présentent une grande hétérogénéité de types histologiques ; et un pourcentage élevé de l'indice de prolifération ki67, associé à la non expression de récepteurs hormonaux et un haut grade histologique (**Mathieu, 2007 ; Ibrahim khalil et al., 2016**).

**Khalil et al. (2016)** ont montré qu'une augmentation de la prévalence de HER2 était associée à une augmentation de la mutation du gène *p53*. La combinaison des mutations de ces deux 2 gènes augmentent le risque de récurrence, ainsi que la mortalité globale par comparaison avec les patientes ayant une seule mutation ou sans mutation. Ces tumeurs possèdent un pronostic défavorable mais elles sont associées à une meilleure réactivité à la thérapie ciblée au trastuzumab (Herceptin) et à la chimiothérapie à base d'anthracycline.

Les tumeurs lumineuses sont majoritairement RE+, elles comprennent deux groupes : Luminal A et Luminal B selon le niveau d'expression de l'index de prolifération tumorale (Ki67) (**Creighton, 2012**).

D'autre part, le phénotype luminal B possède un profil immunohistochimique positif aux récepteurs aux œstrogènes mais, sont moins exprimés dans le cas du luminal A, en plus d'une surexpression de Her2 et une forte expression de l'indice de prolifération ki-67, ce qui entraîne un risque relatif de rechute (IC 95%), par rapport aux tumeurs lumineuses de faible prolifération (**Khalil et al., 2016**).

Le phénotype luminal A sont des tumeurs possédant un pronostic favorable, tandis que le luminal B diffère par un pronostic péjoratif vis à vis des phénotypes HER2 enrichie. Par contre, le phénotype triple négatif possède une agressivité significativement élevée par rapport aux autres profils phénotypiques. Il est à noter que l'association entre le diagnostic histologique et immunohistochimiques peut aider à déterminer le phénotype du cancer du sein, dans le but de guider le traitement et par conséquent permettre un traitement adapté au profil tumoral (**Khalil et al., 2016**).

### **III. Biomarqueurs du stress oxydatif, cancer du sein et pronostic**

Initialement, notre travail avait pour principal objectif l'étude de l'effet de la chimiothérapie néoadjuvante, sur le fonctionnement des leucocytes en comparant les paramètres pro-oxydants et antioxydants chez un groupe de femmes atteintes de cancer du sein et chez des femmes saines. Cette partie du travail n'a, malheureusement, pas pu être réalisée, du fait de la situation sanitaire liée à l'expansion du Sars-cov2. Nous nous sommes donc limités à faire une petite synthèse des travaux de recherche sur ce sujet, réalisés en Algérie et dans le monde.

Dans les tumeurs malignes, on observe généralement une augmentation du taux de ROSs dans les cellules cancéreuses, du fait de plusieurs mécanismes dont l'activation des oncogènes et l'hypoxie. Ils sont ainsi impliqués dans l'initiation, la progression des cancers ainsi que les métastases ; ils sont dits oncongéniques. Paradoxalement, la production de ROSs est un mécanisme partagé par toutes les approches thérapeutiques non chirurgicales dans le traitement du cancer. En effet, les ROSs sont impliqués dans le déclenchement de la mort cellulaire programmée afin d'éliminer les cellules cancéreuses. Ils s'avèrent être une arme à double tranchant dans le traitement du cancer (**Wang et Yi, 2008**). En raison de ces propriétés divergentes, deux types de thérapies ciblant les ROSs ont été proposées dans le traitement du cancer : les thérapies pro et anti-oxydantes.

Comme nous venons de le faire remarquer, le maintien du cycle cellulaire et des mécanismes apoptotiques dans les cellules cancéreuses, sont nécessaires à l'activité optimale des agents antinéoplasiques. De ce fait, de nombreux scientifiques soutiennent l'idée que les ROSs, générés pendant la chimiothérapie, peuvent interférer avec l'efficacité du traitement (**Conklin, 2004**). Plusieurs arguments sont avancés par les partisans de cette école :

- Des niveaux modérés de stress oxydatif réduisent la cytotoxicité des médicaments anticancéreux comme le rapportent les travaux de **Lee et Shacter (1999) et Shacter et al., (2000)**.

- Des niveaux élevés de prolifération des cellules cancéreuses ont été associés à de faibles niveaux de peroxydation lipidique. Les cellules tumorales réguleraient positivement les systèmes antioxydant afin de maintenir à l'état basal les produits de la peroxydation lipidiques (**Conklin, 2004**).
- Les aldéhydes (produits secondaires de la peroxydation lipidique) et le 4-hydroxyalkenale, altèrent le fonctionnement des enzymes comme les CDK et les topoisomérases, empêchant ainsi la progression du cycle cellulaire vers les phases ciblées, par les traitements utilisés contre certains cancers tels que le cancer du sein (antracyclines, épipodophyllotoxines, antifolates, analogues de bases, vinca-alcaloïdes, taxanes, camptothécines et le platines). Un prolongement de la phase G1 et l'inhibition du passage vers la phase S et G2 est alors observé (**Conklin, 2004**).
- La réparation des dommages de l'ADN, causés par les traitements à base de platine et les agents alkylants, peuvent entraîner une résistance aux anticancéreux. En effet, le stress oxydatif causés par ces médicaments, pourrait améliorer les processus de réparation et diminuer l'efficacité du traitement (**Zhen et al., 1992 ; Wei et al., 2000 ; Fogo, 2001**).
- Un stress oxydatif caractérisé par la production excessive d'aldéhyde, inhibe l'activité des caspases et l'apoptose médicamenteuse, interférant ainsi avec la capacité des agents anticancéreux à tuer les cellules tumorales (**Hampton et al., 1998 ; Chandra et al., 2000 ; Shacter et al., 2000**).
- Les aldéhydes générés lors d'un stress oxydatif au cours d'une chimiothérapie, peut interférer directement avec la voie du récepteurs CD95, impliqué dans l'apoptose médicamenteuse. Les aldéhydes se lient au domaine extracellulaire du CD95, empêchant ainsi la liaison de son ligand (CD95L) (**Ashkenazi et Dixit, 1998**).

Toutes les molécules pro-oxydantes que nous venons de voir, particulièrement les aldéhydes, ont, inévitablement un effet, directe ou indirecte sur l'efficacité des thérapies anticancéreuses. L'utilisation d'antioxydants, pendant la chimiothérapie, pourrait améliorer le traitement en réduisant la génération de ces molécules.

En raison du rôle critique que joue le stress oxydatif dans le traitement du cancer mais aussi dans la survenue de métastases, il a été suggéré que son évaluation pourrait être déterminante dans l'établissement d'un pronostic. Cependant, la littérature dans ce domaine est très limitée,

du moins pour le cancer du sein. A ce jour, seuls 8 études (Hors Algérie) semblent être pertinentes comme le rapporte la synthèse de **Lee et al. (2017)** (**Tableau IV**).

Dans l'ensemble, ces études sont limitées par la petite taille des échantillons (variait de 30 à 363 cas) et l'absence d'une approche analytique standard. De plus, la plupart des études ont été réalisées dans un seul hôpital. Ce ne sont pas des études de population (**Lee et al., 2017**).

Différents biomarqueurs ont été utilisés. Certaines études ont mesuré les dommages de l'ADN, la peroxydation lipidique, et / ou les dommages au niveau des protéines. Divers échantillons biologiques ont été utilisés, notamment le sang les tissus et les urines. Le dosage des biomarqueurs pouvait s'effectuer avant ou après la chirurgie, avant ou pendant la chimiothérapie, et après tout traitements contre le cancer du sein.

La plus grande et la plus anciennes des études a rapporté une association positive entre un marqueur de dommage lipidique et le pronostic (**Saintot et al., 2002**). Cependant, cette étude a utilisé un marqueur de la peroxydation lipidique connu pour être non spécifique. Les autres travaux ont rapporté des preuves limitées de cette association.

## Résultats et Discussion

**Tableau IV** : Synthèse des études traitant de la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein : Caractéristiques de l'étude et de la population étudiée (Lee *et al.*, 2017).

Références	Type d'étude	Pays	Année du diagnostic	Caractéristiques de la population étudiée	Pronostic et suivi
<b>Saintot <i>et al.</i> (2002)</b>	Prospective	France	1989-1992	- 363 cas (invasif et <i>in situ</i> ) - Moyenne d'âge de 59 ans - Grade SBR : I - III	- Résultats : Mortalité et récurrence - Source : Centre national du cancer (France) - Suivi : 8 ans
<b>Sova <i>et al.</i> (2010)</b>	Rétrospective	Finlande	2003-2005	- 173 cas (invasif) - Moyenne d'âge : 51.7 ans - Grade SBR: I - III	- Résultats : BCSS - Source : Données de l'hôpital - Suivi : en moyenne 40.5 mois
<b>Vera-Ramirez <i>et al.</i> (2011)</b>	Prospective	Espagne	2005-2007	- 70 cas (invasif) - Moyenne d'âge : 53 ans pour le néoadjuvant et 51 ans pour l'adjuvant - Grade AJCC : I - III	- Résultats : DFS et OS. Source : Données de l'hôpital. Suivie : en moyenne de 50.1 mois.
<b>Karihtala <i>et al.</i> (2011)</b>	Prospective	Finlande	2000-2008	- 79 cas (invasif) - Grade SBR : I - III	- Résultats : BCSS - Source : Données de l'hôpital Suivi : en moyenne 96.6 mois

BCSS, breast cancer-specific survival; DFS, disease-free survival; OS, overall survival.

## *Résultats et Discussion*

**Tableau IV :** Etudes épidémiologiques de la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein: Caractéristiques de l'étude et de la population étudiée (Suite) (Lee et *al.*, 2017).

Références	Type d'étude	Pays	Année du diagnostic	Caractéristiques de la population étudiée	Pronostic et suivi
<b>Roszkowski et al. (2012)</b>	Prospective	Pologne	NR	- 32 cas (invasif) - Grade SBR : I - III	- Résultats : OS - Suivi : en moyenne 60 mois.
<b>Karihtala et al. (2012)</b>	Prospective	Finlande	2003-2006	- 116 cas (invasif) - Grade SBR : I - III	- Résultats : BCSS - Source : Données de l'hôpital
<b>Vera-Ramirez et al. (2012)</b>	Prospective	Espagne	NR	- 30 cas (invasif) - Moyenne d'âge : 51 ans - Grade : métastatique	- Résultats DFS et OS - Source : Département d'oncologie - Suivi : en moyenne 21.86 mois
<b>Nechuta et al. (2014)</b>	Prospective	Shanghai, Chine	2002-2005	- 160 cas - Moyenne d'âge groupe control (Survivants) : 51.7 ans - Moyenne d'âge groupe control (Décédés) : 51.6 ans - Grade SBR : I - III	- Résultats : mortalité - Source : Registre de statistique Shanghai

AJCC, American Joint Committee on Cancer; BCSS, breast cancer-specific survival; DFS, disease-free survival; OS, overall survival.

## *Résultats et Discussion*

**Tableau V** : Résultats des études sur la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein (Lee et al., 2017).

Références	Paramètres du stress oxydant	Résultats	Covariable
Saintot et al. (2002)	- <b>Dosage</b> de la MDA par HPLC - <b>Matériel biologique</b> : sang - <b>Timing</b> : après le diagnostic et avant la chirurgie	- Décès par cancer du sein - Récurrence	- Age au diagnostic - Statut de la ménopause - Statut des RH
Sova et al. (2010)	- <b>Dosage</b> de la 8-OxodG par ELISA/IHC. - <b>Matériel biologique</b> : Sang/Tissu - <b>Timing</b> : avant la chirurgie	- Les auteurs ont noté que l'association de 8-OxodG dans le sérum et la BCSS n'était pas statistiquement significative. - Par ailleurs, ils ont noté que l'absence de la 8-OxodG était associée à un faible BCSS. La moyenne d'âge de survie était de 49.5 ans ( $p \leq 0.01$ )	- Marqueur tumoraux (taille de la tumeur, ganglions, grade ; Ki67, HER2, p53, RH)
Vera- Ramirez et al. (2011)	- Détection des cassures de l'ADN par le test de Comet. - Dosage des protéines carbonylées par le Protein Carbonyl Kit - <b>Matériel biologique</b> : Sang - <b>Timing</b> : avant et après la chimiothérapie	- <b>DFS HRs (95%CI)</b> - Cassures de l'ADN, 1.009 (0.963-1.058) - Niveau des protéines carbonylées : 1.001 (0.99-1.013) - <b>OS HRs (95%CI)</b> - Cassures de l'ADN, 1 (0.948-1.054) - Niveau des protéines carbonylées : 1.003 (0.991-1.016)	NR
Karihtala et al. (2011)	- <b>Dosage</b> de la 8-OxodG par IHC. - <b>Matériel biologique</b> : tissu tumoral	- La positivité du 8-OxodG fut associée à un niveau élevé de BCSS ( $p=0.011$ )	NR
Roszkowski et al. (2012)	- Dosage de la 8-OxodG et la 8-oxo-Gua par HPLC - <b>Matériel biologique</b> : Urine - <b>Timing</b> : Avant et après traitement par radiations	- Aucun résultat rapporté spécifiquement pour les patientes atteintes d'un cancer du sein dans l'étude.	NR

BCSS, breast cancer-specific survival ; DFS, disease-free survival; OS, overall survival ; NR : not reported ; RH : Récepteurs hormonaux, HER-2, human epidermal growth factor receptor

## Résultats et Discussion

**Tableau V** : Résultats des études sur la valeur pronostic du stress oxydant dans le cancer du sein (Lee et al., 2017).

Références	Paramètres du stress oxydant	Résultats	Covariable
Karihtala et al. (2012)	- Dosage de la 8-OxodG et du hOGG1 par IHC - Matériel biologique : tissu tumoral	<b>Temps de survie moyen (95% CI)</b> - 8-oxodG et/ou hOGG1 positif : 67.5 mois - 8-oxodG et hOGG1 négatif : 3.5 mois	- Facteurs clinico-pathologiques
Vera-Ramirez et al. (2012)	- Détection des cassures double brin de l'ADN par le test de Comet. - Dosage de la peroxydation lipidique (TBARS) - Dosage des protéines carbonylées par le Protein Carbonyl Kit - Matériel biologique : Sang - Timing : Avant et après la chimiothérapie	<b>DFS, HRs (95% CI)</b> - Cassures de l'ADN : 0.994 (0.969-1.02) - TBARS : 1.01 (0.91-1.33) - Taux des protéines carbonylées : 1.026 (0.958-1.099) <b>OS, HRs (95%CI)</b> - Cassures de l'ADN : 0.982 (0.951-1.015) - TBARS : 0.953 (0.74-1.225) - Taux des protéines carbonylées : 1.063 (0.975-1.158)	NR
Nechuta et al. (2014)	- Dosage du 15-F2t-IsoPs et 15-F2t-IsoPM par GC/NICI MS - Matériel biologique : Urine - Timing : Après traitement	<b>15-F2t-IsoP, ORs (95% CIs)</b> <1.725, 1.00 (référence) ≥1.725, 0.36 (0.14–0.96) <1.48, 1.00 (référence) 1.48–2.07, 0.58 (0.20–1.67) ≥2.07, 0.35 (0.11–1.13) <b>15-F2t-IsoPM, ORs (95% CIs)</b> <0.908, 1.00 (référence) ‡0.908, 1.39 (0.62–3.09) <0.745, 1.00 (référence) 0.745–1.07, 0.97 (0.38–2.50) ‡1.07, 1.89 (0.67–5.32)	- Age, stade, année du diagnostic, facteurs cliniques, délais entre le diagnostic et la collection d'urine, niveau d'éducation, ménopause, utilisation de compléments alimentaires (vitamines)

CI : Confidens Interval ; DFS, disease-free survival ; hOGG1, human 8-oxoguanine glycosylase; IHC, immunohistochemistry; PR, progesterone receptor; TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances.

En Algérie, très peu d'études ont analysé la relation « stress oxydant et cancer du sein ». Seuls 3 articles ont été publiés entre 2010 et 2019. Les caractéristiques de chaque étude sont compilées dans le **tableau VI**. Il en ressort les observations suivantes :

- Les études ont été menées dans 3 wilayas différentes Tlemcen, Oran et El Oued et où les patientes ont été sélectionnées dans les CHU de ces wilayas.
- Il s'agit d'étude cas-témoins à faible effectifs (le plus important concernait 62 cas de cancer du sein).
- La plus part des tumeurs mammaires étaient classées dans le type CCI. Les grades allaient de de I à III.
- Plusieurs paramètres hématologiques, enzymatiques et oxydatifs ont étaient analysés en dehors, pendant ou après une chimiothérapie. Il n'y a pas mention de traitement adjuvant ou néoadjuvant dans ces articles.

Il ressort de l'analyse du **tableau VII** les conclusions suivantes :

- Les femmes en surpoids (IMC=  $27.84 \pm 1.7$  Kg/m<sup>2</sup>) atteintes d'un cancer du sein, présentent un déséquilibre entre les systèmes pro- et antioxydants, favorisant ainsi un stress oxydatif. Un état exacerbé par la chimiothérapie (**Badis et al., 2009**).
- Le stress oxydatif est associé à une hyperinsulinémie, une hyperleptinémie et à une modification du métabolisme lipidiques (**Badis et al., 2009**).
- Le surpoids, dû à des concentrations élevées de leptine pourraient conduire à des anomalies métaboliques dans le cancer du sein ou les aggraver si elles sont déjà installées (**Badis et al., 2009**).
- Le stress oxydatif semble être impliqué dans la genèse et l'agressivité du cancer du sein. Les deux tests FORT et FORD sont simples, rapides, fiables et reproductibles pour la mesure des deux pouvoirs oxydant et antioxydant. Les corrélations trouvées entre les valeurs des FORT et FORD et le grade histopronostique SBR suggèrent qu'il s'agit d'outils pouvant être cruciaux dans le pronostic et dans la surveillance clinique des patientes dans l'intention d'améliorer leur prise en charge (**Tahari et al., 2012**).
- La GSH dans les leucocytes, les érythrocytes et la salive figurent en tête de liste des biomarqueurs diagnostiques du cancer du sein. La mesure de l'ORAC dans le sérum pourrait aussi être un marqueur pertinent (**Derouiche et al., 2019**).
- La salive est un échantillon aussi fiable que les paramètres sanguins et hématologiques.

- La GSH, la MDA et la catalase peuvent être utilisés comme biomarqueurs diagnostiques rentables pour diverses maladies, en particulier le cancer (**Derouiche et al., 2019**)

Il est difficile de tirer une conclusion claire concernant le rôle des biomarqueurs du stress oxydatif dans le pronostic du cancer du sein. Il est important d'améliorer certains aspects liés à l'approche expérimentale et qui restent encore faibles tels que : le manque de robustesse statistique, l'utilisation de divers biomarqueurs, la variation dans le temps lors du dosage de ces biomarqueurs

## Résultats et Discussion

**Tableau VI : Synthèse des études algériennes traitant de la relation stress oxydant et cancer du sein.**

Références	Type d'étude	Région	Année du diagnostic	Caractéristiques de la population étudiée	Caractéristiques de l'étude
<b>Badid et al. (2010)</b>	Prospective	Tlemcen Maghnia	2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe patients : 38 cas (invasif)</li> <li>- Groupe témoin : 50</li> <li>- Moyenne d'âge de 41 ans pour le groupe patients</li> <li>- Moyenne d'âge de 40ans pour le groupe témoin</li> <li>- Grade SBR : II – III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse des paramètres métaboliques, pro-oxydants et antioxydants</li> <li>- Source : Hôpital de Tlemcen et clinique médico-chirurgicale privée de Maghnia</li> </ul>
<b>Tahari et al. (2013)</b>	Prospective	Oran	2011-2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe patients : 62 cas</li> <li>- Groupe témoin : 21</li> <li>- Moyenne d'âge : 52,37 ans pour le groupe patients</li> <li>- Moyenne d'âge : 50,05 ans pour le groupe témoin</li> <li>- Grade SBR : I à III</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Analyse de l'état du stress oxydatif par les tests FORD et FORT.</li> <li>- Recherche d'une éventuelle corrélation entre le stress oxydatif et le grade SBR</li> <li>- Source : centre anti-cancer (CAC) et l'institut pasteur d'Oran</li> </ul>
<b>Derouiche et al. (2019)</b>	Prospective	El Oued	2019	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Groupe patients : 16 cas</li> <li>- Groupe témoin : 20</li> <li>- Moyenne d'âge : 45.45 ans pour le groupe patients</li> <li>- Moyenne d'âge de 42.82 ans pour le groupe témoin</li> <li>- Grade SBR : NM</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude de la variation et l'importance de certains marqueurs de stress hématologique, enzymatique et oxydatif dans le diagnostic et le pronostic du cancer du sein chez les femmes sous chimiothérapie.</li> </ul>

NM : Non mentionnée

## Résultats et Discussion

**Tableau VII : Synthèse des principaux résultats des études algériennes sur la relation stress oxydant et cancer du sein.**

Références	Paramètres du stress oxydant	Résultats
<b>Badid et al., (2010)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dosage de :</b></li> <li>- Glucose, Insuline et leptine</li> <li>- Statut antioxydant plasmatique, ORAC ou « Scavenging Capacity of Plasma »</li> <li>- niveaux de la vitamine A, C et E</li> <li>- CAT, GSH, GR</li> <li>- Hydroperoxydes</li> <li>- Protéines carbonylées</li> <li>- <b>Matériel biologique :</b> Sang</li> <li>- <b>Timing :</b> avant la chirurgie et en début de chimiothérapie.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Chez les patientes, l'ORAC était inférieur à ceux des témoins alors que les niveaux d'hydroperoxyde plasmatique et des protéines carbonylées étaient plus élevés.</li> <li>- Les taux de vitamine C et E étaient significativement plus faibles chez les patients que chez les témoins.</li> <li>- Chez les patientes, l'activité de la SOD et de la GPx étaient significativement plus élevés comparé aux témoins, alors que la CAT et la GR étaient similaires.</li> </ul>
<b>Tahari et al., (2013)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La détermination de l'état oxydatif (le test FORT)</li> <li>- Détermination de la capacité anti-oxydante (le test FORD)</li> <li>- Méthodes : kits FORTet FORD analysés par le photomètre FORM plus.</li> <li>- <b>Matériel biologique :</b> Sang</li> <li>- <b>Timing :</b> après une chimiothérapie ou tout autre type de thérapie anticancéreuse</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les niveaux du FORT sont significativement plus élevés chez les patientes atteintes de cancer du sein (<math>2,65 \pm 0,82</math> mmol/l H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) comparativement aux contrôles (<math>1,81 \pm 0,21</math> mmol/lH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>).</li> <li>- Les niveaux du FORD dans le plasma sont significativement plus faibles chez les malades (<math>1,11 \pm 0,22</math> mmol/l Trolox) en comparaison avec les contrôles (<math>1,31 \pm 0,12</math> mmol/l Trolox)</li> </ul>
<b>Derouiche et al., (2019)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Dosage :</b></li> <li>- Protéines salivaires (Bradford)</li> <li>- MDA, GSH (méthode d'Ohkawa et le réactif d'Ellman), respectivement.</li> <li>- Marqueurs enzymatiques (kits commerciaux (Spinreact)</li> <li>- CAT (méthode Aebi)</li> <li>- Statut antioxydant plasmatique « ORAC » (Méthode de Blache et Prost)</li> <li>- <b>Matériel biologique :</b> sang et salive</li> <li>- <b>Timing :</b> sous traitement chimio-thérapeutique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-La lignée érythrocytaire (RBC, HGB et HCT) a diminué de manière significative (<math>p &lt; 0,001</math>, <math>p &lt; 0,01</math> et <math>p &lt; 0,05</math>, respectivement)</li> <li>- la concentration de GSH augmente significativement (leucocytes <math>p &lt; 0,01</math>), salive <math>p &lt; 0,05</math>, érythrocytes <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>- l'ORAC dans le sérum était significativement augmentés chez les patientes.</li> <li>- une corrélation significative entre GSH des leucocytes et des érythrocytes dans le groupe de patients (<math>p &lt; 0,05</math> ; <math>R^2 = 0,446</math>)</li> </ul>

*Conclusion*

En Algérie, l'incidence du cancer du sein, est marquée par une nette augmentation depuis quelques années. Cette augmentation du nombre de cas est à plusieurs facteurs démographiques, environnementaux, alimentaires et liés au mode de vie. La survie à cinq ans des patients cancéreux est faible en Algérie par rapport aux pays développés.

Au terme de notre travail, nous avons constaté les faits suivants :

- La moyenne d'âge au diagnostic du cancer du sein, chez nos patientes, était de 51 ans. Il touchait fréquemment les femmes de plus de 45ans.
- 6 patientes ont eu leurs ménarche à un âge précoce ( $\leq 12$  ans) et 5 ont confirmé la prise de contraceptifs oraux durant une période  $\leq 10$  ans.
- 5 patientes étaient multipares et 5 ont été ménopausée après 50 ans,
- La majorité des patientes avaient des antécédents de pathologies mammaires, métaboliques ou auto-immunes. 3 patientes présentaient aussi des antécédents de cancer du sein, et 5 d'autres cancers.
- Le régime alimentaire de ces patientes était plutôt déséquilibré.
- Les résultats ont révélé l'existence de 2 types histologiques : CCI (n=5) et CLI (n=3).
- Les sous types moléculaires retrouvés sont : triple négatif (n= 4), Her2 (n=3), luminal A (n=1) et luminal B (n=1).

Le rôle du stress oxydatif dans le développement du cancer du sein est largement documenté. Cependant, les ROSs sont considérés comme une arme biologique à double tranchant dans le cas du cancer. Tantôt pro-tumoraux, tantôt anti-tumoraux, ils sont autant des effecteurs moléculaires utilisés par la plupart des traitements anticancéreux afin d'éliminer les cellules tumorales, que comme des éléments modificateurs impactant positivement la progression tumorale et la résistance au traitement. Il est difficile de tirer une conclusion claire concernant le rôle des biomarqueurs du stress oxydatif dans le pronostic du cancer du sein. Quand-bien-même ce paradoxe, le stress oxydant reste une cible thérapeutique (antioxydante ou proxoydante) intéressante dans le traitement du cancer en général et du cancer du sein en particulier.

# *Références Bibliographiques*

**A**

Ahmadaye Ibrahim Khalil, Bendahhou K. Mestaghanmi H, Saile R, Benider A (2016). Cancer du sein au Maroc : profil phénotypique des tumeurs. Pan African Medical Journal. 25. doi: 10.11604 / pamj.2016.25.74.9966

Amari.K. Djellal .T. (2017). Etude de l'effet oxydant des anticancéreux. Mémoire de master. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.Bejaia : p 11-12

American cancer society; 2019, Treating Breast Cancer. Guide de patient

Azaque Zouré ,A., A,Hierrhum Bambara. , A , Yobi Sawadogo. , A,K,Ouattara , M, Ouédraogo , S,Simon Traoré. , Y,Bakri . , et J , Simporé .(2016). Multiparity and Breast Cancer Risk Factor among Women in Burkina Faso .Asian Pac J Cancer Prev, 17 (12) :5095-5099

**B**

B et Tavernier, B. (2006). Endotoxin-induced myocardial dysfunction in senescent rats

BAADID N. (2012). Stress oxydatif et profil nutritionnel chez une population de femmes atteintes du cancer du sein dans la région de TLEMCEN. Thèse de doctorat. Université ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN.

Battisti, V, Lie´ si D.K. Maders, Margarete D. Bagatini, Luiz Gustavo B, Reetz, Juarez Chiesa, Iara E. Battisti, Jamile F. Gonc,alves, Marta M.F. Duarte, Maria R.C. Schetinger, Vera M. Morsch. (2011). Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients: Relation to Gleason score, treatment and bone metastasis. Biomedicine & Pharmacotherapy 65 (2011) 516–524.

Beevi,S,S. , M,H,Rasheed b .,A, Geetha (2007). Evidence of oxidative and nitrosative stress in patients with cervical squamous cell carcinoma. ScienceDirect

BENMOUSSA L. (2017). Statut Redox et Profil Alimentaire chez une Population de Femmes Atteintes de Cancer du Sein. Etude cas-Témoins. Mémoire de master. UNIVERSITE de TLEMCEN.

Benrahal DOUAE (2018). LE CANCER DU SEIN LOCALEMENT AVANCÉ (à propos de 172 cas). Thèse N°228/18.

Bensouda, Y et al. (2011). Predictive factors of response to anthracyclines neoadjuvant chemotherapy in breast cancer . Gynécologie, Obs. Fertil. 39, 81R6

Bernard, L., Reix, N., Benabu, J.-C., Gabriele, V., et Mathelin, C. (2016). Cancer du sein et diabète de type 2: des complexes d'interactions. Gynécologie Obstétrique & Fertilité, 44 (12), 701–711. doi: 10.1016 / j.gyobfe.2016.09.004

Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S., & Crowe, S. E. (2014). Oxidative Stress: An Essential Factor in the Pathogenesis of Gastrointestinal Mucosal Diseases. Physiological Reviews, 94(2), 329–354.

Bogaerts, J et al. (2009). Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur. J. Cancer* 45, 248R60

Bothorel.P.(2011).implication du stress oxydant dans la biologie tumorale et intérêt d'une supplémentation en antioxydants au cours d'une chimiothérapie.Thèse de doctorat.Faculté de pharmacie.France :P28

Bouameur.S .Rouabah.L .(2015).l'effet neuroprotecteur de la vit E dans la toxicité induite par le cisplatine chez les souris.mémoire de master.facultés des sciences de la nature et de la vie.Canstantine :P 21-30

Bray ,F., McCarron, P., Parkin, DM. (2004). The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res.*6(6):229–39

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, RL, Torre, LA, et Jemal, A. (2018). *Statistiques mondiales sur le cancer 2018: Estimations GLOBOCAN de l'incidence et de la mortalité dans le monde pour 36 cancers dans 185 pays*. CA: Un journal sur le cancer pour les cliniciens. doi: 10.3322 / caac.21492

Brown, NS., Bicknell, R. (2001). Hypoxia and oxidative stress in breast cancer—Oxidative stress: Its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res.*3:323–327.

## C

Cancer du sein et allaitement : réanalyse collaborative des données individuelles de 47 études épidémiologiques dans 30 pays, dont 50 302 femmes atteintes d'un cancer du sein et 96 973 femmes non atteintes. (2002). *The Lancet*, 360 (9328), 187–195. doi: 10.1016 / s0140-6736 (02) 09454-0

Carrière, A., Galinier, A., Fernandez, Y., Carmona, M.-C., Pénicaud, L., & Casteilla, L. (2006). Les espèces actives de l'oxygène : leyinet leyangde la mitochondrie. *Médecine/sciences*, 22(1), 47–53.

Charafe-Jauffret, E., Chaffanet, M., Bertucci, F., Ginestier, C., Jacquemier, J., deLapeyrière, O., et Birnbaum, D. (2007). Les cancers du sein. *Médecine / sciences*, 23 (6-7), 626–632. doi: 10.1051 / medsci / 20072367626

Charles, P.,Therese Sùrlie, Michael . Eisen,Matt van de Rijn, Stefanie . Jeffreyk, Christian . Rees,Jonathan . Pollack, Douglas . Ross, Hilde Johnsen. Lars A. Akslén, éystein FlugeI, Alexander Pergamenschikov, Cheryl Williams, Shirley X. Zhu, Per E. Lunning, Anne-Lise Bùrresen-Dale, Patrick O. Brown & David Botstein (2000). *Molecular portraits of human breast tumours* .

Chen, C.-C., Ho, W.-L., Chen, H.-H., Sheu, M.-L., Hsu, C.-Y., et Chen, J.-P. (2019). Risk of major autoimmune diseases in female breast cancer patients: A nationwide, population-based cohort study. *Journal of Cancer*, 10 (4), 829–835. doi: 10.7150 / jca.27970

Chen, Y., Jungsuwadee, P., Vore, M., Butterfield, D.A., Clair, D.K.S. (2007). Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues. *Mol Intervent.* 7:147-56.

Clavel-Chapelon, F. (2002). Effets différentiels des facteurs de reproduction sur le risque de cancer du sein pré- et post-ménopausique. Résultats d'une large cohorte de femmes françaises. *Br J Cancer* 86, 723–727 <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600124>

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* 1997; 350:10471059

Collard, J. (2014). Les marqueurs biologiques du stress oxydant. Laboratoire Dr Collard

Colleoni, M., Rotmensz, N., Robertson, C., Orlando, L., Viale, G., Renne, G.,... Goldhirsch, A. (2002). Très jeunes femmes (<35 ans) atteintes d'un cancer du sein opérable: caractéristiques de la maladie à la présentation. *Annales d'oncologie*, 13 (2), 273-279. doi: 10.1093 / annonc / mdf039

Collins AR, Cadet J, Moller L, Poulsen HE, Vina J. (2004). Are we sure we know how to measure 8-oxo-7,8- dihydroguanine in DNA from human cells? *Arch Biochem Biophys* 423:57-65.

Conklin, KA. (2004). Chemotherapy-associated oxidative stress: impact on chemotherapeutic effectiveness. *Integrat Cancer Ther* .3:294-300.

Cotterchio, M., Mirea, L., Ozcelik, H. & Kreiger, N. (2014). Active Cigarette Smoking, Variants in Carcinogen Metabolism Genes and Breast Cancer Risk among Pre- and Postmenopausal Women in Ontario, Canada. *Breast J.* 20, 468-480

Creighton, C. (2012). Le profil moléculaire du cancer du sein luminal B. Produits biologiques: cibles et thérapie, 289. doi: 10.2147 / btt.s29923  
*Critical Care*;10:1-9.

## D

Di Meo, S., Reed, T. T., Venditti, P., & Victor, V. M. (2016). Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–44

Dotan, D., Lichtenberg, I. Pinchuk. (2004). Lipid peroxidation cannot be used as a universal criterion of oxidative stress. Elsevier .VOLUME :p

Drissi, H., E, Imad Fatima, K, Bendahhou, A, Benider, et Driss, R. (2019). Facteurs de risque hormonaux du cancer du sein au Maroc: étude cas-témoins. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 8 (10), 4008. doi: 10.18203 / 2320-1770.ijrcog20194371

## E

Eliyatkın Nuket, Evrim Yalçın, Baha Zengel, Safiye Aktaş, Enver Vardar (2015). Molecular Classification of Breast Carcinoma: From Traditional, Old-Fashioned Way to A New Age, and A New Way. 1;11(2):59-66. PubMed

## F

Fallone F, Rémi D, Catherine M, Charlotte V (2018). Cancer du sein, obésité et tissu adipeux Un trio à haut risque. m/s n° 12, vol. 34.

Favier, A. (2003). Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique, 108-115.

Ferlay, J., Bray, F., Pisani, P., Parkin, DM. (2004). GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide IARC CancerBase no. 5. version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004

Ferlay, J., Shin, HR., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, DM. (2010). GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;. Available from: <http://globocan.iarc.fr>

Fisher, B., Gunduz, N., Coyle, J., Rudock, C et Saffer, E. (2001). Presence of a Growth-stimulating Factor in Serum following Primary Tumor Removal in Mice Presence of a Growth-stimulating Removal in Mice Factor in Serum following Primary Tumor. 1996R2001

## G

GAMOUDI, A et H. Boussen (2011). CLASSIFICATION MOLECULAIRE DU CANCER DU SEIN : ETUDE RETROSPECTIVE DE 1514 CAS A L'INSTITUT SALAH AZAIEZ DE TUNIS. REVUE DE LA LITTERATURE.

Giudicia,F. , Scaggianteb,B ., Scomersic ,S., Bortula,c.M., Tonuttic,M., et Zanconat,F. (2017). Breastfeeding: a reproductive factor able to reduce the risk of luminal B breast cancer in premenopausal White women. European Journal of Cancer Prevention. Vol 00 No 00

GRULKE, S., FRANCK, T., MOUTHYS-MICKALAD, A., DEBY-DUPONT, G.(2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. Ann. Méd. Vét.47 : 79-93.

Gunduz, N., Fisher, B. et Saffer, E. (1979). Effect of surgical removal on the growth and kinetics of residual tumor. Cancer Res. 39, 3861R5

Gurer-Orhan, H., Ince, E., Konyar, D., Saso, L., & Suzen, S. (2018). The Role of Oxidative Stress Modulators in Breast Cancer. Current Medicinal Chemistry, 25(33), 4084–4101.

**H**

- Haleng, J, J. Pincemail, J.O. Defraigne, C. Charlier, J.P. Chapelle (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege*; 62 : 10 : 628-638.
- Halliwell, B., Whiteman ,M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*. 142:213-55.
- Halliwell,B.,Gutteridge ,JMC.(2007). Cellular responses to oxidative stress: adaptation, damage, repair, senescence and death. In: Halliwell B, Gutteridge JMC.editors. *Free radicals in biology and medicine*. 4th . New York: Oxford. p :187-267
- Hamdi Cherif M, Bidoli E, Birri S, Mahnane A, Zaidi Z, Boukharouba H, Moussaoui H, Kara L, Ayat A, Makhloufi K, Bouchaibi I, Atoui, Virdone S and Serraino D. (2015). *Cancer Res Ther*, 3(9) :100-104.
- Harbeck,N., Penault- Llorca,F. Cortes,J. ,Gnant,M ., Houssami,N., Poortmans,P., Ruddy, K., Tsang ,J et Cardoso,F. (2019). Breast cancer. *Journal*.VOLUME:p
- Hayes. Eileen ,F.(2005). Approaches to Mentoring: How to Mentor and Be Mentored. *JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF NURSE PRACTITIONERS*.
- Hecht, F., Pessoa, C. F., Gentile, L. B., Rosenthal, D., Carvalho, D. P., & Fortunato, R. S. (2016). The role of oxidative stress on breast cancer development and therapy. *Tumor Biology*, 37(4), 4281–4291
- Helmut, A., Carsten ,B., and Dean P. Jones (2017). *Oxidative Stress*.
- Hervé Mignotte (2011). *Maladies du sein*. Book • 2nd Edition
- Higashi, Y., Noma, K., Yoshizumi, M., & Kihara, Y. (2009). Endothelial Function and Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases. *Circulation Journal*, 73(3), 411–418
- His Mathilde (2016). *Surpoids, obésité et survie après cancer du sein dans la cohorte E3N*. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE). Thèse de doctorat
- Houssami, N., Ciatto, S., Bilous, M., Vezzosi, V., et Bianchi, S. (2007). Histologie de l'aiguille du trocart du sein limite: valeurs prédictives de la malignité dans les lésions de potentiel malin incertain (B3). *British Journal of Cancer*, 96 (8), 1253–1257. doi: 10.1038 / sj.bjc.6603714
- Hugo A. (1984). Catalase in vitro. *Methods in Enzymology*. Volume 105, 1984 , pages 121-126

**I**

Institut National du Cancer,2007. Alcool et risque de cancers. ÉTAT DES LIEUX DES DONNÉES SCIENTIFIQUES ET RECOMMANDATIONS DE SANTÉ PUBLIQUE.2007. COLLECTION Rapports & synthèses éditée par l’Institut National du Cancer

Ireneusz, M., Katarzyna, M., Malgorzata, S., Michal, K., Blaszczyk, J., Anna, K., Kurowska, Anna Kaminska, Jerzy, S., Jacek, P. Szaflik (2011). Evaluation of oxidative stress markers in pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Elsevier. VOLUME:p

Isabelle, S., Marieke, L., Ribot, J., Roukema, J., et Coebergh, J. W. (2008). An overview of prognostic factors for long-term survivors of breast cancer. Springer. volume

## **J**

Jassal, R., Talwar, D., Mcmillan, D et Tovey, S. (2009). Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer. *Cancer research*. 69 : 2141.

JEDIDI, J., H, AMOURI, N, TOUMI, S, YAICH, S, CHTOUROU, K, TRABELSI, M, FRIKHA, M, GUERMAZI, J, DAMAK. (2010). LE CANCER DU SEIN CHEZ LA FEMME AGEE EPIDÉMIOLOGIE ET CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES. *J.I. M. Sfax*, N°19 / 20 : 41-51

Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000; 11 : 211-21.

## **K**

Kamińska, M., Ciszewski, T., Łopacka-Szatan, K., Miotła, P., et Starosławska, E. (2015). Facteurs de risque de cancer du sein. *Menopausal Review*, 3, 196-202. doi: 10.5114 / pm.2015.54346

Kapour, N., Jeronay K, T, H, Mir, S, Bae et S, Singh. (2019). CC chemokines are differentially expressed in Breast Cancer and are associated with disparity in overall survival *Sci Rep* 9, 4014

Karihtala, P., Kauppila, S., Puistola, U., Jukkola-Vuorinen, A. (2012). Absence of the DNA repair enzyme human 8-oxoguanine glycosylase is associated with an aggressive breast cancer phenotype. *Br J Cancer*. 106:344-347.

Kelsey, JL et Bernstein, L. (1996). Épidémiologie et prévention du cancer du sein. *Revue annuelle de la santé publique*, 17 (1), 47-67. doi: 10.1146 / annurev.pu.17.050196.000403

Kelsey, JL, Gammon, MD et John, EM (1993). Facteurs reproductifs et cancer du sein. *Revue épidémiologiques*, 15 (1), 36-47. doi: 10.1093 / oxfordjournals.epirev.a036115

Key J, Hodgson S, Omar RZ, Jensen TK, Thompson SG, et al. (2006). Meta-analysis of studies of alcohol and breast cancer with consideration of the methodological issues. *Cancer Causes Control* 17: 759-70

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. (2001). Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* ; 2 : 133-40.

Khalis, M., El Rhazi, K., Fort, E., Chajès, V., Charaka, H., Huybrechts, I.,... Charbotel, B. (2019). Occupation et risque de cancer du sein chez la femme: une étude cas-témoins au Maroc. *Journal américain de médecine industrielle*. doi: 10.1002 / ajim.23027

Krawisz, JE, Sharon, P. et Stenson, WF (1984). Analyse quantitative de l'inflammation intestinale aiguë basée sur l'activité de la myéloperoxydase. *Gastroenterology*, 87 (6), 1344–1350

Kryston ,TB., Georgiev ,AB., Pissis ,P., Georgakilas ,AG. (2011). Role of oxidative stress and DNA damage in human carcinogenesis. *Mutation Res.*711:193–201.

Kudela ,E. ,Samec ,M., Kubatka ,P., Nachajova ,M. Laucekova , Z. ,Liskova ,A. Dokus , K., Biringer , DenisaSimova ,K ., Gabonova ,E., Dankova ,Z. ,BiskupskaBodova , K. ,Zubor ,P. ,et Trog ;D. (2019) .Review Breast Cancer in Young Women:Status Quo and Advanced Disease Management by a Predictive, Preventive, and PersonalizedApproach. .

## L

L'Institut national du cancer, 2013, les traitements des cancers du sein. Guide de patient.

Lee, J. D., BS Qiuyin Cai, Xiao Ou Shu, and Sarah J. Nechuta, (2017) The Role of Biomarkers of Oxidative Stress in Breast Cancer Risk and Prognosis: A Systematic Review of the Epidemiologic Literature. *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH* Volume 26.

Lefèvre, G., Beljean-Leymarie, M., Beyerle, F., Bonnefont-Rousselot, D., Cristol, P., Thérond, J.-P., Torreilles ,J.(1998). Evaluation de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique. *Annales de Biologie Clinique*. 56 : 305-19

lesoirdalgerie.com.cancer du sein : les inquiétantes statistiques des spécialistes . jeudi 24 octobre 2019

Leufkens, A. M. Frañzel J. B. van Duijnhoven, Sjoukje H. S. Woudt, Peter D. Siersema, Mazda Jenab, Eugene H. J. M. Jansen, Tobias Pischon, Anne Tjønneland, Anja Olsen, Kim Overvad, Marie Christine Boutron-Ruault, Françoise Clavel- Chapelon, Sophie Morois, Domenico Palli, Valeria Pala, Rosario Tumino, Paolo Vineis, Salvatore Panico, Rudolf Kaaks, Annkatrin Lukanova, Heiner Boeing, Krasimira Aleksandrova, Antonia Trichopoulou, Dimitrios Trichopoulos, Vardis Dilis, Petra H. Peeters, Guri Skeie, Carlos A. González, Marcial Arguñelles, Mari´a-José Sa´nchez, Miren Dorronsoro, José Mari´a Huerta, Eva Ardanaz, Go ran Hallmans, Richard Palmqvist, Kay-Tee Khaw, Nick Wareham, Naomi E. Allen, Francesca L. Crowe, Veronika Fedirko, Teresa Norat, Elio Riboli, and H. Bas Bueno-de-Mesquita. (2011). Biomarkers of Oxidative Stress and Risk of Developing Colorectal Cancer: A Cohort-nestedCase-

Control Study in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. American Journal of Epidemiology.

Limam,M., T, Ajmi., C, Zedini., A,Khelifi., M,Mellouli., M, El Ghardallou., J, Sahli., H, Khairi., et A, Mтираoui.(2016). ÉTUDE DES DÉLAIS DE TRAITEMENT DU CANCER DU SEIN À SOUSSE, TUNISIE . Santé publique volume 28 / N°3

## **M**

Marilyn C, S Bouzbid , P Boffetta. (2014). Features of breast cancer in developing countries, examples from North-Africa. European Journal of Cancer

Mathieu ,M,C.(2007). Les sous-types moléculaires des cancers du sein. La Lettre du Sénologue - n° 38

Migdal, C., et Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine/sciences, 27(4), 405–412.

Momenimovahed,Z.,H, Salehiniya .(2019). Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. Breast Cancer - Targets and Therapy.11 : 151–164

Msolly, A., Gharbi, O., et Ben Ahmed, S. (2013). Impact des facteurs menstruels et reproductifs sur le risque de cancer du sein en Tunisie: une étude cas-témoins. Oncologie médicale, 30 (1). doi: 10.1007 / s12032-013-0480-4

## **N**

Nechuta ,S., Cai ,Q., Zheng ,Y et al. (2014). Urinary biomarkers of oxidative stress and breast cancer survival. Cancer Causes Cont.25:701–707.

Nkondjock, A. et Ghadirian, P. (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. Médecine / sciences, 21 (2), 175-180. doi: 10.1051 / medsci / 2005212175

## **O**

Ofer Yossepowitch, Ilya Pinchuk, Uri Gur, Avivit Neumann, Dov Lichtenberg and Jack Baniel. (2007). Advanced but Not Localized Prostate Cancer is Associated With Increased Oxidative Stress.

## **P**

Padmanabhan ,B., Tong ,KI., Ohta,T., Nakamura,Y ., Scharlock , M., Ohtsuji ,M et al. (2006). Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer. Mol Cell 21: 689–700

Panis , A. C. S. A. Herrera . J. Victorino • F. C. Campos • L. F. Freitas •T. De Rossi • A. N. Colado Simaño. L. Cecchini • R. Cecchini (2011). Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy. Springer .

Paul D.P. Pharoah, Nicholas E. Day, Stephen DUFFY, Douglas F. EASTON and Bruce A.J. PONDER.(1997). FAMILY HISTORY AND THE RISK OF BREAST CANCER: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS JOURNAL.VOLUME

Pérou, CM, Sørli, T., Eisen, MB, van de Rijn, M., Jeffrey, SS, Rees, CA,... Botstein, D. (2000). portraits moléculaires des tumeurs mammaires humaines. Nature, 406 (6797), 747– 752. doi: 10.1038 / 35021093

Pincemail , C., Le Goff , C., Charlier , P., Gillion , JP., Cheramy-Bien , E. ,Van Honacker, JP., Chapelle et JO. Defraigne(2009). Evaluation biologique du stress oxydant .Application en routine clinique

Plan National de Prévention et de Contrôle du cancer, Maroc (2008). Analyse de la situation. Epidémiologie études des facteurs de risques.

## **R**

Regina Jitschin, Andreas D. Hofmann, H Bruns, A, Gie; J, Bricks, J Berger, D Saul, Michael J. Eckart, A, Mackensen, and D Mougiakakos. (2014). Mitochondrial metabolism contributes to oxidative stress and reveals therapeutic targets in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014;123(17):2663- 2672.

Reyal,F ., R Rouzier, B Depont-Hazelzet, Marc A. Bollet, J Pierga, S Alran, Remy J. Salmon, V Fourchette, A Vincent-Salomon, X Sastre-Garau, M Antoine, S Uzan, B Sigal-Zafrani, Y De Rycke (2011). The Molecular Subtype Classification Is a Determinant of Sentinel Node Positivity in Early Breast Carcinoma.

Röbbel Nathalie (2012). Les espaces verts : Une ressource indispensable pour assurer la santé dans les zones urbaines.

Roszkowski ,K., Olinski, R.( 2012).Urinary 8-oxoguanine as a predictor of survival in patients undergoing radiotherapy. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;21:629–634.

Rouessé,J .(2002). Livre Cancer du sein - Etape pré- thérapeutique. édité par JOHN LIBBEY EUROTEXT.

Rozenberg ,S., Besse ,S. ,Brisson ,H .,Jozefowicz, E . ,Kandoussi, A . ,Mebazaa, A. ,Riou ,B . ,Vallet Russo, J., et Russo, IH (2004). Génotoxicité des œstrogènes stéroïdiens. Trends in Endocrinology & Metabolism, 15 (5), 211–214. doi: 10.1016 / j.tem.2004.05.007

Russo, J., Hu, Y.-F., Yang, X., et Russo, IH (2000). Chapitre 1: Bases développementales, cellulaires et moléculaires du cancer du sein humain. Monographies JNCI, 2000 (27), 17–37. doi: 10.1093 / oxfordjournals.jncimonographs.a024241

**S**

Saintot, M., Mathieu-Daude, H., Astre, C et al. (2002). Oxidantantioxidant status in relation to survival among breast cancer patients. *Int J Cancer* ;97:574–579.

Sancho-Garnier, H., et Colonna, M. (2019). *Épidémiologie des cancers du sein*. La Presse Médicale. doi: 10.1016 / j.lpm.2019.09.022

Santen, R.J., Yue, W., Wang, J-P. (2014). Estrogen metabolites and breast cancer, *Steroids* doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.003>  
SC/SPRL - Synlab Belgique.

SCHOEPF Isabelle thèse « contraception orale et risque de cancer du sein » 2010. Dir Liliane MARMIE

Sentürker, S., Tschirret-Guth, R., Morrow, J., Levine, R et Shacter E.(2002).Induction of apoptosis by chemotherapeutic drugs without generation of reactive oxygen species. *Arch Biochem Biophys*;397:262-72.

Seo, J. H., Kim, Y. H. & Kim, J. S. (2009).Meta-analysis of pre-operative aromatase inhibitor versus tamoxifen in postmenopausal woman with hormone receptor-positive breast cancer. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 63, 261–6

SERTEYN,D.,GRULKE,S.,FRANCK,T.,MOUTHYS-MICKALAD,A.,DEBY-DUPONT,G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét.* 147 :79-93.

SIBIH SIHAM (2019). Cancer du sein métastatique ou localement avancé : Expérience du service de Chirurgie Générale de l’Hôpital Militaire Avicenne-Marrakech. Thèse du doctorat en médecine

Sies, H., Carsten Berndt and Dean P. Jones. (2017). Oxidative Stress. *Annu. Rev. Biochem.* 86:25.1–25.34.

Skipper, E. (1971).Kinetics of Mammary Tumor Celle Growth and Implications for Therapy. *Cancer* 28, 1479–99

Slaoui, M., Mouh, FZ, Ghanname, I., Razine, R., El Mzibri, M., et Amrani, M.(2016). Résultat du cancer du sein chez les jeunes femmes marocaines corrélé aux caractéristiques cliniques-pathologiques, aux facteurs de risque et au traitement: une étude comparative de 716 cas dans une seule institution. *PLOS ONE*, 11 (10), e0164841. doi: 10.1371 / journal.pone.0164841

Soerjomataram,I. WJ Louwman,M., J, Ribot ., J,A, Roukema et J, W, Coebergh . ( 2008 ) . Un aperçu des facteurs pronostiques pour les survivantes à long terme du cancer du sein.Recherche et traitement du cancer du sein le volume 107 , pages309 - 330

Soroush, A., Farshchian, N., Komasi, S., Izadi, N., Amirifard, N., et Shahmohammadi, A. (2016). Le rôle des pilules contraceptives orales sur le risque accru de cancer du sein dans les populations iraniennes: une méta-analyse. *Journal of Cancer Prevention*, 21 (4), 294-301. doi: 10.15430 / jcp.2016.21.4.294

Sova,H.,JukkolaVuorinen,A.,Puistola,U.,Kauppila,S.,Karihtala,P.(2010).8Hydroxydeoxyguanosin e: A new potential independent prognostic factor in breast cancer. *Br J Cancer* .102:1018–1023.

Stinkens, K., MD. Karolien Vanhove, MD. Michiel Thomeer, MD, PhD. (2015). *Metabolomics a Novel Biomarker in Lung Cancer*. © 2015 by the International Association for the Study of Lung Cancer ISSN: 1556-0864/15/1006-0e46.

## T

Tatiane De Rossi, C Panis, V Jacob Victorino, L Freitas de Freitas, A, Amaral Herrera, A L Cecchini, R Cecchini. (2009). Breast Cancer and Oxidative Stress in Chemotherapy. *Applied Cancer Research*;29(4)150-156.

The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved - May, 2019.

Therasse, P et al. (2000). *New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment* .92

## V

V. J. Victorino & C. Panis & F. C. Campos & R. C. Cayres & A. N. Colado-Simão & S. R. Oliveira & A. C. S. A. Herrera & A. L. Cecchini & R. Cecchini. (2013). Decreased oxidant profile and increased antioxidant capacity in naturally postmenopausal Women. Springer. Vertuani, S., Angusti, A., & Manfredini, S. (2004). The Antioxidants and Pro-Antioxidants Network: An Overview. *Current Pharmaceutical Design*, 10(14), 1677–1694.

Van der Hage, J. A et al. (2001). Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902. *J. Clin. Oncol.* 19, 4224–4237

Vera-Ramirez ,L., Sanchez-Rovira ,P., Ramirez-Tortosa ,MC et al. (2012). Oxidative stress status in metastatic breast cancer patients receiving palliative chemotherapy and its impact on survival rates. *Free Radic Res* .46 :2–10.

Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC, et al. (2011). Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 80:347–368.

Vera-Ramirez, L., Sanchez-Rovira, P., Ramirez-Tortosa ,MCet al. (2011). Does chemotherapy-induced oxidative stress improve the survival rates of breast cancer patients? *Antioxid Redox Signal*. 15:903–909.

Volodymyr ,I. Lushchak (2014). Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. Elseiver .

**W**

Wang-Lopez, Q. et al. (2015). Is it important to adapt neoadjuvant chemotherrapy to the visible clinical response? an open randomized phase II study to compare response-guided versus standard treatment in HER2 negative operable breast cancer. *Oncologist*

Wolmark, N., Wang, J., Mamounas, E., Bryant, J. & Fisher, B. (2001). Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr*. 152:12, 96–102

**Y**

Yue, W., Wang, J.-P., Li, Y., Fan, P., Liu, G., Zhang, N.,... Santen, R. (2010). Effets des œstrogènes sur le développement du cancer du sein: Rôle des mécanismes indépendants des récepteurs des œstrogènes. *Journal international du cancer*, 127 (8), 1748–1757. doi: 10.1002 / ijc.25207

*Annexes*

## Annexe 1 : Rappels bibliographiques

Tableau I : Classification TNM clinique du cancer du sein 8<sup>ème</sup> édition 2017 (Référentiel)

Tumeur Primaire T	Ganglions lymphatiques régionaux N	Métastases à distance (M)
Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée	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)	· Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
T1 : tumeur $\leq 2$ cm dans sa plus grande dimension	N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional	M0 : absence de métastases à distance
T2 : $2 \text{ cm} < \text{tumeur} \leq 5 \text{ cm}$ dans sa plus grande dimension	N1 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) mobile(s) étage 1 et 2 de Berg	M1 : présence de métastase(s) à distance
T3 : tumeur $> 5$ cm dans sa plus grande dimension	N2 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(-s) axillaire(s) dans étage 1 et 2 de Berg fixée(s) ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) sans atteinte axillaire	
T4 : tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)	N3 : métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) sous-claviculaire(s) (étage 3 de Berg) avec ou sans atteinte des étages 1 et 2 de Berg ou métastase(s) ganglionnaire(s) homolatérale(s) mammaire interne cliniquement (clinique et imagerie) avec atteinte axillaire des étages 1 et 2 de Berg ou métastases ganglionnaire(s) sous-claviculaire(s) avec ou sans atteinte axillaire ou mammaire interne	

**Tableau II : Grade histopronostique de Scarff Bloom Richardson modifié par Elston et Ellis (Aboutajdine, 2016).**

<b>Différenciation architecturale</b>	<b>Proportion de structures tubulo-glandulaires dans la tumeur</b>	
	Score 1	Bien différencié (> 75 % de la tumeur)
	Score 2	Moyennement différencié (10 à 75 %)
	Score 3	Peu différencié (< 10 % de la tumeur)
<b>Pléomorphisme nucléaire</b>	<b>Atypies nucléaires</b>	
	Score 1	Noyaux réguliers entre eux et de taille inférieure à 2 fois la taille de noyaux de cellules normales
	Score 2	Critères intermédiaires
	Score 3	Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille supérieure à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents
<b>Mitoses</b>	<b>Comptage des mitoses sur 10 champs au fort grossissement, rapporté au diamètre du champ (abaque de Elston et Ellis, ici pour 0,57 mm de diamètre)</b>	
	Score 1	0 à 9 mitoses
	Score 2	10 à 18 mitoses
	Score 3	> 18 mitoses
<b>Grade histopronostique</b>	<b>Score total obtenu en additionnant les 3 items</b>	
I	3 à 5	Pronostic favorable
II	6-7	Pronostic intermédiaire
III	8-9	Pronostic défavorable

Tableau III: Différent types des médicaments de chimiothérapie (Amari et Djellal ,2017).

Classe des anticancéreux :	Exemples d'anticancéreux :	Mécanisme d'action :
Les agents alkylants	Cyclophosphamide Ifosfamide Chlorambucil Melphalan Mitomycine Sels de platine (cisplatine, carboplatine et oxaliplatine)	Sont des composés possédant un ou plusieurs groupement alkyle très nucléophiles pouvant entrer en interaction avec l'ADN pour créer des lésions covalentes qui vont avoir pour conséquence l'inhibition de sa transcription et sa réplication. Par ailleurs, ils sont responsables de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN.
Les poisons du microtubule (Agents intercalants)	Alcaloïdes de la pervenche (vincristine, vinblastine, vinorelbine) Taxanes (paclitaxel, docétaxel)	Sont des molécules caractérisées par plusieurs noyaux aromatiques condensés. Elles provoquent une détorsion de la molécule d'ADN, ce qui empêche la progression des ARN et ADN polymérase et inhibe donc la réplication et la transcription. Elles induisent également la génération de radicaux libres.
Les antimétabolites	Antipyrimidiques (5 fluorouracile, gemcitabine, cytarabine) Antifoliques (méthotrexate).	Sont des analogues structuraux des bases puriques, pyrimidiques et des coenzymes foliniques. Ils inhibent la synthèse des acides nucléiques en provoquant une carence en nucléotides.
Les agents scindants	Bléomycine	Ils possèdent une structure moléculaire qui leur permet de s'insérer entre les composants de

		l'ADN réalisant ainsi de multiples cassures de cette molécule.
Les inhibiteurs de la topoisomérase I	Dérivés de la camptothécine: irinotécan et topotécan	Les topoisomérases sont des enzymes intervenant dans la réplication, la transcription et la réparation de l'ADN en réalisant des coupures mono ou double brin. Par l'inhibition de ces enzymes on prive la cellule d'utiliser ses informations génétiques et donc on provoque sa mort.
Les inhibiteurs de la topoisomérase II	Anthracyclines (adriamycine, étoposide)	

**Annexe 2 : Matériels et méthodes**

**Matériels non biologiques :**



**Portoir**



**Epicrânien**



**Tubes EDTA**



**Eppendorf  
jetables**



**Cotton+ posmant**



**Gants médicaux**



**Micropipette**



**Centrifugeuse**



**Glacière**

## Principes de dosage

### 1. Dosage de l'activité de la myéloperoxydase (MPO)

Sur une plaque 96 puits 20µL de sérum sont mélangés avec milieu réactionnel contenant : 67µL de PBS 80mM pH5.4, 56µL de PBS 0.22M pH 5.4 et 10µL d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 0.0017%. La réaction est déclenchée par l'addition de 13µL d'ortho à 18,4mM. La cinétique de la réaction est suivie pendant 10 min à 30°C. L'activité MPO est exprimée en µmoles d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> transformées/min/mg de protéines

### 2. Dosage du taux de malondialdéhyde (MDA)

100 µL de sérum 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**).

### 3. Dosage de l'activité catalase

50µl de sérum sont mélangés à 950 µL de tampon phosphate 50mM, pH 7.0. La réaction est déclenchée par l'addition de 500 µL d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 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**).

Une unité de catalase correspond à  $K/6,93 \times 10^3$ .  $K = (2,3/t) (\log A1/A2)$  où t : temps en seconde ; A1 : Absorbance à temps zéro et A2 : Absorbance à 2 minutes.

### 4. Dosage du taux de glutathion réduit (GSH)

Pour ce faire, 60µL de sérum 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 µmoles/mg de protéines (**Padmondabhan et al., 2006**).



**Copie de questionnaire de santé :**

**Date :** ...../...../2020

**Code patiente :** .....

**Informations personnelles**

Nom et prénom : .....

Date et lieu de naissance : .....

Adresse actuelle : .....

Etat civil :    Célibataire                      Mariée                      Divorcée                      Veuve

Profession : .....

**Informations hormonales**

Age des premières règles : .....

Activité sexuelle :  Oui (Age.....),  Non.....

Contraception orale :  Oui (Durée.....),  Non.....

Grossesse à terme :  Oui (Nombre d'enfants.....),  Non.....

Parcours PMA (Insémination / FIV) :  Oui (Durée.....),  Non.....

Allaitement :  Oui (Durée.....),  Non.....

Ménopause :  Oui (Age.....),  Non.....

**Informations sur les antécédents personnels et familiaux**

Pathologies bénigne du sein :  Oui (Age et type de pathologie .....),  Non

Pathologies Inflammatoires chroniques:  Oui (Age, type de pathologie.....),  Non

Pathologies Inféctieuses :  oui (Age, type de pathologie.....),  Non

Pathologies auto-immunes :  Oui (Age, type de pathologie.....),  Non

Pathologie métaboliques :  Oui (Age, type de pathologie.....),  Non

Troubles circulatoires :  Oui (Age, type de trouble.....),  Non

ATCD de cancer du sein dans la famille :  Oui (Lien de parenté.....),  Non

ATCD d'autres cancers dans la famille :  Oui (Type de cancer et lien de parenté.....),  Non

**Informations sur l'hygiène de vie et les habitudes alimentaires**

Habitat :  Urbain (Type de logement.....),  Rural.....

Tabagisme :  Oui (Passif ou actif.....),  Non

Alcoolisme:  Oui.....,  Non.....

Régime alimentaire : .....

Indice de masse corporel :  Normal,  en surpoids,  obèse

Exercice physique :  Oui (Durée.....),  Non.....

Niveau de stress :  Bas.....,  Modéré.....,  Elevé .....

Copie de consentement :

**Consentement pour la participation à une étude sur le « cancer du sein et stress oxydant » nécessitant un prélèvement sanguin**

Je soussignée Mme .....

Née le : ....., demeurant à.....

Reconnais avoir reçu par les étudiantes de biologie cellulaire et moléculaire de Master 2.....et par le Pr. .... co comme co promotrice, les informations sur l'étude sur le « cancer du sein et stress oxydant ».

Pour cela, je consens :

- Au prélèvement sanguin qui sera effectué avant, pendant et après la thérapie anticancéreuse.
- Au dosage, à partir de mon sérum, des paramètres pro et anti-oxydants.

Les personnes responsables du projet, m'ont assurée du caractère confidentiel et anonyme de mes données personnelles et médicales. Ils se sont aussi engagés à m'informer des résultats obtenus.

J'ai bien noté que cette étude a reçu l'autorisation du Pr. BOUZID Kamel, chef de service d'Oncologie au CPMC.

J'ai bénéficié d'un temps de réflexion suffisant entre ces informations et le présent consentement.

J'ai lu et reçu un exemplaire de ce formulaire de participation à la présente étude.

**Partie à compléter par le patient**

Fait à ....., le .....

Nom et prénom du patient.....

Signature du patient : .....

**Partie à compléter par le médecin**

J'ai oralement expliqué l'étude à la patiente en terme appropriés et compréhensibles. Je pense avoir informé complètement la patiente sur la nature et sur les avantages et risques potentiels.

Fait à ....., le .....

Nom et prénom du médecin.....

Signature du médecin : .....