

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

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

**FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET DE
L'UNIVERS**

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE

**LABORATOIRE DE RECHERCHE
PHYSIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE ET BIOCHIMIE DE LA NUTRITION**

Thèse de Doctorat

Option

Nutrition Clinique

Présentée par

Naïma BADID

**STRESS OXYDATIF ET PROFIL NUTRITIONNEL CHEZ UNE
POPULATION DE FEMMES ATTEINTES DE CANCER DU SEIN
DANS LA REGION DE TLEMCEN**

Soutenue le 2012, devant la commission d'examen composée de :

CHABANE SARI Daoudi, Professeur, Univ. Tlemcen (Algérie)
MERZOUK Hafida, Professeur, Univ. Tlemcen (Algérie)
BELBRAOUEZ Slimane, Professeur, Univ. UMoncton (Canada)
BEREKCI Karima, Professeur, Univ. Sidi Bel Abbès (Algérie)
MEGUENNI Kaouel, Professeur, Univ. Tlemcen (Algérie)
NARCE Michel, Professeur, Univ. Bourgogne (France)

Président
Directeur de thèse
Co-Directeur de thèse
Examineur
Examineur
Examineur

A mes parents,

En témoignage d'un amour éternel

TABLE DES MATIERES

	P.
REMERCIEMENTS	i
TRAVAUX DE RECHERCHES : PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES	ii
LISTE DES FIGURES	iii
LISTE DES TABLEAUX	iv
LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES	v
LISTE DES ABREVIATIONS	vi
PREFACE	vii
RESUME	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCTION	1
ETAT ACTUEL DU SUJET	
I. Le cancer du sein	6
I.1. Epidémiologie descriptive du cancer du sein	6
I.2. Processus biologique de la cancérogénèse mammaire	9
I.3. Vascularisation tumorale	11
I.4. Statut clinique	16
I.4.1. Les cancers <i>in situ</i>	16
I.4.2. Les cancers infiltrants	16
I.5. Classification des tumeurs malignes	16
I.6. Grade histologique	18
II. Facteurs de risque au cancer du sein	18
II.1. Facteurs Génétiques	18
II.1.1. Histoire familiale et mutations génétiques	18
II.2. Facteurs hormonaux et reproductifs	19
II.2.1. Facteurs hormonaux endogènes	19
II.2.1.1. Age précoce aux premières menstruations	19

II.2.1.2. Ménopause tardive	20
II.2.2. Facteurs hormonaux exogènes	20
II.2.2.1. Les contraceptifs oraux	20
II.2.2.2. Traitement hormonal substitutif	21
II.2.3. Facteurs liés à la reproduction	21
II.2.3.1. Age précoce à la première grossesse et multiparité	21
II.2.3.2. Allaitement	22
II.3. Facteurs sanitaires	22
II.3.1. Exposition aux radiations ionisantes	22
II.3.2. Densité mammographique	22
II.3.3. Maladies bénignes du sein	23
II.4. Facteurs environnementaux et socio-démographiques	23
II.4.1. L'âge	23
II.4.2. Le sexe	23
II.4.3. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition	24
II.4.3.1. Aliments et nutriments	24
II.4.3.1.1. Consommation des fruits et légumes	24
II.4.3.1.2. Lait et produits laitiers	25
II.4.3.1.3. Viandes, volailles et poissons	27
II.4.3.1.4. Energie totale	27
II.4.3.1.5. Graisses totales	28
II.4.3.1.6. Acides Gras	28
II.4.3.1.7. Micronutriments	30
II.4.3.1.8. Fibres alimentaires	30
II.4.3.1.9. Phyto- oestrogènes et cancer mammaire	31
II.4.3.1.10. Consommation de café / thé / caféine	31
II.4.3.2. Anthropométrie et Activité physique	32
II.4.3.2.1. Obésité et prise de poids	32
II.4.3.2.2. Activité physique	33
II.4.3.3. Statut socio-économique et habitudes de vie.....	34
II.4.3.3.1. Statut socio-économique	34
II.4.3.3.2. Tabac	34
II.4.3.3.3. L'alcool	35

III. Métabolisme hormonal cancérogénèse mammaire	36
III.1. Métabolisme de l'insuline et cancer du sein	36
III.2. Métabolisme de la leptine et cancer du sein	37
IV. Systèmes oxydants et systèmes antioxydants	38
IV.1. Radicaux libres biologiques	38
IV.1.1. Rôle pathologique des RL sur les biomolécules	40
a- Les lipides	42
b- L'ADN.....	43
c- Les protéines.....	43
IV.2. Systèmes de défense antioxydants	45
IV.2.1. Systèmes enzymatiques	45
a- Le superoxyde dismutase cytoplasmique (SOD)	45
b- La glutathion peroxydase cellulaire (GPx)	45
c- La catalase (CAT)	47
IV.2.2. Systèmes non enzymatiques	47
IV.3. Statut oxydant/antioxydant et risque de cancérogénèse	47
IV.4. Stress oxydatif et angiogénèse	50
IV.5. Stress oxydant et dissémination	51
 MATERIEL ET METHODES	
I. La population étudiée	54
I.1. Recrutement des cas et des témoins	54
I.2. Recueil de l'information sur le cancer du sein et les caractéristiques de la population étudiée	55
I.2.1. Questionnaire de base	55
I.2.2. Activité physique	55
I.2.3. Considérations éthiques	56
II. Les données alimentaires	56
II.1. Carnet et interrogatoire alimentaires	56
II.2. Questionnaire de fréquence de consommation	57
III. Recueil des données biologiques	58
III.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons	58
III.2. Paramètres hématologiques	58

III.2.1. Frottis sanguins	58
III.2.2. Numération globulaire	59
III.2.2.1. Numération des hématies	59
III.2.2.2. Numération des leucocytes	59
III.2.2.3. Numération des plaquettes	59
III.2.2.4. Dosage de l'hémoglobine	59
III.2.2.5. Mesure de l'hématocrite	59
III.3. Paramètres biochimiques	60
III.3.1. Détermination des teneurs en glucose	60
III.3.2. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases	60
III.3.3. Détermination de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline	60
III.3.4. Détermination de la teneur en protéines totales	61
III.3.5. Détermination des teneurs en créatinine	61
III.3.6. Détermination des teneurs en urée	61
III.3.7. Dosage de la bilirubine	61
III.3.8. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum et des lipoprotéines	62
III.3.8.1. Séparation des lipoprotéines	62
III.3.8.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides	62
III.3.8.3. Analyse de la composition en acides gras des lipides du sérum	63
III.3.9. Dosage de l'insuline	64
III.3. 10. Dosage de la leptine	64
IV. Marqueurs du Stress oxydatif	64
IV.1. Systèmes de défenses antioxydants	64
IV.1.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC).....	64
IV.1.2. Dosage des vitamines plasmatiques	66
IV.1.2.1. Dosage des vitamines A et E	66
IV.1.2.2. Dosage de la vitamine C	66
IV.1.3. Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes	67
IV.1.3.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT; EC .11.1.6)	67
IV.1.3.2. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px; EC 1.11.1.9....	67
IV.1.3.3. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red; EC 1.6.4.2) ...	68
IV.1.3.4. Dosage de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)	68

IV.2. Marqueurs biologiques du stress oxydatif	69
IV.2.1. Mesure de la teneur en hydro peroxydes	69
IV.2.2. Mesure de la teneur en protéines carbonylées	69
IV.2.3. Oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques	70
V. Gestion des données et analyse statistique	71

RESULTATS ET INTERPRETATION

I. Description de la population étudiée	73
I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée	73
I.2. Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée	77
I.3. Facteurs prédictifs au cancer du sein.....	79
II. Consommation alimentaire	79
II.1. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	79
II.2. Apports journaliers en micronutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	84
II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	84
II.4. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	84
II.5. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	88
III. Détermination des altérations métaboliques	88
III.1. Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	88
III.2. Paramètres biochimiques sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	88
III.2.1. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases et de la phosphatase alcaline et de la bilirubine les femmes témoins et les femmes cancéreuses	88
III.2.2. Teneurs sériques en urée, créatinine et protéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	93
III.2.3. Teneurs sériques en glucose, insuline et leptine chez les femmes témoins et	

les femmes cancéreuses	93
III.2.4. Lipides et lipoprotéines chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	93
III.2.4.1. Teneurs plasmatiques en cholestérol total, triglycérides, HDL et LDL chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	93
III.2.4.2. Rapport d'athérogénéicité chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	93
III.2.4.3. Composition en acides gras des lipides sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	93
IV. Marqueurs du statut oxydant /antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	99
IV.1. Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	99
IV.2. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	99
IV.3. Teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes et protéines carbonylées chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	102
IV.4. Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	102
V. Analyse statistique des données	102
V.1. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) des paramètres lipidiques chez la population étudiée	102
V.2. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) du statut oxydant chez la population étudiée	106
V.3. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) du statut antioxydant chez la population étudiée	106
V.4. Corrélations entre leptine et les paramètres biochimiques chez la population étudiée.....	109
DISCUSSION	111

CONCLUSION ET PERSPECTIVES	147
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	151
ANNEXES	184

REMERCIEMENTS

Au terme de ce modeste travail, j'aimerais tout d'abord adresser mes sincères remerciements:

M^{me} Hafida MERZOUK, Professeur à l'université de Tlemcen (Algérie) et Directeur de thèse de doctorat, pour m'avoir accueillie dans son Laboratoire de Recherche Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la nutrition (PPABIONUT), je la remercie pour sa confiance et son aide dans la recherche. Ce travail fut d'autant plus agréable grâce à ses conseils, sa disponibilité, son dévouement, et ses encouragements tout au long de sa réalisation. Je vous prierais de trouver ici l'expression de ma très haute considération.

M^r Slimane BELBRAOUET, Professeur à l'université de Moncton (Canada) et Co- directeur de thèse de doctorat, de m'avoir accordée son suivi depuis le magister, de m'avoir soutenue et fait bénéficier de ses connaissances et de son expérience. Je le remercie de m'avoir toujours poussée en avant. Je vous prierais de recevoir l'expression d'une reconnaissance profonde.

M^r Daoudi CHAABANE SARI, Professeur à l'université de Tlemcen (Algérie), qui m'a fait l'honneur et a aimablement accepté de juger ce travail de thèse de doctorat et de présider cet honorable jury. Je vous prierais de trouver ici le témoignage de toute ma gratitude.

M^r Michel NARCE, Professeur à l'université de Bourgogne (France), Faculté des Sciences, pour m'avoir reçue dans son laboratoire de recherche «INSERM UMR 866 ; « Lipids Nutrition Cancer ». Je le remercie pour m'avoir accueillie et transmis avec beaucoup de patience, et de générosité, toute la passion de la recherche. Votre souci et écoute quotidiens, vos nombreux conseils, et toutes les discussions que nous avons eues sur le sujet, vos conseils constructifs, m'ont permis d'orienter de novo nos axes de recherche avenir.

M^{me} Karima BEREKCI, Professeur à l'université de Sidi Bel Abbès (Algérie), pour avoir accepté de juger cette thèse de doctorat, je vous remercie pour l'intérêt que vous avez témoigné à ce travail de recherche. Je vous prierais de croire à un profond respect et à ma très haute considération.

M^r Kaouel MEGUENNI, Professeur au CHU de Tlemcen (Algérie), qui m'a fait l'honneur de juger ce travail de thèse de doctorat et fait profiter de son expérience et ses

connaissances scientifiques. Votre bureau nous a toujours été ouvert avec une bonne collaboration scientifique. Veuillez trouver ici le témoignage d'une sympathie profonde et de toute ma gratitude.

J'aimerais également exprimer ma sincère reconnaissance à **M^r Sid Ahmed MERZOUK**, pour son dévouement et soutien scientifique dans le traitement statistique des données, son implication permanente a permis la réalisation d'un travail de grande qualité.

A titre exceptionnel, je remercie le **P^r Parviz GHADIRIAN**, Directeur du Centre de Recherche «*CRCHUM*» de l'université de Montréal et Professeur adjoint au Département d'Oncologie de l'université de McGill, pour m'avoir accueillie au sein de son Unité de Recherche, pour sa disponibilité durant mon séjour à Montréal, pour sa confiance, pour ses nombreux conseils et son aide dans la recherche actuelle et de «l'après thèse», pour la banque de données qu'il a mis à ma disposition. Qu'il trouve ici le témoignage d'une gratitude profonde.

Mes remerciements s'adressent également à:

M^{me} Nassima MOKHTARI, **M^{me} Fatima BABA AHMED**, pour leur dévouement permanent et leur gentillesse sans limites.

M^r Joseph GRESTIT, **M^{me} Sandrine BELLANGER**, **M^{me} Monique BAUDOIN**, de l'Université de Bourgogne pour leur aide technique, leur soutien, et leur générosité. Je garderai toujours en mémoire l'agréable ambiance que vous m'aviez assurée. Merci.

M^r Tony JOURDAN, **M^{lle} Laoura MARINO**, toujours prêts à me rendre service avec leur bonne humeur permanente, leur sympathie et leur gentillesse extrême.

Le P^r Taieb HAFSI & **le D^r Richard LESSARD**, je garde toujours à l'esprit vos encouragements et votre sympathie, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

Tout le personnel des services : **Maternité, Chirurgie A et Epidémiologie** du CHU de Tlemcen, et, celui de la **Clinique Avicène** de Maghnia ; Qu'il trouve ici le témoignage d'une profonde reconnaissance.

Tous les **membres du CNES** de l'université de Tlemcen, avec qui, j'ai appris beaucoup de choses, dans une ambiance un peu mouvementée mais bien amicale.

Mes collègues et amis (es) du **Vice-rectorat** de la Post-graduation, de l'Habilitation et de la Recherche Scientifique de l'Université, je n'oublierai jamais les bons moments qu'on a passé ensemble.

A tous (tes) **mes ami(e)s et collègues** de l'université de Tlemcen, je dis: **Merci à tous!**

A mon très chère beau-frère et ami, **Mohammed Naim**, sa sympathie, son dévouement et son grand cœur m'ont toujours poussée en avant. Je le remercie spécialement pour m'avoir revu la traduction du résumé en arabe. Sincères remerciements!

Enfin, à **ma Famille**, qui m'a soutenue toute ma vie, je dis **Merci pour tout.**

**TRAVAUX DE RECHERCHES : PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS
SCIENTIFIQUES**

ARTICLES PUBLIES

BADID N., BABA AHMED F. Z., MERZOUK H., BELBRAOUE T S., MOKHTARI N., MERZOUK S. A., BENHABIB R., HAMZA OUI D. & NARCE M. (2010). Oxidant/antioxydant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* 16:159–167.

BADID N., GHOMARI S. & BELBRAOUE T S. (2006). Breast cancer and bile acid metabolism. Acte du Congrès d'Agadir 2006. Deuxième Congrès International de Biochimie; Immunologie et Santé. 09 – 12 Mai 2006. Faculté des Sciences; SMBBM. AGADIR - MAROC.

COMMUNICATIONS

BADID N., MERZOUK H., BELBRAOUE T S., TALEB A. & KHOUANI F. (2010). Impact de quelques paramètres nutritionnels sur le potentiel antioxydant total du plasma chez une population de femmes atteintes de cancer du sein. Séminaire Inter-cancéropôles CGE et CLARA. Cancer, Métabolisme et Nutrition. 29-30 Avril 2010. DIJON - FRANCE.

BADID N., TALEB A., BELBRAOUE T S., MERZOUK H., MEGUENNI K., HADDAME N. & KHOUANI F. (2010). Etat nutritionnel et stress oxydant chez une population atteinte de cancer rectocolique : étude cas-témoins. Séminaire Inter-cancéropôles CGE et CLARA. Cancer, Métabolisme et Nutrition. 29-30 Avril 2010. DIJON - FRANCE.

BADID N., TALEB A., BELBRAOUE T S., MEGUENNI K., MERZOUK H., HADDAME N. & KHOUANI F. (2010). Profil alimentaire et stress oxydant chez une population atteinte de cancer rectocolique : étude cas-témoins. 5^{ème} Rencontre Scientifique de l'Association Tunisienne des Sciences de la Nutrition. 9-10-11 Avril 2010. NABEUL - TUNISIE.

- BADID N., MERZOUK H., BELBRAOUE T S., ABIAYAD C. & KHOUANI F. (2010).** Impact de quelques paramètres du statut nutritionnel sur le potentiel antioxydant total du plasma chez une population de femmes atteintes de cancer du sein. 2^{ème} Colloque International en Biotechnologie. 26-29 Avril 2010. ORAN - ALGERIE.
- BADID N., REBIAHI S., BOUBLENTA L. & BENGUELLA M. (2008).** Intérêt des fibres alimentaires en pathologie humaine. Deuxièmes journées sur la protection de l'environnement 06-07 Mai 2008. Département de Biologie - Université Abou Bekr Belkaid. TLEMCE N – ALGERIE.
- BADID N., YAHIAOUI Z. & BENSNOUCI S. (2008).** La Santé de la Femme au Quotidien. Concept bilan santé, Le Bilan hépatique. Séminaire National Biologie et Santé du 15-16 Avril 2008. Département de Biologie - Université Abou Bekr Belkaid. TLEMCE N – ALGERIE.
- BADID N., ALIOUA M. & BOUAIT F.Z. (2007).** Impact de la thermo oxydation et de la photo oxydation sur la qualité sanitaire des huiles. Forum scientifique national de SNV, Santé, Nutrition et Environnement. 17-18 Avril 2007. Département de Biologie - Université Abou Bekr Belkaid. TLEMCE N – ALGERIE.
- BADID N., GHOMARI S. & BELBRAOUE T S. (2006).** Breast Cancer and bile acid metabolism. 2ème Congrès International de Biochimie, 09 – 12 Mai 2006. Faculté des Sciences. AGADIR - MAROC.
- BADID N., GHOMARI S. & BELBRAOUE T S. (2006).** Cancer du sein et métabolisme des sels biliaires plasmatiques. Etude cas – témoins. Premier Congrès Arabe. La Sécurité Alimentaire : Défis et perspectives. Mahdia, 31 Mars - 02 Avril 2006. Faculté de Pharmacie. MONASTIR - TUNISIE.
- BADID N. & CHERIGUI K. (2006).** Le Défi des produits OGM face à la protection phytosanitaire. Sixièmes Journées Scientifiques et Techniques Phytosanitaires. El Harrach, 20-21 Juin 2006. Institut National de la Protection des Végétaux. ALGER - ALGERIE.
- BADID N. & CHABANE F. (2005).** Evaluation du Statut Nutritionnel de l'Enfant d'âge préscolaire de la Région de Sidi Bel Abbès (Ouest algérien): Comportement Alimentaire, Impact des Critères Socio-économiques et Culturels des Parents; Enquête Transversale. International Congress on Medicinal Plants. Errachidia ; 16 –

19 Mars 2005. Faculté des Sciences et Techniques. Université Moulay Ismail.
MEKNES - MAROC.

CHABANE F. & BADID N. (2005). Evaluation du Statut Nutritionnel chez des Enfants âgés de 6 ans de la Région Ouest de l'Algérie (Sidi Bel Abbès): Mesures Anthropométriques –Consommation et Comportement Alimentaire; Enquête Longitudinale. International Congress on Medicinal Plants. Errachidia; 16 – 19Mars 2005. Faculté des Sciences et Techniques. Université Moulay Ismail. MEKNES - MAROC.

BADID N. & CHABANE F. (2005). Stratégie de gestion d'une protection phytosanitaire. Deuxième Forum National Agro-vétérinaire du 24 - 26 Mai 2005. Faculté des Sciences Agronomiques et Vétérinaires. Laboratoire de Recherche d'Agrobiotechnologie et de Nutrition en Zone Semi-aride. Université Ibn Khadoun. TIARET - ALGERIE.

BADID N. (2005). La prévention des risques de la pollution alimentaire. Journée d'Etude sur la «Sécurité et la Santé des Produits». Le 22 Juin 2005. Ministère du Commerce. Direction du Commerce. TLEMCEN - ALGERIE.

LISTE DES FIGURES

		P.
Figure .1 :	Taux de mortalité par le cancer du sein dans le monde. (GLOBOCAN, 2008 ; IARC, 2011)	7
Figure 2 :	Incidence et mortalité par cancer du sein dans le monde (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2011)	8
Figure 3 :	Incidence et mortalité par cancer du sein en Algérie (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2011)	8
Figure 4 :	Régulation du facteur de transcription inductible par l'hypoxie : HIF (VIBET et <i>al.</i> , 2008)	13
Figure 5 :	Formation d'un nouveau réseau vasculaire à partir de vaisseaux existants afin d'irriguer un tissu en carence (VIBET et <i>al.</i> , 2008)	15
Figure 6 :	Carcinome Canalaire infiltrant et carcinome Canalaire <i>in situ</i> (LUPORSI & LEICHTNAM-DUGARI, 2007)	17
Figure 7 :	Principales étapes de formation des métastases (Hammond, 2010)	17
Figure 8 :	Sources de radicaux libres (OHARE, 2007)	39
Figure 9 :	Production de l'anion superoxyde en condition physiologique par la fuite d'électron de la chaîne respiratoire mitochondriale (AUROUSSEAU, 2002)	41
Figure 10 :	Caractéristiques morphologiques de l'apoptose et de la nécrose. (DUVALL & WYLLIE, 1986)	44
Figure 11 :	Equilibre des couples redox intracellulaires (VIBET et <i>al.</i> , 2008)	46
Figure 12 :	Exemple de voies d'élimination des radicaux oxygénés par les vitamines A, C, E (AUROUSSEAU, 2002)	48
Figure 13 :	Rôle du stress oxydatif mitochondrial dans l'évolution de la tumeur (SOTGIA et <i>al.</i> , 2011)	49
Figure 14 :	Stress oxydatif au niveau du tissu tumoral (TOULLEC et <i>al.</i> , 2010)	52
Figure 15 :	Statut clinique, Classification, Grade de Scarff Bloom, stade et localisation du cancer du sein (CS) de la population étudiée	76
Figure 16:	Proportion des nutriments consommés (%) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	83

Figure 17 :	Proportion des acides gras consommés et rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés alimentaires (AGPI / AGS) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	87
Figure 18 :	Teneurs sériques en aspartate- amino-transférase, alanine amino-transférase et posphatase alcaline chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	91
Figure 19 :	Teneurs sériques en bilirubine totale et bilirubine directe chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	92
Figure 20 :	Teneurs sériques en protéines totales, urée et en créatinine chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	94
Figure 21 :	Teneurs sériques en glucose, insuline et leptine chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	95
Figure 22 :	Teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides, HDL-C et LDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	96
Figure 23 :	Rapports CT /HDL-C et LDL-C/ HDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	97
Figure 24 :	Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	100
Figure 25:	Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	101
Figure 26 :	Marqueurs du statut oxydant (hydroperoxydes et protéines carbonylées érythrocytaires) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	103
Figure 27 :	Oxydation <i>in vitro</i> des lipoprotéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses	104

LISTE DES TABLEAUX

	P.
Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....	74
Tableau 2 : Conditions socioéconomiques.....	78
Tableau 3 : Facteurs prédictifs au cancer du sein.....	80
Tableau 4 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	82
Tableau 5 : Composition en micronutriments de la ration alimentaire chez la population étudiée.....	85
Tableau 6 : Répartition de la consommation des nutriments par repas chez la population étudiée.....	86
Tableau 7 : Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.	89
Tableau 8 : Formule de la numération sanguine chez la population étudiée.....	90
Tableau 9 : Composition en acides gras (%) des lipides plasmatiques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	98
Tableau 10 : Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) des paramètres lipidiques chez la population étudiée	105
Tableau 11 : Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) du statut oxydant chez la population étudiée.....	107
Tableau 12: Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) du statut antioxydant chez la population étudiée.....	108
Tableau 13: Corrélations linéaires entre la leptine et les paramètres biochimiques chez la population étudiée	110

LISTE DES TABLEAUX EN ANNEXES

	P.
Tableau A1 : Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein de la population étudiée.	194
Tableau A2 : Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	195
Tableau A3 : Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	195
Tableau A4: Paramètres biochimiques hépatiques et rénaux chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	196
Tableau A5: Teneurs plasmatiques en lipides, leptine, insuline, et glucose chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	197
Tableau A6: Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	198
Tableau A7: Paramètres de l'oxydation in vitro des lipoprotéines plasmatiques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.....	199

LISTE DES ABREVIATIONS

AA	:	Acide arachidonique
Acétyl CoA	:	Acétyl coenzyme A
ADN	:	Acide desoxyribonucléique
AFSSA	:	Agence française de sécurité sanitaire
AG	:	Acides gras
AGCL	:	Acides gras à longue chaîne
AGE	:	acides gras essentiels
AGMI	:	Acides gras mono insaturés
AGPI	:	Acides gras polyinsaturés
AGS	:	Acides gras saturés
AICR	:	American Institute for Cancer Research
ALAT	:	Alanine amino transférase
ALA	:	Acide α -linoléique
Angpt	:	Angiopœtine
ALAT	:	Alanine amino transférase ou glutamo-oxaloacétique (TGO)
AP	:	Activité physique
APC	:	Allophycocyanine
AR	:	Acide ruménique
ARNm-ob	:	Acide ribonucléique messager pour le gène <i>ob</i>
ASAT	:	Aspartate amino transférase ou glutamo-pyruvique (TGP)
ATM	:	Ataxia telangiectasia mutated
ATP	:	Adenosine triphosphate
AV	:	Acide vaccénique
BFGF	:	Facteur de croissance des fibroblastes de type 2 ou basique
BHT	:	Butylated hydroxytoluene
BMI	:	Body Mass Index
BRCA	:	Breast cancer gene (gène de susceptibilité au cancer du sein)
BSA	:	Bovine serum albumin
CAT	:	Catalase
CCIS	:	Carcinome canalaire <i>in-situ</i>
CCMH	:	Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine
CETP	:	Protéine de transfert du cholestérol estérifié
CIRC	:	Centre international de recherche sur le cancer
CLIS	:	Carcinome lobulaire <i>in situ</i>
CMLV	:	Cellules musculaire lisse des vaisseaux
Con A	:	Concanavaline A
COX	:	Cyclooxygénase
CS	:	Cancer du sein
CT	:	Cholestérol total
CXCL	:	Cyclooxygénases-lipoxygénases
DAG	:	Diacylglycérol
DC	:	Diènes conjugués
DHA	:	Acide docosahexaénoïque
DPA	:	Acide docosapentaénoïque
DI C T i	:	Taux initial des diènes conjugués
DI C T m	:	Taux maximal des diènes conjugués

DMSO	:	Diméthyl sulfoxyde
DO	:	Densité optique
DO ti	:	Densité optique au temps initial
DOmax	:	Densité optique maximale
DTC	:	Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre
DTNB	:	Colorant (dosage de la glutathion reductase)
EDTA	:	Acide éthylènediamine-tétraacétique
EGF	:	Endothelial growth factor
EGFR	:	Recepteur du facteur de croissance de l'épithélium
EPA	:	Acide eicosapentaénoïque
EPO	:	Erythropoietine
ER	:	Récepteur aux œstrogènes
ErbB2	:	Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2 (HER2)
ERO	:	Especies réactives de l'oxygène
FAD	:	Flavine adénine dinucléotide
FAS	:	Fatty acid synthase
GDP	:	Guanine-diphosphate
GLPEROX	:	Glutathion peroxydase
GLRED	:	Glutathion réductase
GR	:	Glutathion réductase
GOD	:	Glucose oxydase
GPX	:	Glutathion Peroxydase
GSH	:	Glutathion réduit
GSSG	:	Glutathion oxyde
GTP	:	Guanine-triphosphate
HDL	:	High density lipoprotein
HER2	:	Human epidermal growth factor receptor 2 (Récepteur aux œstrogènes humain)
HIF	:	Hypoxia inducible factor (facteur de transcription)
HO°	:	Radical hydroxyle
H₂O₂	:	Peroxyde d'hydrogène
HPTF	:	Facteur HIF-1 alpha proteasome targeting
HRE	:	hypoxia response element
IARC	:	International Agency for Research on Cancer
IC	:	Intervalle de confiance
IGF	:	Insulin growth-factor
IGFBP	:	Insulin growth-factor binding protein
IMC	:	Indice de masse corporel
iNOS	:	Inducible nitric oxyde synthase
IPAQ	:	International Physical Activity Questionnaire
KCN	:	Cyanure de potassium
LA	:	Acide linoléique
LDH	:	Lactate déshydrogénase
LDL	:	Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité)
LISA	:	Lifestyle Intervention Study in Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer
LOX	:	Lipoxygenase
LPL	:	lipoteine lipase
MC4	:	Récepteur hypothalamique 4 de la melanocortine
MCH	:	Hormone concentrant les mélanophores

MDA	:	malonalaldéhyde
MDH	:	Malate déshydrogénase
MET	:	Metabolic equivalent task
MnSOD	:	Manganèse-superoxyde dismutase
NADPH	:	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NPY	:	Neuropeptide Y
NO°	:	Radical monoxyde d'azote
O₂°-	:	Radical superoxyde
OB	:	Gène obese
OH•	:	Radical hydroxyle
OMS	:	Organisation mondiale de la sante
ONOO°	:	Radical peroxydinitrite
P53	:	La protéine 53
ORAC	:	Oxygen radical absorbance capacity
PBS	:	Physiological buffer serum (Phosphate Buffer Saline)
PC	:	Prostacyclines
PDGF	:	Facteurs de croissance des cellules endotheliales dérivés des plaquettes
PG	:	Prostaglandine
PHD	:	Prolyl hydroxylase
PR	:	Récepteur à la progesterone
Ras	:	Rat sarcoma
RL	:	Radicaux libres
RO°	:	Radical alkoxyde
ROS	:	Radical oxygen species
ROO°	:	Radical peroxide
ROOH	:	Hydroperoxydes lipidiques
SBR	:	<i>Scarff, Bloom et Richardson</i>
SHBG	:	Sex-hormone-binding-globuline
SO	:	Stress oxydant
SOD	:	Superoxyde dismutase
T (Lag)	:	Temps de début de l'augmentation de la DO
TCA	:	Acide thiochloroacétique
TCMH	:	Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine
TG	:	Triglycérides
TGF	:	Transforming growth factor (facteur de croissance tumorale)
THM	:	Traitement hormonal de la ménopause
Ti	:	Tumeur initiale
T Lag	:	Temps lag
Tmax	:	Temps maximum de l'oxydation
TNF-α	:	Tumor necrosis factor - α (facteur nécrosant de tumeur α)
TNM	:	T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions) ; M (metastasis-métastases).
TP53	:	Tumor protein p53
VEGF	:	Vascular endothelium growth factor
VEGFR	:	Recepteur au VEGF
VGM	:	Volume globulaire moyen
VHL	:	Protéine von Hippel Lindau
VLDL	:	Very low density lipoprotein

PREFACE

Parmi les préoccupations du laboratoire de recherche «Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition», ce travail de recherche représente une voie en pleine exploration pour la mise au point de stratégies de prévention pouvant être appliquées à différentes populations en vue de l'établissement de programme national de dépistage précoce du cancer du sein. Ce dernier est basée sur l'environnement et le mode de vie des sujets et, l'implication des paramètres alimentaires et leur rôle dans les signaux de régulation intra- et inter- cellulaires.

Les acquis récents de la biologie des cancers ont permis de mieux comprendre la genèse de certaines tumeurs, de faire au niveau moléculaire la part de l'inné et de l'acquis, de mieux identifier le type exact d'une tumeur au sein d'une famille de cancers, de mieux établir le pronostic individuel d'un patient et, en aval l'importance du traitement, c'est le cas du cancer du sein, et enfin, de mieux surveiller l'efficacité d'un traitement et de détecter plus précocement l'apparition de récurrence. Les avancées actuelles de la biologie moléculaire relatives aux cancers, permettront une identification plus précoce des tumeurs, un traitement plus spécifique, une surveillance plus fine de même qu'un nouvel abord de prévention.

Il est clairement établi, que hormis le patrimoine génétique, le risque de développer un cancer dépend aussi, de l'environnement et du mode de vie dont les habitudes alimentaires. Cette thèse de doctorat est consacrée à une étude cas-témoins sur une population de femmes atteintes de cancer du sein nouvellement diagnostiqué, recrutée à l'hôpital universitaire de Tlemcen à l'Ouest-algérien avec la collaboration de la clinique « Avicène » sise à la Daira de Maghnia dans la même région. En parallèle, un échantillon de femmes témoins est sélectionné au hasard en tenant compte de l'âge et de l'indice de masse corporel. Une partie de l'expérimentation s'est déroulée au laboratoire du Centre de Recherche «Lipides, Nutrition, Cancer» UMR 866 Equipe Physiopathologie des Dyslipidémies à l'université de Bourgogne à Dijon en France. L'autre partie du travail s'est déroulée au laboratoire de physiologie et biochimie de la nutrition de l'université de Tlemcen.

Ce travail permet d'explorer la relation entre les habitudes alimentaires et le mode de vie avec le cancer mammaire, d'évaluer les altérations métaboliques conséquentes ou déclenchantes, et d'établir d'éventuelles corrélations vis-à-vis de cette pathologie. Nous nous sommes basés sur une stratégie d'actions associant femmes malades, femmes témoins

volontaires pour participer à l'étude, et médecins spécialistes (collecte des échantillons sanguins et diagnostique) pour une meilleure évaluation des facteurs de risque.

Ainsi, je souhaite que les résultats obtenus dans cette thèse de doctorat permettent aux chercheurs, oncologues et autres médecins spécialistes, une meilleure analyse des anomalies métaboliques associées au cancer du sein dont le profil hormonal et le stress oxydatif, leurs interrelations avec leur mode de vie, les facteurs nutritionnels, et environnementaux, dans le but d'une amélioration du pronostic, voire même la réduction de son incidence.

RESUME

Le cancer du sein (CS) occupe chez la femme la première place en termes d'incidence et de mortalité dans le monde, notamment en Algérie. L'objectif de cette thèse est l'étude des facteurs de risque au CS chez une population de femmes au niveau de l'Ouest-algérien. Une étude cas- témoins était menée auprès de 191 femmes dont 77 femmes cancéreuses et 114 femmes témoins, en vue de déterminer l'association entre la teneur en leptine, les altérations lipidiques, le statut oxydant/antioxydant, l'oxydation *in-vitro* des lipoprotéines et la composition en acides gras chez les femmes cancéreuses. Le glucose, l'insuline, la leptine, les lipides, les acides gras, les marqueurs du statut oxydant (les hydroperoxydes, les protéines carbonylées et diènes conjugués) et les marqueurs du statut antioxydant (les vitamines A, C et E, le pouvoir antioxydant total ORAC, les activités érythrocytaires des enzymes superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion peroxydase et glutathion réductase ont été explorés chez les femmes cancéreuses et les témoins. Nos résultats montrent que les teneurs en insuline, leptine, triglycérides, cholestérol et LDL-C sont significativement élevées chez les cas de CS comparés aux femmes témoins. L'ORAC et les teneurs en vitamines C et E sont diminués contrairement aux niveaux des hydroperoxydes plasmatiques, des protéines carbonylées et des diènes conjugués, les activités de la SOD et de la glutathion peroxydase qui sont plus élevées chez les femmes CS que chez les femmes témoins. Les altérations de la composition en acides gras sont marquées par une élévation des acides gras saturés et une réduction des acides gras polyinsaturés. L'exploitation statistique des données montre une corrélation positive significative entre les teneurs en leptine et LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, SOD, diènes conjugués et le taux d'oxydation, et une corrélation significative négative entre les teneurs en leptine et ORAC, Temps Lag et les acides gras polyinsaturés chez les patientes. Les analyses multivariées mettent en évidence l'interaction significative entre les marqueurs du statut antioxydant, le métabolisme lipidique, l'âge à la ménopause, le mode de vie, et la prédisposition génétique et le cancer du sein. En conclusion, cette étude suggère que le CS est associé aux altérations lipidiques et au stress oxydatif élevé et est lié à un niveau de leptine élevé. L'âge à la ménopause, le mode de vie, et la prédisposition génétique sont identifiés comme facteurs de risque du CS.

Mots clés: Cancer du sein.- Acides gras – Leptine - lipides – Lipoprotéine - Stress oxydatif.

ABSTRACT

Breast cancer (BC) is the most common cancer in women worldwide, in particular in Algeria where it occupies the first place in terms of incidence and mortality. The objective of this thesis is to estimate the risk factors of breast cancer among women in the West of Algéria. A case-control study of nutrition and breast cancer was conducted with 191 women of which 77 breast cancer cases and 114 control subjects to determine the relationships between leptin concentrations, lipid alterations, oxidant/antioxidant status, *in-vitro* lipoprotein oxidizability and fatty acid composition in breast cancer. Glucose, insulin, leptin, lipids, fatty acids, markers of oxidant status (hydroperoxides, carbonyl proteins, conjugated dienes) and markers of antioxidant status (vitamins A, C, E, erythrocyte activities of the enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase, glutathione reductase and the serum total antioxidant status ORAC) were investigated in breast cancer patients and in control women. Our findings showed that insulin, leptin, triglyceride, cholesterol and LDL-C concentrations were increased in patients compared to controls. ORAC and vitamin C and E values were lower while plasma hydroperoxide, carbonyl proteins and conjugated dienes levels, SOD and glutathione peroxidase activities were higher than in controls. Fatty acid composition was altered with high saturated fatty acids and low polyunsaturated fatty acids. There were significant positive correlations between leptin concentrations and LDL-C, hydroperoxides, carbonyl proteins, SOD activity, conjugated dienes levels and oxidation rate, and significant negative correlations between leptin and ORAC, lag time and polyunsaturated fatty acids in patients. The multivariate analysis showed the significant interaction between the markers of the antioxidant status, the lipid metabolism, the age of the menopause, the lifestyle and the genetic predisposition and breast cancer. In conclusion, this study suggested that breast cancer is associated with lipid alterations and enhanced oxidative stress linked to high leptin levels. The age of the menopause, the lifestyle, and the genetic predisposition are predictive factors of BC.

Keywords: Breast cancer - Fatty acids - Leptin - Lipids - Lipoproteins - Oxidative stress.

INTRODUCTION

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en terme d'incidence et de mortalité dans le monde (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2012). Il constitue de ce fait une préoccupation majeure de santé publique. Ce fléau fait des ravages bien souvent en silence, car le mot reste tabou, et les services de santé ne peuvent que difficilement accueillir ces patientes arrivant souvent à un stade avancé de la maladie. Les affections liées au cancer du sein sont généralement associées à la crainte de la mutilation, de la perte de l'attrait sexuel et de la mort. Omniprésent et particulièrement violent, le cancer du sein frappe toutes les populations, et ce, de manière non discriminatoire.

L'incidence mesurée des cancers est en augmentation constante depuis 25 ans dans tous les pays. Selon les estimations de GLOBOCAN, 12,7 millions de nouveaux cas et près de 7,6 millions de décès liés au cancer ont eu lieu en 2008 dans le monde, principalement dans les pays à faibles ressources (OMS, 2010). Le cancer du sein (CS) est le premier cancer de la femme dans le monde. Son incidence annuelle est estimée à 1 million de nouveaux cas. L'OMS estime que ce chiffre pourrait s'accroître de 50% d'ici 2020, dont 70% des nouveaux cas de CS se produiront dans les pays en développement (BACCAR et *al.*, 2009). Des projections s'appuyant uniquement sur les changements démographiques indiquent que le nombre total de cas de cancer dans le monde d'ici vingt ans s'élèvera à 21,4 millions et le nombre de décès à 13,2 millions environ, dont une proportion croissante dans les pays en développement (OMS, 2010).

En Algérie, le cancer du sein occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité, en comparaison aux autres types de cancers, soit 28,6 pour 100 000 à raison de 4271 cas par an. Le taux de mortalité est de 15,6 pour 100000 à raison de 2197 décès par an (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2012).

Les liens entre cancer et nutrition sont très anciens. A ce jour, ce sont certainement les données épidémiologiques issues des populations immigrées aux Etats-Unis qui rendent compte de l'étroit lien entre cancer gynécologique (sein, corps et col de l'utérus, ovaire) et modification environnementale. Les immigrées japonaises aux USA de la première et de la seconde génération ont des taux intermédiaires et égaux à celles des américaines. Alors même que l'incidence de cette tumeur dans leur pays d'origine est 2,5 fois plus faible (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005).

Par contre, il faut signaler l'influence des transitions alimentaires qui ont lieu dans les pays à revenu faible et moyen, qui voient diminuer l'alimentation traditionnelle au profit de l'alimentation de type occidentale (LE CORRE *et al.*, 2005; OMS, 2010).

Dans l'étiologie du cancer mammaire, plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont abouti à l'implication des facteurs de mode de vie, incluant les facteurs nutritionnels. En effet, l'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques et/ou hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence du cancer dans le monde (REIK *et al.*, 2006; GERBER, 2009; ROSS *et al.*, 2009; VILLELA *et al.*, 2009).

Selon les statistiques de l'organisation mondiale de la santé, l'obésité qui constitue un facteur de risque pour plusieurs maladies dont certaines formes de cancers, représente 3–8 % des dépenses de la santé dans le monde (WHO, 2006). Induits par la surcharge pondérale, les mécanismes de carcinogenèse font intervenir, selon les types de cancer, des facteurs hormonaux, l'hyperinsulinisme, et la sécrétion d'adipocytokines par le tissu adipeux (HILLON & HE, 2010). Des résultats d'études récentes confirment des corrélations significatives entre obésité et divers types de cancers. Elles se caractérisent par un niveau de sécrétion élevé de cytokines via le tissu adipeux (GUO *et al.*, 2012). L'hormone impliquée dans l'obésité est la leptine. Cette cytokine dérivée des adipocytes ne fait pas qu'informer le cerveau sur la quantité d'énergie stockée, mais est aussi impliquée dans le métabolisme énergétique, dans la reproduction, dans le métabolisme osseux et dans l'immunité. Une totale déficience en leptine est rare, une déficience partielle est plus souvent rencontrée, mais une hyperleptinémie, indiquant un état de résistance à la leptine est très fréquente chez les obèses (BASDEVANT & CIANGURA, 2007). Dans le cancer mammaire, la leptine stimule la prolifération des cellules cancéreuses, inhibe l'apoptose et induit l'angiogénèse (ONUMA *et al.*, 2003; ROUET-BENZINEB *et al.*, 2004; HEE SUNG, 2009).

Le second trouble impliqué dans l'étiologie du cancer mammaire via l'obésité ou le surpoids est l'insulino-résistance. Cette dernière est significativement corrélée au risque du cancer du sein quelque soit le statut ménopausique. L'insuline en elle-même est un facteur de croissance sur les cellules tumorales mammaires agissant au moins en partie par le récepteur de l'IGF1 présent sur la cellule mammaire (PICHARD *et al.*, 2009). Toutefois, les mécanismes d'action de ces facteurs demeurent obscurs.

Parmi les facteurs de mode de vie, les facteurs nutritionnels concernent les apports alimentaires sur un plan quantitatif et qualitatif, ainsi, l'équipe de TAYLOR & FRANCIS-group (2010), soulignent une relation inverse entre une consommation régulière de fruits et légumes et le risque de carcinogénèse; alors qu'un apport élevé en graisse serait associé à un risque accru (RONGERE et *al.*, 2005). Le risque entre la cancérogénèse et les graisses alimentaires est surtout étudié sur la base de l'origine (animale ou végétale), de la quantité (totale), ou le type d'acides gras. Les acides gras spécifiques sont impliqués dans de nombreuses réactions biologiques et exercent de nombreux effets en terme d'initiation, de promotion et de répression du développement des tumeurs (LE CORRE et *al.*, 2005; RONGERE et *al.*, 2005). Les acides gras polyinsaturés sont très susceptibles d'auto-oxydation par les radicaux libres et espèces oxygénées réactives. Les produits de cette réaction pourraient à la fois promouvoir et réprimer la cancérogénèse suggérant l'importance de l'apport en antioxydants (BARSCH et *al.*, 2007; ALDINI et *al.*, 2010).

Dans le même contexte, l'activité physique est associée à un risque réduit de cancer du sein pré- et post-ménopausique, du colon, de l'endomètre, du pancréas et de la prostate (STEINDORF et *al.* 2012 ; ULRICH et *al.*, 2012). De plus, la relation entre l'activité physique et le CS a enregistré une réduction de 20% de risque associée à l'exercice effectué, en particulier à l'adolescence et à l'âge adulte. Pour chaque augmentation d'une heure d'activité physique par semaine durant l'adolescence, une baisse de 3% de risque de CS était observée (LAGERROS et *al.*, 2004).

En outre, beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du stress oxydant et le risque de carcinogénèse (MEDART, 2005; TAYLOR & FRANCIS-group, 2009; ALDINI et *al.*, 2010; SOTGIA et *al.* 2011). Des résultats intéressants révèlent que les espèces oxygénées réactives (ERO) sont impliquées dans la phase d'initiation, de promotion et de progression de la carcinogénèse où se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (TAYLOR & FRANCIS-group, 2009; ALDINI et *al.*, 2010). L'importance des dommages oxydatifs induits par les ERO peut être aggravée par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydante (SALIDO & ROSADO, 2009; ALDINI et *al.*, 2010).

Des études récentes montrent que les cellules tumorales se développent dans une niche appelée «stroma», dont l'abondance et la nature facilitent leur épanouissement. Or, dans certains cancers du sein très agressifs, les cellules tumorales présentent un stress oxydatif important qu'elles utilisent pour transformer ce stroma et faciliter leur dissémination. Ainsi modifiées, les cellules de ce microenvironnement tumoral, telles des

éclaireurs, ouvrent la voie aux cellules tumorales, qu'elles entraînent alors hors de leur site primitif. Ce nouveau mécanisme explique pourquoi certaines tumeurs sont souvent associées à des métastases ganglionnaires. Cette découverte met aussi au jour un moyen innovant d'enrayer la progression tumorale: « *détruire ou modifier le stroma* » (TOULLEC et al., 2010).

En vue de mieux comprendre l'évolution pathologique du cancer mammaire chez les femmes algériennes atteintes de cancer du sein dans la région de Tlemcen, ce travail de recherche a pour objectifs:

- d'explorer les associations possibles entre le mode de vie et le risque de CS chez cette population. Les indicateurs du mode de vie seront l'obésité, le surpoids l'activité physique, la sédentarité, le statut socio-économique et culturel, et les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux.

- d'étudier l'impact des habitudes alimentaires sur le risque de CS. Les habitudes alimentaires seront évaluées en fonction de la composition des repas et de la répartition de ceux-ci dans la journée ainsi que de la fréquence alimentaire par groupe d'aliments.

- d'examiner le profil de certains paramètres sériques, à savoir celui des paramètres lipidiques, de l'insuline et de la leptine.

- d'évaluer les marqueurs du stress oxydatif et les associations possibles entre le statut oxydant/antioxydant et le risque de CS chez ces patientes. Les indicateurs seront examinés au niveau plasmatique et érythrocytaires par les protéines carbonylées, les hydroperoxydes, les diènes conjugués, l'ORAC, les enzymes antioxydantes, les vitamines A, C et E.

A la lumière des travaux sus-cités sur les facteurs de risque du cancer du sein, il faut noter qu'aucune étude n'a été menée en Algérie (région de Tlemcen) en vue d'évaluer ce risque chez les femmes algériennes atteintes de cancer du sein, et ce malgré l'agressivité de cette pathologie qui occupe la première place en termes d'incidence et de mortalité. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse selon laquelle le mode de vie, les habitudes alimentaires, certaines altérations métaboliques et le statut oxydant-antioxydant jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein chez la femme algérienne.

Dans ce travail de thèse, une étude rétrospective cas-témoins est menée selon les étapes suivantes:

- ü Description épidémiologique,

- ü Recherche et caractérisation des facteurs de risque du cancer du sein,

Ü Paramètres hématologiques et biochimiques responsables des altérations métaboliques impliqués dans la cancérogénèse.

I. Le cancer du sein

I.1. Épidémiologie descriptive du cancer du sein

Le terme "cancer ou tumeur maligne du sein" représente un groupe très hétérogène de proliférations cellulaires dites néoplasiques de la glande mammaire qui diffèrent tant du point de vue histologique (morphologie et architecture tissulaire microscopique) que de leur potentialité évolutive.

Avec 1,38 millions cas diagnostiqués en 2008 dont 690 000 dans les pays industrialisés, le cancer du sein (CS) est le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde, tant en termes de mortalité que d'incidence (devant les cancers colorectaux, utérus et du poumon), (FERLAY et *al.*, 2010). Des projections s'appuyant uniquement sur les changements démographiques indiquent que le nombre total de cas de cancer dans le monde d'ici vingt ans s'élèvera à 21,4 millions et le nombre de décès à 13,2 millions environ, dont une proportion croissante dans les pays en développement (OMS, 2010).

Les taux annuels les plus bas (inférieurs à 32 pour 100000) sont enregistrés en Asie et en Afrique; les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100000) sont observés en Amérique du Sud et en Europe de l'Est; les taux les plus élevés (plus de 70 pour 100000) affectent l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord (**Figures 1 et 2**) (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005).

En Algérie, le CS occupe la première place en terme d'incidence, en comparaison aux autres types de cancers, soit 29 pour 100 000 à raison de 4271 cas par an. Le taux de mortalité est de 16 pour 100 000 à raison de 2197 décès par an (**Figure 3**) (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2012); L'âge moyen des femmes touchées par cette maladie est de 45 ans mais cela va de 19 à 97 ans. Au niveau de la wilaya d'Alger, l'incidence du CS est de 65 pour 100 000 femmes avec une fréquence de 40,45% des cancers féminins, soit 850 nouveaux cas en 2007. Les premiers cas surviennent dès l'âge de 20 ans. Le taux le plus élevé se situe à 65 ans. Ce taux ne correspond pas au nombre de cas le plus élevé qui, lui, se situe de 40 à 44 ans (Registre des tumeurs d'Alger, 2007).

Dans la wilaya de Tlemcen, le CS occupe également la première place avec un taux d'incidence spécifique de 14 pour 100 000 habitants dont l'âge moyen de diagnostic est de $47,5 \pm 2$ ans, avec une fréquence de 28,3% (Registre des Cancers de Tlemcen, 2006). Au niveau de la wilaya de Sétif, le CS occupe aussi la première place avec un taux d'incidence spécifique de 19 pour 100000 femmes (Registre des Cancers de Sétif, 2002). Tous stades confondus, les taux de survie à dix ans sont de 50% (ABID, 2004).

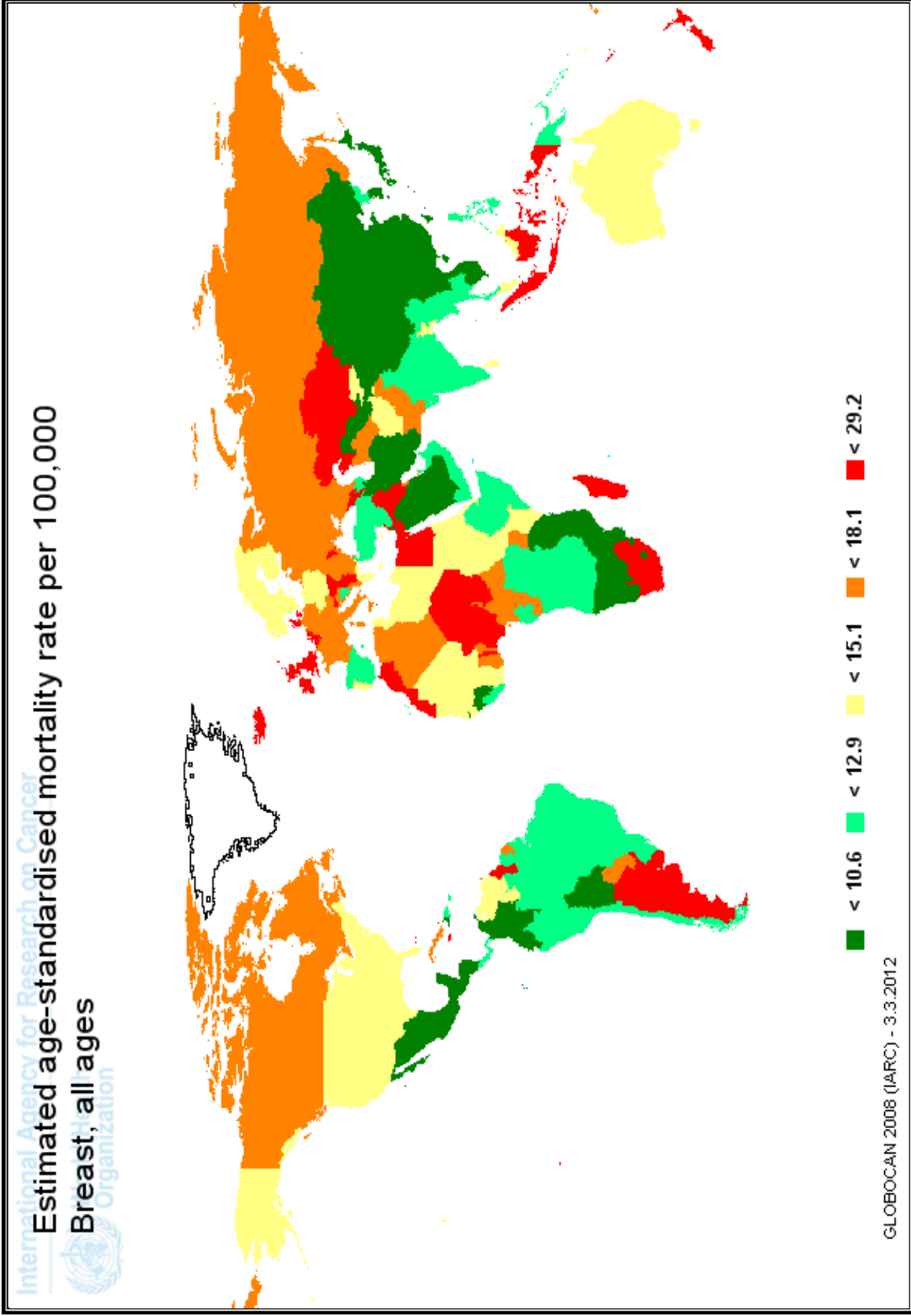


Figure 1. Taux de mortalité par le cancer du sein dans le monde
 (GLOBOCAN, 2008 ; IARC, 2012).

Au Maroc, en Tunisie et en Egypte, le CS occupe également la première place en terme d'incidence, en comparaison aux autres types de cancers, soit 36, 30, et 37 pour 100000 femmes avec des taux de mortalité respectifs de 19, 15 et 20 (GLOBOCAN, 2008; IARC, 2012).

En France, le CS représente 32% de l'ensemble des cancers féminins avec 34000 nouveaux cas par ans. Les taux les plus élevés variant de 80- 90% (>54/100 000 femmes) sont constatés aux Pays-bas, aux Etats-Unis d'Amérique et au Danemark. La Belgique, par rapport aux autres pays européens, se situe parmi les pays caractérisés par les taux d'incidence les plus élevés. Alors que les pays d'Afrique et d'Asie montrent les taux d'incidence les plus faibles (BACCAR et *al.*, 2009).

En Afrique, le CS est le deuxième cancer après celui du col de l'utérus. Au Gabon, il représente 14% des cancers féminins (MAYI-TSONGA et *al.*, 2009). Au Canada, le taux d'incidence annuel estimé est de 103 pour 100000. En 2008, le nombre estimé de nouveaux cas est de 22400 et le nombre de décès est de 5300 (CCS, 2007).

I.2. Processus biologique de la cancérogénèse mammaire

Le CS est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques. Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes. Une tumeur cancéreuse se traduit par une prolifération cellulaire incontrôlée, une dédifférenciation histologique, une augmentation de l'angiogenèse (vascularisation) et une perte du contrôle apoptotique. A partir d'une seule cellule maligne et après 20 doublements cellulaires (une cellule en donne 2, puis 2 en donnent 4, etc.), on obtient déjà un million de cellules tumorales, soit environ un milligramme de tissu malin. Si rien n'est fait, cette progression se poursuit. La masse de tissu tumoral augmente, elle se vascularise en sécrétant des molécules qui provoquent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins. Ceux-ci lui apportent les nutriments et l'oxygène nécessaires à sa croissance.

La cancérogénèse correspond à une succession d'étapes qui peuvent se chevaucher dans le temps pour aboutir à l'apparition clinique de la maladie et à son évolution éventuelle sous forme de métastases. Au cours de la première étape, dite phase d'initiation, une lésion stable du génome se transmet de façon irréversible lors de la division cellulaire et peut persister dans l'organisme pendant de nombreuses années à l'état latent (stade

hyperplasique). Ensuite, lors de la deuxième phase, dite de promotion, d'autres altérations aboutissent à la prolifération d'une lésion précancéreuse (stade dysplasique). Lors de la troisième phase, dite de progression, une tumeur maligne s'installe, puis des cellules métastatiques se propagent à d'autres tissus lors de la quatrième phase, dite d'invasion. Les mécanismes moléculaires sous-jacents au développement du CS sont encore incomplètement connus (RUSSO *et al.*, 2000). On suppose que l'initiation de ce cancer est le résultat d'une prolifération cellulaire incontrôlée et/ou d'un processus d'apoptose aberrant qui seraient la conséquence d'une accumulation d'altérations génétiques entraînant l'activation de proto-oncogènes et l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur (PRESTON-MARTIN, 1990). Ces altérations génétiques peuvent être germinales (et transmissibles), ou acquises; dans ce dernier cas, elles pourraient être causées par des expositions à des carcinogènes environnementaux, qu'ils soient physiques, chimiques, ou biologiques. Parallèlement à l'accumulation de ces altérations génétiques, l'épithélium mammaire normal progresserait vers des lésions prolifératives bénignes et atypiques, puis vers le carcinome *in situ*, pour aboutir enfin à une tumeur invasive (BURSTEIN, 2004).

La genèse du cancer mammaire est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes « Breast Cancer 1 » (BRCA1) et « Breast Cancer 2 » (BRCA2), impliqués dans la prédisposition génétique des cancers du sein et de l'ovaire, et le gène «Ataxia-telangiectasia-mutated» (ATM), dont la forme mutée cause l'instabilité génomique (BARTSCH *et al.*, 2007). Un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppresseurs des tumeurs semblent impliqués dans la progression du CS. Le gène p53 qui est un facteur de transcription régulant certaines fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée, est muté dans 20% à 40% des CS (BARTSCH *et al.*, 2007; SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2008).

Il a été suggéré que le développement du CS implique l'inactivation du gène BRCA1 dans les précurseurs des cellules épithéliales du sein, avant la prolifération et la différenciation induites par les œstrogènes qui accompagne la puberté (LOIZIDOU *et al.*, 2007).

Egalement, l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes serait également une étape vers la carcinogénèse mammaire. Les œstrogènes semblent jouer un rôle dans la phase promotionnelle en stimulant la division mitotique des cellules initiées (KEY *et al.*, 2001).

Plusieurs études ont confirmé que le CS résulte d'une accumulation d'un grand nombre de mutations génétiques individuelles qui collectivement, changent les éléments du système de signalisation complexe d'une cellule. La réplication continue d'une cellule affectée peut produire des cellules anormales qui accumulent d'autres mutations initiant éventuellement le cancer. Quand le système de défense est affecté, les cellules portant les gènes anormaux peuvent éviter l'élimination, passant des mutations de cellules de génération en génération. Avec le temps, l'accumulation des anomalies génétiques mène au développement d'une colonie de cellules qui sont pathologiquement anormales. Les études confirment que les cellules cultivées sont capables de subir des mutations spontanées pendant la mitose. Les hormones sexuelles commandent le taux de cette mitose et, les œstrogènes et la progestérone influencent le taux des mutations ainsi produites. L'accumulation d'un grand nombre de mutations qui causent éventuellement un CS survient seulement si des anomalies chromosomiques sont portées d'une génération de cellules à une autre afin de combiner avec les altérations génétiques générées (WREN, 2007).

I.3. Vascularisation tumorale

Le processus d'angiogénèse correspond à la formation de neovaisseaux sanguins à partir du réseau vasculaire existant (CARMELIET & COLLEN, 1999). Ce processus est différent de la vasculogénèse qui est la formation d'un plexus vasculaire *de novo* (RISAU, 1997). Les tissus tumoraux deviennent progressivement hypoxiques et nécrotiques du fait d'une rapide prolifération et d'une insuffisance en nutriments et oxygène (PUGH & RATCLIFFE, 2003). Les cellules immunitaires de l'hôte peuvent infiltrer la lésion tumorale bien que la réponse immunitaire en général échoue à éradiquer la tumeur (EL HAGE et *al.*, 2008 ; O'HAYRE et *al.*, 2008). Dans cet environnement pro-inflammatoire, les neovaisseaux de la tumeur présentent une maturation anormale. L'architecture habituelle des artérioles, capillaires et veinules est abolie. Sont visibles à la place des embranchements, des bourgeonnements vasculaires irréguliers, avec de nombreux culs de sac (McDONALD & CHOYKE, 2003). Cette composition des vaisseaux est souvent désorganisée dans le cas des tumeurs, avec un recouvrement partiel par les pericytes (GERHARDT & BETSHOLTZ, 2003). La perte ou le dysfonctionnement de ces pericytes aboutit à une augmentation de la perméabilité des vaisseaux et à une diminution du gradient de pression existant de part et d'autre de la paroi des capillaires. Or, le gradient de

pression existant entre le liquide interstitiel et la circulation capillaire joue un rôle non négligeable dans les échanges entre la circulation sanguine et le tissu irrigué.

En situation physiologique, le réseau sanguin est stable. Cette stabilité résulte d'un équilibre dynamique, soumis à une régulation très fine, entre trois acteurs différents : les facteurs pro-angiogéniques, les facteurs anti-angiogéniques et la matrice extracellulaire. A l'état adulte, la cellule endothéliale est quiescente et ne se renouvelle que tous les 2 ou 3 ans. Les vaisseaux se divisent et s'accroissent dans des circonstances bien précises : en cas d'ischémie provoquée par une oblitération progressive des vaisseaux ou une thrombose vasculaire responsable d'infarctus et en cas de tumeur. On considère qu'une tumeur ne peut progresser au-delà de quelques millimètres cubes sans qu'il n'y ait formation de nouveaux vaisseaux. L'oxygène ne diffusant pas au-delà de 100 µm des capillaires, l'hypoxie engendrée dans les cellules de ce tissu en carence va entraîner la stabilisation et la translocation vers le noyau de la sous-unité alpha du facteur de transcription inductible par l'hypoxie -HIF (hypoxia inducible factor), (**Figure 4**). Une fois transloquée, la sous-unité alpha se lie à la sous-unité bêta. Cet hétérodimère entraîne alors la transcription de gènes portant la séquence HRE (hypoxia response element) pour promouvoir l'angiogénèse et ainsi pallier aux besoins du tissu en carence.

En conditions normoxiques, la sous-unité alpha de HIF est dégradée suite à l'hydroxylation des prolines 402 et 564 par la prolyl hydroxylase (PHD). Cette réaction est dépendante du fer, de l'oxygène et du 2-oxoglutarate. Les prolines hydroxylées sont reconnues par la protéine Von Hippel Lindau (VHL) qui fait partie d'un complexe qui possède une activité ubiquitine ligase. La sous-unité alpha de HIF est alors ubiquitinylée avant d'être dégradée par le protéasome cytoplasmique. En conditions hypoxiques, la PHD est inactivée (son activité dépendant de l'oxygène) (GERALD et *al.*, 2005). La sous-unité alpha d'HIF n'étant plus dégradée, peut être transloquée vers le noyau, ou en se dimérisant avec la sous-unité bêta va former un facteur de transcription actif capable de transcrire les gènes en réponse à l'hypoxie (VEGF, EPO, iNOS,...). D'autres facteurs peuvent venir se fixer sur HIF dimérisé (GOTHIE & POUYSSEGUR, 2002). Le retour à des conditions normoxiques va vite rétablir la dégradation de la sous-unité alpha, tout d'abord au niveau du noyau par le protéasome nucléaire. En réponse à l'hypoxie, HIF va aussi induire la transcription du facteur HIF-1 alpha proteasome targeting (HPTF). Ce facteur s'accumule en hypoxie et participe avec VHL à la dégradation rapide du HIF-1 alpha lors du retour en

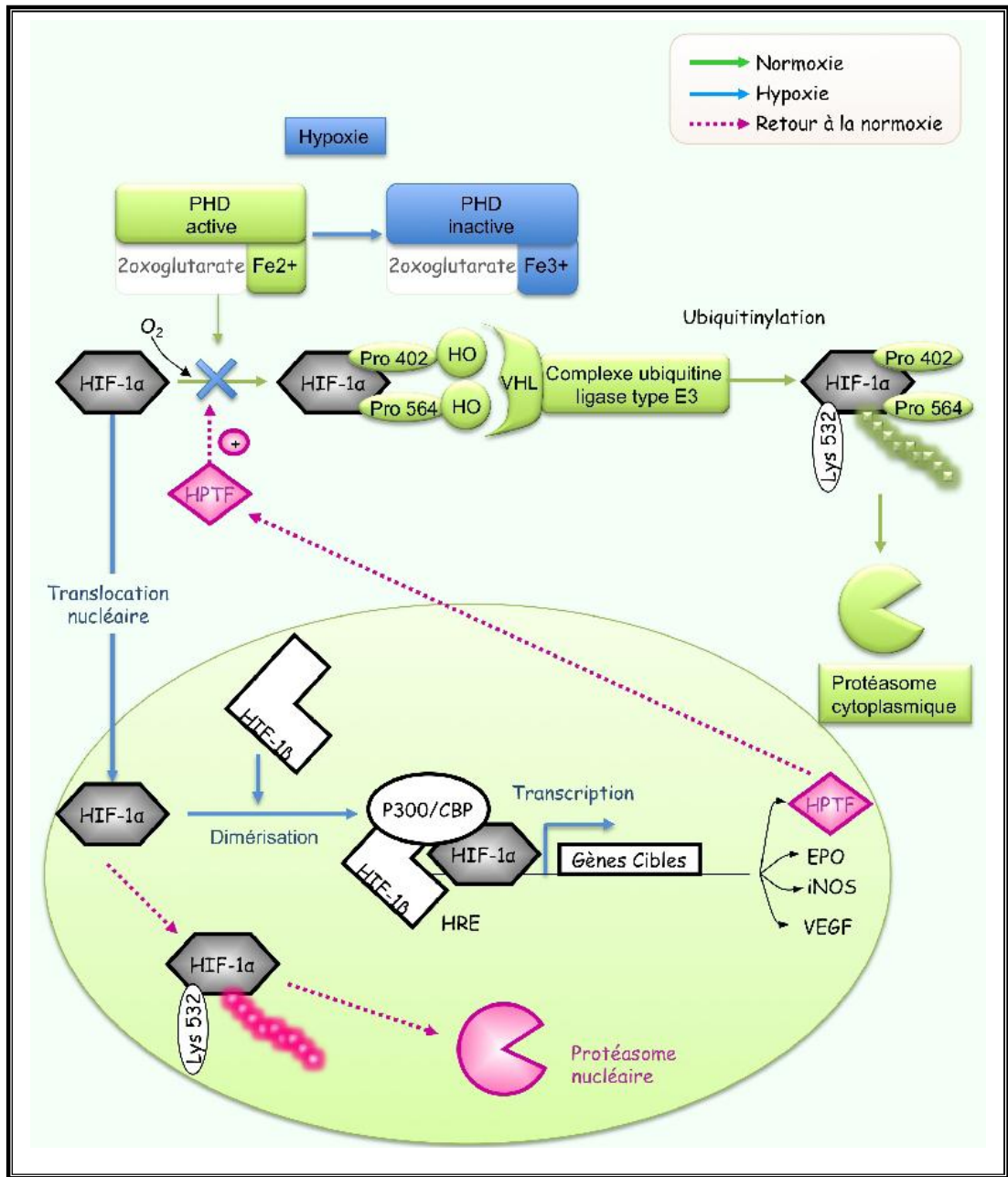


Figure 4. Régulation du facteur de transcription inducible par l'hypoxie HIF
(VIBET *et al.*, 2008).

normoxie. HPTF accumulé sous forme non-activée en situation d'hypoxie serait une forme inductible de HIF-proline hydroxylase. VEGF, qui est un facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaires, fait partie des gènes transcrits par HIF. Sa sécrétion par les cellules tumorales constitue un « switch » majeur dans les premiers stades de l'angiogénèse physiologique et pathologique (**Figure 5 : Etape 1**). D'autres facteurs de croissance sont sécrétés, tels que le PDGF (facteur de croissance dérivé des plaquettes), le BFGF (facteur de croissance des fibroblastes de type 2 ou basique). Ces facteurs de croissance vont se fixer à des récepteurs de type tyrosine kinase, qu'expriment les cellules endothéliales à leur surface. Les cellules endothéliales du capillaire passent alors d'un état dormant à un état actif dit « angiogénique » transition encore appelée « switch angiogénique » (**Figure 5: Etape 2**) (BERGERS & BENJAMIN, 2003). Elles acquièrent des propriétés qu'elles avaient mises en sommeil : elles sont capables de se diviser de migrer et d'établir des connections avec les cellules avoisinantes. Elles expriment des facteurs de croissance, des récepteurs de surface, des molécules d'adhésion, des molécules de survie (molécules anti-apoptotiques). L'angiopoïétine (Angpt) de type 2 est sécrétée par les cellules tumorales ou par les cellules endothéliales activées par les facteurs de croissance, et vient inhiber la fixation de l'angiopoïétine 1 de manière compétitive sur les récepteurs à la surface des cellules endothéliales. Angpt-1 est sécrétée par les pericytes et maintient l'intégrité des cellules endothéliales en venant se fixer à leur surface sur son récepteur spécifique. L'Angpt-2 en se fixant de manière compétitive sur ce récepteur, augmente la dégradation de la lame basale vasculaire, la migration des cellules endothéliales et la formation de bourgeons vasculaires. La cellule endothéliale stimulée, notamment par le VEGF, synthétise et active des métalloprotéases, des élastases, des cathepsines qui permettent au vaisseau en formation de progresser dans le tissu grâce à la dégradation de la membrane basale et de la matrice extracellulaire qui l'entourent (**Figure 5: Etapes 3-4**) (KALLURI, 2003). Les métalloprotéases sont aussi sécrétées par les cellules tumorales. Les pericytes et les CMLV (cellules musculaires lisses des vaisseaux) se détachent des vaisseaux préexistants (DVORAK et *al.*, 1999). Les cellules endothéliales vont alors migrer dans un premier temps puis proliférer pour former de nouvelles structures tubulaires (**Figure 5: Etapes 5 et 6**). Enfin dans le cas d'une angiogénèse physiologique, les neovaisseaux formés sont stabilisés par les pericytes et les cellules musculaires lisses des vaisseaux (**Figure 5: Etape 7**). Cette dernière étape n'est pas réalisée correctement dans le cas de la mise en place de la vascularisation tumorale. Enfin des pseudo-vaisseaux peuvent se former dans la tumeur (FURUYA et *al.*, 2005) : il

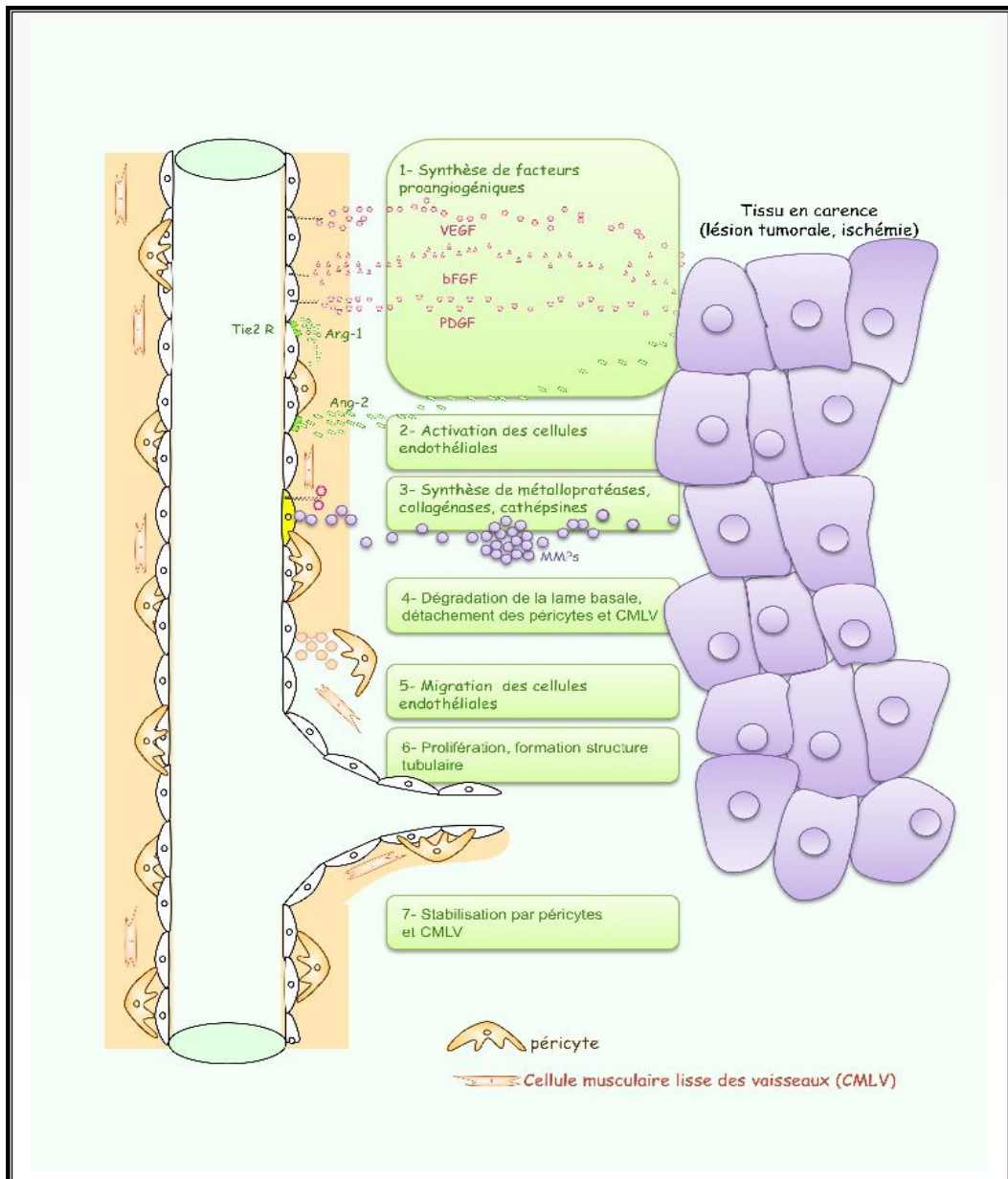


Figure 5. Formation d'un nouveau réseau vasculaire à partir de vaisseaux existants afin d'irriguer un tissu en carence (VIBET et al., 2008).

s'agit de conduites créées dans le tissu tumoral, bordées de cellules tumorales, et non pas de cellules endothéliales, phénomène appelé pour cette raison « mimétisme vasculaire ». Cela se produit dans plusieurs types de tumeurs comme les mélanomes agressifs, les tumeurs mammaires, ovariennes, prostatiques. Ces cellules tumorales miment certaines caractéristiques des cellules endothéliales avec l'expression de quelques marqueurs endothéliaux comme le VEGFR2, la VE-cadherine. Ce processus de mimétisme vasculaire n'a pas lieu que dans les tumeurs, mais est rencontré aussi dans la formation du placenta où les cytotrophoblastes établissent des pseudo-vaisseaux, en modifiant leur phénotype épithélial en phénotype endothélial. Dans le cas des tumeurs, cette vascularisation particulière présente des réponses différentes aux inhibiteurs de l'angiogénèse comme l'endostatine *in vitro* en comparaison aux cellules endothéliales originelles.

I.4. Statut clinique

I.4.1. Les cancers *in situ*

On reconnaît deux formes de cancer *In situ*: le carcinome canalaire *in situ* (CCIS) et le carcinome lobulaire *in situ* (CLIS), (OMS, 2003). Il s'agit d'une lésion précancéreuse dont les cellules néoplasiques restent confinées à l'intérieur du galactophore (**Figure 6**). Il n'y a donc pas d'envahissement du tissu conjonctif (PAGE *et al.*, 1995).

I.4.2. Les cancers infiltrants

L'invasion est le principal signe de malignité d'une tumeur: celle-ci déborde son siège d'origine (la forme *in situ*) pour s'étendre dans les tissus voisins et éventuellement à distance (métastase) (**Figure 6-7**). Ce caractère infiltrant traduit la perte des propriétés habituelles d'une cellule. Les cellules cancéreuses perdent ces propriétés normales pour en acquérir de nouvelles. Elles acquièrent une mobilité qui leur permet de se détacher du canal d'origine et de s'infiltrer dans les tissus voisins. (PUDDU & TAFFOREAU, 2005) (**Figure 7**).

I.5. Classification des tumeurs malignes

Parmi les principales règles qui concernent la classification des tumeurs malignes, la classification TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions) ; M (metastasis-métastases), (PERCY *et al.*, 2000). D'une façon générale, à ces 3 lettres, des chiffres sont associés. Leur valeur augmente avec la gravité. Ils varient de 0 à 4 pour le T, de 0 à 3 pour le N, et 0 ou 1 pour le M. Les combinaisons lettres + chiffres donnent une description abrégée de

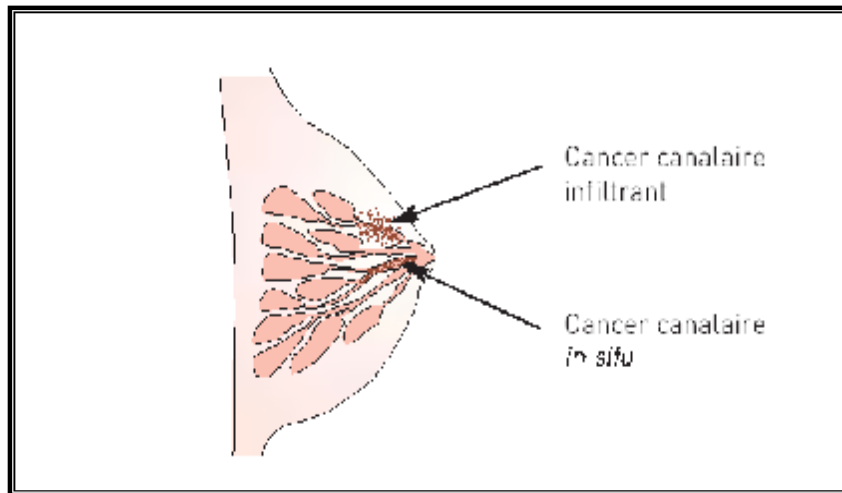


Figure 6. Carcinome Canalaire infiltrant et carcinome Canalaire *in situ* (LUPORSI & LEICHTNAM-DUGARI, 2007).

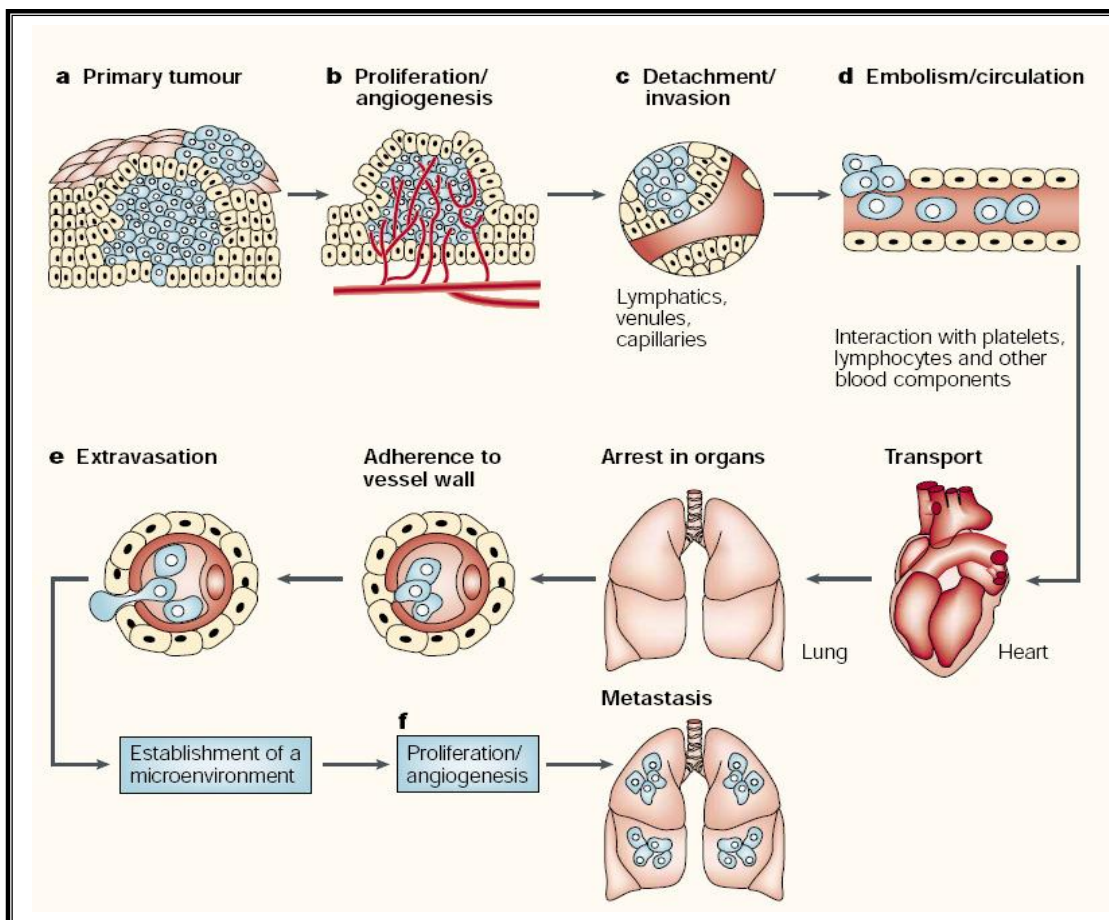


Figure 7. Principales étapes de formation des métastases (HAMMOND, 2010).

l'extension de l'état de la tumeur maligne. Le nombre de combinaisons étant très important, un regroupement en stades (de 0 à IV) est effectuée (ELSTON & ELLIS, 1991).

I.6. Grade histologique

Parallèlement aux renseignements cliniques ci-dessus, des paramètres anatomopathologiques permettent d'apprécier les potentialités cellulaires invasives, prolifératives et métastatiques. Au sein de ces facteurs, l'étude du grade *Scarff, Bloom et Richardson* (grade histopronostique SBR), consiste à évaluer trois paramètres morphologiques en vue de déterminer le grade des cancers canaux en donnant un score entre 1 et 3 aux trois éléments histologiques suivants : pauvreté en structures glandulaires bien définies, irrégularité des noyaux et richesse en mitose. Les éléments sont successivement additionnés afin d'obtenir le score global. Plus ce score est élevé, plus la tumeur est agressive et plus le pronostic est mauvais (ELSTON & ELLIS, 1991). Les cancers de grade I sont mieux différenciés tandis que les cancers de grade III le sont moins. (AMAT et al., 2002).

II. Facteurs de risque au cancer du sein

Les facteurs de risque varient considérablement d'une population à une autre. On distingue quatre grands types de facteurs de risque : génétiques ou héréditaires, hormonaux et reproductifs, sanitaires et environnementaux.

II.1. Facteurs Génétiques

II.1.1. Histoire familiale et mutations génétiques

Les antécédents familiaux constitueraient un facteur de risque majeur de CS (FAMILIAL BREAST CANCER, 2001). Parmi les facteurs génétiques du CS, on distingue deux catégories : les facteurs dits de prédisposition familiale, qui seraient responsables d'environ 20% des cancers du sein du fait de l'effet cumulé de nombreux facteurs (physiologiques, enzymatiques, moléculaires...) et les formes familiales, qui causeraient de 5% à 10% des CS (KEY et al., 2001). Avant la ménopause, le risque relatif pour toute parenté de premier degré est d'environ 1,9; risque qui reste inchangé en période post-ménopause (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005). Les porteurs de mutations des gènes BRCA1 /2 ont également un risque accru de développer les CS et des ovaires

(OPHIRA *et al.*, 2010). Une personne porteuse d'une telle mutation court jusqu'à sept à huit fois de risque d'être atteinte de CS (GAUVIN & GINGRS, 2010).

II.2. Facteurs hormonaux et reproductifs

Le CS est un cancer hormono-dépendant (KEY & PIKE, 1998), ce qui explique notamment l'importance de l'imprégnation hormonale de la femme tout au long de sa vie. Ainsi, la durée d'exposition aux hormones endogènes, en particulier les hormones produites par les ovaires, a une influence sur le risque de survenue d'un CS (BEGG *et al.*, 1987).

II.2.1. Facteurs hormonaux endogènes

Les taux d'hormones endogènes sont liés au risque de CS. Les associations sont d'autant plus marquées en post-ménopause. Des taux élevés d'estradiol, d'estrone, de sulfate d'estrone, d'androstènedione, de déhydroepiandrosterone et de testostérone seraient associés à un risque accru de CS (KAAKS *et al.*, 2005a). Des résultats de recherche sur le CS résument la situation en ces termes: « Il existe des preuves flagrantes que le taux d'oestrogènes joue un rôle crucial dans l'augmentation des risques de CS » (BERNSTEIN & ROSS, 1993). D'autres études rapportent que l'oestrogène est directement impliqué dans le processus de développement du cancer. (BOCCHINFUSO *et al.*, 2000). Un taux élevé d'oestrogènes et d'autres hormones est le résultat du régime alimentaire typique des Occidentaux, c'est-à-dire d'une alimentation riche en gras et en protéines animales, et pauvre en fibres alimentaires (TYMCHUK *et al.*, 2000). Une étude antérieure comparant divers pays, souligne qu'une simple diminution de 17% du taux d'oestrogènes pourrait faire une énorme différence dans le pourcentage des CS (PRENTICE *et al.*, 1990).

Dans le cas des femmes pré-ménopausées, des études ont mis en évidence un risque de CS accru, lorsque les taux endogènes de progestérone étaient faibles et lorsque les taux d'androgènes étaient élevés (MICHELI *et al.*, 2004; KAAKS *et al.*, 2005b).

II.2.1.1. Age précoce aux premières menstruations

Un âge plus précoce lors des premières règles est associé à un risque accru de développer des CS et de l'utérus à un âge ultérieur (RICHARD, 2005). Selon KOTSOPOULOS *et al.* (2005), les femmes dont l'âge ménarchique est compris entre 14 et 15 ans, ont 54% de réduction du risque de CS, comparées à celles dont l'âge ménarchique est inférieur ou égal à 11 ans. Ce paramètre demeure un puissant et consistant prédicteur du

risque de CS dans la population en général. L'explication biologique de cette association s'appuie sur l'exposition précoce et prolongée à l'imprégnation hormonale qui existe durant la période d'activité des ovaires. Plus les premières règles surviennent précocement, plus le risque de CS augmente (CLAVEL-CHAPELON, 2002). La durée des cycles de la femme ainsi que leur régularité constituent également un facteur de risque ; des cycles courts et réguliers pourraient augmenter le risque de CS. Le taux d'œstrogènes augmente après la période de menstruation chez les jeunes femmes ayant une menstruation précoce (KEY et al., 2001). Une étude cas-témoins a constaté qu'il y avait une diminution de risque de CS dans le groupe porteur de mutation BRCA1. Cette diminution de risque était observée chez les jeunes femmes qui avaient leurs menstruations entre 14 et 15 ans en comparaison à celles où l'âge était de 12 ans. Ce résultat n'a pas été observé chez les femmes qui présentaient une mutation de BRCA2 (KOTSOPOULOS et al., 2005).

II.2.1.2. Ménopause tardive

On observe une augmentation du risque de CS avec l'augmentation de l'âge à la survenue de la ménopause. Appelée aussi *âge climatérique*, elle consiste en l'arrêt des règles. Lors de la ménopause, la femme ne possède plus suffisamment de follicules car ceux-ci ont été soit utilisés pour le cycle ovarien soit les cellules folliculaires ont dégénéré par le phénomène d'atrésie folliculaire. La ménopause survient en moyenne vers 50 ans. Les femmes ménopausées à 55 ans ont 2 fois plus de risque par rapport aux femmes ménopausées avant 45 ans. Cette association entre l'âge et le CS est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement ou chirurgicalement (oophorectomie-bilatérale), (CGHFBC, 1997). La ménopause tardive augmente le risque de CS en raison d'une production prolongée des hormones ovariennes (SUZUKI et al., 2006).

II.2.2. Facteurs hormonaux exogènes

II.2.2.1. Les contraceptifs oraux

Malgré la divergence dans les données relatives à l'utilisation des contraceptifs oraux, plusieurs études ont révélé un risque accru de CS chez les femmes prenant des contraceptifs oraux (GAUTHIER & DOSTIE, 2010). La consommation d'hormones exogènes a été reconnue comme cancérogène par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). En effet, ce risque serait augmenté de près de 20% chez les femmes en cours d'utilisation et perdurerait jusque dix ans après l'arrêt du traitement. En revanche, ni la composition de la pilule (type d'oestrogène ou de progestatif) ni sa durée d'utilisation ne

sembleraient faire varier le risque. D'autres études montrent que le risque de CS augmente d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Ce risque augmente notamment en fonction d'une prise de contraceptifs oraux à un âge avancé (CGHFBC, 1996). Egalement une étude cas - témoins a révélé une augmentation de risque de ce cancer chez les femmes pré-ménopausées (KAHLENBORN et *al.*, 2006).

Le risque du CS était aussi étudié en considérant la durée d'utilisation de contraceptifs oraux. Ainsi, HAILE et *al.*, (2006), avaient observé un risque accru significatif chez les porteuses des mutations BRCA^{1/2} qui avaient pris des contraceptifs oraux pendant au moins 5 ans.

II.2.2.2. Traitement hormonal substitutif

Le traitement hormonal de la ménopause (THM) consiste généralement en l'administration d'oestrogènes associés ou non à un progestatif pour pallier les troubles climatiques de la ménopause. Le risque de CS lié à l'hormonothérapie s'accroît avec la durée d'utilisation. Pour les femmes qui prennent des hormones de remplacement de plus de cinq ans, il augmente de 26- 35%. Cependant, il diminue dès l'arrêt du traitement hormonal (GAUTIER & DOSTIE, 2010). Les résultats successifs des différentes études menées jusqu'à présent vont dans le sens d'une augmentation du risque de CS associée à la prise d'un THM oestro-progestatif combinant un oestrogène à un progestatif de synthèse. Cette augmentation semble d'autant plus marquée que la durée d'utilisation est longue. Le risque augmente de 30% avec l'usage du traitement hormonal substitutif pendant plus de 5 ans chez les post-ménopausées (WGWHII, 2002). Il semble que ce dernier influence le risque de CS en retardant la ménopause (CGHFBC, 1997).

II.2.3. Facteurs liés à la reproduction

II.2.3.1. Age précoce à la première grossesse et multiparité

Les grossesses menées à terme influent sur le risque de CS, et ce de manière bi-phasique. On observe une légère augmentation du risque dans les cinq à dix années suivant le terme de la grossesse, suivie d'une diminution du risque à plus long terme (LI et *al.*, 2000). En outre, selon CLAVEL-CHAPELON (2002), plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque de CS diminue. Par ailleurs, ROSNER et *al.*, (1994), soulignent que l'âge à la première grossesse est également un facteur important pour le risque de CS. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent un risque réduit de 30 % en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements (HINKULA et *al.*, 2001). De plus,

le même effet protecteur a été démontré chez les femmes porteuses des mutations de BRCA (ANTONIOU *et al.*, 2006).

II.2.3.2. Allaitement

L'allaitement est significativement associé, chez la mère, à une diminution du risque de survenue du CS, avant et après la ménopause. Il diminue le risque d'environ 4% par année d'allaitement, (BCB, 2002). L'allaitement réduit le risque du cancer invasif du sein même chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1, particulièrement s'il est prolongé. Une étude cas-témoins chez les femmes porteuses des mutations BRCA1 et 2, révèle que la durée moyenne d'allaitement était significativement plus courte chez les femmes atteintes de CS en comparaison aux femmes non atteintes. Les femmes porteuses de mutations BRCA1, ont une diminution de risque de CS de 45% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Contrairement aux patientes porteuses d'une mutation BRCA2, ou l'allaitement n'était pas associé à une réduction significative du risque de CS (JERNSTRÖM *et al.*, 2004).

II.3. Facteurs sanitaires

II.3.1. Exposition aux radiations ionisantes

L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40 ans, est susceptible de provoquer un CS dans les années ultérieures. Le risque est plus élevé chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans à une radiation de 1Gy (BOICE, 1996).

II.3.2. Densité mammographique

Des études ont montré que les femmes avec la densité mammaire la plus élevée ont 4 à 6 fois plus de risque de CS que les femmes dont les seins sont presque entièrement constitués de tissu adipeux (BERUBE *et al.*, 2005; McCORMACK & Dos, 2006). La densité mammaire serait donc un indicateur à la fois du nombre de cellules mammaires à risque de transformation cancéreuse et du degré de prolifération qui augmente les chances d'accidents génétiques menant à la transformation cancéreuse. Cette dernière serait plus élevée chez les femmes n'ayant pas d'enfants, une première grossesse tardive et un IMC en postménopause important (BOYD *et al.*, 2005).

II.3.3. Maladies bénignes du sein

Les maladies bénignes du sein, ou mastopathies bénignes, sont des facteurs de risque de CS. Ce risque est modulé selon le caractère prolifératif de la maladie. On classe les maladies bénignes du sein en trois catégories : *les lésions non prolifératives* (cellules qui se divisent très lentement), *les lésions prolifératives sans atypie* (cellules se divisant rapidement) et *les lésions prolifératives avec atypie* (cellules anormales se divisant rapidement). Les lésions non prolifératives et prolifératives sans atypie sont associées à un faible sur-risque de CS, tandis que les lésions prolifératives avec atypie multiplient le risque par 4 environ (DUPONT & PAGE, 1987 ; KEY et al., 2001).

II.4. Facteurs environnementaux et sociodémographiques

II.4.1. L'âge

L'âge est le facteur de risque le plus important vis-à-vis du CS. Celui-ci est rare chez les femmes de moins de 30 ans et le risque augmente entre 50 et 75 ans (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005). Il a été démontré que le dépistage mammographique chez les femmes de 50 à 69 ans réduisait le taux de mortalité par CS dans une proportion pouvant aller jusqu'à 40% (GAUDETTE et al., 1996).

II.4.2. Le sexe

L'étude réalisée par GIORDANO et al., (2005), rapporte que le CS est quasi exclusif aux femmes, car chez les hommes, seulement 1 sur 100 en est atteint. D'autres chercheurs confirment que le risque chez la femme de développer un CS est 100 fois supérieur à celui observé chez l'homme (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005). L'évolution potentielle du CS masculin, indique une augmentation de 1,1% par année. En 2006, la Société Américaine de cancer estimait 1760 hommes diagnostiqués d'un CS. Des études de l'Institut National de Cancer, ont observé que l'incidence de CS masculin a augmenté de 26% entre 1973 et 1998 (NAHLEH, 2006). L'âge moyen au diagnostic est de 68 ans pour les hommes comparé à 63 ans pour des femmes (GIORDANO et al., 2002). La maladie a été rapportée chez les hommes âgés entre 45 ans 93 ans (EWERTZ et al., 1989). Chez les hommes atteints, 40% présentent l'étape III ou IV de la maladie (SAMUELSON, 2006). A la différence de la mortalité (en baisse) par CS chez la femme, les taux de mortalité observés chez les hommes n'ont pas diminué depuis 1975 (NAHLEH, 2006). Une étude menée chez les personnes âgées a suggéré que les patients classifiés dans les étapes I et II

ont un moins bon pronostic comparé à celui du CS féminin. Cette différence peut être attribuée aux variations biologiques intrinsèques de la tumeur (NAHLEH *et al.*, 2007).

II.4.3. Facteurs liés aux habitudes de vie et nutrition

BISSONAUTH *et al.* (2008) montrent que la nutrition dans la pathologie du CS est un facteur de risque modifiable sur lequel on doit focaliser les efforts de prévention. Les habitudes alimentaires associées au style de vie peuvent faire augmenter ou diminuer le risque de CS d'une part et/ou favoriser ou inhiber la récurrence d'autre part (LI *et al.*, 2009).

Le rapport du World Cancer Research Fund (WCRF) et de l'American Institute for Cancer Research (AICR), montrent que les facteurs nutritionnels qui englobent à la fois l'alimentation et l'activité physique, font partie des facteurs comportementaux sur lesquels il est possible d'agir pour accroître la prévention des cancers (WCRF/AICR, 2007). Ces facteurs de risque ne sont que des variantes de la même cause : l'exposition à un excès d'hormones féminines, comme l'œstrogène et la progestérone, cet excès faisant augmenter le risque de CS. Les femmes dont la nourriture est riche en aliments d'origine animale et pauvre en aliments complets d'origine végétale voient leur règles apparaître plus précocement et sont ménopausées plus tardivement, ce qui rallonge leur vie reproductive. Elles ont également des taux plus élevés d'hormones féminines pendant toute leur vie (CAMPBELL & CAMPBELL, 2008).

II.4.3.1. Aliments et nutriments

II.4.3.1.1. Consommation des fruits et légumes

Parmi les facteurs de mode de vie, les facteurs nutritionnels concernent les apports alimentaires sur un plan quantitatif et qualitatif. Ainsi, l'équipe de TAYLOR & FRANCIS-group (2010) soulignent une relation inverse entre une consommation régulière de fruits et légumes et le risque de carcinogenèse. Dans le même contexte, GHADIRIAN *et al.*, (2009) remarquent un risque réduit de CS chez les porteurs de mutations BRCA ayant une consommation variée de fruits et légumes.

Au cours de ces 30 dernières années, plus de 250 études de type cas-témoins, cohorte ou écologique ont été menées à travers le monde pour étudier la relation entre la consommation de fruits et/ou légumes et le cancer. Dans près de 80% d'entre elles, on a pu mettre en évidence un effet protecteur d'un ou plusieurs groupes de fruits ou légumes. Pour la plupart des sites de cancers, les sujets dont les apports en fruits et légumes sont les plus faibles ont un risque de cancer de 1,5 à 2 fois plus élevé que les sujets ayant les niveaux

d'apports initiaux les plus élevés (WCRF/AICR, 2007). Une méta-analyse a révélé une diminution significative du risque de 25% de cancer avec une forte consommation versus une faible consommation de légumes et, 6% de diminution de risque avec une forte consommation versus une faible consommation de fruits (GANDINI *et al.*, 2002).

Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer l'effet protecteur des fruits et légumes. L'indole-3-carbinol (I3C) et le di-indolylméthane, des phyto-nutriments qui ne sont ni des vitamines, ni des minéraux, mais se trouvent naturellement dans les aliments du règne végétal et sont reconnues comme des puissants antioxydants, sont abondants dans les légumes crucifères comme le brocoli, le chou, le chou-fleur et les choux de Bruxelles. Ils auraient la propriété de modifier le métabolisme d'œstrogènes et ainsi, de réduire le risque de CS (BRADLOW, 1999). En effet, selon plusieurs études prospectives, l'I3C augmente le ratio 2/16 α -hydroxyoestrone, métabolites de l'œstradiol associés à un risque réduit de CS chez les femmes (FOWKE, 2003). Les protéines végétales ou les fibres sont aussi reconnues comme agents protecteurs du CS (WALLSTROM *et al.*, 2000).

II.4.3.1.2. Lait et produits laitiers

L'étude réalisée par l'équipe de SHIN *et al.*, (2002) montre une diminution du risque de CS chez les femmes pré-ménopausées consommant des produits laitiers faibles en matière grasse. Une autre étude montre une diminution du risque chez les plus fortes consommatrices de produits laitiers et de calcium, essentiellement chez les femmes avant la ménopause (McCULLOUGH *et al.*, 2005; KESSE-GUYOT *et al.*, 2007).

Parmi les produits laitiers, les fromages sont une bonne source de ménaquinones, ou vitamine K₂ d'origine animale. Or, la consommation de ménaquinones est inversement associée à la mortalité par cancer (NIMPTSCH *et al.*, 2010).

L'acide linoléique conjugué a des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires et, administré à des rongeurs il a un effet anti-cancer et diminue la croissance des tumeurs du sein, du colon et de la peau (McCANN *et al.*, 2004). Par contre, selon, MOORMAN *et al.*, (2001), une consommation élevée en calcium, vitamine D, en LA, roumène et vénétoise dans les produits laitiers peut avoir un effet protecteur sur le CS. La vitamine D a un effet antiprolifératif et est nécessaire à l'absorption et au métabolisme du calcium. Le calcium peut diminuer la prolifération des cellules dans les tissus tumoraux (SHIN *et al.*, 2002). BERUBE *et al.*, (2005) ont démontré qu'il y avait une réduction de 8,5% de la densité mammaire avant la ménopause, suite à une consommation de 400 UI de vitamine D et 1000 mg de calcium. Ces résultats ne sont pas observés chez les femmes après la

ménopause. Il y a plusieurs mécanismes pouvant expliquer l'action antiproliférative du calcium. En effet, le calcium peut neutraliser les acides biliaires mutagènes qui peuvent rapidement passer de l'intestin au sein (JAVITT *et al.*, 1994).

L'acide ruménique (AR) est l'isomère naturel de l'acide linoléique conjugué et la matière grasse du lait est sa source naturelle la plus riche. L'acide vaccénique (AV), un des acides gras trans mono-insaturés (trans-AGMI), dont la principale source est la matière grasse du lait, peut être converti en AR chez l'animal et l'humain (PARODI, 2004). Dans les cellules épithéliales mammaires du rat normal, le AR empêche la croissance des cellules et induit l'apoptose (IP *et al.*, 2003). Aux concentrations physiologiques, AR, AV, et la matière grasse du lait diminuent la croissance des cellules cancéreuses du sein (MILLER *et al.*, 2003). Les acides gras à chaîne longue (AGCL), synthétisés par des bactéries du rumen, en particulier ceux avec une longueur de chaîne de 13 à 17 atomes de carbone, se retrouvent dans la matière grasse du lait (PARODI, 2004). YANG *et al.*, (2002) ont démontré que l'acide 13 methyl-tétradécanoïque provoque la destruction des cellules cancéreuses du sein chez l'humain par induction rapide d'apoptose.

Dans le même contexte, WONGTANGTINTHARN *et al.*, (2004) ont examiné l'activité anti-tumorale d'une série d'iso-AGCL dans des cellules humaines de CS. Ils ont constaté que l'AGCL a légèrement empêché la synthèse d'acide gras et la carboxylase d'acétyl- CoA, en supprimant la déshydrogénase glucose-6- phosphate, le système principal de NADPH dans les cellules cancéreuses. Cette étude suggère que l'AGCL affaiblit la biosynthèse des AG en réduisant les précurseurs, en plus d'inhiber directement la synthèse d'acide gras.

L'acide butyrique, présent seulement dans la matière grasse du lait, et bien qu'il ait une courte vie dans la circulation, est un agent anticancéreux efficace qui induit la différenciation et l'apoptose, ce qui empêche la prolifération cellulaire et l'angiogenèse. Dans la matière grasse du lait, le butyrate est estérifié comme triacylglycérol et un tiers de tous les triglycérides de la matière grasse du lait contient du butyrate. (PARODI, 2004). Des résultats d'analyse rapportent que le butyrate alimentaire diminue significativement le développement d'une tumeur mammaire induite chimiquement chez le rat (BELOBRAJDIC *et al.*, 2000). D'autres études animales et *in vitro* réalisées dans les cellules humaines de CS indiquent que les protéines du lait, particulièrement celles liées au lactosérum, ont des propriétés anti-cancérogènes (HAKKAK *et al.*, 2000). La lactalbumine est une source riche en cystéine, laquelle est essentielle pour la synthèse du glutathion, un antioxydant efficace qui agit seul ou comme un agent de désintoxication, facilitant

l'élimination des agents mutagènes, des carcinogènes, et tout autre substrat xénobiotique du corps (PARODI, 1998).

II.4.3.1.3. Viandes, volailles et poissons

L'impact de la consommation en viandes sur le risque de CS a fait l'objet de nombreuses études. Il est connu que la viande, en particulier la viande rouge, est une source importante de protéines et de nutriments essentiels.

Une étude cas-témoins chez les femmes Taiwanaïses, soulignent une augmentation de risque de CS avec une prise de plus de 196 g de bœuf et de porc par semaine. Les résultats d'études de TAYLOR *et al.*, (2007), et BISSONAUTH *et al.*, (2008) montrent un risque significatif en post-ménopause pour la consommation de tous les types de viande, avec des associations significatives pour la viande totale, transformée et rouge. Ce risque étant proportionnel à la quantité consommée. Concernant la consommation de la volaille, des chercheurs ont observé une diminution de risque de CS avec une consommation élevée de viande blanche ; cet effet protecteur reste inexpliqué. Il se peut que la teneur en acides aminés de celle-ci soutienne une meilleure fonction immunitaire, augmentant de ce fait la protection contre la tumeur à des niveaux plus élevés de consommation de la viande blanche. (DELFINO *et al.*, 2001). Pour la consommation des poissons, des études révèlent qu'une consommation élevée en poisson (riche en AGPI n-3) était corrélée avec une faible incidence du CS (MICHELI *et al.*, 2004; KAAKS *et al.*, 2005a). De plus, l'étude de l'évolution des habitudes alimentaires des femmes japonaises au cours de ces dernières décennies a permis de mettre en évidence qu'une diminution de la consommation en poisson au profit d'une augmentation de la consommation d'huiles végétales riches en AGPI n-6 s'accompagnait d'une augmentation de l'incidence du CS (CGHFBC, 1996).

II.4.3.1.4. Energie totale

Des résultats d'études indiquent que les éléments de la balance énergétique incluant apport calorique total, obésité, niveau d'AP influencent le risque du CS à différents niveaux (HURSTING *et al.*, 2003; COLBERT *et al.*, 2006). Concernant l'apport calorique total, PADOVANI *et al.* (2010), montrent qu'une restriction calorique a un impact significatif sur les gènes de la glande mammaire et ceux impliqués dans la carcinogénèse. Egalement, les données d'une cohorte rapportent une association significative entre l'apport calorique total élevé et le risque du CS postménopausal qui se révèle augmenté de 21%, une association largement dépendante de l'AP et de l'IMC (SUE *et al.*, 2009). Suite à

l'ajustement de l'âge, l'IMC et l'AP, une étude cas-témoins chez les Canadiennes-françaises, révèle une association positive entre le risque de CS et l'énergie totale élevée (NKONDJOCK et *al.*, 2006). Des études expérimentales chez les souris ont fortement supporté l'effet protecteur de la restriction énergétique totale et la diminution de risque de CS (DIRX et *al.*, 2003). Selon BISSONAUTH et *al.* (2009), la restriction énergétique totale a constamment diminué l'occurrence des tumeurs mammaires indépendamment de la consommation totale en matière grasse. Une restriction de 10 à 40% des calories ingérées provoque une diminution de la prolifération cellulaire, et une augmentation de l'apoptose cellulaire par des voies angiogéniques (FAIR & MONTGOMERY, 2009). SUE et *al.* (2009) confirment l'effet protecteur de cette restriction calorique vis-à-vis du CS chez la femme post-ménopausée.

II.4.3.1.5. Graisses totales

Beaucoup de chercheurs rapportent une association positive entre l'alimentation grasse et le cancer mammaire (BARSCH et *al.*, 2007; CROSS et *al.*, 2007; ALDINI et *al.*, 2010). D'autres études montrent une association positive entre le risque de CS et une augmentation de 100g de graisse totale ingérée par jour (HUNTER et *al.*, 1996), contrairement aux résultats d'étude obtenus par HOLMES et *al.*, (1999). Les graisses agiraient par un mécanisme indirect sur le risque de CS. Une diète riche en matières grasses peut causer une augmentation de prise de poids ou l'obésité qui peut entre autre augmenter le risque de CS après la ménopause (CAYGILL et *al.*, 1996).

II.3.3.1.6. Acides Gras

L'impact des acides gras (AG) alimentaires sur le risque de CS n'est pas clairement défini. Des hypothèses ont été suggérées quant aux effets de l'apport en AG de la ration alimentaire, mais toutes ces hypothèses ont été largement remises en cause par les grandes études prospectives sur le plan international (WCRF, 2010). Néanmoins, des études ont conclu au rôle bénéfique de certains AGPI dans la réduction du risque de CS (CHAJES et *al.*, 2012). Les chercheurs ont, depuis de nombreuses années, établi le lien entre les lipides alimentaires et la formation d'adipocytes, donc de la masse grasseuse. Les AG naturels se comportent comme de véritables hormones actives sur les pré-adipocytes (MOUSSAVI et *al.*, 2008). Tous les AG n'ont pas la même puissance pour stimuler le développement du tissu adipeux, certains dits spécifiques ont le pouvoir d'affecter le métabolisme cellulaire, modifiant ainsi l'équilibre entre l'oxydation d'autres AG et la lipogenèse (GALGANI et

al., 2008). Les AG sont stockés sous forme de triglycérides (TG). Les études épidémiologiques portant sur la relation entre ces AG et le risque de cancer étudient souvent les AGS, AGMI, AGPI, AGPI à longue chaîne. Ces derniers concernent notamment les acides linoléique et α -linoléique dont les métabolites sont très importants pour les membranes des cellules et pour la maturation des neurones. Il en existe deux séries: les oméga-6 (acide linoléique ou LA) et les oméga-3 (acide α -linoléique ou ALA), AG dits essentiels car le corps est incapable de les synthétiser (DAS, 2007). Ils doivent donc absolument être présents dans l'alimentation. L'acide arachidonique (AA) issu de l'acide linoléique et son métabolite, la prostacycline, favorisent la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes et contribuent ainsi au développement du tissu adipeux (PEREZ-MATUTE *et al.*, 2007). Certaines études analysant le rapport des AGPI n-6/n-3 sur le risque de CS (KEY *et al.*, 2002; MISSMER *et al.*, 2004) ont montré que ces deux familles d'AGPI pouvaient influencer de façon opposée le risque de CS ainsi que son évolution. Une étude récente de cohorte (WCRF, 2010) étudiant la relation entre la composition en AG des TG du tissu adipeux a permis d'associer plusieurs AGPI n-3 à une diminution du risque de CS, ainsi qu'à une diminution de la probabilité de métastases chez les patients ayant développé un CS. Ces lipides sont l'acide alpha linoléique (18:3n-3), l'acide docosahexaénoïque (DHA:22:6n-3), (GANDINI *et al.*, 2000), et l'acide eicosapentaénoïque (EPA: C20:5 n-3) (CHAJES *et al.*, 2012).

Dans une étude prospective réalisée au Japon, WAKAI *et al.* (2005) n'ont trouvé aucune association entre la consommation élevée d'AGS et le risque de CS. Plusieurs études ont examiné la relation entre les aliments riches en AGS, comme la viande et les produits laitiers et le CS (BOYD *et al.*, 2003). Il se peut que les associations observées entre le CS et les AGS dans certaines études soient en fait un marqueur d'une évidente augmentation de risque avec une consommation élevée de viande. Plusieurs composés et mécanismes seraient l'action néfaste de constituants comme les graisses animales, qui augmentent la synthèse par le foie d'acides biliaires et de cholestérol, transformés en acides biliaires secondaires (cancérogènes) sous l'action des bactéries de la flore microbienne intestinale. Ces cancérogènes sont produits au cours du métabolisme, notamment des nitrates, d'agents cancérogènes N-nitrosés; ou encore lors de la cuisson à haute température (ex: friture). Une étude en Grèce où la consommation d'huile d'olive est très importante a aussi démontré qu'une consommation de plus d'une fois par jour diminuait significativement le risque de CS (TRICHOPOULOU *et al.*, 1995).

II.4.3.1.7. Micronutriments

Des résultats d'études expérimentales rapportent que la micronutrition peut réduire le risque de CS. En effet, le rôle protecteur contre le CS de certaines vitamines telles que les vitamines A, C et E, peut s'expliquer du fait qu'elles agissent comme anti-oxydants en protégeant l'ADN et les membranes cellulaires des endommagements oxydatifs provenant des agents cancérogènes (SATO *et al.*, 2002).

Des études écologiques ont émis l'hypothèse d'une relation inverse entre exposition solaire (la vitamine D) et incidence et mortalité par CS (GRANT *et al.*, 2009). A l'heure actuelle, huit études cas-témoins (ABBAS *et al.*, 2007 & 2009; ROSSI *et al.*, 2009) et six études de cohorte (SHIN *et al.*, 2002; FRAZIER *et al.*, 2004) ont examiné l'association entre consommation alimentaire de vitamine D et risque de CS. Parmi ces études, certaines ont suggéré une diminution du risque de CS avec des apports élevés en vitamine D chez les femmes ménopausées (ROBIEN *et al.*, 2007; ROSSI *et al.*, 2009) alors que d'autres retrouvaient l'association en préménopause uniquement (ABBAS *et al.*, 2007; LIN *et al.*, 2007). Dans une étude récente (CHEN *et al.*, 2010), une diminution significative de 17% du risque est mise en évidence avec les apports les plus élevés en vitamine D chez les femmes préménopausées alors que cette diminution n'était pas retrouvée chez les femmes ménopausées.

ZHANG *et al.*, (2003), dans une étude cas-témoins chez les femmes qui avaient une concentration plasmatique de plus de 572,7 pg/mL de vitamine B12 présentaient une diminution de risque significative. De même, une forte association inverse existait parmi celles qui avaient une concentration plasmatique de plus de 14,0 ng/mL de folates. Celles ayant une faible consommation de folates, mais une consommation élevée d'alcool, avaient un risque accru de CS que celles qui n'en consomment pas. L'alcool limite l'absorption, le transport, le métabolisme et le stockage des folates. Une déficience en folates est impliquée dans la carcinogenèse via la méthylation anormale d'ADN.

II.4.3.1.8. Fibres alimentaires

Certaines d'études épidémiologiques se sont intéressées de façon modeste à l'association entre les fibres alimentaires et la cancérogénèse mammaire. En effet, de nombreux chercheurs ont trouvé une baisse du risque de CS significativement liée à la consommation d'aliments riches en fibres (ROHAN *et al.*, 1993; MATTISSON *et al.*, (2004). Des résultats d'étude rapportent que les fibres alimentaires lient les acides biliaires

et augmentent les excréments, ce qui est susceptible de diluer les cancérigènes (WCRF/AICR, 2007). Il a été démontré aussi que le taux de sulfate d'œstrone dans le sérum était relativement plus faible suite à une alimentation riche en fibres (WOODS *et al.*, 1989).

II.4.3.1.9. Phyto- oestrogènes et cancer mammaire

Les phyto- oestrogènes sont un groupe de composés phénoliques naturels, présent chez les végétaux, qui ressemblent sur le plan structurel aux œstrogènes humains. Ils peuvent agir comme des œstrogènes faibles et comme antagonistes des œstrogènes, indépendamment du milieu hormonal de l'hôte (TAYLOR & FRANCIS-group, 2010). Les phyto- œstrogènes peuvent entrer en compétition avec les œstrogènes chez les femmes pré-ménopausées et réduire le taux d'œstrogènes dans les tissus concernés ; leur structure semblable aux œstrogènes leur permet de se fixer aux récepteurs des œstrogènes et de limiter l'influence de cette hormone.

D'un autre côté, les phyto-œstrogènes peuvent également augmenter l'activité des œstrogènes de façon semblable aux oestrogènes naturels chez les femmes ayant un faible taux d'œstrogènes, ex: les femmes post-ménopausées (TAYLOR & FRANCIS-group, 2010). L'alimentation traditionnelle des asiatiques repose, sur des produits dérivés du soja (GREENSTEIN *et al.*, 1996), très riche en phyto- oestrogènes (les isoflavones), (TAYLOR & FRANCIS-group, 2010). La «Shanghai Breast Cancer Study», montre que les femmes consommant au moins une fois par semaine du soja ont eu un risque de CS réduit de 22 %. Aux USA, le taux du CS était estimé de 4-7 fois plus élevé que celui en Asie. Une étude menée auprès des femmes asiatiques américaines pré-ménopausées révèle une association très significative entre le risque réduit de CS et un régime à base de tofu (dérivé de soja) chez les femmes asiatiques, immigrées aux USA qui consommaient toujours des dérivés du soja, comparées aux asiatiques qui ont adopté le régime alimentaire américain caractérisé avec un niveau bas d'isoflavones de soja (ZIEGLER, 2004 ; TAYLOR & FRANCIS-group, 2010).

II.4.3.1.10. Consommation de café / thé / caféine

Une revue récente de la littérature a montré, qu'il n'y a pas d'association entre le risque de CS et la consommation de café, de thé ou de caféine (TANG *et al.*, 2009). En pré-ménopause en revanche, un effet bénéfique léger a été évoqué pour les grandes consommatrices. Selon NKONDJOCK *et al.*, (2006), le café peut être associé à un risque significativement réduit de 69% de CS chez les femmes présentant des mutations de

BRCA, qui consomment au moins 6 tasses de café par jour. La diminution du risque du CS existe aussi chez les femmes pré-ménopausées mais pas chez celles post- ménopausées. D'autre part, BISSONAUTH *et al.* (2009) montrent que les femmes non porteuses de mutations BRCA^{1/2} qui consomment plus de 8 tasses de café par jour ont un risque accru de CS.

Les diterpènes présents dans le café ont un effet anti-cancérigène. Le café est également riche en phytoestrogènes. L'acide chlorogénique présent dans le café est un antioxydant qui diminue la concentration de glucose dans le sang et augmente la sensibilité à l'insuline (SHEARER *et al.*, 2003). Ce constat pourrait expliquer l'effet bénéfique puisqu'il est reconnu que la résistance à l'insuline est un facteur de risque du CS (RENHAN *et al.*, 2008a & 2008b). Finalement, l'acide caféique réprimerait l'hyperméthylation de l'ADN. La méthylation de l'ADN qui est une caractéristique des cellules cancéreuses, inhibe l'expression de certains gènes, dont ceux qui encodent les protéines anti-tumorales (NKONDJOCK *et al.*, 2006).

II.4.3.2. Anthropométrie et Activité physique

II.4.3.2.1. Obésité et prise de poids

L'obésité constitue un facteur de risque pour le développement de certaines formes de cancer (VILLELA *et al.*, 2009). Pour une augmentation de l'IMC de 5 kg/m², il a été estimé un pourcentage d'augmentation du risque de 8 % pour le CS, (WCRF/AICR, 2007).

Selon une enquête réalisée en France durant l'année 2000, le surpoids et l'obésité ont été responsables d'environ 2300 décès par cancer (IARC, 2007). L'obésité est aussi caractérisée par une augmentation de l'activité des radicaux libres et une réduction des défenses antioxydantes, marquant ainsi un stress oxydatif évident (ROBERTS & SINDHU, 2009). L'obésité altère les fonctions métaboliques et endocrines du tissu adipeux, ce qui mène à la libération de molécules pro- inflammatoires qui contribuent à associer l'obésité à des complications (WEISBERG *et al.*, 2001). Le tissu adipeux humain se développe *in utero* et après la naissance (MOSTYN & SYMONDS, 2009). le développement du tissu adipeux est un phénomène irréversible: les adipocytes, une fois créés, peuvent se vider, mais ne disparaissent jamais, car ils ne possèdent pas de dispositif d'apoptose (ZELICKSON *et al.*, 2009).

Le contrôle du poids, les choix alimentaires et les niveaux de l'AP sont des déterminants du risque du cancer. Chez les femmes obèses, le risque est plus grand de

contracter un CS et des ovaires. LAHMAN *et al.*, (2004) ont observé une augmentation significative du risque (30%) chez les femmes ménopausées obèses (IMC > 30). Par contre, l'obésité a été associée à une diminution du risque de CS avant la ménopause, en raison de l'augmentation des cycles anovulatoires, menant à une diminution des taux d'œstrogènes circulants (Mc TIERNAN, 2003; ROSS *et al.*, 2009). En outre, il a été démontré qu'il y a 60% plus de risque de CS chez les femmes post-ménopausées qui ont pris du poids ou qui sont obèses et qui n'ont jamais suivie de traitement hormonal substitutif (HUANG *et al.*, 1997). D'autres chercheurs ont observé que les femmes avec un gain de poids important ayant un antécédent familial de CS, présentent un risque accru de développer ce cancer comparativement à celles qui ont un gain de poids important mais sans histoire familiale de CS (FRIEDENREICH, 2001).

II.4.3.2.2. Activité physique

Parmi les facteurs qui diminuent le risque de cancers avec un niveau de preuve jugé convaincant, il faut retenir l'activité physique (AP). Cette dernière est associée à une diminution de risque de CS, de l'endomètre et du côlon après la ménopause. Pour l'année 2000, il a été estimé qu'en France, environ 2200 décès par cancers étaient attribuables à l'inactivité (IARC, 2007). En France, entre 63 et 79 % des adultes de 18 à 74 ans pratiquent un niveau d'AP équivalent à au moins 30 minutes d'AP modérée par jour au moins 5 fois par semaine (BECK *et al.*, 2007; UZUN *et al.*, 2007). Un niveau d'AP élevé est pratiqué par 44 à 46 % des adultes (AFSSA, 2007). Même d'intensité modérée, sa pratique régulière diminue la mortalité, augmente la qualité de vie et prévient les principales pathologies chroniques. Hormis le maintien du poids corporel, elle contribue en une amélioration de la santé mentale, en réduisant l'anxiété et la dépression. L'AP et sportive a des effets positifs sur le développement physique et psychologique ainsi que sur la vie sociale et relationnelle. Les liens entre pratique sportive et bien-être psychologique sont notamment bien établis. Enfin, l'AP et sportive s'inscrit dans un continuum tout au long de la vie (BOURNOT *et al.*, 2009). Des résultats montrent que même en faisant le ménage, le risque de CS diminue significativement de 19 % chez les femmes post-ménopausées et de 29% chez les femmes pré-ménopausées. L'AP pourrait exercer une influence sur le risque du CS parce qu'elle permet de diminuer la production d'œstrogènes et maintenir l'équilibre énergétique (FRIEDENREICH & ORENSTEIN, 2002).

Il faut noter que l'AP demeure un concept abstrait. La dépense énergétique s'établit autour de trois postes principaux: *la dépense de repos* (environ 2/3 des dépenses totales), *la*

thermogenèse liée au froid et à la phase post-prandiale (moins de 10%) et l'AP. Ce dernier poste de dépense présente la plus forte variabilité inter-individuelle (TORUN *et al.*, 1996). Chez l'adulte en surpoids, les dépenses énergétiques sont plus élevées que celles d'un adulte de poids normal. Les trois postes principaux de la dépense énergétique sont concernés : la dépense au repos du fait de l'augmentation de la masse maigre chez le sujet en surpoids (qui accompagne celle de la masse grasse), la thermogenèse post-prandiale en cas d'apports alimentaires plus conséquents ou plus riches en lipides. Ce décalage énergétique entre les sujets obèses et ceux de poids normal (energy gap) peut être très important (il peut atteindre par exemple 1000 kcal/j chez les adolescents) (BOUCHARD, 2008). D'un point de vue global, la mesure de l'AP reste particulièrement complexe, même si ces dernières années, différents outils ont été développés à cette fin, comme le questionnaire «International Physical Activity Questionnaire» (IPAQ) (LAURE, 2007).

II.4.3.3. Statut socio-économique et habitudes de vie

II.4.3.3.1. Statut socio-économique

De nombreux travaux montrent que les facteurs socioéconomiques ont un impact significatif à la fois sur le risque de cancer et son pronostic (LECLERC *et al.*, 2001). Selon la littérature internationale (SHI *et al.*, 2005), et quelle que soit la méthode adoptée pour évaluer les inégalités sociales, il en ressort que les inégalités sociales de santé en matière de cancers sont évidentes. En effet, SHI *et al.* (2005) expliquent que l'éducation est la variable qui influe le plus sur les taux de mortalité, suivie du revenu, puis de l'accès au système de santé et de l'emploi. Ce statut socio-économique (SSE) se mesure à l'aide de plusieurs indicateurs. Ces derniers sont fondés sur les variables de revenus, d'emploi et d'éducation (BAQUET *et al.*, 2000). Des résultats d'études rapportent que le niveau d'étude influe clairement sur la survie à certains cancers. Exemple, pour des décès de cancer colorectal masculin, 1,7% des malades décédés avaient un niveau d'études élevé (plus de 17 ans de scolarité) contre 73% qui avaient un niveau d'études basique (entre 7 et 9 ans de scolarité), (KRAVDAL, 2000; VICTORA *et al.*, 2008; ZIOL-GUEST *et al.*, 2009). Une autre étude a détecté l'existence d'une association positive entre le niveau d'instruction et le CS chez les femmes post-ménopausées (HECK *et al.*, 1997).

II.4.3.3.2. Tabac

Le rôle du tabac dans le risque des cancers s'impose de plus en plus. BERTUCCIO *et al.* (2011) démontrent l'existence d'une association évidente entre la consommation du

tabac de cigar et le risque excessif du cancer du pancréas. OPHIRA *et al.* (2009) montrent que l'exposition passive aux carcinogènes du tabac augmente le risque du CS chez les porteur des mutations BRCA1. JOHNSON *et al.* (2000) soulignent que le tabagisme passif est associé à un risque de CS accru d'environ 60% ; ce risque est multiplié par trois chez les femmes après la ménopause. Aussi, l'étude cas-témoins de KRUK (2007), a révélé une augmentation du risque de CS suite à une consommation de 10 cigarettes ou plus par jour chez les pré- et les post-ménopausées, notamment chez les porteuses de mutations BRCA (CUNINGHAM, 2008).

Il faut noter que la nicotine est le composant principal qui crée une dépendance au tabac. Les substances néfastes présentes dans la fumée de tabac et leurs produits de décomposition se retrouvent dans l'urine et le système sanguin tant chez les fumeurs actifs que chez les fumeurs passifs. Dans le corps, les substances cancérigènes peuvent s'associer à des protéines du sang et à l'ADN et générer ainsi des mutations de gènes. L'effet néfaste de la fumée de cigarette pourrait s'expliquer du fait qu'elle contient des composés chimiques qui pourraient endommager l'ADN (CUNINGHAM, 2008).

II.4.3.3.3. L'alcool

La consommation de tout type d'alcool est significativement associée au risque de CS. Ce risque augmente quelque soit la prise journalière d'alcool (trois fois ou plus) (McCARTY *et al.*, 2012). La consommation élevée d'alcool interagit significativement avec les mutations du gène BRCA2 pour augmenter le risque du CS (DENNIS *et al.*, 2011). L'alcool, facteur de risque reconnu de CS après la ménopause, diminue l'insulinosensibilité et augmente les récepteurs de l'insuline dans les tumeurs (STOLL & SECRETO, 1992). En 2002, CHEN *et al.* (2002) ont relevé une augmentation significative de 33% du risque de CS pour les femmes buvant plus de deux verres par jour (soit 20 g d'éthanol par jour). La « Million Women Study », estime qu'une augmentation de chaque verre supplémentaire accroissait le risque linéairement de 12% (ALLEN *et al.*, 2009). Selon le statut en récepteur hormonal, l'augmentation de risque serait particulièrement marqué sur les cancers ayant un statut de type ER+ (SUZUKI *et al.*, 2005). Plusieurs études rapportent une élévation du risque relatif de CS chez les consommatrices d'alcool, que ce soit avant ou après la ménopause. Ce risque augmentait significativement de 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (CGHFBC, 2002). Les résultats d'une étude chez les animaux indiquent que l'alcool peut agir comme un co-carcinogène (une substance qui potentialise les effets des autres cancérigènes tels que le

tabac et certains virus cancérogènes) en stimulant la conversion des métabolites inactifs en ceux qui sont actifs et qui peuvent endommager l'ADN, en inhibant la détoxification des carcinogènes, ou en affaiblissant l'élimination des carcinogènes hépatiques (SINGLETARY & GAPSTUR, 2001). L'alcool et son métabolite l'acétaldéhyde peuvent aussi inhiber la réparation d'ADN endommagé, provoqué par les carcinogènes (CASTRO *et al.*, 2006).

III. Métabolisme hormonal cancérogénèse mammaire

III.1. Métabolisme de l'insuline et cancer du sein

Un autre trouble impliqué dans l'étiologie du cancer mammaire via l'obésité est l'insulinorésistance (PICHARD *et al.*, 2009). Ce phénomène est accentué à travers une augmentation des AG libres dans le sang qui sont libérés dans les tissus et entraîne un développement de la résistance aussi bien dans le muscle, le foie et les autres tissus (KAAK, 2003). Des travaux expérimentaux, ont de fait objectivé une stimulation de la croissance des cellules tumorales mammaires par l'insuline et l'insuline-like-growth-factor dont la concentration sérique est élevée en cas d'insulinorésistance (HILLON & HE, 2010). Toutefois, les mécanismes d'action de ces facteurs demeurent obscurs.

Beaucoup d'études sont en faveur de l'existence d'une association significative entre l'hyperinsulinisme et l'incidence de plusieurs cancers, à la fois chez l'homme et la femme (côlon, sein, endomètre). L'hyperinsulinisme qui est secondaire à l'insulinorésistance a été associé à une augmentation du risque de CS, du colon et de l'endomètre (CUST *et al.*, 2007). Des résultats d'études rapportent que dans les cancers pour lesquels l'obésité viscérale est un facteur de risque (cancer colo-rectal, du sein, de l'endomètre, de la prostate), le syndrome d'insulinorésistance apparaît comme le mécanisme privilégié, entrant dans le cadre de la promotion des cancers. On pense actuellement que le rôle du syndrome d'insulinorésistance se situe dans la promotion des cancers avec des taux élevés d'IGF-1. Ce dernier est un puissant mitogène, capable de bloquer l'apoptose (POLLAK, 2009; BOUDOU-ROQUETTE, 2010). Les mécanismes de cette insulinorésistance sont complexes, ils se situent en aval du récepteur à l'insuline au niveau du système de transmission du message et de la biosynthèse des effecteurs enzymatiques. L'augmentation des AG libres circulants, consécutive à un défaut d'action de l'insuline qui libère la lipolyse, contribue à inhiber l'effet de l'insuline sur le métabolisme glucidique. Le niveau

d'insulinémie reflète fidèlement l'importance des réserves adipeuses; il est corrélé à l'IMC chez un individu donné (VERGES, 2001).

III.2. Métabolisme de la leptine et cancer du sein

HEE SUNG, (2009), souligne l'implication de la leptine dans la stimulation de la croissance cellulaire normale et tumorale, la migration, l'invasion, et l'amplification de l'angiogénèse.

La leptine, (du grec *leptos*: maigre), est une petite protéine de 16kDa, dont la séquence n'est apparentée à aucune protéine connue. Le gène codant la leptine a été identifié comme la cause de l'obésité chez la souris *ob/ob* (ZHANG et *al.*, 1994). Découverte par Jerry Friedman, elle n'est exprimée que par les adipocytes qui informeraient de cette manière le cerveau sur la quantité de graisse corporelle. La mesure des concentrations sériques de la leptine, chez des sujets normaux ou obèses, a montré que la concentration en leptine augmente avec le pourcentage de graisse corporelle, tout comme le fait le contenu de leur adipocytes en *ARNm-ob*. De plus, lorsque les obèses perdent du poids, on voit diminuer leur concentration sérique en leptine ainsi que le contenu de leur adipocytes en *ARNm-ob* (VOET & VOET, 2010).

La leptine joue un rôle important dans la régulation du métabolisme des lipides et du glucose (FRIEDMAN & HALAAS, 1998). C'est l'hormone de satiété, et donc intervient dans le contrôle de la masse grasse en modulant la prise alimentaire et la dépense d'énergie (BASDEVANT & CIANGURA, 2007; VOET & VOET, 2010).

La leptine dont le rôle ne se limite pas à informer le cerveau sur la quantité d'énergie stockée, mais est aussi impliquée dans le métabolisme énergétique, dans la reproduction, dans le métabolisme osseux et dans l'immunité. Une totale déficience en leptine est rare, une déficience partielle est plus souvent rencontrée, mais une hyperleptinémie, indiquant un état de résistance à la leptine est très fréquente chez les obèses (BASDEVANT & CIANGURA, 2007).

Plusieurs mutations affectant le fonctionnement de cette hormone ont été identifiées chez la souris. Ces animaux ont un comportement hyperphagique, souffrent d'obésité, développent une insulino-résistance sévère, présentent des défauts de croissance et de fertilité, ainsi qu'une dépense énergétique réduite. La leptine chez les rongeurs, agit via les récepteurs hypothalamiques pour inhiber l'appétit et augmenter la thermogénèse (FAM et *al.*, 2007; JEQUIER, 2009). Bien que rares, chez l'homme, des mutations du gène codant pour la leptine ou son récepteur *ob* ont également été découvertes chez des patients

souffrant d'obésité (CLEMENT et *al.*, 1998). Chez certains obèses, il peut exister une déficience en leptine mais ceci est exceptionnel car elle circule d'autant mieux que la masse grasse augmente, elle lui est proportionnelle. Le plus souvent, il y a un trouble de sa pénétration dans le cerveau ou une anomalie (exemple une mutation) des récepteurs «ob» (VOET & VOET, 2010), et un excès de sécrétion de substances orexigènes présentes dans le cerveau tels que le neuropeptide Y (NPY), la MCH (hormone concentrant les mélanophores), les orexines..., qui accroissent la faim et l'appétit, augmentent le tonus parasympathique et diminuent la dépense énergétique (BASDEVANT & CIANGURA, 2007; DARMON & DARMON; 2008; SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2008).

IV. Systèmes oxydants et systèmes antioxydants

IV.1. Radicaux libres biologiques

L'appellation «espèces réactives de l'oxygène», «ERO» est un terme qui reflète plusieurs formes intermédiaires de l'oxygène qui participent dans l'initiation et la propagation de la réaction en chaîne des radicaux libres (RL) (**Figure 8**). Les RL sont une forme particulière d'espèces chimiques (atomes ou molécules) qui possèdent un électron célibataire (ou non apparié). Le champ magnétique créé par sa rotation ou spin n'est donc pas compensé par la rotation en sens inverse d'un électron apparié. Cette propriété rend les RL aptes à réagir avec différentes molécules, notamment lors de réactions en chaîne dont l'exemple de la peroxydation des lipides. La réactivité des RL ne doit pas être exagérée car elle est très variable selon la nature du radical. Ainsi, parmi les radicaux formés chez les êtres vivants, l'anion radicalaire superoxyde ($O_2^{\circ-}$) comme le monoxyde d'azote ($^{\circ}NO$), ne sont pas très réactifs mais constituent des radicaux précurseurs pouvant être activés en d'autres espèces plus réactives (SOARES et *al.*, 2005). La faible réactivité de ces deux radicaux ($O_2^{\circ-}$, $^{\circ}NO$) permet d'ailleurs leur utilisation par l'organisme comme médiateurs régulant les fonctions biologiques telles la respiration et la vasodilatation capillaire (WOLIN et *al.*, 2005). Par contre des radicaux comme les radicaux peroxylys (ROO°) ou surtout le radical hydroxyle (HO°) sont extrêmement réactifs et ce avec la plupart des molécules des tissus vivants. D'autres espèces dérivées comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) des radicaux mais sont elles aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des RL et leurs précurseurs est souvent appelé «espèces réactives de l'oxygène (ERO)» (SOARES et *al.*, 2005).

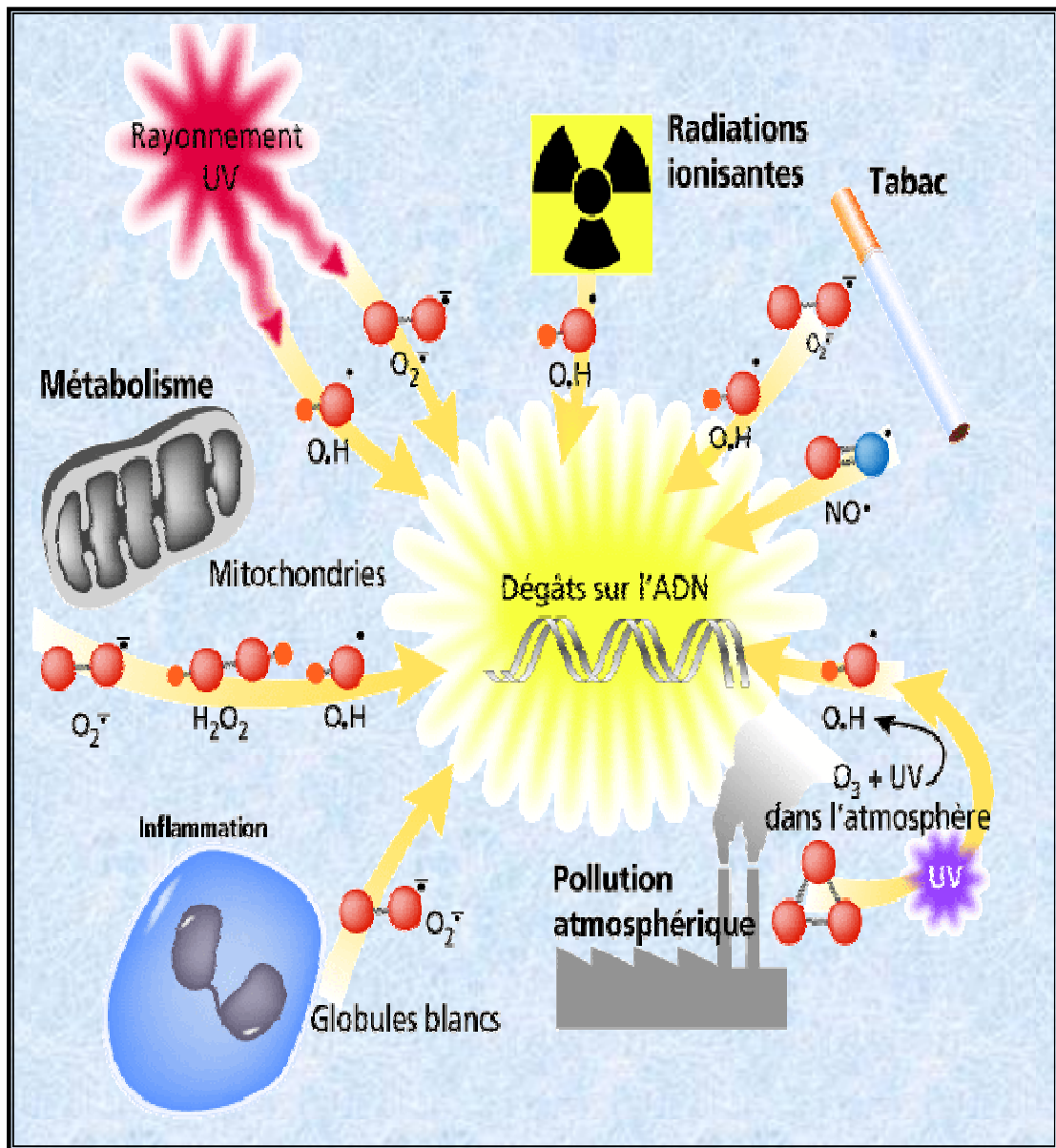


Figure 8. Sources des radicaux libres (OHARE, 2007).

Le superoxyde ($O_2^{\circ-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'hydroxyle (OH°) sont des éléments majeurs de la famille des RL. Ils sont générés continuellement par le métabolisme normal « *in vivo* » et correspondent aux étapes intermédiaires de la réduction de l'oxygène (CHANCE et *al.*, 1979). Ces éléments, peuvent se transformer facilement en des formes dangereuses des RL, par exemple, une dismutation de $O_2^{\circ-}$ en H_2O_2 par l'action des superoxydes dismutases cytosoliques et mitochondriales. Dans les cellules, la majeure partie de l'oxygène subit une réduction tétravalente (addition de 4 électrons) conduisant à la production d'eau. Cette réaction est catalysée par le cytochrome oxydase, accepteur terminal d'électrons présents dans le complexe IV de la chaîne de transport des électrons située dans la membrane interne mitochondriale. Toutefois cette chaîne de transport des électrons peut laisser fuir une certaine proportion d'électrons qui vont réduire l'oxygène, mais en partie seulement. C'est ainsi qu'environ 2% de l'oxygène subit une réduction monoélectronique (addition d'un seul électron) conduisant à la formation du radical superoxyde ($O_2^{\circ-}$) au niveau de l'ubiquinone ou coenzyme Q (CADENAS & DAVIES, 2000). Ce phénomène de fuite des électrons intervient parce que les deux enzymes qui assurent l'approvisionnement de la chaîne respiratoire en énergie (électrons et protons), les complexes I et II, présentent un potentiel d'activité conjoint supérieur à celui de réutilisation des électrons : *le cytochrome oxydase (complexe IV)*. La production de radicaux libres au niveau de la chaîne respiratoire augmente avec l'activité de celle-ci après augmentation de l'apport de nutriments énergétiques (BOVERIS & CHANCE, 1973) ou après un apport accru d'oxygène (CADENAS et *al.*, 1977). De même la NADPH-déshydrogénase située dans la membrane interne des mitochondries, ou la NADPH oxydase des cellules endothéliales (GRIENDLING et *al.*, 2000) peut conduire à la formation de radicaux $O_2^{\circ-}$, (**Figure 9**).

H_2O_2 à lui seul n'est pas très puissant dans les solutions aqueuses mais il a une demi-vie plus longue qu' $O_2^{\circ-}$, il est capable de dépasser la membrane lipidique et il peut initier des réactions d'oxydation et de mutagénèse (AUST et *al.*, 1985). La réaction Fenton et Haber-Weiss du radical $O_2^{\circ-}$ avec H_2O_2 en présence des métaux catalytiques donne naissance au radical OH° qui est un des radicaux les plus actifs des ERO (HALLIWEL, 1997); OH° est le radical le plus agressif de tous les radicaux libres.

IV.1.1. Rôle pathologique des RL sur les biomolécules

Le désordre dans la régulation de la prolifération cellulaire et dans l'apoptose sont des facteurs majeurs et responsables de l'initiation et la naissance des cellules cancéreuses.

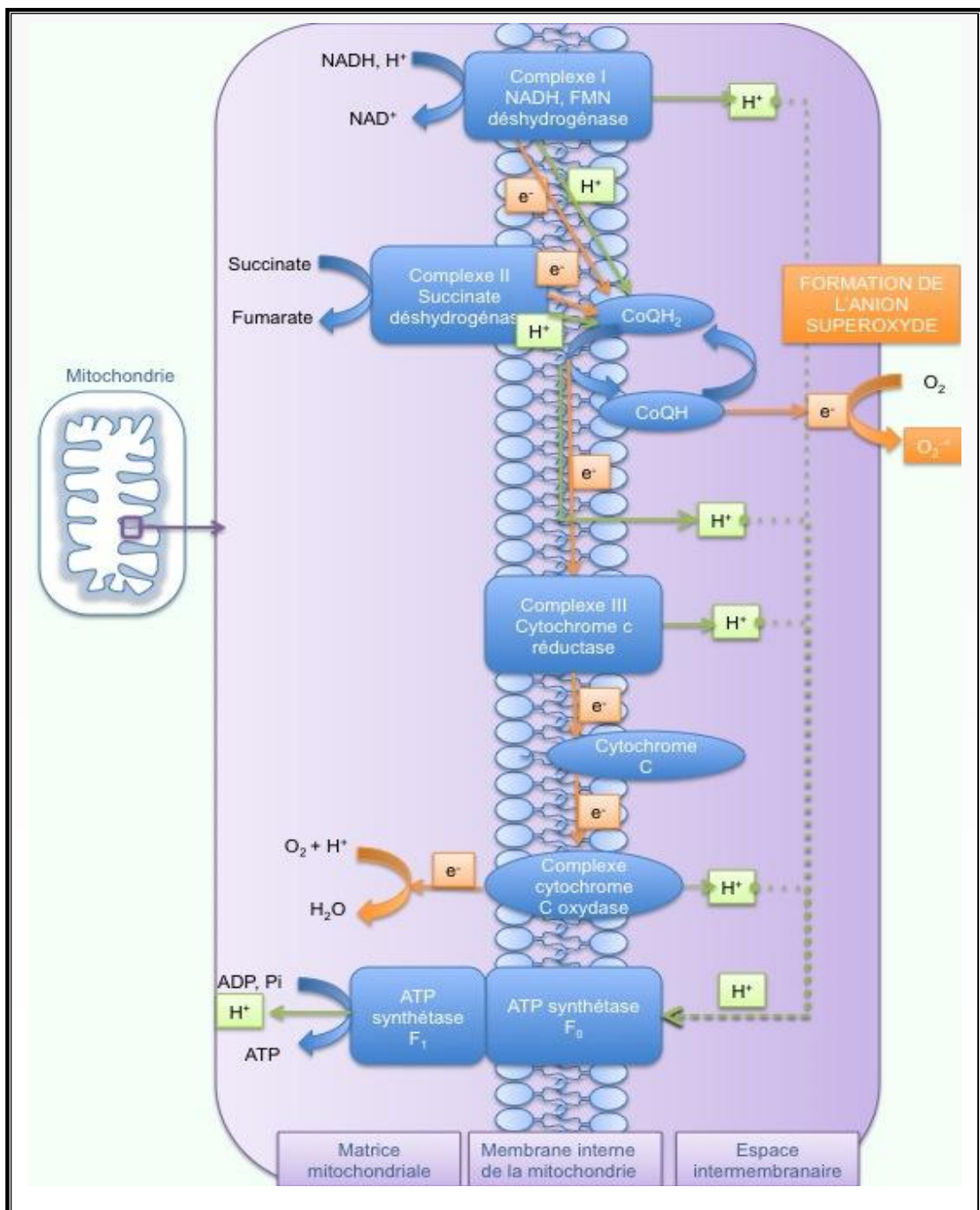


Figure 9. Production de l'anion superoxyde en condition physiologique par la fuite d'électron de la chaîne respiratoire mitochondriale (AUROUSSEAU, 2002).

En effet, les ERO ont été reconnues capables de dégrader et d'inactiver des molécules et des structures biologiques critiques dans la prolifération des cellules. Les répercussions biochimiques se traduisent par des dommages importants sur les biomolécules à l'échelle cellulaire (HALLIWELLE & GUTTERIDGE, 2007).

a- Les lipides

Les lipides, en particulier les AGPI, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d'évolution : être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes acides et en alcanes (éthane, éthylène, pentane) qui, de par leur volatilité, sont éliminés par voie pulmonaire. Le radical peroxyde, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonaldialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonanal. La transmission en chaîne de la réaction de peroxydation lipidique est stoppée par la vitamine E intercalée dans la bicouche lipidique des membranes (GARDES-ALBERT *et al.*, 2003).

Le radical peroxyde (ROO•) qui déstabilise une deuxième molécule d'AGPI et conduit à un hydroperoxyde lipidique (ROOH) et à un nouveau radical (R•). Cette auto-oxydation se propage et s'amplifie d'un acide gras à l'autre. La peroxydation lipidique provoque une augmentation croissante de la perméabilité des membranes cellulaires induisant une altération irréversible des propriétés fonctionnelles de la cellule, pouvant aller jusqu'à la lyse complète. La réaction en chaîne prolonge les effets intramembranaires des radicaux libres, même si l'agression radicalaire s'estompe (MILANE, 2004).

La peroxydation lipidique aboutit à la formation de nombreux dérivés toxiques: les hydroperoxydes et leurs dérivés (HALLIWELLE & GUTTERIDGE, 2007). Les hydroperoxydes lipidiques sont relativement stables; en présence de fer, ils sont transformés en radicaux alkoxydes (RO•). Parmi leurs dérivés, le malondialdéhyde a une demi-vie plus longue que celle des radicaux libres et diffuse facilement et peut donc être considéré un marqueur de la peroxydation lipidique et peut également former des liaisons avec les bases de l'ADN et devenir un mutagène (MILANE, 2004).

Par ailleurs, les ERO s'attaquent aux lipoprotéines circulantes aboutissant à la formation de LDL oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires (FAVIER, 2003).

b- L'ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène. Plusieurs classes de dommages oxydatifs médiés par OH• peuvent être générées, parmi elles, les bases oxydées, les sites abasiques, des cassures de brins et des pontages ADN-protéines (VON SONNTAG, 1987). Par exemple, le radical hydroxyle réagit avec les bases et donne naissance à la 8-oxoguanine, un des principaux marqueurs du stress oxydant dans l'ADN (SINGAL et *al.*, 1988). Des dommages indirects peuvent résulter également de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou autres dérivés (FAVIER, 2003).

c- Les protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent une fonction thiol (FAVIER, 2003). Comme les protéines de transport qui deviennent inactivées suite à leur oxydation (AVISSAR et *al.*, 1989). Les protéines peuvent alors soit subir des réticulations par formation notamment de ponts bi-tyrosine détectables par leur fluorescence, soit subir des coupures en cas d'agression forte, soit des modifications de certains acides aminés en cas d'agressions modérées (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Les conséquences biologiques du SO seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que des stress importants provoquent une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates (DUVALL & WYLLIE, 1986), (**Figure 10**). De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le SO, mutation, carcinogénèse, malformation des foetus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression (FAVIER, 2003 ; HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

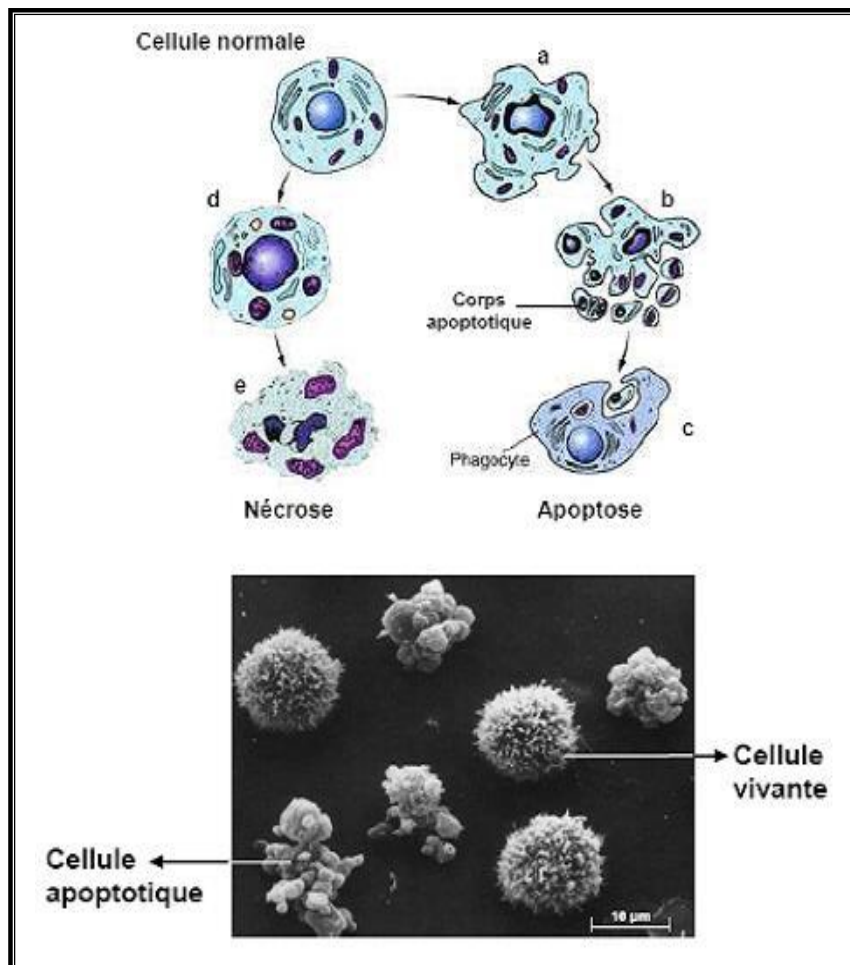


Figure 10. Caractéristiques morphologiques de l'apoptose
(DUVALL & WYLLIE, 1986).

L'excès en des ERO est généralement inactivé par différents mécanismes en utilisant les molécules antioxydantes endogènes ou exogènes qui peuvent retarder ou empêcher l'oxydation d'un substrat.

IV.2. Systèmes de défense antioxydants

Les systèmes antioxydants entraînant le piégeage des radicaux libres sont enzymatiques et non enzymatiques (GARDES-ALBERT ET AL., 2003 ; AVISSAR *et al.*, 1989).

IV.2.1. Systèmes enzymatiques

Ces systèmes sont composés d'enzymes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la peroxydase, capables d'éliminer les radicaux libres et d'autres espèces réactives.

a- Le superoxyde dismutase cytoplasmique (SOD)

Les superoxydes dismutases sont capables d'éliminer l'anion superoxyde en produisant une molécule d'oxygène et une molécule de peroxyde d'hydrogène. Des observations ont montrées que l'activité de SOD est réduite dans les cellules cancéreuses (OBERLEY *et al.*, 1989), et qu'une surexpression de SOD protège les cellules contre les radiations et réduit la malignité des cellules cancéreuses (CHURCH *et al.*, 1993). Une observation importante place SOD comme un gène suppresseur de tumeur. D'autres recherches faites sur les mutations et au niveau du gène SOD ont montré que ces dernières sont associées à de sérieuses maladies humaines dont le CS (MITRUNEN *et al.*, 2001), **(Figure 11)**.

b- La glutathion peroxydase cellulaire (GPx)

Les glutathions peroxydases constituent sans doute l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le peroxyde d'hydrogène, (THEROND & DENIS, 2005). Toutes les glutathions peroxydases contiennent dans leurs sousunités un à quatre atomes de sélénium selon l'isoenzyme. L'enzyme activé est abondamment exprimé dans les érythrocytes, les reins et le foie mais il est moins exprimé dans d'autres cellules (RATNASINGHE *et al.*, 2000). Des polymorphismes dans le gène GPx sont associés à des grands risques à quelques types de cancers (HU *et al.*, 2003), **(Figure 11)**.

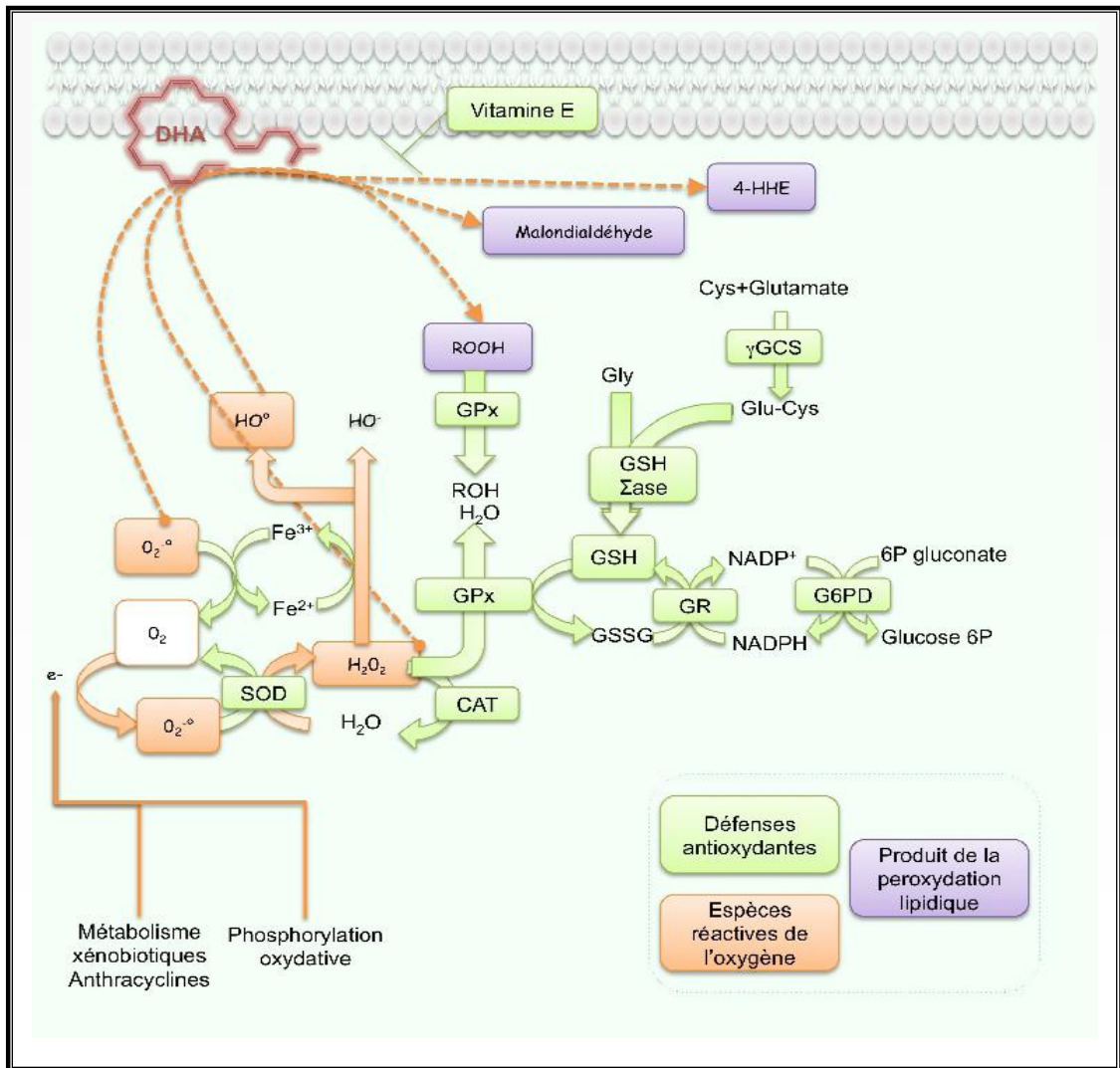


Figure 11. Equilibre des couples redox intracellulaires (VIBET et al., 2008).

Les espèces réactives de l'oxygène sont l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle (HO^\bullet). Les enzymes anti-oxydantes sont : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx). Les enzymes de synthèse ou de régénération du glutathion sont la gamma glutamyl cystéine synthétase (γ GCS), la glutathion synthétase (GSH Synthase), la glutathion réductase (GR), et la glucose 6 phosphate déshydrogénase composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit . Les produits de peroxydation lipidique sont les hydroperoxydes Les lipidiques (ROOH), le malondialdéhyde, le 4- hydroxyhexenal (4HHE).

c- La catalase (CAT)

La catalase est une enzyme capable de transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire. Une CAT mutée cause l'acatalasémie (OGATA, 1991). Un dysfonctionnement de l'enzyme CAT peut être assez grave pour causer plusieurs maladies humaines comme le cancer, (MOSER, 1993), (**Figure 11**). La catalase est composée de 4 sous-unités protéiques, chacune contenant un groupement héminique avec Fe³⁺ lié au site actif. La dissociation des sous-unités résulte en une perte de l'activité catalase (GUEYE et *al.*, 2006).

IV.2.2. Systèmes non enzymatiques

Ce groupe de systèmes anti-oxydants renferme de nombreuses substances endogènes parmi lesquelles on peut citer le glutathion, l'acide urique, la bilirubine, la mélanine, la mélatonine, l'acide lipoïque et le coenzyme Q (**Figure 12**). De tous ces composés endogènes synthétisés par les cellules, le plus important est sans doute le glutathion réduit qui protège non seulement contre les radicaux oxygénés, mais aussi contre les peroxydes ou le •NO (FAVIER, 2003). La bilirubine est, quant à elle, capable de piéger des radicaux peroxydes RO₂[•] et l'oxygène singulet, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques radicalaires (NEUZIL & STOCKER, 1993).

La vitamine E (tocophérol), C (acide ascorbique), Q (ubiquinone), ou les caroténoïdes, apportés par les aliments, agissent en piégeant les radicaux et en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules ou ions stables (GUEYE et *al.*, 2006). La vitamine piègeuse devient à son tour un radical qui sera détruit ou régénéré par un autre système. A titre d'exemple, la vitamine E est régénérée par la vitamine C, elle-même régénérée par les ascorbates réductases. Des composés comme les alcaloïdes, les polyphénols et les phytates, apportés également par l'alimentation, jouent un rôle similaire de piègeurs de radicaux libres (BORS et *al.*, 1990).

IV.3. Statut oxydant/antioxydant et risque de cancérogénèse

Beaucoup d'études sont en faveur d'une relation entre les paramètres du statut oxydant et le risque de cancérogénèse (TAYLOR & FRANCIS-group, 2009; ALDINI et *al.*, 2010). Des études récentes rapportent que le stress oxydatif est directement impliqué dans la progression tumorale et la formation de métastases (SOTGIA et *al.*, 2011; **Figure 13**). En effet, hormis les mutations héritées dans le CS (BRCA^{1/2}), d'autres mutations sont

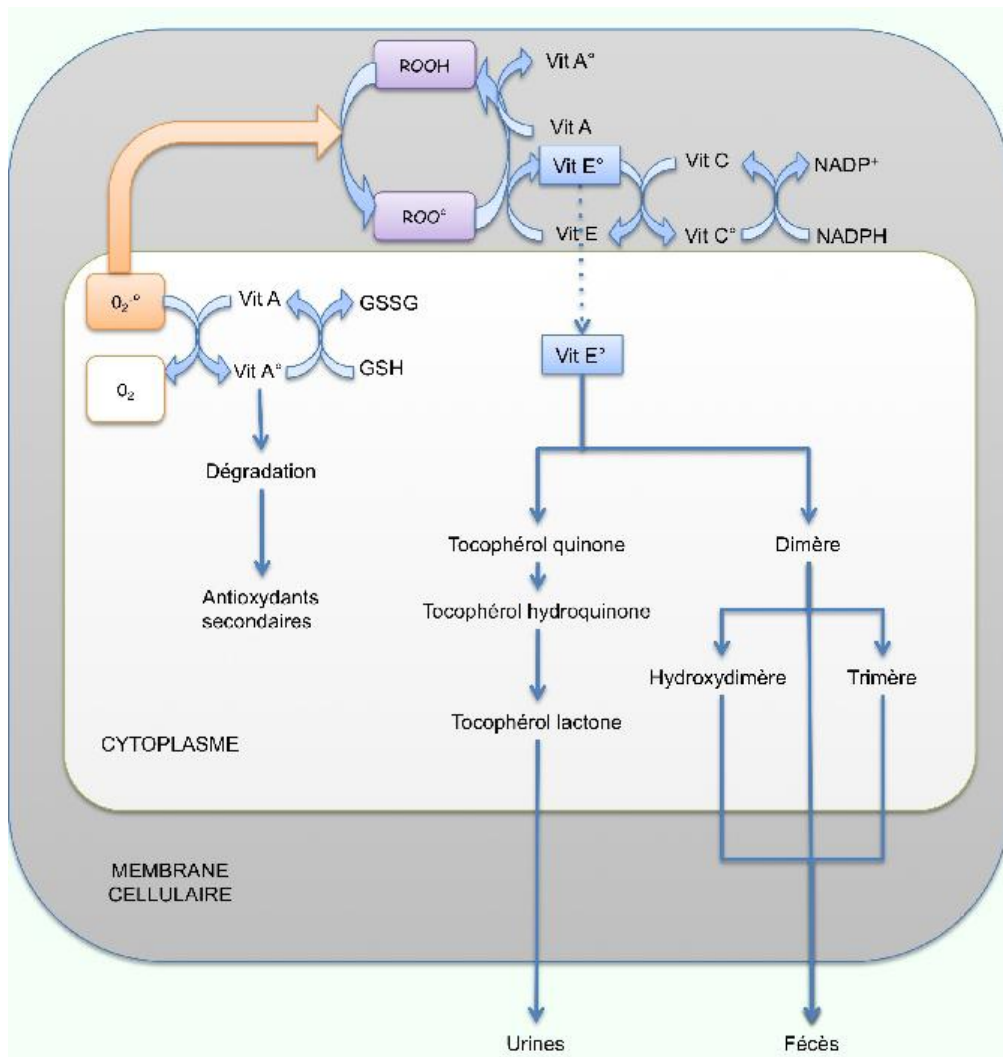


Figure 12. Exemple de voies d'élimination des radicaux oxygénés par les vitamines A, C et E (AUROUSSEAU, 2002)

Vit A : vitamine A, vit C : vitamine C, vit E : vitamine E, ROOH : hydro peroxyde lipidique; ROO° : radical peroxy, X° : forme radicalaire des différents composés, GSH : glutathion réduit, GSSG : glutathion oxydé.

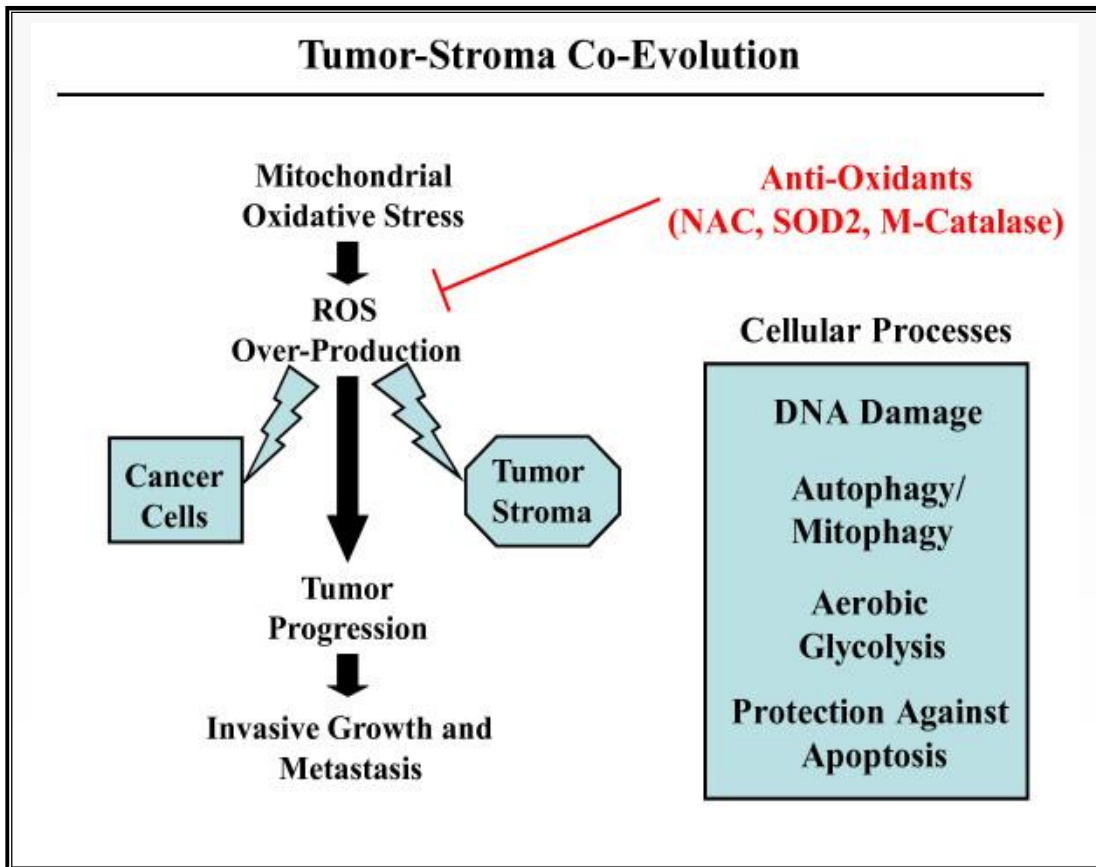


Figure 13. Rôle du stress oxydatif mitochondrial dans l'évolution de la tumeur (SOTGIA et al., 2011).

plus fréquentes dans des cancers sporadiques (LIU & TAN, 2000). Des gènes antioxydants sont aussi impliqués dans la régulation des fonctions normales des cellules comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose (KATZENELLENBOGEN et *al.*, 1997). Avec les autres gènes reliés aux cancers, ils constituent un système de processus multiples qui, par conséquent régulent l'expression des gènes et la réplication des cellules. Mais, n'importe quelle activation de ces gènes, due à des modifications héréditaires ou bien sporadiques peut mener à une ou plusieurs anomalies d'expression (YANG et *al.*, 1992).

IV.4. Stress oxydatif et angiogenèse

Le fonctionnement normal d'un tissu dépend de l'apport en oxygène et en nutriments par les vaisseaux sanguins. La compréhension des mécanismes impliqués dans la formation du système vasculaire est donc devenue un objectif majeur au cours de ces dernières années. Pendant l'embryogenèse, la formation des vaisseaux se produit en deux étapes, la vasculogenèse et l'angiogenèse. La vasculogenèse correspond à l'apparition des vaisseaux primaires formant un réseau vasculaire immature. Puis ce réseau se ramifie et se stabilise lors de l'angiogenèse. À l'âge adulte, de nouveaux vaisseaux se développent également par ce processus angiogénique (DAMIEN et *al.*, 2005). L'angiogenèse, nécessaire à la formation et au bon fonctionnement de l'organisme, peut cependant devenir délétère. Lors du développement de tumeurs solides, la néoformation de vaisseaux sanguins permet la croissance tumorale au-delà de 2 mm de diamètre. De plus, ce système vasculaire anormal favorise la dissémination des métastases dans la circulation sanguine (FOLKMAN, 1990). La capacité d'une tumeur à promouvoir cette angiogenèse dépend des mutations acquises lors de la transformation des cellules. Des formes constitutivement actives de protéines ont été décrites dans un grand nombre de cancers tels que le cancer du pancréas, du côlon ou du foie (BOS, 1989; DAMIEN et *al.*, 2005). L'exemple le plus connu de protéines impliquées dans la prolifération cellulaire est celui de la protéine « *Ras* ». Le gène codant pour cette protéine fut le premier oncogène mis en évidence (GRIFFITHS et *al.*, 2001). La protéine « *Ras* » constitue l'une des étapes d'une voie de signalisation servant à stimuler la prolifération cellulaire. Lorsque la cellule reçoit un signal favorisant la prolifération cellulaire, cette protéine se fixe à une molécule de guanine-triphosphate (GTP), ce qui la rend active. Sous cette forme, elle active une sérine/thréonine kinase en aval. Le signal parcourt ainsi le reste de la voie, déclenchant, en bout de ligne, la prolifération cellulaire. Pour s'inactiver, la protéine « *Ras* » hydrolyse elle-même le GTP en guanine-diphosphate (GDP). Sous sa forme mutée, « *Ras* » diffère du phénotype d'origine par un seul acide

aminé. Cette simple mutation faux-sens rend la protéine incapable d'hydrolyser la GTP. Par conséquent, comme elle reste toujours fixée à la GTP, elle reste toujours active. Même si aucun facteur de prolifération n'est fixé à la cellule, cette dernière continue de se multiplier. Une fois activée, cette protéine induit l'accumulation des ERO et favorise la croissance tumorale (IRANI, 1997; GRIFFITHS *et al.*, 2001; JANEWAY *et al.*, 2003 ; DAMIEN *et al.*, 2005).

Les ERO sont des facteurs importants pour le développement et l'angiogenèse des tumeurs (BROWN & BICKNELL, 2001; DAMIEN *et al.*, 2005). L'activation de cette protéine augmente la vascularisation des tumeurs en stimulant l'expression du facteur pro-angiogénique VEGF-A (vascular endothelial growth factor-A) (KRANENBURG *et al.*, 2004; DAMIEN *et al.*, 2005). L'expression de VEGF-A est contrôlée par le facteur de transcription HIF-1 (hypoxia inducible factor-1). Ce facteur pallie un déficit en oxygène, appelé stress hypoxique, en activant l'expression de gènes pro-angiogéniques comme VEGF-A, érythropoïétiques tels que l'érythropoïétine, et glycolytiques comme le transporteur spécifique du glucose Glut- 1 (LEE *et al.*, 2004; DAMIEN *et al.*, 2005).

IV.5. Stress oxydant et dissémination

Les cellules tumorales agissent sur leurs plus proches voisines pour faciliter leur « *échappée* » hors de la tumeur initiale grâce au SO (**Figures 14**), (TOULLEC *et al.*, 2010; SAKURAI-YAGETA *et al.*, 2008). Les cellules tumorales se développent dans une niche « *le stroma* », dont l'abondance et la nature facilitent leur épanouissement. Or, dans certains CS très agressifs, les cellules tumorales présentent un stress oxydatif important qu'elles utilisent pour transformer ce stroma et faciliter leur dissémination. Ainsi modifiées, les cellules du stroma, telles des éclaireurs, ouvrent la voie aux cellules tumorales, qu'elles entraînent alors hors de leur site primitif. Ce nouveau mécanisme explique pourquoi les tumeurs agressives sont souvent associées à des métastases ganglionnaires.

Lorsque les fibroblastes (cellules du stroma) sont soumis à un stress oxydatif, on constate qu'ils se transforment en myofibroblastes, des cellules connues pour leurs propriétés contractiles. Tout se passe alors comme si les myofibroblastes ouvraient la voie aux cellules tumorales. Elles quittent le tissu en premier et créent une matrice qui va servir de rails aux cellules tumorales. Mais d'où vient le stress oxydatif qui va permettre la transformation des fibroblastes en myofibroblastes aux capacités migratoires accrues? En fait, ce stress oxydatif provient de la tumeur elle-même. Les radicaux libres ainsi produits

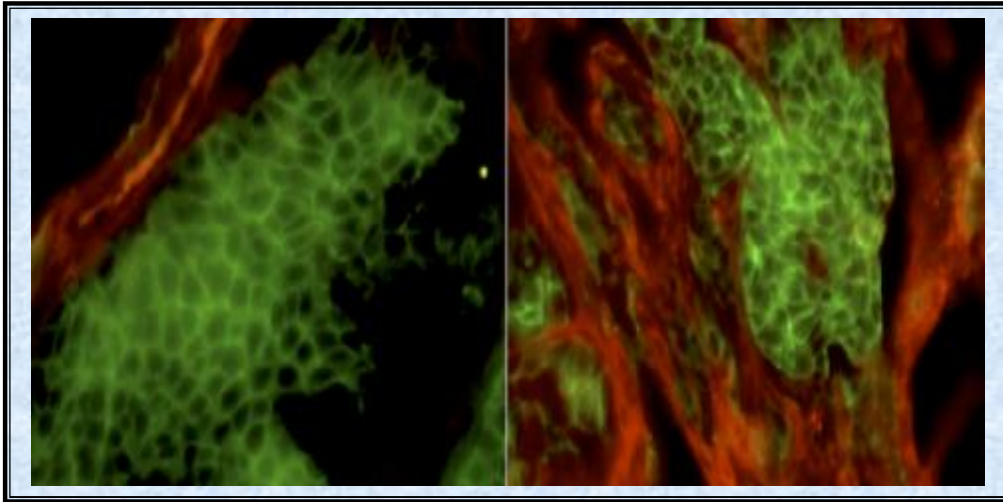


Figure 14. Stress oxydatif au niveau du tissu tumoral (TOULLEC *et al.*, 2010).
Le tissu de l'image de droite souffre d'un stress oxydatif, contrairement au tissu de l'image de gauche. Le marquage vert permet de visualiser la protéine E-Cadherine, une colle qui lie les cellules et le marquage rouge correspond à la Vimentine, Cette protéine participe au cytosquelette des cellules et à ce titre joue un rôle dans leur motilité. Sa forte augmentation est le signe d'un stroma réactif lié, ici, au stress oxydatif (*Images au MEB*).

par les cellules tumorales diffusent dans les cellules environnantes, ce qui conduit à la production et l'accumulation des deux protéines dans les fibroblastes, la chimiokine CXCL12 (Cyclooxygenases-lipoxygénases12) et le facteur de transcription HIF-1 (Hypoxia inducible factor). Ce sont ces protéines qui provoquent la conversion des fibroblastes en myofibroblastes aux fortes capacités migratoires. Ces deux protéines, CXCL12 et HIF-1, constituent en quelque sorte une «signature du stress oxydatif». Le stress oxydatif varie en fonction du type tumoral. Les tumeurs qui surexpriment le récepteur HER2 (Récepteur aux œstrogènes humain) souffrent d'un stress oxydatif important; elles produisent de nombreux radicaux libres qui se propagent ensuite dans les tissus environnants. Ces tumeurs qui représentent 10 à 15 % des CS se caractérisent par une forte propension à disséminer. Ces tumeurs se caractérisent par un stroma très abondant et très dense en myofibroblastes. Il constitue une niche propice à l'épanouissement des cellules tumorales (TOULLEC et *al.*, 2010).

MATERIEL ET METHODES

I. Population étudiée

I.1. Recrutement des cas et des témoins

L'étude cas-témoin englobe les facteurs de risque dans le développement du cancer du sein au niveau de la population de la wilaya de Tlemcen (région ouest de l'Algérie). Le recrutement des cas de cancer du sein était basé sur un diagnostic de CS confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou chirurgie par les médecins spécialistes du Centre Hospitalier de l'Université de Tlemcen (CHU) et de La Clinique «Avicène» sise à Maghnia-wilaya de Tlemcen.

Les critères d'inclusion des cas de cancer du sein sont:

- ü les femmes recrutées et interrogées doivent être de la même région et de tous les âges,
- ü être atteintes du CS nouvellement diagnostiqué,
- ü n'ayant pas encore subi de traitement de chimiothérapie.

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

- ü les femmes recrutées et interrogées doivent être de la même région et de tous les âges,
- ü n'ayant eu aucun type de cancer,
- ü être indemnes de toute pathologie liée au foie.

Les critères d'exclusion pour les femmes témoins sont :

- Ø les femmes ayant un IMC >30,
- Ø celles ayant eu un type de cancer dans leur vie,
- Ø et celles ayant subi une cholécystectomie.

La taille de l'échantillon (n = 77 pour les femmes cancéreuses et n = 114 pour les femmes témoins) est suffisamment grande pour maintenir la puissance statistique de l'étude.

I.2. Recueil de l'information sur le cancer du sein et les caractéristiques de la population étudiée

I.2.1. Questionnaire de base

Les informations ont été colligées par un questionnaire de base (voir annexe) complété par les sujets pendant une entrevue avec un membre de l'équipe de recherche durant 15 à 20 minutes. Il a été développé, évalué et testé par notre équipe de recherche en nutrition clinique sur la base des études antérieures. Il était administré de manière standardisée aux cas et aux témoins. Les informations recueillies par le questionnaire de base comprenaient : les caractéristiques socio-économiques et culturelles (situation matrimoniale, niveau d'étude, emplois, salaires...), corporelles (poids, taille, tour de taille, tour de hanche...), l'histoire de fécondité, la prise d'hormones pour l'infertilité, les contraceptifs et la ménopause, la date de diagnostic du cancer, l'histoire familiale de CS, l'histoire de maladies bénignes du sein, la consommation de tabac ou d'alcool, les antécédents médicaux et/ou chirurgicaux du sein, des ovaires et autres, exposition à certains produits.

I.2.2. Activité physique

Le questionnaire d'activité physique a été développé sur la base de la littérature internationale sur les questionnaires liés à l'activité physique chez les adultes (SHEPHARD, 2003; VARRAY, 2005). Le questionnaire prend en compte l'activité physique dans sa globalité, incluant les activités au quotidien et la participation à des activités sportives avant le diagnostic (cas) ou l'entretien (témoins). Les questions ont été posées par catégorie d'activité, séparant les activités domestiques, le travail et les activités de loisirs les plus communes dans la région. La fréquence et la durée moyenne pour chacune des activités sont notées. Ces activités physiques incluent la marche, le jogging ou la course, le chemin au travail, le chemin vers la crèche, les achats au marché, le ménage, le lavage du linge, la natation, la bicyclette, les activités artisanales manuelles, le bricolage et le jardinage. Les questions permettent aussi d'évaluer la fréquence (nombre de jours sur la semaine passée) et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité a permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET = « métabolic equivalent task », 1 MET = énergie

utilisée par le corps humain au repos (position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). A chaque type d'activité correspond un nombre de METs selon le questionnaire d'activité physique:

- a- Activités intenses (8 METs) correspondent aux sports collectifs (basket, football,) ou individuels (natation, aérobic, jogging,), ou encore à d'autres moments (danse de manière vigoureuse, saut répété,), où la femme transpire.
- b- Activités élevées (6 METs) correspondent aux activités qui ont demandé à la femme un effort physique important et qui l'ont fait respirer beaucoup plus difficilement que normalement (porter de charges lourdes, jardinage, courir pendant un temps court, faire du « step »,).
- c- Activités modérées (4 METs) correspondent à la marche rapide, au fait de faire du vélo, faire du ménage,.... Dans ce cas, la femme ne transpire pas et a une respiration normale.

L'addition des différents types d'activités physiques pour chaque femme a permis d'obtenir un score d'activité physique en quatre classes (niveaux d'activité physique faible, moyen, intense et très intense) :

- ü Niveau activité physique très intense: score ≥ 50 METs/semaine
- ü Niveau activité physique intense: score 50 – 30 METs/semaine
- ü Niveau activité physique moyenne: score 30 – 10 METs/semaine
- ü Niveau activité physique faible: score ≤ 10 METs/semaine.

I.2.3. Considérations éthiques

Toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations étaient rigoureusement respectées et les données ont été rendues accessibles seulement au personnel de l'étude. Le formulaire de consentement a été signé avant l'inclusion des sujets dans l'étude. L'anonymat des sujets à l'étude était respecté et personne ne pouvait les identifier.

II. Les données alimentaires

II.1. Carnet et interrogatoire alimentaires

Un «*carnet alimentaire*» de trois jours consécutifs (03) dont un jour de fin de semaine plus un «*rappel de 24 heures*» la veille du prélèvement, servaient d'étalon pour l'étude. Il est demandé au sujet de noter les aliments et boissons consommées sur la

période sus-citée, en précisant les quantités. Ces dernières peuvent être mesurées par pesée, estimées en unités ménagères (cuillère, bol,...) ou évaluées à l'aide de modèle ou de photographies. L'interrogatoire alimentaire, appelé aussi le « *rappel de 24 heures* », consiste à demander au sujet de se rappeler et de rapporter tous les aliments et boissons consommés pendant les 24 heures qui ont précédé l'entretien (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Les participants devaient indiquer la quantité et le volume et la portion de chaque aliment. Pour les aliments cuits, le mode de cuisson était demandé, ainsi que l'huile et les différents ingrédients utilisés pour la cuisson.

Les données étaient analysées en utilisant un logiciel intégrant la composition des aliments consommés: «REGAL Plus» (FEINBERG, 2001), qui permet d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, de l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments, à savoir :

- L'apport énergétique quotidien en kcal par jour;
- La consommation globale journalière de protéines;
- La consommation globale journalière de lipides; d'acides gras saturés, mono insaturés ou polyinsaturés et de cholestérol;
- La consommation globale journalière de glucides y compris les sucres simples et les sucres complexes;
- L'apport alimentaire en fibres alimentaires ;
- L'apport alimentaire en 12 vitamines ;
- L'apport alimentaire en 06 minéraux.

II.2. Questionnaire de fréquence de consommation

Le sujet reporte la fréquence habituelle de consommation de chaque aliment d'une liste préétablie. Les questions portent sur les aliments mais peu d'informations sont apportées sur la manière dont les aliments sont consommés. La taille des portions ou le volume des boissons peuvent être précisés (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Un modèle de questionnaire de fréquence semi-quantitatif développé sur la base des études antérieures (LISA, 2007) a été utilisé pour évaluer l'alimentation. Chaque aliment est composé d'un aliment simple (par exemple, orange) ou d'un regroupement d'aliments faisant partie de la même catégorie (par exemple, céréales). Les composantes des items étaient pondérées selon leur contribution à la diète de la population d'intérêt.

Cette méthode est principalement utilisée dans les études épidémiologiques. Elle permet d'évaluer l'association entre l'apport alimentaire et le risque de maladie dans des études cas-témoins ou dans des études de cohorte.

Le questionnaire de base et le carnet alimentaire étaient administrés aux cas au cours de la période de leur diagnostic; les témoins ont été interrogés pendant la même période que celle des cas.

III. Recueil des données biologiques

III.1. Prélèvements sanguins et Préparation des échantillons

Les prélèvements sanguins se font le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (EDTA ou héparine). Tous ces tubes sont étiquetés et répertoriés de manière précise. Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs est centrifugé à 3000 tours / min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré est utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur tubes avec anticoagulant sert pour les dosages hématologiques, et il est centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques. Le culot restant est lavé avec l'eau physiologique, les érythrocytes sont lysées par addition d'eau distillée glacée. Les débris cellulaires sont éliminés par centrifugation à 4000 tours / min pendant 10 minutes. Le lysat érythrocytaire est ensuite récupéré afin de doser les paramètres érythrocytaires du statut oxydant/antioxydant.

III.2. Paramètres hématologiques

III.2.1. Frottis sanguins

Cet examen permet l'étude précise de la morphologie cellulaire ainsi que la caractérisation des différents types de cellules. Le frottis est réalisé sur une lame de verre contenant une goutte de sang bien étalée. La coloration en deux temps, permet l'identification des leucocytes grâce à leurs caractéristiques propres, en l'occurrence, les éléments acidophiles et les granulations sont mises en évidence par un colorant approprié qui n'est autre que le May-Grunwald. Le deuxième colorant : le Giemsa colore surtout les noyaux et les parties azurophiles. Le frottis est examiné au microscope à l'aide de l'objectif à immersion (objectif 100), (SULTAN et *al.*, 1978).

III.2.2. Numération globulaire

III.2.2.1. Numération des hématies

Cette technique permet le calcul du nombre absolu de cellules contenues dans un volume donné de sang. Ce dernier est amené, grâce à de l'eau physiologique 9‰, à une dilution convenable voulue. Le comptage se fait sur une cellule quadrillée (Thomas ou Malassez) placée sur un microscope (SULTAN et *al.*, 1978).

III.2.2.2. Numération des leucocytes

Elle permet de calculer le nombre total de globules blancs contenus dans un volume donné de sang. Par contre ici, ce dernier est amené à une dilution convenable grâce au liquide de Hayem qui lyse les hématies et épargne les leucocytes. Le comptage se fait de la même façon citée précédemment (SULTAN et *al.*, 1978)

III.2.2.3. Numération des plaquettes

Pour la numération des plaquettes contenues dans un volume sanguin, la dilution se fait dans le liquide de Marcano et le comptage se fait comme cité précédemment (SULTAN et *al.*, 1978).

III.2.2.4. Dosage de l'hémoglobine

Le dosage de l'hémoglobine se fait par méthode colorimétrique reconnue comme méthode de référence. Le Fe^{2+} de l'hémoglobine est oxydé en Fe^{3+} de la méthémoglobine par le ferricyanure de potassium. La méthémoglobine réagit par la suite avec le cyanure de potassium (KCN) pour former la cyanméthémoglobine qui est un composé stable. L'absorbance de la cyanméthémoglobine, directement proportionnelle à la concentration en hémoglobine, est mesurée à 546 nm (SULTAN et *al.*, 1978).

III.2.2.5. Mesure de l'hématocrite

L'hématocrite est le volume occupé par les hématies dans une quantité de sang connue. La détermination de l'hématocrite repose sur le fait que les constituants cellulaires du sang sédimentent par centrifugation. Le niveau du culot érythrocytaire est mesuré avec le lecteur à hématocrite qui est une réglette graduée de 0 à 100% (SULTAN et *al.*, 1978).

III.3. Paramètres biochimiques

III.3.1. Détermination des teneurs en glucose

Le glucose sérique est déterminé par la méthode enzymatique et colorimétrique en présence d'une enzyme qui est la glucose oxydase (GOD). Le glucose est oxydé en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier, en présence de peroxydase et de phénol, oxyde un chromogène (Le 4- amino-antipyrine) incolore en couleur rouge à structure quinonéimine. La coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en glucose présente dans l'échantillon. La lecture se fait en spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm (Kit PROCHIMA).

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

Les transaminases permettent le transfert du groupement aminé d'un acide aminé sur un acide α -cétonique. L'acide aminé est alors transformé en acide cétonique correspondant et l'acide α cétonique en acide aminé. Les deux principales réactions de transamination sont catalysées par les transaminases glutamo-oxaloacétique (TGO) plus connues sous le nom de Alanine amino transferase (ALAT) et glutamo-pyruvique (TGP) ou Aspartate amino transferase (ASAT). La détermination des activités enzymatiques des transaminases se fait au niveau sérique. L'enzyme transaminase catalyse le transfert du groupe amine de l'aspartate (pour la TGO) ou de l'alanine (pour la TGP) vers l'oxaloglutarate avec formation de glutamate et d'oxaloacétate (pour la TGO) ou du pyruvate (pour la TGP). Les mesures sont effectuées à l'aide de réactions couplées pour permettre l'utilisation du coenzyme NADH/H⁺ dont on mesure la diminution d'absorbance. Ainsi, l'oxaloacétate est réduit en malate ou le pyruvate en lactate grâce à des déshydrogénases (MDH ou LDH) couplées à NADH/H⁺. La vitesse d'oxydation du NADH est proportionnelle à l'activité enzymatique des transaminases. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 340 nm (Kit DIALAB).

III.3.3. Détermination de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline

La phosphatase alcaline est une enzyme qui permet l'hydrolyse du phosphonitrophenyl phosphate, aboutissant à la libération du phosphonitrophenol et du phosphate. La mesure de la vitesse de formation du phosphonitrophenol est proportionnelle à la concentration catalytique de la phosphatase alcaline présente dans le

prélèvement. Elle est déterminée par mesure de la diminution de l'absorbance à 405 nm (Kit PROCHIMA).

III.3.4. Détermination des teneurs en protéines totales

Les protéines totales sériques sont dosées par la méthode colorimétrique de BIURET. En milieu alcalin, les protéines se combinent au sel de cuivre contenant l'iodide comme un antioxydant pour former un complexe bleu violet (complexe cupro-protéique). L'absorption du complexe est mesurée à 540 nm. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration totale en protéines dans l'échantillon.

III.3.5. Détermination des teneurs en créatinine

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

III.3.6. Détermination des teneurs en urée

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

III.3.7. Dosage de la bilirubine

Le dosage de la bilirubine se fait par une méthode basée sur la réaction entre la bilirubine et des solutions acides sulfaniliques diazotées. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine conjuguée réagit directement dans la solution aqueuse (bilirubine directe) tandis que la bilirubine libre attachée à l'albumine exige une solubilisation avec le diméthylsulfoxyde (DMSO) pour réagir (bilirubine totale). Ainsi en présence du solvant DMSO et du réactif, la bilirubine totale est convertie en azobilirubine par l'acide sulfanilique diazotisé dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration en bilirubine de l'échantillon. L'intensité de la coloration formée est proportionnelle à la concentration

de bilirubine dans l'échantillon; la lecture se fait à 550 nm (Kit BIOLAB DIAGNOSTICS).

III.3.8. Détermination des paramètres lipidiques et protéiques au niveau du sérum et des lipoprotéines

III.3.8.1. Séparation des lipoprotéines

Les lipoprotéines totales sont isolées à partir du sérum. La séparation des différentes fractions de lipoprotéines est réalisée par une méthode de précipitation selon BURSTEIN et *al.* (1970).

A pH neutre, et en présence de cations divalents, les poly-anions peuvent former des complexes insolubles avec les lipoprotéines (lipopoly-anion-cation). La précipitation des lipoprotéines se fait donc grâce aux poly-anions qui se combinent non pas aux apolipoprotéines mais aux lipides.

Les poly- anions souvent utilisés sont les sulfates (SO_3^-), polysaccharides (héparine) et l'acide phosphotungstique, alors que les cations les plus souvent utilisés sont le Ca^{2+} , le Mn^{2+} ou le Mg^{2+} .

Ce qui permet la précipitation sélective des fractions lipoprotéique est l'utilisation d'un même réactif de précipitation à différentes concentrations. En augmentant la concentration du réactif au fur et à mesure, ce dernier permet de séparer à partir du sérum, d'abord les VLDL, puis les LDL et enfin les HDL. Les lipoprotéines précipitées de manière sélective sont solubilisées grâce à une solution de solubilisation contenant du tampon tris.

III.3.8.2. Détermination des teneurs en cholestérol et triglycérides

Le cholestérol total et les triglycérides sont dosés sur le sérum total et les différentes fractions lipoprotéiques par des méthodes enzymatiques (Kit QUIMICA CLINICA APLICADA S.A).

Par l'action d'une enzyme, la cholestérol ester hydrolase, les ester de cholestérol sont hydrolysés en cholestérol libre. Le cholestérol libre formé ainsi que celui préexistant, sont oxydés par une cholestérol-oxydase en Δ^4 cholesterone et peroxyde d'hydrogène. Ce dernier en présence de peroxydase, oxyde le chromogène en un composé coloré en rouge. La concentration en quinoneimine colorée, mesurée à 505 nm, est proportionnelle à la quantité de cholestérol contenu dans l'échantillon.

Les triglycérides (TG) sont déterminés après hydrolyse enzymatique en présence d'une lipase. L'indicateur est la quinoneimine formée à partir du peroxyde d'hydrogène, 4-amino-antipyrine et 4-chlorophénol sous l'action de la peroxydase. La concentration en TG est déterminée à une longueur d'onde de 505 nm.

III.3.8.3. Analyse de la composition en acides gras des lipides du sérum

L'extraction lipidique se fait à partir du sérum par un mélange méthanol/chloroforme/NaCl (2M) (1/1/0,9; v/v/v) pour 0,5 ml d'échantillon, selon la méthode de BLIGH & DYER (1959).

Par la suite, une quantité déterminée (30 µl) d'étalon interne (acide heptadécanoïque 17:0, C₁₇H₃₄O₂ dilué dans du benzène à 2mg/ml) est ajoutée. Après mélange au vortex, deux phases se forment, la phase inférieure est récupérée et séchée sous azote.

Après extraction, les acides gras sont tout d'abord saponifiés avec 1ml de NaOH méthanolique 0,5N, mélangés au vortex et chauffés à 80°C dans une étuve pendant 15 min.

La réaction est arrêtée par un choc thermique en mettant les tubes dans un bac à glace ou sous de l'eau froide.

Cette étape est suivie par celle de la méthylation réalisée en ajoutant aux tubes 2 ml de BF₃ méthanol (Bromotrifluorométhanol à 14%) (SLOVER & LANZA, 1979). Après mélange au vortex, les tubes sont fermés sous azote, étuvés à -80°C pendant 20 min. La réaction est par la suite arrêtée par un choc thermique. 2 ml de NaCl saturé (35%) et 2 ml d'hexane sont ensuite ajoutés aux tubes. Après passage au vortex, deux phases se forment. La phase supérieure est prélevée pour l'injection dans le chromatographe.

La dernière étape est celle de l'analyse par la CPG (chromatographie en phase gazeuse; BECKER instruments, downers grove, IL) ; la colonne capillaire (APPLIED SCIENCES LABS, State College, PA) est en pyrex de 39 m de longueur et 0,3 mm de diamètre interne, remplie avec du carbowax 20M (SPIRAL-RD, Couternon, France). Le chromatographe est équipé d'un injecteur de type ROS et d'un détecteur à ionisation de flamme relié à un intégrateur-calculateur ENICA 21 (DELSI instruments, Suresnes, France). L'identification des acides gras est réalisée par comparaison de leur temps de rétention avec ceux des standards d'acides gras (NUCHECK-prep, Elysiam, MN, USA). La surface des pics d'acides gras est proportionnelle à leur quantité ; elle est calculée à l'aide d'un intégrateur.

III.3.9. Dosage de l'insuline

Le taux d'insuline est déterminé par la méthode de dosage immunoenzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) selon le kit RIA (Linco research, Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation des plaques ELISA dont les micropuits ont un revêtement d'anticorps anti-insuline monoclonaux humains. L'insuline présente dans l'échantillon se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. Un deuxième anticorps polyclonal anti-insuline conjugué à la biotine est ajouté et se lie à l'insuline capturée par le premier anticorps. Après lavage qui permet d'éliminer l'anticorps biotinylé non lié une enzyme (Peroxydase de Raifort appelée Horse dish peroxydase HRP) est ajoutée et se lie à l'anticorps biotinylé immobilisé. Après lavage, le substrat de la peroxydase (3,3', 5,5'-tetraméthylbenzidine) est ajouté aux puits. La quantification du complexe anticorps-enzyme est réalisée en suivant l'activité de la peroxydase en présence de son substrat. Ainsi, un produit coloré est formé proportionnellement à la quantité d'insuline présente dans l'échantillon. La réaction est terminée par l'addition d'un acide et l'absorbance est mesurée à 450 nm. La concentration en insuline est déterminée à l'aide d'une gamme étalon d'insuline humaine.

III.3.10. Dosage de la leptine

Le taux de leptine est déterminé par la méthode ELISA selon le le kit RIA (Linco Research, Beckman Instruments, Fullerton, A, USA). Le principe de la méthode est basé sur l'utilisation de micropuits avec un revêtement d'anticorps anti-leptine humains, d'anticorps anti-leptine conjugués à la biotine, de l'enzyme peroxydase de Raifort et de son substrat le tétraméthylbenzidine. Le protocole expérimental est semblable à celui utilisé pour l'insuline. La coloration du milieu est directement proportionnelle à la concentration de leptine de l'échantillon. Cette concentration est déterminée à l'aide d'une gamme étalon de leptine humaine.

IV. Marqueurs du Stress oxydatif

IV.1. Systèmes de défenses antioxydants

IV.1.1. Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est à dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC) est déterminé par spectrofluorométrie selon la méthode de CAO *et al.* (1993). L'allophycocyanine (APC), une protéine fluorescente présente dans

les cyanobactéries (bactéries photosynthétiques contenant, outre de la chlorophylle, différents pigments) et les algues rouges, est utilisée (COURDEROT-MASUYER et *al.*, 2000, MERZOUK et *al.*, 2004). Cette protéine perd sa fluorescence lorsqu'elle est agressée par des radicaux libres. Cette sonde est très sensible aux radicaux hydroxyles qui sont générés par H₂O₂ et Cu²⁺ dans le milieu d'incubation. L'ORAC est alors la capacité du plasma à neutraliser les radicaux libres, donc à freiner la perte de fluorescence de l'APC.

Le milieu réactionnel (2 ml) contient 37,5 nmol/l d'APC, 9 µmol/l de CuSO₄ et 0,3% d'H₂O₂, dans du tampon phosphate 75 mmol/l, pH = 7. Ce milieu correspond au blanc de la réaction. 20 µl de plasma ou de Trolox à 1 µmol/l (C₁₄H₁₈O₄: analogue de la vitamine E, 1 µM) sont ajoutés au milieu réactionnel qui correspond dans ce cas à l'essai ou au standard, respectivement.

La fluorescence de l'APC, à l'émission 651 nm et à l'excitation 598 nm, est mesurée toutes les 5 minutes à 37°C jusqu'à disparition totale de la fluorescence (pratiquement 1 heure après) par un spectrofluorimètre (SFM25 Kontran Instrument). On obtient des courbes cinétiques de la perte de fluorescence de chaque échantillon par rapport aux courbes blanc du milieu réactionnel et Trolox du milieu de référence.

L'utilisation du Trolox sert à protéger cette sonde. Ainsi la courbe de dégradation de la sonde (émission de fluorescence) en fonction du temps sera moins rapide donc décalée par rapport à celle du blanc. Ainsi une unité ORAC correspond à ce décalage, soit donc à la surface de l'aire sous la courbe de la perte de fluorescence en présence du Trolox moins celle du blanc.

La courbe de décroissance en présence du plasma permet de déterminer le pouvoir antioxydant (donc protecteur) total du plasma, et sera mentionné en unité ORAC.

L'ORAC de chaque échantillon de plasma est calculé en mesurant la surface S de protection nette sous les courbes cinétiques de la perte de fluorescence de l'APC.

$$\text{Ainsi: ORAC échantillon} = (S \text{ échantillon} - S \text{ blanc}) / (S \text{ trolox} - S \text{ blanc})$$

Où S = Aire calculé entre la courbe de perte de fluorescence et l'axe des temps.

L'ORAC de chaque échantillon est ainsi calculé par rapport à l'ORAC du Trolox de référence. (ORAC trolox = 1).

IV.1.2. Dosage des vitamines plasmatiques

IV.1.2.1. Dosage des vitamines A et E

Les vitamines A (rétinol) et E (α tocophérol) plasmatiques sont analysées sur le plasma par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de ZAMAN et *al.* (1993). Cette méthode permet une analyse quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines présentes dans le plasma, par comparaison au pic de l'étalon interne, Tocol (LARA SPIRAL, Couternon, France), introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

La phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbones (colonne C18; HP ODS Hypersil C18; 200 mm x 4,6 mm; Lara Spiral, maintenance temperature of analytical column, 35°C). La phase mobile est constituée par le mélange méthanol/eau (98/2, V/V), délivrée à un débit constant, 1 ml/min grâce à une pompe (Waters 501 HPLC Pomp).

Après précipitation des protéines par l'éthanol et addition de l'étalon interne (5 μ g de tocol pour 200 μ l de plasma), les vitamines A et E sont extraites du plasma par 2 ml d'hexane. La phase supérieure est reprise soigneusement et est évaporée sous vide. Le résidu est repris dans 50 μ l de diéthyléther, et complété avec 150 μ l de la phase mobile méthanol/eau (95/5 ; v/v). Les dosages des vitamines A et E sont réalisés par HPLC équipé d'un détecteur à barrettes d'iode à absorption UV qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 292nm, et celui de la vitamine A à 325nm.

IV.1.2.2. Dosage de la vitamine C

La vitamine C plasmatique est dosée selon la méthode de ROE & KUETHER (1943) utilisant le réactif de coloration, le Dinitrophenylhydrazine- Thiourée- Cuivre (DTC) et une gamme étalon d'acide ascorbique le jour même du prélèvement sanguin.

Après précipitation des protéines plasmatiques par l'acide trichloroacétique (10%) et centrifugation, 500 μ l de surnageant sont mélangés à 100 μ l de réactif de DTC (acide sulfurique 9 N, contenant 2,4-dinitrophenylhydrazine à 3%, la thiourée à 0,4% et du sulfate de cuivre à 0,05%) et incubés pendant 3 heures à 37°C. La réaction est stoppée par addition de 750 μ l d'acide sulfurique à 65% (v/v), et la lecture de l'absorbance se fait à 520 nm. L'intensité de la coloration obtenue est proportionnelle à la concentration en

vitamine C présente dans l'échantillon. La concentration est déterminée à partir de la courbe étalon obtenue grâce à une solution d'acide ascorbique.

IV.1.3. Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes

IV.1.3.1. Dosage de l'activité de la catalase (CAT; EC 1.11.1.6)

Cette activité enzymatique est mesurée par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (AEBI, 1974). En présence de la catalase, la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Le milieu réactionnel contient 1 ml de surnageant (lysate dilué au 1/500, source de l'enzyme catalase), 1 ml d'H₂O₂, et 1 ml de tampon phosphate (50 mmol/l, pH 7,0). Après incubation de 5 min, 1 ml de réactif de coloration titanium oxyde sulfate TiOSO₄ (1,7 g dans 500 ml d'H₂SO₄ 2N) est ajouté. La lecture se fait à 420 nm. Les concentrations du H₂O₂ restant sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂ avec le tampon phosphate et le réactif TiOSO₄ de façon à obtenir dans le milieu réactionnel des concentrations de 0,5 à 2 mmol/L.

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

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

A₁ est la concentration de H₂O₂ de départ

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

L'activité spécifique est exprimée en U/minutes/mL.

IV.1.3.2. Dosage de l'activité de la Glutathion peroxydase (GSH-Px; EC 1.11.1.9)

L'activité enzymatique est estimée par la méthode de PAGLIA & VALENTINE (1967) modifiée par LAWRENCE & BURK (1976). Le principe de cette méthode est de mesurer la capacité d'une solution à catalyser l'oxydation du glutathion réduit par l'H₂O₂.

Pour cela, le recyclage du glutathion par la glutathion réductase est appliqué. L'oxydation du NADPH qui lui est couplé, est utilisée pour suivre la réaction. La vitesse de formation du GSH est donc mesurée en suivant la diminution de l'absorbance à 340 nm liée à la conversion du NADPH en NADP⁺.

Le milieu réactionnel contient 10 µl de lysat, 150 µl de réactif contenant dans 1 ml de tampon phosphate à 50 mM, pH 7,0 (0,3 mg de glutathion réduit, 1µl de glutathion réductase à 1 U/L et 0,26 mg de NADPH) et 10 µl de cumène à 1,5 mM.

La lecture se fait à 340 nm toutes les 30 secondes pendant 10 minutes.

Une gamme d'activité est nécessaire avec une enzyme d'activité connue. Pour la Glutathion réductase (100 U/ 0,22 ml), 6,6 µl de la solution mère sont prélevés et mis dans 3 ml d'eau distillée, soit une solution de 1U/ml. Des dilutions de 1/2 = 500 U/L à 1/64= 15,63 U/L sont effectuées.

Une unité de glutathion peroxydase est égale à 1µM de NADPH oxydé par minute.

IV.1.3.3. Dosage de l'activité de la Glutathion réductase (GSSG-Red; EC 1.6.4.2)

Cette activité enzymatique est déterminée par la mesure du taux de l'oxydation du NADPH en présence du glutathion oxydé (GOLDBERG & SPOONER, 1992).

Le milieu réactionnel contient 13,5 ml de tampon phosphate (0,12 mol/L, pH 7,2 + EDTA 1 mol/L), 0,5 ml de FAD (155 µmol/L), 0,5 ml de glutathion oxydé (40 mg/mL), 0,5 ml de DTNB (colorant), 10 µl d'échantillon (lysate), et au bout de 5 min d'incubation, 10 µl de NADPH (9,6 mmol/L de Na₂HCO₃ à 1%) sont ajoutés au mélange.

L'activité de la glutathion réductase est déterminée en suivant l'oxydation du NADPH et donc par conséquent la disparition du NADPH du milieu réactionnel. Par action de la glutathion réductase et en présence du NADPH, le glutathion oxydé GSSG est réduit en GSH.

La gamme d'activité est celle de la Glutathion réductase (100 U/ 0,22 ml), à partir des dilutions de 1/2 = 500 U/L à 1/64= 15,63 U/L.

La lecture de la densité optique (qui régresse) se fait à 340 nm toutes les 30 secondes. L'activité enzymatique est exprimée en unité. Une unité de l'activité de la glutathion réductase est définie comme le taux d'enzyme capable d'oxyder 1mM de NADPH oxydé par minute.

IV.1.3.4. Dosage de l'activité de la Superoxyde dismutase (SOD; EC 1.15.1.1)

L'activité de cette enzyme est mesurée selon la méthode d'ELSTNER et *al.* (1983). Le principe est basé sur la réaction chimique qui génère l'ion superoxyde (O²⁻) à partir de l'oxygène moléculaire en présence d'EDTA, de MnCl₂ et du mercaptoéthanol.

L'oxydation du NADPH est liée à la disponibilité des ions superoxyde dans le milieu. Dès que la SOD est ajoutée dans le milieu réactionnel, elle entraîne l'inhibition de l'oxydation du NADPH.

Quatre cents (400) µl de réactif (éthanol/ chloroforme; 62,5/ 37,5; v/v) sont ajoutés à 250 µl de lysate afin de précipiter les protéines. Après centrifugation à 4000 t/min pendant 5 min, le surnageant est récupéré. Le milieu réactionnel contient 5 µl de lysate, 10 µl de

tampon et 100 µl de réactif 1 (contenant 5 ml de tampon phosphate (0,2 mol/L, pH 7,8), 1 ml d'hydroxylamine chloride (0,69 mg/mL), 1 ml d'antraquinone (0,132 mg/mL) et 1 ml de diaphorase (1 mg/mL d'une solution de 15 U/mL)). Le mélange est ensuite incubé avec 10 µl de NADPH pendant 15 min à température ambiante. Ensuite, 100 µl de réactif 2 (contenant 6 ml de sulfanilamide à 10 mg/ml d'HCl à 25 % et 6 ml de naphthylethylène diamine à 0,2 mg/mL) sont ajoutés. La lecture se fait à 540 nm, après incubation de 20 minutes. La gamme d'activité est réalisée avec la SOD étalon.

IV.2. Marqueurs biologiques du stress oxydant

IV.2.1. Mesure des teneurs en hydroperoxydes

Les hydroperoxydes plasmatiques et érythrocytaires sont mesurés par l'oxydation d'ions ferriques utilisant le xylénol orange (Fox2; Kit Peroxoquant méthanol- compatible formulation, Rockford, IL,USA) en conjugaison avec le ROOH réducteur spécifique de la triphénylphosphine (TPP), selon la méthode de NOUROUZ-ZADEH et *al.* (1995). Cette méthode est basée sur une peroxydation rapide transformant le Fe²⁺ en Fe³⁺ en milieu acide. Les ions Fe³⁺ en présence de xylénol [(O-cresolsulfonphtalein-3',3''-bis (methyliminodiacetic acid sodium)], forment un complexe Fe³⁺-xylénol orange.

Ainsi, le plasma ou le lysat érythrocytaire est incubé à température ambiante pendant 30 min avec du méthanol (pour l'essai), ou du triphénylphosphine (TPP) (pour le blanc). Le réactif Fox (contenant 250 mmol/l de sulfate d'ammonium ferrique, 25 mmol/L de H₂SO₄, 4 mmol /L de BHT et 100 µmol de xylénol orange) est ajouté à ce mélange. Après incubation pendant 30 min et centrifugation à 6000t / min pendant 10 min, les teneurs en hydro-peroxydes plasmatiques et érythrocytaires correspondent à la différence entre l'absorbance de l'échantillon et l'absorbance du blanc. La lecture se fait à 560 nm. Le taux des hydroperoxydes est calculé en utilisant le coefficient d'extinction ($\epsilon = 4.4 \times 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{l} \cdot \text{cm}^{-1}$ à 560 nm).

IV.2.2. Mesure des teneurs en protéines carbonylées

Les protéines carbonylées du plasma ou érythrocytaires (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine selon la méthode de LEVINE et *al.* (1990). Le plasma ou le lysat est incubé à température ambiante avec la dinitrophényl-hydrazine (DNPH) dans 2 mol/L de HCL ou avec seulement du HCL à 2 mol/L pour le blanc. Ensuite, les protéines sont précipitées avec l'acide trichloroacétique

(TCA) et lavées trois fois par l'éthanol: éthylacétate 1:1 (v/v) et trois fois par le TCA. Le culot est solubilisé dans 6 mol/L de guanidine.

Les lectures se font à 350, 360 et 375 nm. La concentration des groupements carbonyles est calculée selon un coefficient d'extinction $\epsilon = 21,5 \text{ mmol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$.

IV.2.3. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques, induite par les métaux, en l'occurrence le cuivre, est déterminée par le suivi au cours du temps de la formation de diènes conjugués selon la méthode d'ESTERBAUER *et al.*, (1989).

Les lipoprotéines LDL sont isolées à partir du sérum selon la méthode de BURSTEIN *et al.* (1970). Les teneurs en protéines des LDL sont déterminées par la méthode de LOWRY *et al.*, (1951). La fraction LDL subit une dilution jusqu'à une concentration de 100 ug/mL de protéine utilisant le PBS (Physiological buffer serum). L'oxydation des LDL est initiée par addition de 10uM de solution de CuSO₄ fraîchement préparée à 37°C pendant 6h.

Les diènes conjugués qui sont les produits primaires de l'oxydation des lipides, se forment par réarrangement des doubles liaisons du radical lipoyle des acides gras poly-insaturés, résultant du départ d'une molécule d'hydrogène sur un acide gras possédant au moins deux doubles liaisons en position 1,4- penta diène. Ces diènes conjugués possèdent un maximum d'absorption dans l'ultraviolet à 234 nm.

Les taux des diènes conjugués sont estimés en utilisant un coefficient d'extinction ($\epsilon=29,50 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Trois phases consécutives sont déterminées par les variations de l'absorbance des diènes conjugués (DO), à savoir:

- a- Phase de latence ou d'amorçage de la réaction qui correspond au début de l'augmentation de la densité optique par rapport à la valeur initiale DO ti. Cette phase détermine le temps Lag (T Lag, minutes) qui permet d'estimer la résistance des lipoprotéines à l'oxydation *in vitro*, plus T Lag est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation.
- b- Phase de propagation ou la DO augmente de manière régulière.
- c- Phase de décomposition ou la DO atteint un plateau et commence à décliner.

A partir de la courbe, plusieurs marqueurs de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques sont déterminés:

- Û Le taux initial des diènes conjugués (DI C Ti) qui est calculé à partir de l'absorbance initiale à 234 nm: DO_{Ti}/ϵ et est exprimée en $\mu\text{mol/L}$;
- Û Le taux maximum des diènes conjugués (DI C Tm) donc DO_{max}/ϵ et est exprimé en $\mu\text{mol/L}$
- Û Le temps T (Lag) qui correspond au début de l'augmentation de la DO, il est déduit de la courbe et exprimé en minutes.
- Û Le temps maximum (Tmax) qui est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale (valeur maximale de la DO); il est déduit de la courbe à partir de la densité optique maximale et exprimé en minutes.
- Û Taux d'oxydation qui est égal à $(DI\ C\ Tm - DI\ C\ Ti) / (T\ \text{max} - T\ \text{Lag})$ et est exprimé en $\mu\text{mol/L}/\text{min}$.

V. Gestion des données et analyse statistique

Une analyse descriptive a été effectuée pour caractériser les sujets. Afin de déterminer les différences entre les cas et les témoins, les différentes caractéristiques ont été comparées par le test « t » de « Student » pour les différentes variables continues à savoir:

- Profil alimentaire chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins
- Profil en lipides et acides gras sériques chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins
- Statut oxydant / antioxydant chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins

L'étude des associations entre les variables d'exposition d'intérêt (considérées comme facteurs prédictifs) et le cancer du sein est réalisée par l'utilisation du modèle de régression logistique. Contrairement au cas de la régression linéaire, dans le modèle de régression logistique, la variable expliquée est qualitative. La variable expliquée a systématiquement été la présence du cancer du sein chez les femmes. Il s'agit d'une variable binaire en « oui/non ».

Les variables « d'exposition » ont été successivement: l'âge, l'âge lors des premières menstruations, l'âge à la première grossesse à terme, la taille, le poids, l'histoire de la maladie bénigne du sein, l'usage des contraceptifs, l'usage des hormones de remplacement pour la ménopause, la parité, l'allaitement, l'activité physique, le statut socio-économique et le profil alimentaire. Dans la régression logistique, on évalue l'influence de ces

différents facteurs sur la variable expliquée en modélisant les probabilités des différentes modalités. Ce modèle de régression logistique permet le calcul du quotient des odds ou Odds Ratio (OR) pour chaque variable. Lorsqu'OR est supérieur à 1, le facteur considéré est prédictif du cancer du sein.

L'intervalle de confiance (IC) à 95% permet de préciser la signification statistique ($P < 0.05$ ou $P < 0.01$ ou $P < 0.001$) qui représente la force de l'association. Pour un OR supérieur à 1 et un $P < 0.001$, le facteur considéré est fortement prédictif du cancer du sein; mais si $P < 0.05$, il est faiblement prédictif.

Les facteurs fortement prédictifs sont par la suite soumis à une deuxième analyse de régression multiple où ils sont considérés comme variables indépendantes, et utilisant des variables dépendantes (lipides, marqueurs du stress oxydatif). Cette analyse est utilisée afin de déterminer l'impact des facteurs de risque du cancer du sein sur le métabolisme des lipides et sur la balance oxydante/antioxydante chez la femme.

Les différentes analyses statistiques sont réalisées grâce au logiciel STATISTICA, version 4.1 (STATSOFT, TULSA).

RESULTATS ET INTERPRETATION

I. Description la population étudiée

I.1. Caractéristiques épidémiologiques de la population étudiée (Tableau 1, Figure 15, Tableau A1 en annexes)

Les caractéristiques de la population étudiée sont représentées dans le Tableau 1 et la figure 15. Les femmes volontaires pour cette étude sont recrutées en milieu hospitalier. Le recrutement des cas de cancer du sein se base sur le diagnostic de cancer du sein confirmé par la mammographie, la biopsie et/ou la chirurgie par les médecins spécialistes du Centre hospitalier de l'Université de Tlemcen (CHU) et de la Clinique « Avicène », sise à Maghnia –wilaya de Tlemcen. Les critères de sélection pour les femmes cancéreuses sont un cancer du sein nouvellement diagnostiqué, n'ayant pas subi de traitement de chimiothérapie, et doivent être de la même région et de tous les âges. Les critères relatifs aux femmes témoins sont un bon état de santé général, n'ayant eu aucun type de cancer, être indemnes de toute pathologie liée au foie, et être de la même région et de tous les âges. Des critères d'exclusion sont pris en compte pour les femmes témoins tels qu'un IMC > 30, celles ayant eu un type de cancer dans leur vie et celles ayant subi une cholécystectomie. Après un consentement des femmes à participer à l'étude, la population sélectionnée atteint 114 femmes témoins et 77 femmes cancéreuses, une taille de l'échantillon suffisamment grande pour maintenir la puissance statistique.

Les résultats obtenus montrent qu'il n'existe aucune différence significative concernant l'âge moyen, quelque soit le statut ménopausique. Par contre, l'indice de masse corporelle est augmenté de manière significative chez les femmes cancéreuses, révélant un surpoids ($p < 0,05$), comparées aux femmes témoins. La ménopause survient en moyenne à $59,45 \pm 5,12$ ans chez les femmes cancéreuses et à $47,18 \pm 6,21$ ans chez les femmes témoins.

On n'observe également aucune différence significative concernant le rapport Tour de taille/Tour de hanche, la parité, l'âge à la première grossesse, l'âge moyen de la ménarche, la durée et le mode de contraception, le type de pilule contraceptive et l'allaitement entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins. Les antécédents médicaux et chirurgicaux familiaux témoignent d'une prédisposition plus favorable à la pathologie pour les femmes cancéreuses.

Tableau 1. Caractéristiques de la population étudiée

Paramètres	Femmes Témoins		Femmes Cancéreuses	
Effectif	N=114		N=77	
Age (ans)	43,18 ± 11,05		51,58 ± 12,02	
	<i>Pré-ménopausées</i>	<i>Post-ménopausées</i>	<i>Pré-ménopausées</i>	<i>Post-ménopausées</i>
	41,98 ± 8,13 (78,95%)	47,18 ± 6,21 (21,05%)	47,87 ± 7,86 (59,74%)	59,45 ± 5,12 (40,26%)
Classe d'âge (n, %)				
ü < 30 ans	10 (8,77)		3 (3,89)	
ü 31-40 ans	38 (33,33)		6 (7,79)	
ü 41-50 ans	45 (39,47)		33 (42,85)	
ü 51-60 ans	15 (13,15)		21 (27,27)	
ü > 60 ans	6 (5,26)		14 (18,18)	
IMC (kg/m ²)	23,07 ± 2,64		26,85 ± 1,63 *	
Tour de Taille/ Tour de Hanche	0,85 ± 0,06		0,85 ± 0,05	
Parité	4 ± 2,19		3,54 ± 1,88	
Age à la première grossesse (ans)	21,80 ± 4,41		22,52 ± 5,99	
ü ≤ 24 ans	92 (80,70%)		62 (80,52%)	
ü 25 – 29 ans	19 (16,66%)		6 (7,79%)	
ü ≥ 30 ans	3 (2,63%)		9 (11,69%)	
Taille moyenne de la tumeur (mm)	-		29,36 ± 14,02	
Age moyen de la ménarche (n, %)				
ü Avant 14 ans	78 (68,42%)		56 (72,72%)	
ü ≥14 ans	36 (31,58%)		21 (27,28%)	
Contraception des femmes en âge de procréer (%)	62 (54,38%)		59 (76,62%)	
ü Hormonale	100%		100%	
ü mécanique	0%		0%	
Type de pilule contraceptive				
ü Normodosée	4 (6,45%)		8 (13,55%)	
ü Minidosée	35 (56,45%)		35 (59,32%)	
ü Microdosée	23 (37,09%)		16 (27,13%)	
Age du début de la contraception (ans)	23,78 ± 4,93		23 ± 6,24	
ü ≤ 20 ans	18 (29,03%)		28 (47,45%)	
ü 21 – 30 ans	33 (53,22%)		24 (40,67%)	
ü > 30 ans	11 (17,74%)		7 (11,86%)	
Mode de la contraception				
ü Continu	100%		95%	
ü Discontinu	0%		5%	
Durée de la contraception				
ü < 5 ans	15 (24,19%)		22 (37,28%)	
ü ≥ 5 ans	47 (75,81%)		37 (62,72%)	
Allaitement	111 (97,36%)		68 (88,31%)	
ü Bilatéral	102 (91,89%)		62 (91,17%)	

ü <i>Sein droit</i>	9 (8,11%)	6 (8,83%)
ü <i>Sein gauche</i>	0%	0%
Antécédents médicaux familiaux		
ü Cancer du sein	0%	4 (5,20%)
ü Autres types de cancers	0%	4 (5,20%)
ü Autres traitements	34 (29,82%)	65 (84,40%)
ü Négatif	80 (70,18%)	4 (5,20%)
Antécédents chirurgicaux familiaux		
ü Premier degré de parenté	5 (4,38%)	9 (11,68%)
ü Deuxième degré de parenté	2 (1,75%)	17 (22,07%)
ü Autres types de cancers	7 (6,14%)	9 (11,68%)
ü Autres interventions chirurgicales	47 (41,22%)	35 (45,45%)
ü Négatif	53 (46,49%)	7 (9,09%)
Colopathie fonctionnelle (%)		
1. Négatif	50 (43,85%)	14 (18,18%)
2. Positif	64 (56,15%)	63 (81,82%)
ü Colite	10 (8,77%)	39 (50,64%)
ü Constipation	18 (15,78%)	10 (12,98%)
ü Diarrhée	7 (6,14%)	7 (9,09%)
ü Nausée	3 (2,63%)	0%
ü Vomissement	9 (7,89%)	0%
ü Anorexie	7 (6,14%)	7 (9,09%)
ü Autres (Ingestion rapide, boulimie...)	10 (8,77%)	0%
Activité physique (METs)	41,60 ± 4,36	31,90 ± 5,97 *
ü Faible	0%	4 (5,19%)
ü Moyenne	3 (2,63%)	35 (45,45%)
ü Élevée	92 (80,70%)	38 (49,35%)
ü Intense	19 (16,66%)	0%

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le nombre ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, * p < 0,05. L'activité physique est exprimée en équivalents métaboliques, METs/semaine (MET = « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'activité physique (AP) sont définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques: AP faible (Mets/semaine) = 2 x durée AP (heure) x fréquence (jours); AP moyenne (Mets/semaine) = 4,0 x durée AP moyenne (heure) x fréquence (jours); AP élevée (Mets/semaine) = 6,0 x durée AP élevée (heure) x fréquence (jours) ; AP intense (Mets/semaine) = 6,0 x durée AP intense (heure) x fréquence (jours). Score AP totale = AP faible + AP modérée + AP élevée + AP intense (Mets/semaine).

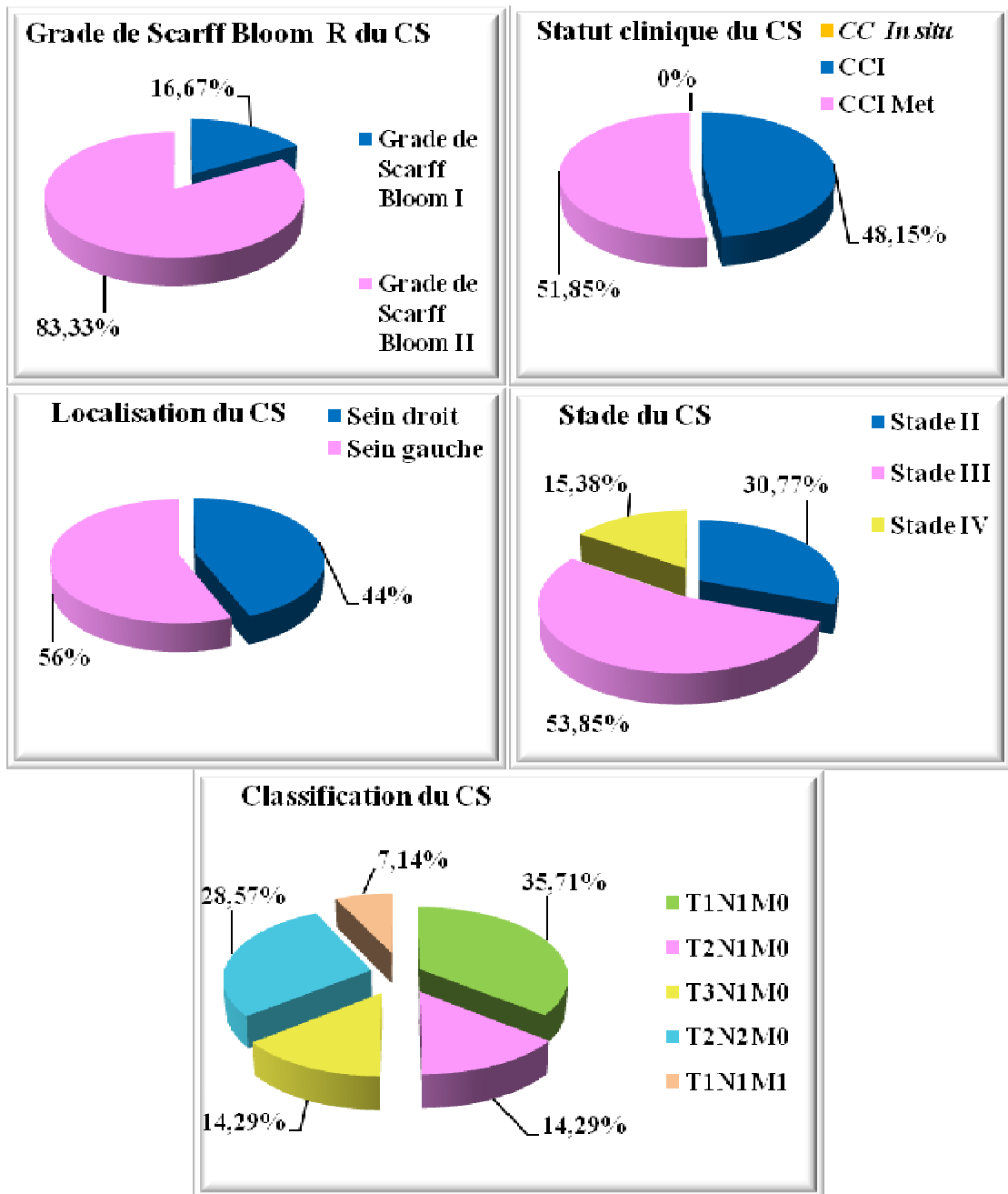


Figure 15. Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein (CS) de la population étudiée.

CC *in situ*: Carcinome canalaire *in situ* ; CCI: Carcinome canalaire infiltrant; CCI Carcinome canalaire infiltrant avec métastases ganglionnaires; TNM: T (tumor-tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastases).

Les colopathies fonctionnelles montrent un pourcentage relativement important chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

Le score d'activité physique (AP) est significativement faible ($p < 0,05$) chez les femmes cancéreuses comparées aux témoins. Ceci indique une dépense énergétique moindre chez les cas de cancer par rapport aux femmes témoins.

Les paramètres cliniques de la population étudiée sont donnés dans la figure 15. Le statut clinique montre que les patientes arrivent au service de santé à un stade tardif. Effectivement, le carcinome canalaire *in situ* (CC *in situ*) n'apparaît pas, contrairement au carcinome canalaire infiltrant (CCI) et au carcinome canalaire avec métastases ganglionnaires (CCI avec métastases ganglionnaires). Le grade histologique SBR (*Grade de Scarff Bloom Richardson*) montre un taux élevé pour le grade II (83,33%). Il est à noter que plus le grade est élevé, moins le cancer est différencié et donc plus il a une évolution plus grave et plus rapide. La taille moyenne de la tumeur mammaire est de $29,36 \pm 14,02$ mm. La classification TNM qui est basée sur l'extension anatomique témoigne d'une extension régionale (T1N1M0, T2N1M0, T3N1M0, T2N2M0) et générale (T1N1M1). Le stade de la maladie (II, III et IV) confirme le statut clinique qui dévoile un état assez avancé pour pouvoir prévoir une bonne prise en charge médicale.

I.2. Conditions socioéconomiques et culturelles de la population étudiée (Tableau 2)

Les paramètres socio-économiques et culturels des deux populations étudiées sont déterminés à partir d'enquêtes sous formes de questionnaire détaillé donné en annexes.

La situation matrimoniale de la population cible est majoritairement d'un statut de femme mariée, dominant pour les femmes cancéreuses. Le niveau d'instruction montre de façon globale un niveau relativement bas chez les cas de cancer du sein comparés aux femmes témoins. Le taux d'analphabètes est exceptionnellement important chez les femmes cancéreuses par rapport aux témoins (57,14% versus 24,56%). Les revenus mensuels sont nettement réduits chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. La taille des ménages est similaire dans les deux groupes de femmes, et est dans la majorité des cas supérieure à 4 personnes par famille. La grande majorité des femmes cancéreuses sont sans emploi vis-à-vis des témoins (76,63 versus 23,69%). Le revenu global est nettement plus bas chez les femmes cancéreuses.

Tableau 2. Conditions socioéconomiques

Caractères	Femmes Témoins	Femmes Cancéreuses
Situation matrimoniale (n, %)		
ü Célibataire	26 (22,80%)	3 (3,89%)
ü Mariée	75 (65,79%)	56 (72,72%)
ü Divorcée	10 (8,77%)	9 (11,68%)
ü Veuve	3 (2,63%)	9 (11,68%)
Co-sanguinité (%)		
ü Positif	18 (15,78%)	12 (15,58%)
ü Négatif	96 (84,22%)	65 (84,42%)
Niveau d'instruction (%)		
ü Analphabète	28 (24,56%)	44 (57,14%)
ü Primaire	30 (26,31%)	21 (27,27%)
ü Moyen	13 (11,40%)	6 (7,79%)
ü Secondaire	23 (20,17%)	0
ü Supérieur	20 (17,54%)	6 (7,79%)
Profession (%)		
ü Avec emploi stable	87 (76,31%)	18 (23,37%)
ü Sans emploi	27 (23,69%)	59 (76,63%)
Durée d'exercice (ans)	10,86 ± 4,55	15,4 ± 5,39
Revenu mensuel (%)		
ü Sans	27 (23,68%)	59 (76,62%)
ü Faible	30 (26,31%)	0
ü Moyen	39 (34,21%)	9 (11,68%)
ü Elevé	18 (15,78%)	9 (11,68%)
Taille du ménage	4,76 ± 2,84	5,42 ± 2,18
ü ≤ 3 personnes	37 (32,46%)	23 (29,87%)
ü 4-6 personnes	29 (25,44%)	20 (25,97%)
ü ≥ 7 personnes	48 (42,10%)	34 (44,15%)
Etat psychologique de la femme (%)		
ü Congé de détente	16 (14,02%)	18 (23,37%)
ü Participation à des festivités	49 (42,98%)	47 (61,04%)

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

I.3. Facteurs prédictifs au cancer du sein (Tableau 3)

Parmi les facteurs sus cités, certains sont associés à un risque accru du cancer du sein, d'autres sont associés à un risque réduit. Ainsi, pour la détermination des facteurs prédictifs ou protecteurs du cancer du sein dans la région de Tlemcen, une analyse logistique est réalisée, incluant les différents facteurs étiologiques comme variables d'exposition.

Les valeurs des quotients des Odds-ratio (OR) pour chaque facteur montrent que la ménopause tardive se révèle comme un facteur de risque significatif du cancer du sein (OR=5,33; p=0,01). Un IMC supérieur à 25, traduisant un surpoids, est aussi un facteur prédictif très significatif du cancer du sein (OR=3,68; p= 0,001). De plus, les antécédents familiaux du cancer du sein du 2^{ème} degré de parenté, les antécédents familiaux d'autres types de cancers du 1^{er} degré de parenté, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible et le grignotage régulier sont tous des facteurs prédictifs (OR variant de 3,27 à 10,08; p < 0,05). Egalement, la sédentarité est considérée comme un facteur de risque très important au sein de la population étudiée, présentant une valeur du OR la plus élevée (OR=37,90; p=0,0001). Par contre, la multiparité, l'allaitement et l'activité physique élevée sont des facteurs protecteurs du cancer du sein dans la population étudiée (OR variant de 0,02 à 0,24; p < 0,001). L'activité physique élevée apparaît comme le facteur de protection le plus important (OR= 0,02; p= 0,0001). Par ailleurs, nos résultats indiquent que l'apparition des premières règles avant l'âge de 14 ans, l'utilisation de la pilule plus de 5ans, l'âge précoce à la 1ère maternité et la durée d'allaitement supérieure à 12 mois ne sont pas considérés comme des facteurs prédictifs du cancer du sein dans notre population puisque les valeurs des OR obtenues ne sont pas significatives.

II. Consommation alimentaire

II.1. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 4, Figure 16, Tableau A2 en annexes)

L'estimation des rations alimentaires chez les femmes témoins et cancéreuses est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur la technique du journal alimentaire de trois jours, incluant un jour de fin de semaine et complétée par le rappel des 24 heures.

L'apport calorique total, exprimé en kcal/jour est légèrement diminué chez les femmes

Tableau 3. Facteurs prédictifs au cancer du sein

Facteurs de risque	Femmes témoins	Femmes cancéreuses	OR (95% IC)	Valeur P
Age précoce à la ménarche (< 14 ans)	78 (68,42%)	56 (72,72%)	1,61 (0,62-2,53)	0,629
Ménopause tardive (≥ 50ans)	4 (3,51%)	16 (20,77%)	5,33 (1,47-19,26)	0,010
IMC (kg/m ²) > 25	34 (29,82%)	47 (61,04%)	3,68 (2,01-6,78)	0,001
Antécédents familiaux du cancer du sein (%)				
ü 1 ^{er} degré de parenté	5 (4,38%)	9 (11,68%)	2,84 (0,96-8,68)	0,080
ü 2 ^{ème} degré de parenté	2 (1,75%)	13 (16,88%)	10,08 (3,61-20,41)	0,001
Antécédents familiaux d'autres types de cancer				
ü 1 ^{er} degré de parenté	1 (1,14%)	5 (6,49%)	7,84 (1,12-28,57)	0,020
ü 2 ^{ème} degré de parenté	6 (5,26%)	4 (5,19%)	0,98 (0,26-3,61)	0,813
Statut économique faible (%)	57 (50%)	59 (76,62%)	3,27 (1,73-6,32)	0,003
Niveau d'instruction faible (%)	58 (50,87%)	65 (84,41%)	5,22 (2,66-10,71)	0,001
Utilisation de la pilule plus de 5 ans (%)	47 (41,23%)	37 (48,05%)	0,53 (0,24-1,27)	0,166
Grignotage	6 (5,26%)	12 (15,58%)	3,33 (1,18-9,28)	0,022
Sédentarité (%)	3 (2,63%)	39 (50,64%)	37,9 (11,08-99,66)	0,0001

Age précoce à la 1ère maternité (< 20 ans)	88 (77,19%)	50 (64,93%)	0,54 (0,28-1,04)	0,080
Multiparité	48 (42,10%)	10 (12,98%)	0,21 (0,09-0,43)	0,001
Allaitement (%)	111 (97,37%)	68 (88,31%)	0,24 (0,05-0,78)	0,001
Durée d'allaitement supérieure à 12 mois	35 (30,70%)	20 (25,97%)	0,71 (0,42-1,51)	0,520
Activité physique élevée (Élevée + Intense)	111 (97,37%)	38 (49,35%)	0,02 (0,01-0,09)	0,0001

OR : Odds ratio obtenus après analyse logistique. Lorsque OR est significatif et supérieur à 1, le facteur considéré est un facteur de risque du cancer du sein dans la population étudiée. Lorsque OR est significatif et inférieur à 1, le facteur considéré est un facteur protecteur du cancer du sein dans la population étudiée. IC : intervalle de confiance, donne la signification statistique : $p < 0.05$ est significatif.

Tableau 4. Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Nutriments	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Apport calorique total (kcal/J)	1876,37 ± 202,82	1683,50 ± 224,45
Protéines totales (g/J)	67,15 ± 16,82	62,28 ± 18,81
Glucides totaux (g/J)	287,31 ± 35,77	260,09 ± 22,33
Glucides simples (g/J)	94,10 ± 11,57	141,04 ± 12,50 *
Glucides complexes (g/J)	193,29 ± 18,15	119,04 ± 13,05 *
Lipides totaux (g/J)	50,93 ± 5,25	43,78 ± 5,31
Acides gras saturés (g/J)	24,04 ± 2,04	22,75 ± 2,89
Acides gras insaturés (g/J)	19,41 ± 4,32	14,27 ± 3,13
Acides gras polyinsaturés (g/J)	7,47 ± 1,57	6,74 ± 1,70
Cholestérol (mg/J)	181,18 ± 30,53	158,21 ± 31,06
Fibres (g/J)	26,25 ± 8,57	20,23 ± 8,12

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance, *p <0,05.

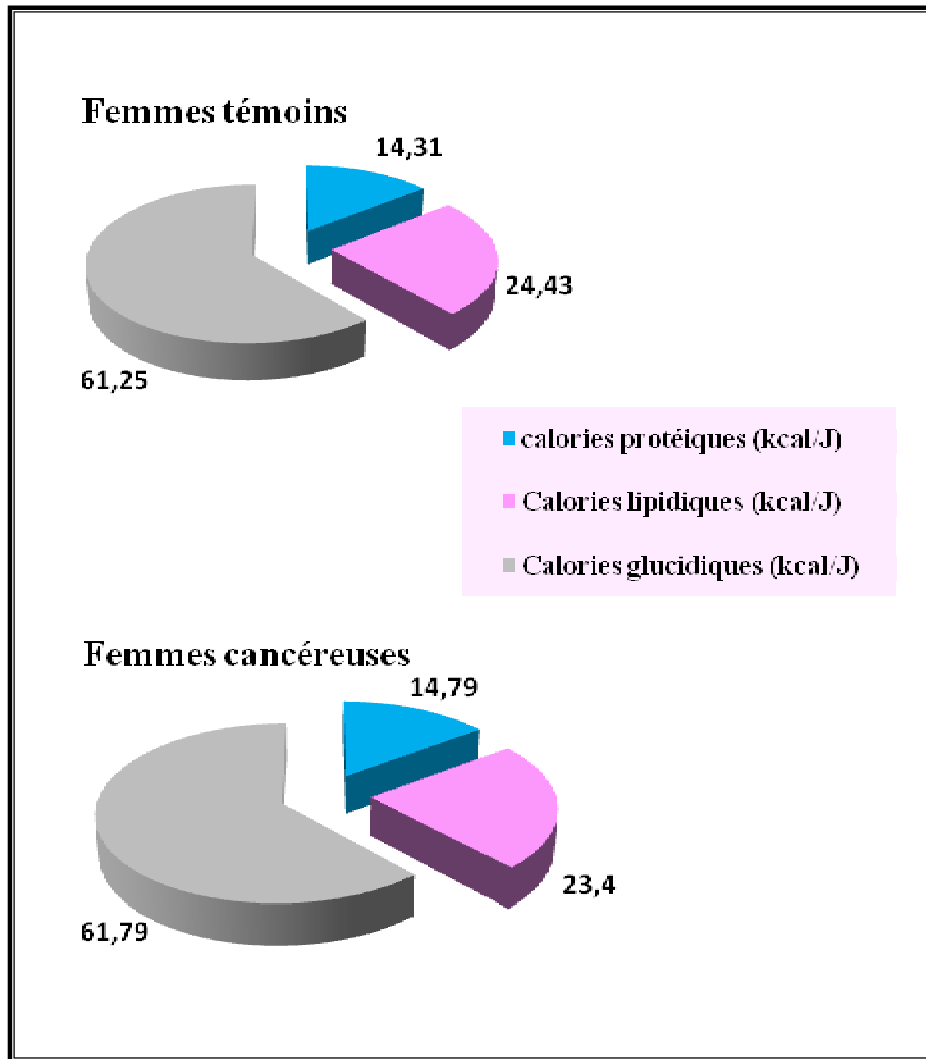


Figure 16. Proportion des nutriments consommés (%) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses. Chaque valeur représente le pourcentage.

cancéreuses comparées aux femmes témoins, mais les différences sont non significatives. La consommation alimentaire journalière en glucides simples (exprimée en g) s'avère significativement augmentée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Par contre, celle des glucides complexes est significativement diminuée ($p < 0,05$). D'autre part, une légère diminution des apports journaliers en lipides et en fibres (exprimés en g) est marquée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins; mais les différences sont non significatives.

Les proportions des nutriments consommés sont relativement similaires chez les deux groupes de femmes.

II.2. Apports journaliers en micronutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 5)

Une diminution significative de la consommation alimentaire en vitamine A ($p < 0,01$), en thiamine ($p < 0,05$), en riboflavine ($p < 0,01$) et en folates ($p < 0,01$) est observée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Cependant, les variations des autres apports en vitamines et en minéraux sont non significatives entre les deux groupes étudiés.

II.3. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 6)

La répartition des repas dans la journée montre un apport énergétique du petit-déjeuner significativement abaissé chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). La consommation des glucides totaux exprimés en g/j dans le petit-déjeuner et dans le grignotage est significativement diminuée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

II.4. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 17, Tableau A3 en annexes)

Les proportions en acides gras consommés montrent une proportion significativement élevée des acides gras saturés (AGS) consommés chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Les pourcentages en acides gras monoinsaturés (AGMI) sont au contraire significativement abaissés ($p < 0,05$) chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. Les proportions en acides gras polyinsaturés (AGPI) et le rapport acides gras polyinsaturés / acides gras saturés (AGPI/

Tableau 5. Composition en micronutriments de la ration alimentaire chez la population étudiée

Nutriments	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Sodium (mg /J)	3282,21 ± 248,11	2836,11 ± 257,04
Magnésium (mg /J)	276,95 ± 62,17	222,70 ± 79,25
Phosphore (mg /J)	1023,18 ± 142,22	955,71 ± 149,65
Potassium (mg /J)	2293,93 ± 379,87	2746,38 ± 342,74
Calcium (mg /J)	587,77 ± 180,92	630,45 ± 124,69
Fer (mg /J)	14,23 ± 5,60	10,35 ± 3,09
Vitamine A (µg /J)	1402,91 ± 68,48	950,83 ± 57,51 **
Vitamine D (µg /J)	1,35 ± 0,39	1,22 ± 0,33
Vitamine E (mg /J)	5,74 ± 1,30	5,09 ± 1,63
Vitamine C (mg /J)	98,81 ± 11,71	87,95 ± 11,05
Thiamine (mg /J)	1,18 ± 0,34	0,35 ± 0,06 *
Riboflavine (mg /J)	18,19 ± 5,61	3,60 ± 0,39 **
Niacine (mg /J)	14,23 ± 4,17	13,93 ± 3,59
Acide pantothénique (mg /J)	4,28 ± 1,48	3,91 ± 1,10
Vitamine B6 (mg /J)	1,17 ± 0,30	1,21 ± 0,41
Vitamine B12 (µg /J)	4,14 ± 1,19	3,75 ± 1,25
Folates (µg /J)	343,04 ± 51,98	239,19 ± 49,68 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance: *p < 0,05 ; **p < 0,01.

Tableau 6. Répartition de la consommation des nutriments par repas chez la population étudiée

Nutriments	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Petit déjeuner Apport calorique total (kcal/J)	368,85 ± 82,74	270,46 ± 56,07 *
Protéines totales (g/J)	7,09 ± 2,28	4,93 ± 1,57
Glucides totaux (g/J)	51,47 ± 8,73	38,30 ± 6,24 *
Lipides totaux (g/J)	15,29 ± 3,36	11,06 ± 3,98
Fibres (g/J)	2,15 ± 0,68	1,36 ± 0,59
Déjeuner Apport calorique total (kcal/J)	623,22 ± 51,78	625,39 ± 66,37
Protéines totales (g /J)	28,35 ± 4,32	25,80 ± 3,84
Glucides totaux (g /J)	98,66 ± 14,88	101,70 ± 17,67
Lipides totaux (g /J)	14,10 ± 2,42	13,08 ± 2,12
Fibres (g /J)	12,18 ± 2,69	9,76 ± 2,05
Goûter Apport calorique total (kcal/J)	228,05 ± 43,55	210,49 ± 59,76
Protéines totales (g/J)	5,87 ± 1,12	6,65 ± 1,65
Glucides totaux (g/J)	35,37 ± 7,04	32,10 ± 5,08
Lipides totaux (g/J)	7,11 ± 1,48	6,34 ± 1,78
Fibres (g/J)	1,81 ± 0,57	1,12 ± 0,38
Dîner Apport calorique total (kcal/J)	534,48 ± 72,99	489,28 ± 61,18
Protéines totales (g/J)	24,62 ± 3,30	22,98 ± 2,91
Glucides totaux (g /J)	73,62 ± 6,49	74,85 ± 7,40
Lipides totaux (g /J)	16,03 ± 6,24	10,90 ± 4,77
Fibres (g /J)	9,78 ± 4,96	6,92 ± 1,79
Grignotage (Collation) Apport calorique total (kcal/J)	160,54 ± 31,36	126,79 ± 34,45
Protéines totales (g/J)	4,95 ± 2,12	3,20 ± 1,76
Glucides totaux (g /J)	30,08 ± 4,12	18,95 ± 5,75 *
Lipides totaux (g /J)	3,09 ± 1,08	4,14 ± 1,16
Fibres (g /J)	1,68 ± 0,53	1,89 ± 0,72

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance: * p < 0,05.

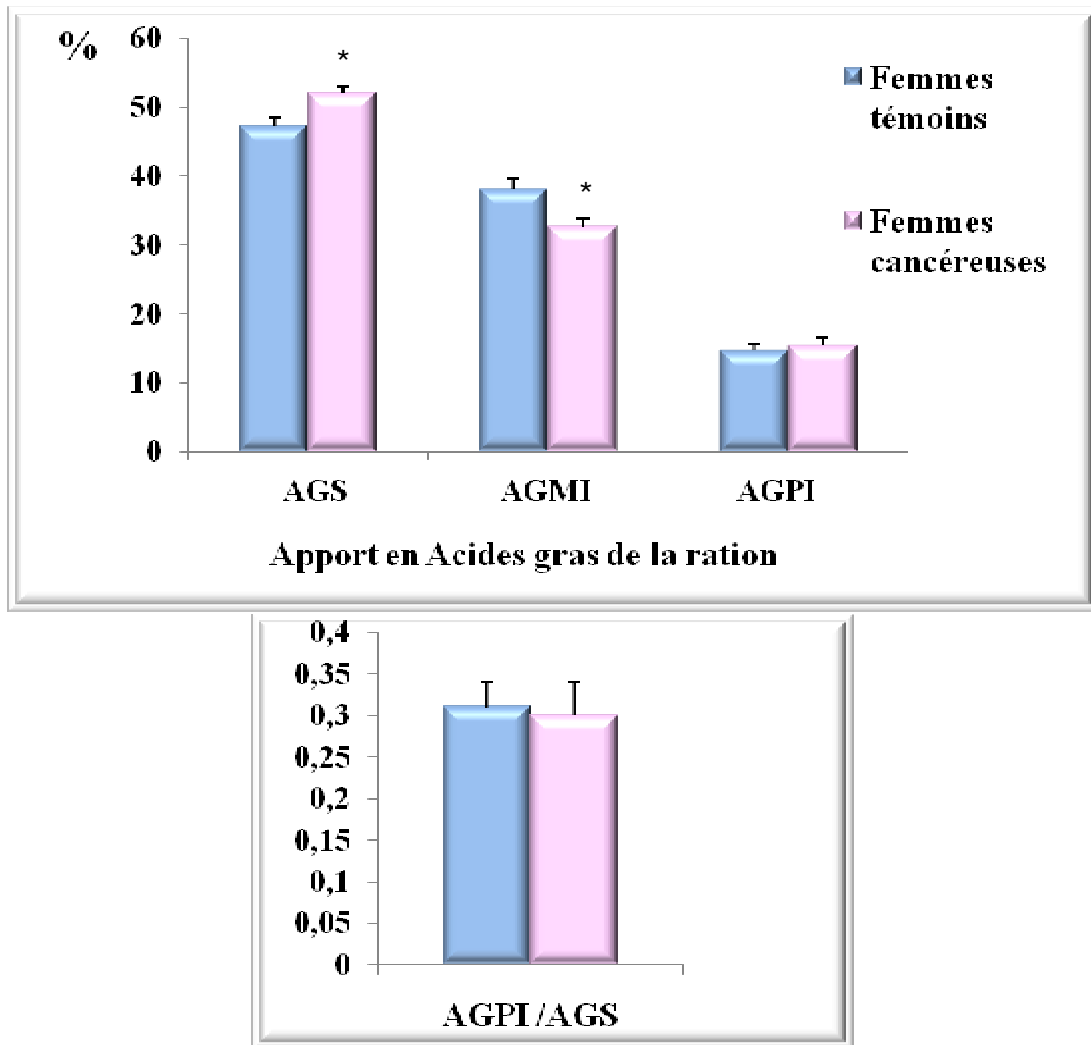


Figure 17. Proportion des acides gras consommés et rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés alimentaires (AGPI/AGS) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

AGS : Acides gras saturés, AGMI : Acides gras mono-insaturés, AGPI : Acides gras polyinsaturés. Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test «t» de Student après analyse de la variance: *p < 0,05.

AGS) sont relativement similaires entre les deux groupes de femmes étudiées.

II.5. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 7)

L'analyse de la fréquence alimentaire, exprimée en nombre de fois par semaine, montre des résultats intéressants. La consommation des œufs, viandes et poissons en général et celle des viandes rouges spécifiquement est significativement augmentée ($p < 0,05$) chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux témoins. Par contre, la consommation des viandes blanches s'avère diminuée de façon significative ($p < 0,05$) chez les femmes cancéreuses vis-à-vis des femmes témoins. La consommation des graines oléagineuses est également significativement abaissée ($p < 0,05$) chez les cas de cancer mammaire. La fréquence de consommation des autres familles d'aliments est relativement similaire dans les deux groupes de femmes étudiées.

III. Détermination des altérations métaboliques

III.1. Valeurs moyennes des paramètres hématologiques chez les femmes témoins et cancéreuses (Tableau 8)

Les valeurs moyennes en globules rouges, globules blancs, plaquettes, hémocrite, lymphocyte, monocytes, polynucléaires, le volume globulaire moyen (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) chez les femmes cancéreuses ne varient pas significativement de celles obtenues chez les femmes témoins.

III.2. Paramètres biochimiques sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau A4 en annexes).

III.2.1. Détermination de l'activité enzymatique des transaminases et de la phosphatase alcaline et de la bilirubine les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figures 18 & 19, Tableau A4 en annexes)

Les activités sériques de l'aspartate amino-transférase et de la phosphatase alcaline sont significativement augmentées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). L'alanine amino-transférase, la bilirubine totale et directe ne présentent pas de différences significatives entre les deux groupes de femmes.

Tableau 7. Fréquence de consommation des différentes familles d'aliments (nombre de fois/semaine) chez les Femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Aliments <i>(nombre de fois par semaine)</i>	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Céréales (pains, pâtes)	7,00 ± 0,00	7,00 ± 0,00
Pâtisserie, gâteaux, sucreries	6,84 ± 0,85	7,00 ± 0,00
Laits et dérivés	5,62 ± 0,87	5,19 ± 0,73
Matières grasses ajoutées	6,88 ± 0,86	6,85 ± 0,50
Œufs, viandes, poissons	3,56 ± 0,68	6,19 ± 0,51 *
Viandes blanches	4,08 ± 0,67	2,08 ± 0,60 *
Viandes rouges	2,55 ± 0,43	4,21 ± 0,60 *
Légumes et fruits	6,88 ± 0,44	6,84 ± 0,50
Graines oléagineuses	2,76 ± 0,51	0,71 ± 0,25 *
Boissons (autres que l'eau)	7,66 ± 1,30	6,79 ± 0,70

Chaque valeur représente la moyenne ± Écart -type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : * $p < 0,05$.

Tableau 8. Formule de la numération sanguine chez la population étudiée

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Globules rouges $10^6/\text{mm}^3$	$4,66 \pm 0,73$	$4,51 \pm 0,81$
Globules blancs $10^3/\text{mm}^3$	$9,40 \pm 1,75$	$8,40 \pm 1,86$
Plaquettes $10^3/\text{mm}^3$	$378,55 \pm 60,62$	$297,47 \pm 79,92$
Hémoglobine g/dL	$12,11 \pm 1,93$	$12,40 \pm 2,27$
Hématocrite %	$40,52 \pm 4,11$	$38,46 \pm 3,31$
Lymphocyte $10^3/\text{mm}^3$	$3,44 \pm 0,23$	$3,40 \pm 0,11$
Monocytes $10^3/\text{mm}^3$	$0,75 \pm 0,18$	$0,80 \pm 0,13$
Polynucléaires $10^3/\text{mm}^3$	$5,20 \pm 1,33$	$4,20 \pm 1,27$
VGM μm^3	$85,67 \pm 3,33$	$81,77 \pm 4,94$
TCMH pg	$30,11 \pm 2,38$	$27,69 \pm 4,92$
CCMH g/dL	$33,26 \pm 2,55$	$31,54 \pm 3,44$

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. CCMH : Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; VGM: Volume globulaire moyen. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance.

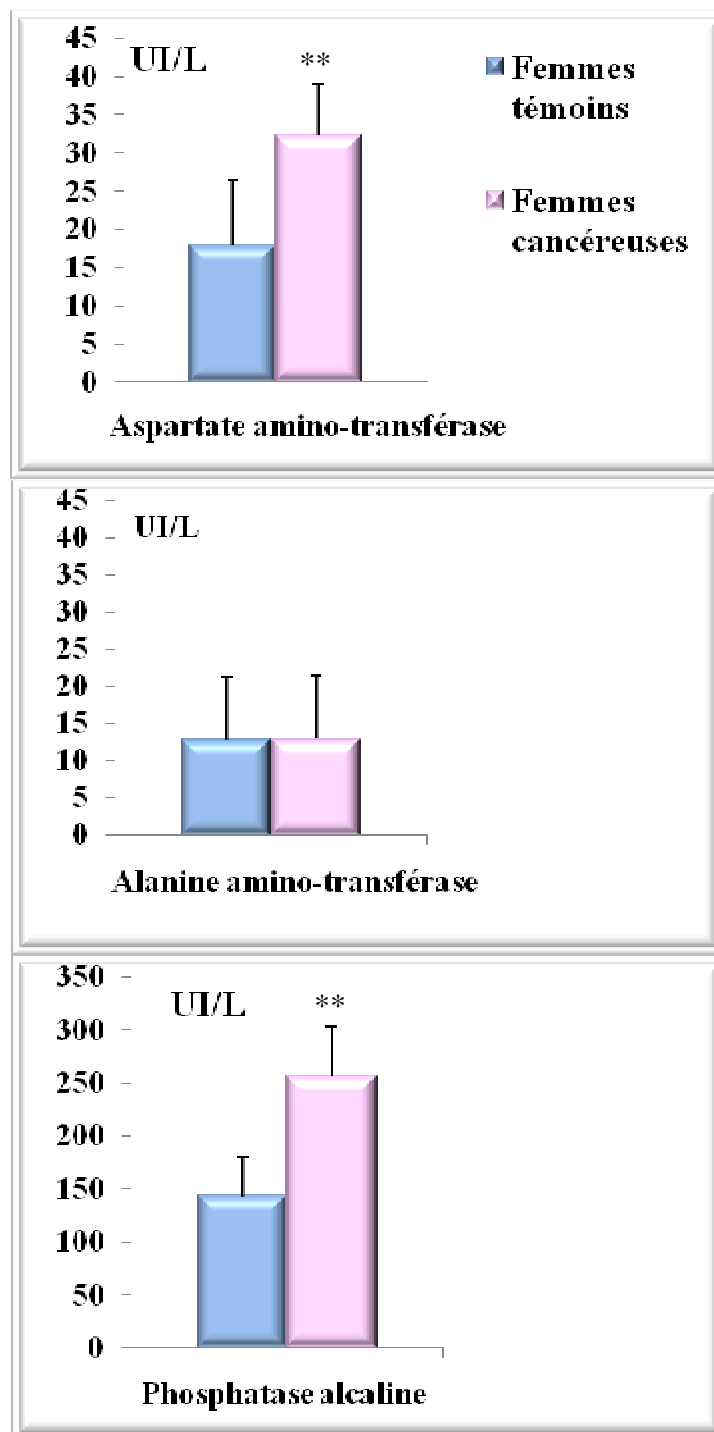


Figure 18. Teneurs sériques en aspartate-amino-transférase, alanine amino-transférase et posphatase alcaline chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: ** p < 0,01.

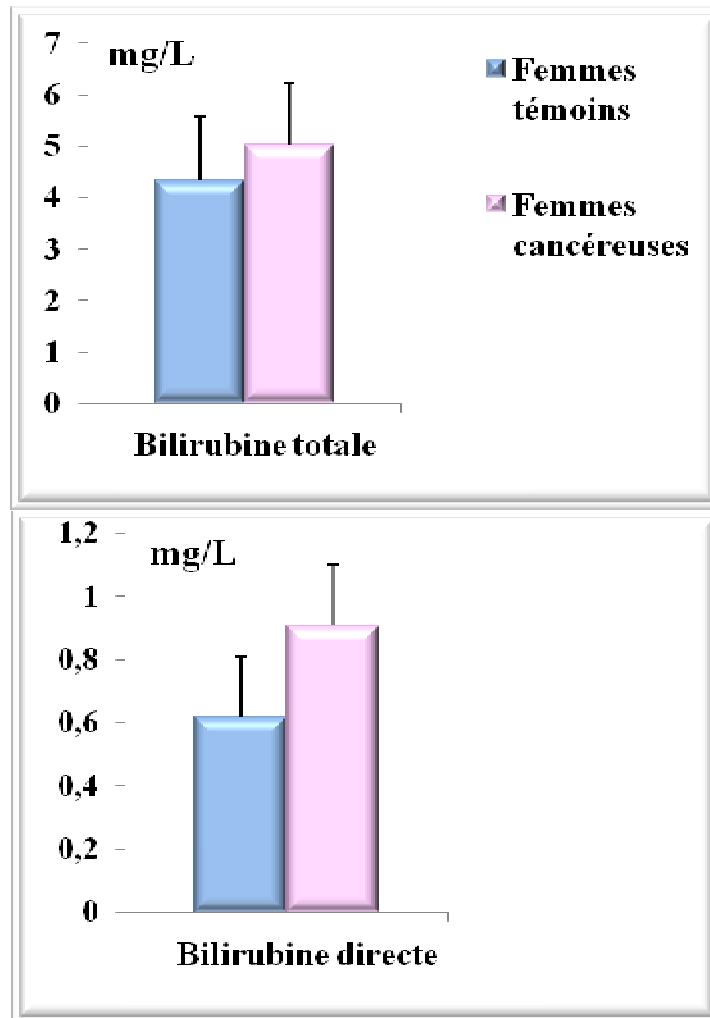


Figure 19. Teneurs sériques en bilirubine totale et bilirubine directe chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de la variance: * $p < 0,05$.

III.2.2. Teneurs sériques en urée, créatinine et protéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 20, Tableau A4 en annexe)

Une augmentation significative de la teneur en urée est notée chez les femmes cancéreuses comparées à leurs témoins ($p < 0,05$). Les teneurs relatives en protéines totales et en créatinine sont par contre similaires entre les deux groupes.

III.2.3. Teneurs sériques en glucose, insuline et leptine chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 21, Tableau A5 en annexe)

Les teneurs sériques en glucose sont similaires entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins. Les teneurs sériques en insuline et en leptine sont significativement élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

III.2.4. Lipides et lipoprotéines chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

III.2.4.1. Teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides, HDL-C et LDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 22, Tableau A5 en annexes)

Les teneurs sériques en cholestérol total, en triglycérides et en LDL-C sont significativement augmentées chez les femmes atteintes du cancer du sein comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Les teneurs en HDL-C sont similaires entre les deux groupes de femmes.

III.2.4.2. Rapport d'athérogénéité chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 23; Tableau A5 en annexes)

La détermination des rapports LDL-C / HDL-C et CT / HDL-C renseigne sur le risque d'athérogénéité. En effet, les valeurs des rapports sus-cités sont significativement élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

III.2.4.3. Composition en acides gras des lipides sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Tableau 9)

Une augmentation significative des concentrations sériques en acides gras saturés (AGS) est notée chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

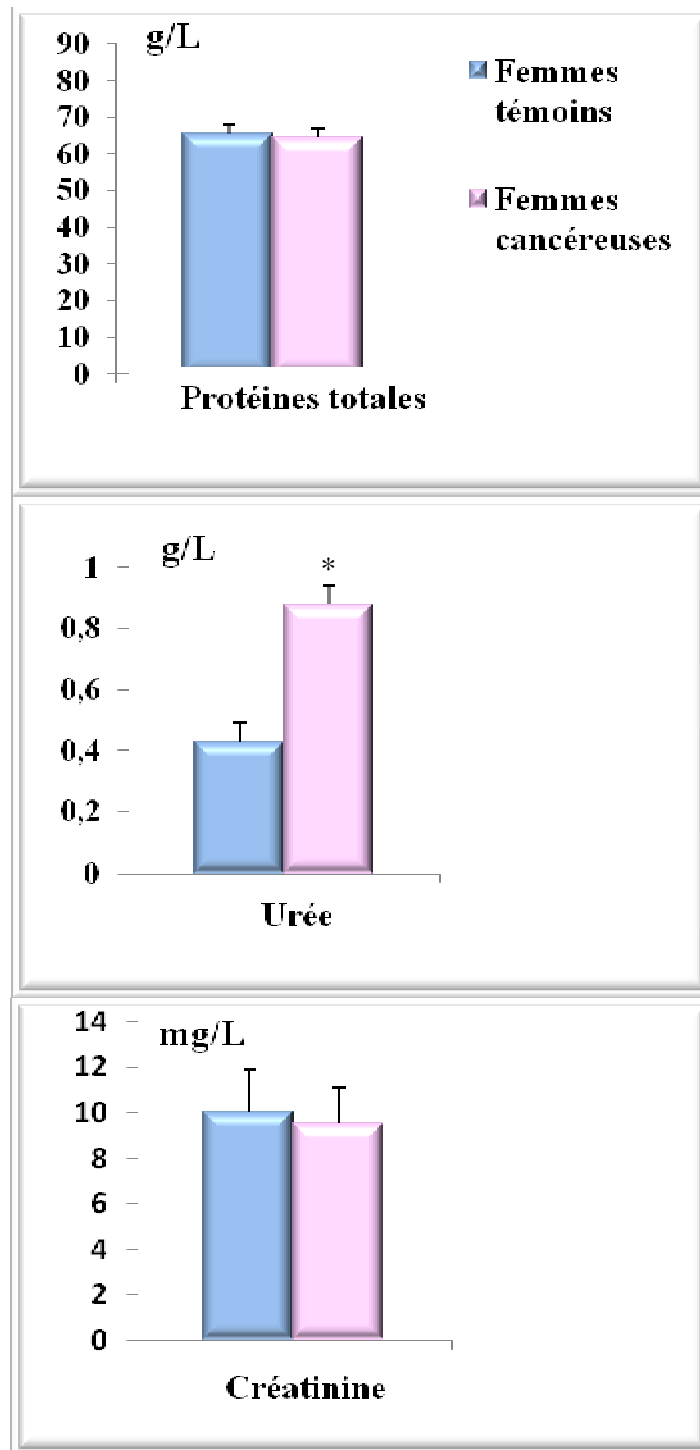


Figure 20. Teneurs sériques en protéines totales, urée et en créatinine chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

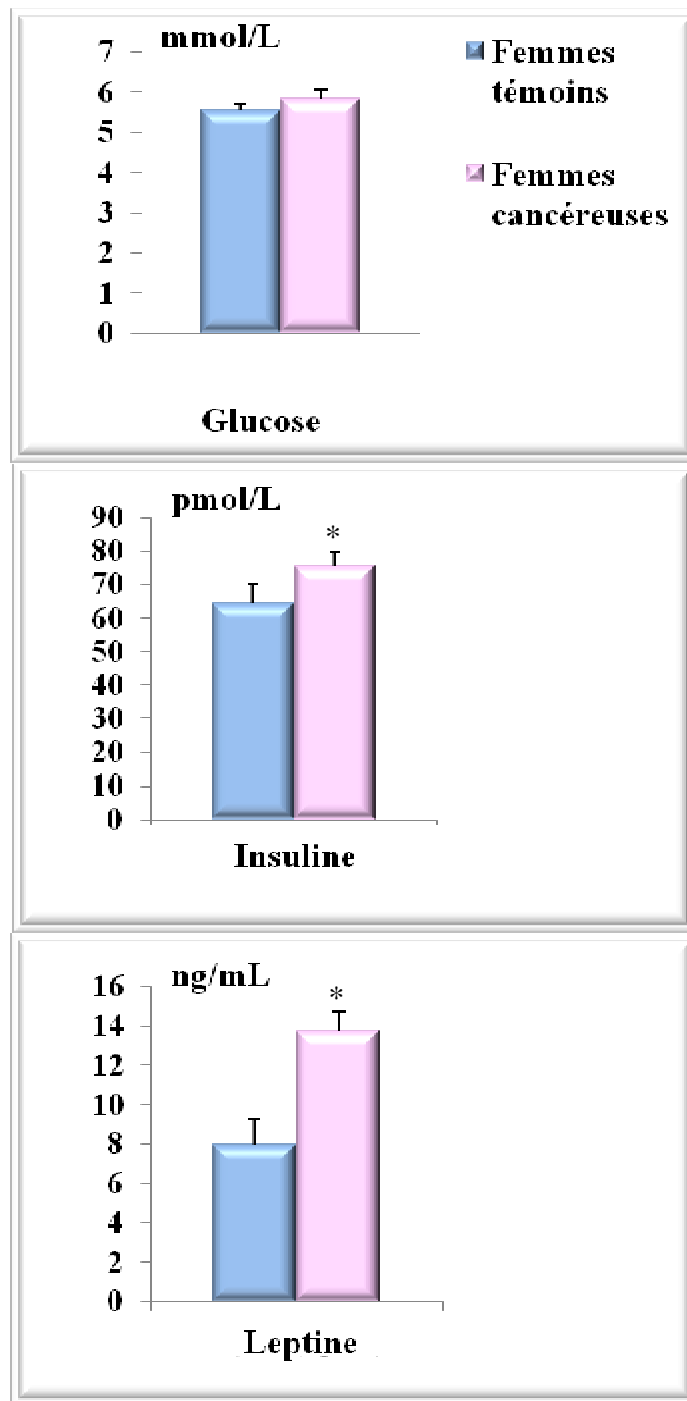


Figure 21. Teneurs sériques en glucose, insuline et leptine chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

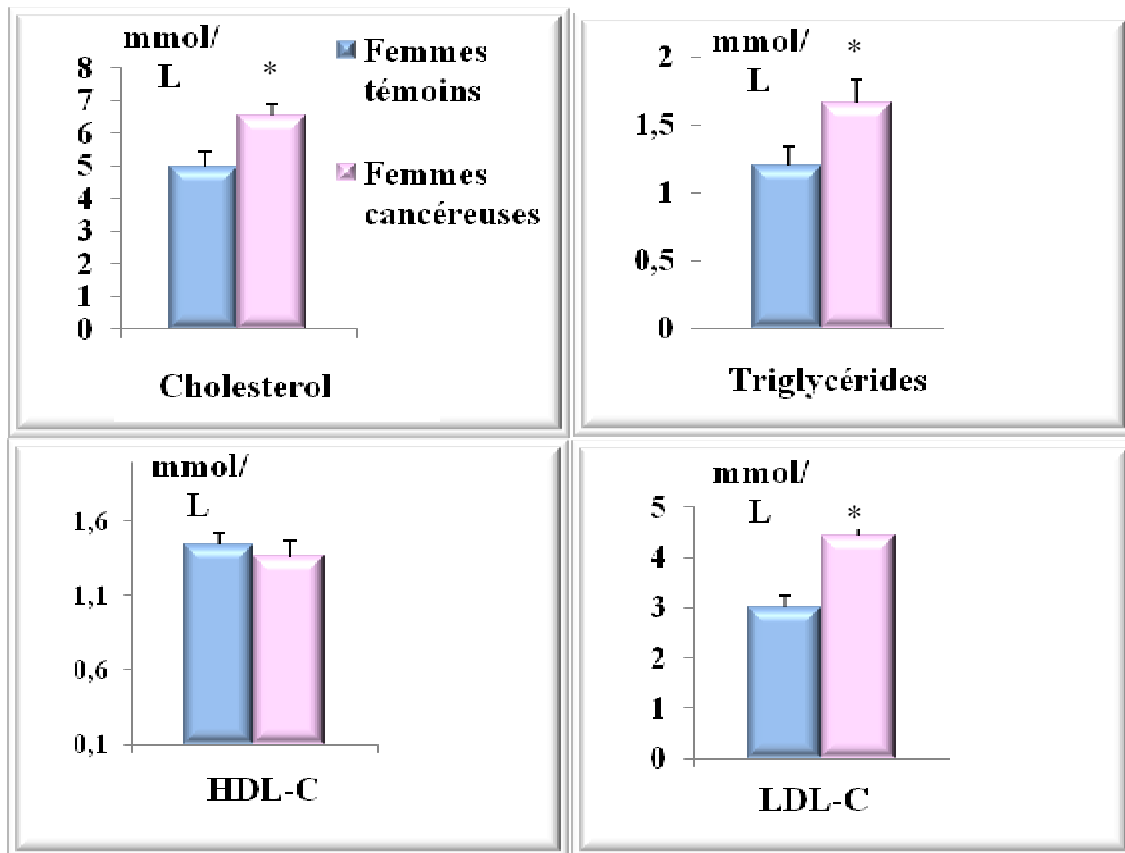


Figure 22. Teneurs sériques en cholestérol total, triglycérides, HDL-C et LDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

HDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de haute densité ; LDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de faible densité. Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de la variance: * $p < 0,05$.

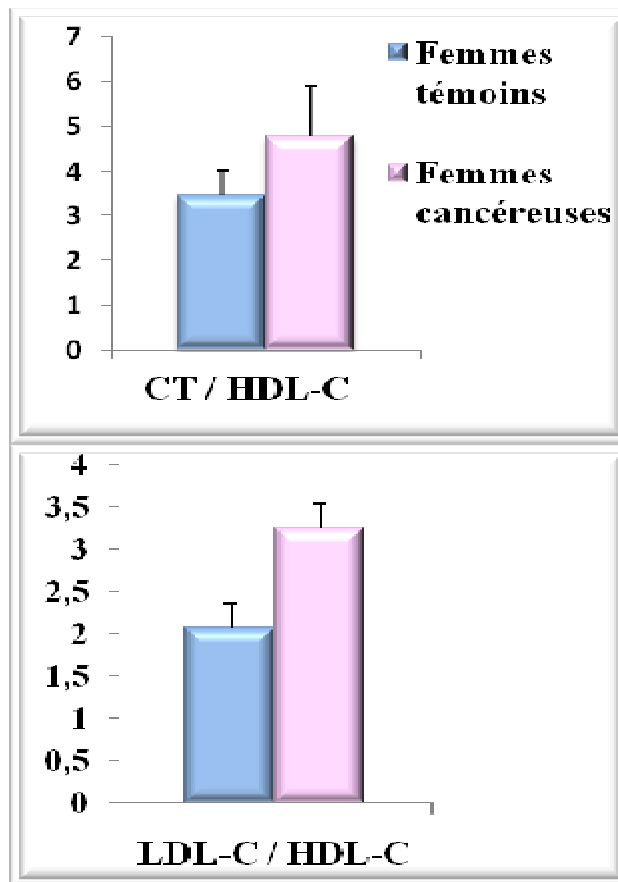


Figure 23. Rapports CT /HDL-C et LDL-C/ HDL-C chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

CT : Cholesterol total ; LDL-C / HDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de faible densité / Cholestérol des lipoprotéines de haute densité. Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

Tableau 9. Composition en acides gras (%) des lipides sériques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Acides gras (%)	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Acides gras saturés	26,55 ± 2,13	31,76 ± 1,82 *
Acides gras mono-insaturés	18,44 ± 1,54	20,32 ± 2,16
Acides gras poly-insaturés	55,01 ± 2,01	47,90 ± 2,77 *
C18 : 2n-6	35,66 ± 3,75	32,78 ± 2,75
C18 : 3n-3 α	2,65 ± 0,27	1,46 ± 0,25 **
C20 : 4n-6	10,47 ± 1,48	9,93 ± 1,62
C20 : 5n-3	2,11 ± 0,17	0,95 ± 0,22 *
C22 : 5n-3	1,26 ± 0,19	0,50 ± 0,55 *
C22 : 6n-3	2,75 ± 0,36	2,33 ± 0,60
AGPI/AGS	2,07 ± 0,35	1,51 ± 0,27 *
AGMI/AGS	0,69 ± 0,04	0,63 ± 0,05
C20 : 4n-6 / C18 : 2n-6	0,29 ± 0,02	0,30 ± 0,03
C22 : 6n-3 / C18 : 3n-3	1,03 ± 0,04	1,58 ± 0,06 *

C18:3n-3(acide α -linoléique : ALA), C20:5n-3 (acide eicosapentaénoïque : EPA), C22:5n-3 (acide docosapentaénoïque : DPA), C18:2 n-6 (acide linoléique : LA), C20 : 4n-6 (acide arachidonique : AA), C22 : 6n-3 (acide docosahexaénoïque : DHA).

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance. * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Par contre, les acides gras polyinsaturés (AGPI) se révèlent significativement diminués chez les femmes cancéreuses ($p < 0,05$). Cette diminution est marquée par une baisse significative de la teneur en acide α -linoléique (C18 :3n-3 ; $p < 0,01$), de l'acide eicosapentaénoïque (C20 :5n-3 ; $p < 0,05$) et de l'acide docosapentaénoïque (C22 :5n-3 ; $p < 0,05$). Les teneurs relatives en acide linoléique (C18 :2n-6), en acide arachidonique (C20:4n-6) et en acide docosahexaénoïque (C22 : 6n-3) ainsi que celles en acides gras monoinsaturés (AGMI) ne varient pas significativement entre les deux groupes de femmes.

Le rapport AGPI/AGS est significativement diminué chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Par contre, le rapport C22 :6 n-3 / C18 :3 n-3, qui reflète les activités des delta 5 et delta 6 désaturases des acides gras de la famille n-3, est significativement augmenté chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Cependant, le rapport C20 : 4n-6 / C18 : 2n-6 qui reflète les activités des delta 5 et delta 6 désaturases des acides gras de la famille n-6, ainsi que le rapport AGMI/AGS qui reflète l'activité de la delta 9 désaturase, sont similaires chez les deux groupes de femmes étudiées.

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

IV.1. Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 24, Tableau A6 en annexes)

L'ORAC, la capacité du plasma à absorber les radicaux libres traduit le pouvoir antioxydant total du plasma. L'ORAC est diminuée de manière très significative chez femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). Les teneurs plasmatiques en vitamines C et E sont significativement abaissées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$ et $p < 0,05$, respectivement). La vitamine A est similaire entre les deux groupes de femmes.

IV.2. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 25, Tableau A6 en annexes)

Les activités des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GLUPEROX) sont significativement augmentées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$ et $p < 0,05$, respectivement).

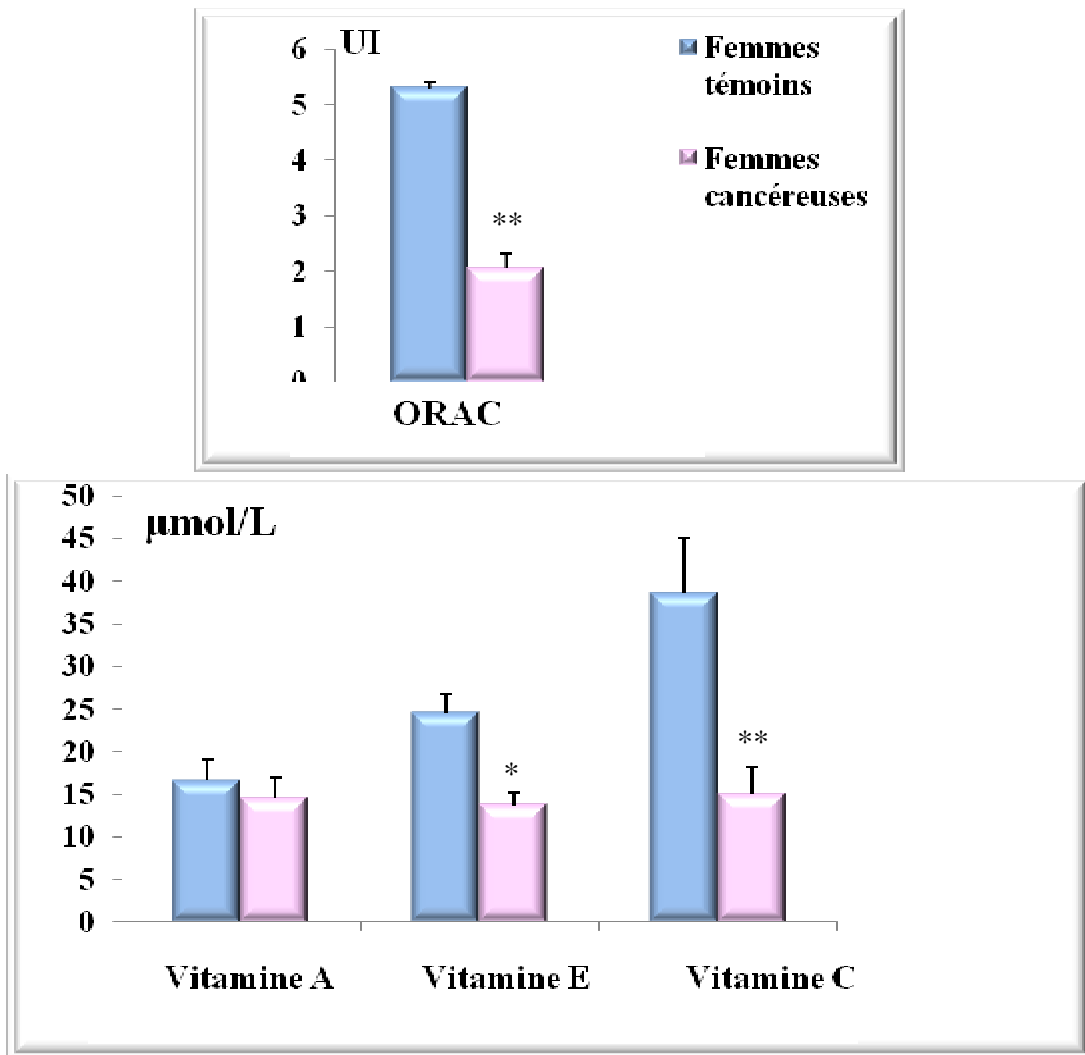


Figure 24. Pouvoir antioxydant total (ORAC) et teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity ou pouvoir antioxydant total du plasma. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

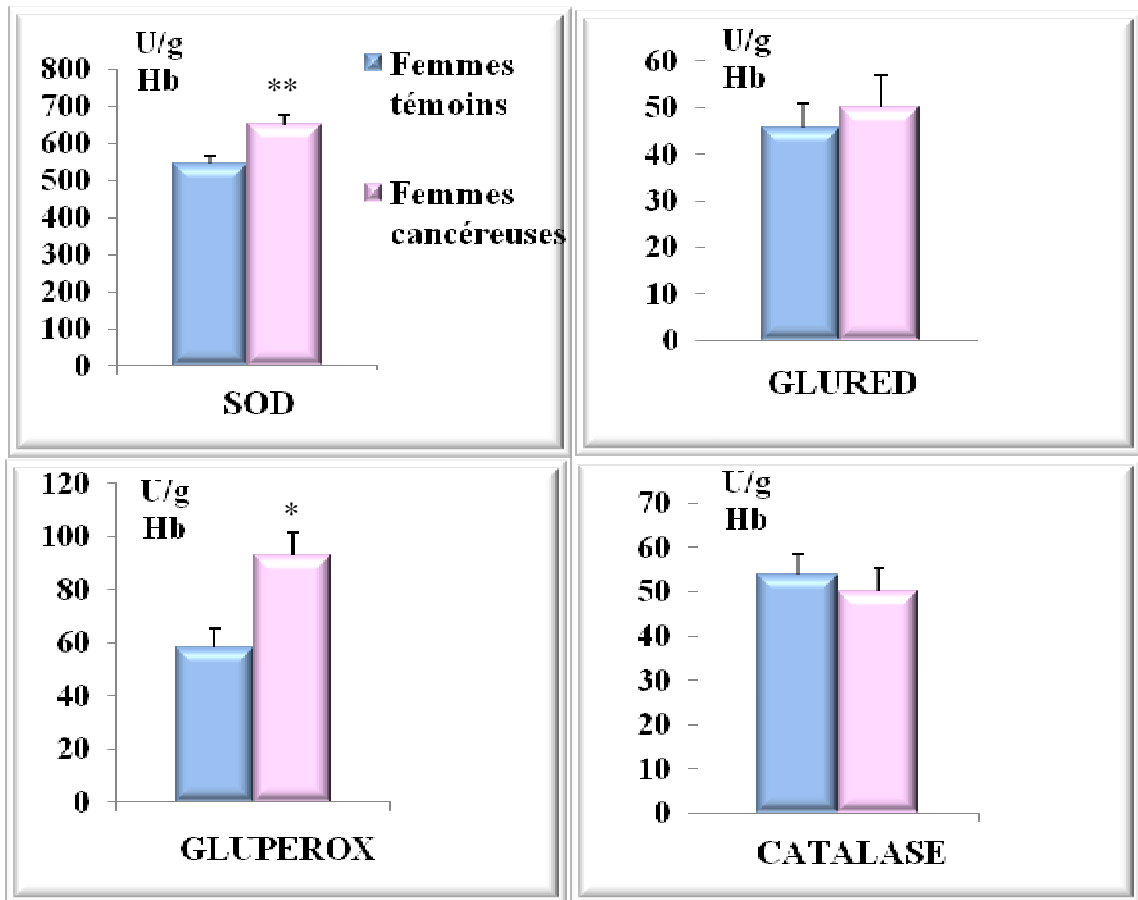


Figure 25. Activités des enzymes érythrocytaires antioxydantes chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. SOD: Superoxyde dismutase; GLUPEROX: Glutathion peroxydase; GLURED: Glutathion réductase. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05 ; ** p < 0,01.

Les activités de la catalase et de la glutathion réductase (GLURED) ne sont pas significativement différentes entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins.

IV.3. Teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes et protéines carbonylées chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 26, Tableau A6 en annexes)

Les teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes et protéines carbonylées sont significativement augmentées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$).

IV.4. Oxydation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses (Figure 27, Tableau A7 en annexes)

Plusieurs paramètres caractérisent l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines. Le taux initial des diènes conjugués (DI C Ti), exprimés en $\mu\text{mol/L}$, est significativement augmenté chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,05$). Le taux maximum des diènes conjugués (DI C Tm) est similaire entre les deux groupes de femmes. Le T Lag ou le temps de latence, exprimé en minutes, représente la résistance des lipoprotéines à l'oxydation car il marque le début de l'oxydation de ces dernières *in vitro*. Le T Lag chez les femmes cancéreuses est significativement diminué par rapport aux femmes témoins ($p < 0,01$). Le T max qui est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines est aussi significativement diminué donc plus court chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins ($p < 0,01$). Le taux d'oxydation exprimé en $\mu\text{mol/L/min}$ est significativement augmenté ($p < 0,01$) chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

V. Analyse statistique des données

V.1. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) des paramètres lipidiques chez la population étudiée (Tableau 10)

Afin de déterminer l'impact des facteurs de risque du cancer du sein sur les paramètres lipidiques, les prédicteurs obtenus à partir de la première analyse logistique (ménopause tardive, IMC > 25 , antécédents du cancer du sein, statut économique faible, niveau d'instruction faible et sédentarité) sont introduits dans une deuxième analyse de régression multiple comme variables indépendants. Les variables dépendantes sont les paramètres

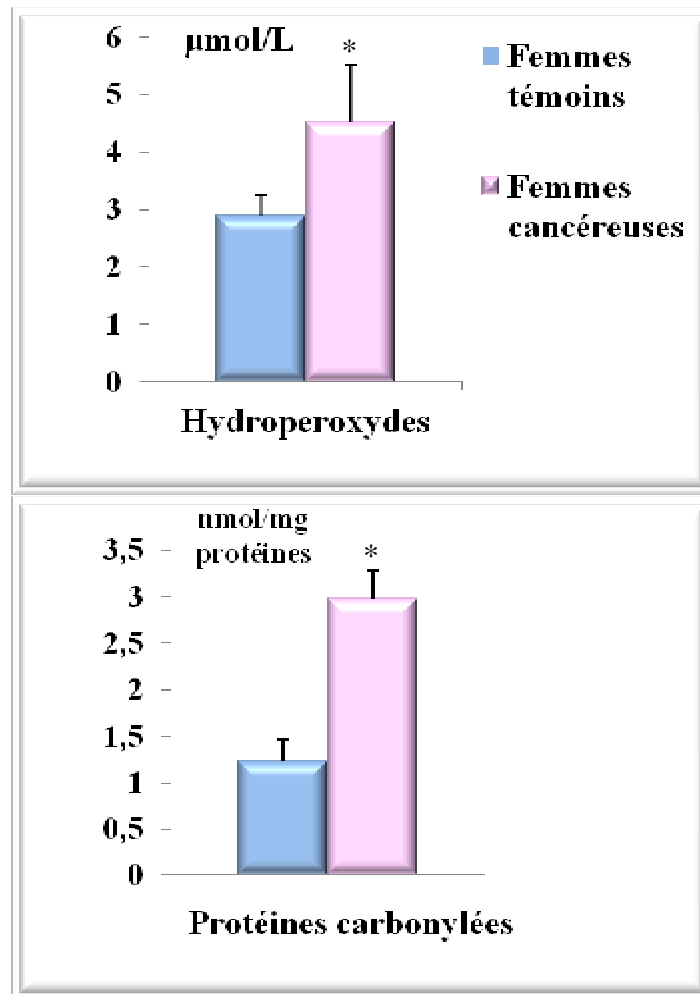


Figure 26. Marqueurs du statut oxydant (hydroperoxydes et protéines carbonylées érythrocytaires) chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

Chaque valeur représente la moyenne \pm Écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * $p < 0,05$.

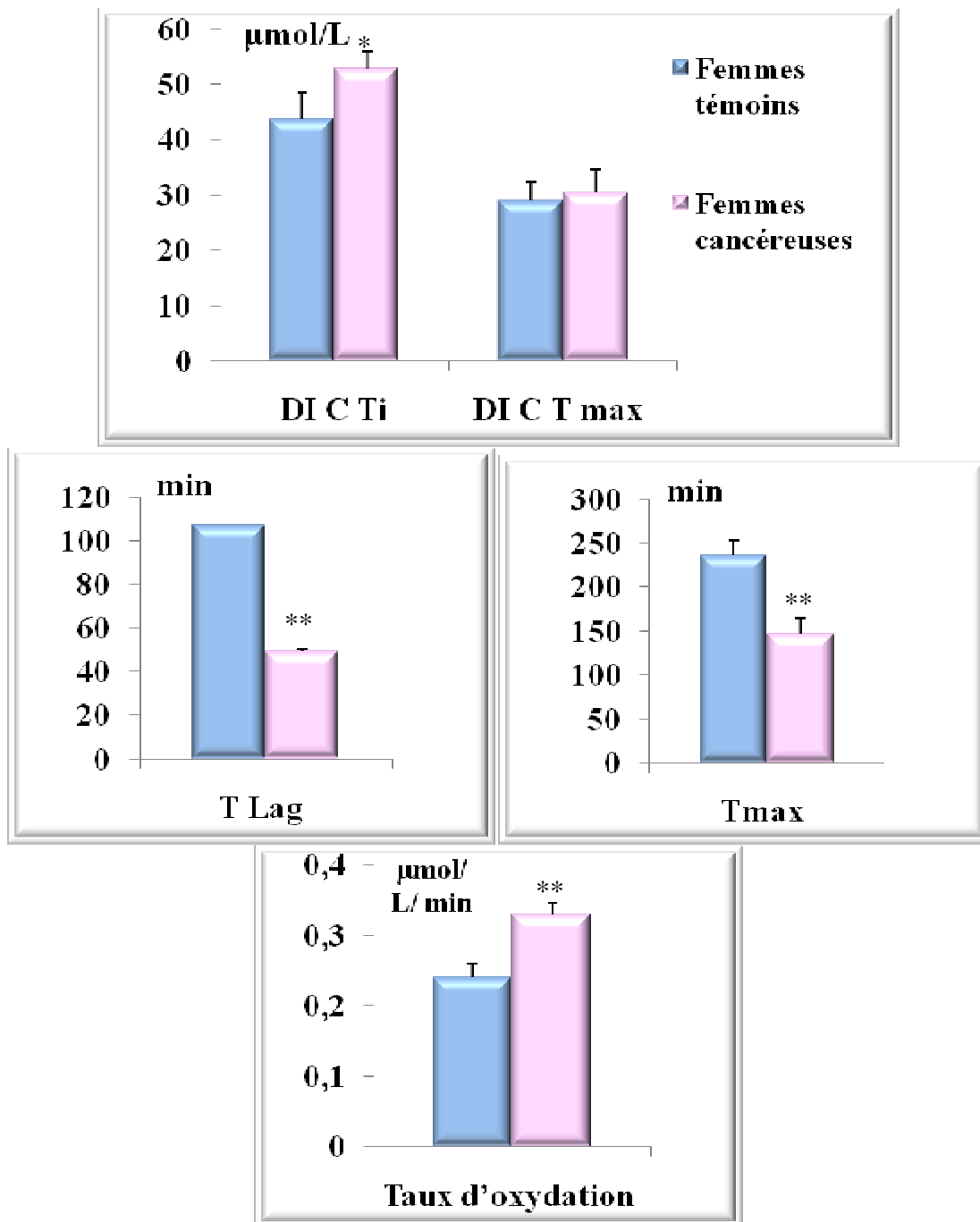


Figure 27. Oxidation *in vitro* des lipoprotéines totales chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses.

DI C Ti: Taux initial des diènes conjugués ; DI C Tm: Taux maximum des diènes conjugués ; T Lag: temps (en minutes) correspondant au début de l'augmentation de la DO qui marque le début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max: Temps (minutes) nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro*; Taux d'oxydation = $(DI C Tm - DI C Ti) / (T max - T Lag)$. Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et femmes cancéreuses est effectuée par le test "t" de Student après analyse de variance: * p < 0,05; ** p < 0,01.

Tableau 10. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) des paramètres lipidiques chez la population étudiée

Variables indépendantes (Prédicteurs)	Variables dépendantes		
	CT	TG	LDL-C
Ménopause tardive			
-B (ES)	0.169 (0.030)	0.181 (0.050)	0.529 (0.102)
-P	0.126	0.131	0.001
-R ²	0.02	0.06	0.58
IMC > 25			
-B (ES)	0.133 (0.011)	0.512 (0.188)	0.611 (0.092)
-P	0.102	0.001	0.001
-R ²	0.03	0.54	0.63
Antécédent Cancer du sein			
-B (ES)	0.193 (0.060)	0.206 (0.085)	0.208 (0.066)
-P	0.123	0.183	0.186
-R ²	0.07	0.08	0.08
Statut économique faible			
-B (ES)	0.178 (0.042)	0.177 (0.074)	0.175 (0.088)
-P	0.110	0.133	0.127
-R ²	0.06	0.06	0.05
Niveau instruction faible			
-B (ES)	-0.209 (0.132)	-0.215 (0.167)	-0.162 (0.065)
-P	0.212	0.163	0.140
-R ²	0.06	0.05	0.04
Sédentarité			
-B (ES)	0.236 (0.092)	0.582 (0.100)	0.487 (0.103)
-P	0.097	0.001	0.005
-R ²	0.11	0.57	0.44

CT : Cholestérol total ; TG : Triglycérides ; LDL-C: Cholestérol des lipoprotéines de faible densité ; IMC : Indice de masse corporelle. B(ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque prédicteur avec la variable dépendante. R² représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par les prédicteurs. Les relations sont significatives lorsque $p < 0.05$.

lipidiques significativement différents entre les deux groupes de femmes étudiés (CT, TG, LDL-C). Les résultats montrent que la ménopause tardive est corrélée positivement aux teneurs plasmatiques en LDL-C ($p = 0,001$) et explique 58% de la variation de sa teneur. L'IMC > 25 et la sédentarité sont corrélés positivement aux teneurs en TG et en LDL-C ($p=0,001$; $p=0,005$) ; l'IMC expliquent 57% et 54% de la variation de ces deux paramètres, et la sédentarité explique 44% et 63% de la variation de ces paramètres au sein de la population étudiée. Cependant, les antécédents du cancer du sein, le statut économique faible et le niveau d'instruction faible ne sont pas associés aux variations des teneurs plasmatiques en CT, TG et LDL-C chez les femmes étudiées (p supérieurs à 0,05).

V.2. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) du statut oxydant chez la population étudiée (Tableau 11)

Dans cette analyse, les variables dépendantes sont les marqueurs du statut oxydant significativement augmentés chez les cas du cancer du sein (taux en hydroperoxydes, en protéines carbonylées et taux d'oxydation des lipoprotéines).

Les résultats montrent que la ménopause tardive et les antécédents du cancer du sein sont des facteurs corrélés positivement aux teneurs en protéines carbonylées ($p= 0,01$) et au taux d'oxydation ($p= 0,001$ et $p= 0,01$, respectivement) et sont responsables de 38% à 51% de la variation de ces paramètres chez les femmes étudiées. L'IMC > 25 et la sédentarité sont des facteurs associés significativement aux teneurs en hydroperoxydes, protéines carbonylées et taux d'oxydation ($p<0,01$), et expliquent une partie de leur variation au sein de la population étudiée (36% à 53% pour l'IMC ; et 38% à 48% pour la sédentarité). Le statut économique faible est un prédicteur associé à la variation des taux des hydroperoxydes (39%) et du taux d'oxydation (36%). Le niveau d'instruction faible n'apparaît pas comme un facteur pouvant influencer les marqueurs du statut oxydant dans la population étudiée.

V.3. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque de cancer du sein) du statut antioxydant chez la population étudiée (Tableau 12)

Dans cette analyse, les variables dépendantes sont les marqueurs du statut antioxydant significativement diminués ou augmentés chez les cas du cancer du sein (vitamine C, vitamine E, superoxyde dismutase : SOD, glutathion peroxydase : GLUPEROX).

Tableau 11. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) du statut oxydant chez la population étudiée

Variables indépendantes (Prédicteurs)	Variables dépendantes		
	Hydroperoxydes	Protéines carbonylées	Taux d'oxydation
Ménopause tardive			
-B (ES)	0.095 (0.026)	0.377 (0.080)	0.511 (0.082)
-P	0.221	0.010	0.001
-R ²	0.02	0.38	0.51
IMC > 25			
-B (ES)	0.358 (0.051)	0.402 (0.101)	0.512 (0.066)
-P	0.010	0.010	0.001
-R ²	0.36	0.43	0.53
Antécédent Cancer du sein			
-B (ES)	0.188 (0.057)	0.444 (0.053)	0.429 (0.066)
-P	0.131	0.010	0.010
-R ²	0.07	0.46	0.43
Statut économique faible			
-B (ES)	0.385 (0.062)	0.207 (0.077)	0.366 (0.038)
-P	0.010	0.121	0.010
-R ²	0.39	0.07	0.36
Niveau instruction faible			
-B (ES)	0.138 (0.042)	0.159 (0.067)	0.182 (0.032)
-P	0.122	0.104	0.087
-R ²	0.05	0.06	0.14
Sédentarité			
-B (ES)	0.467 (0.062)	0.426 (0.050)	0.377 (0.063)
-P	0.010	0.010	0.010
-R ²	0.48	0.42	0.38

IMC: Indice de masse corporelle ; B(ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque prédicteur avec la variable dépendante. R² représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par les prédicteurs. Les relations sont significatives lorsque $p < 0.05$.

Tableau 12. Analyse multivariée à plusieurs prédicteurs (facteurs de risque du cancer du sein) du statut antioxydant chez la population étudiée

Variables indépendantes (Prédicteurs)	Variables dépendantes			
	Vitamine C	Vitamine E	SOD	GLUPEROX
Ménopause tardive				
-B (ES)	0.115 (0.038)	0.297 (0.080)	0.437 (0.068)	0.154 (0.046)
-P	0.121	0.030	0.001	0.136
-R ²	0.03	0.28	0.44	0.06
IMC > 25				
-B (ES)	0.158 (0.044)	0.352 (0.061)	0.438 (0.038)	0.201 (0.083)
-P	0.118	0.020	0.010	0.131
-R ²	0.06	0.33	0.44	0.08
Antécédent Cancer du sein				
-B (ES)	0.174 (0.072)	0.144 (0.065)	0.403 (0.034)	0.374 (0.056)
-P	0.151	0.112	0.010	0.020
-R ²	0.07	0.05	0.40	0.35
Statut économique faible				
-B (ES)	0.373 (0.055)	0.407 (0.036)	0.166 (0.044)	0.185 (0.042)
-P	0.020	0.010	0.130	0.107
-R ²	0.35	0.41	0.06	0.10
Niveau instruction faible				
-B (ES)	0.116 (0.032)	0.143 (0.055)	0.102 (0.022)	0.134 (0.052)
-P	0.111	0.102	0.183	0.104
-R ²	0.03	0.05	0.02	0.04
Sédentarité				
-B (ES)	-0.227 (0.042)	-0.126 (0.033)	-0.408 (0.048)	-0.433 (0.051)
-P	0.078	0.110	0.010	0.010
-R ²	0.11	0.03	0.42	0.43

SOD: Superoxyde dismutase ; GLUPEROX: Glutathion peroxydase; IMC: Indice de masse corporelle ; B(ES) représentent les coefficients de corrélation (erreur standard) de chaque prédicteur avec la variable dépendante. R² représente le coefficient de détermination et fournit le pourcentage de variance expliquée par les prédicteurs. Les relations sont significatives lorsque $p < 0.05$.

Chez les femmes étudiées, la ménopause tardive et l'IMC > 25 sont des facteurs significativement associés aux teneurs en vitamine E ($p= 0,03$ et $p= 0,02$, respectivement) et à l'activité SOD ($p= 0,001$ et $p= 0,01$, respectivement) et sont responsables de 28% à 44% de la variation de ces paramètres. Les antécédents du cancer du sein sont corrélés positivement aux activités de la SOD ($p= 0,01$) et de la GLUPEROX ($p= 0,02$) et expliquent 35% à 40% de leurs variations. Le statut économique faible est significativement lié aux teneurs en vitamine C et E ($p \leq 0,02$) expliquant 35% et 41%, respectivement, de leurs variations. La sédentarité est corrélée négativement aux activités SOD et GLUPEROX ($p= 0,01$), tout en étant responsable de la variation de ces paramètres (42% et 43%, respectivement). Le niveau d'instruction faible n'apparaît pas comme un facteur associé à la modification des marqueurs du statut antioxydant dans la population étudiée.

V.4. Corrélations entre leptine et les paramètres biochimiques chez la population étudiée (Tableau 13)

Les corrélations linéaires entre l'hormone leptine et les paramètres biochimiques significativement différents entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses (CT, TG, LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, taux d'oxydation, SOD, GLUPEROX, ORAC, vitamine C et E) sont déterminées par le calcul des coefficients de Pearson dans chaque groupe séparément. Les résultats ne montrent aucune corrélation significative entre les teneurs plasmatiques de la leptine et les différents paramètres biochimiques chez les femmes témoins. Par contre, une association très significative est notée chez les femmes atteintes de cancer du sein. En effet, la leptine est positivement corrélée aux taux LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, taux d'oxydation, SOD et GLUPEROX ($p < 0,05$) chez les femmes cancéreuses. De plus, les concentrations en leptine sont négativement corrélées à l'ORAC, vitamine C et vitamine E ($p < 0,05$).

Tableau 13. Corrélations linéaires entre la leptine et les paramètres biochimiques chez la population étudiée

Corrélations	Leptine			
	Femmes Témoins		Femmes cancéreuses	
	r (coefficient de Pearson)	Valeur P	r (coefficient de Pearson)	Valeur P
CT	0,05	0,132	0,08	0,120
TG	0,11	0,117	0,12	0,114
LDL-C	0,03	0,155	0,26	0,02
Hydroperoxydes	0,10	0,119	0,31	0,004
Protéines carbonylées	0,04	0,130	0,30	0,005
Taux d'oxydation	0,02	0,146	0,47	0,0001
SOD	0,07	0,125	0,31	0,004
GLUPEROX	0,06	0,122	0,40	0,001
ORAC	0,11	0,117	- 0,33	0,002
Vitamine C	0,08	0,120	- 0,28	0,01
Vitamine E	0,12	0,114	- 0,26	0,02

CT: Cholesterol total ; TG: Triglycérides ; LDL-C: Low density lipoprotein (lipoprotéine de faible densité) ; SOD: Superoxyde dismutase ; GLUPEROX: Glutathion peroxydase ; ORAC: Oxygen radical absorbance capacity (pouvoir antioxydant total du plasma).

Les corrélations entre la leptine et les différents paramètres (CT, TG, LDL-C, Hydroperoxydes, Protéines carbonylées, Taux d'oxydation, SOD, GLUPEROX, ORAC, vitamine C et E) sont calculées par le coefficient de corrélation de Pearson. Les corrélations sont significatives lorsque $p < 0,05$.

DISCUSSION

Notre travail se situe sur un axe de recherche novateur qui contribue à l'avancement des connaissances scientifiques sur le diagnostic précoce, le dépistage, le traitement du cancer et à l'amélioration des mesures de prévention et de soins au niveau des services de santé offerts aux femmes atteintes d'un cancer du sein. Ce projet a impliqué grâce à une collaboration active, les services de santé de la région de Tlemcen, l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen en Algérie et l'Université de Bourgogne en France. Le but principal est de réduire le nombre de nouveaux cas, augmenter le nombre de guérisons, améliorer la qualité de vie des malades et la qualité du soutien accordé à toutes les personnes concernées.

Dans cette optique, cette étude cas-témoins a mis en relief plusieurs aspects reliant les quatre grands types de facteurs de risque à savoir : génétiques ou héréditaires, hormonaux et reproductifs, sanitaires et environnementaux.

Le cancer du sein est une pathologie cliniquement hétérogène et complexe (EINBEIGI et *al.*, 2001; VIBET et *al.*, 2008). Malgré la prévalence de quelques mutations héritées, comme celles trouvées dans les gènes BRCA 1 et BRCA2, dans certaines régions ethniques et géographiques (BROSE et *al.*, 2002; ROSEN et *al.*, 2003), d'autres mutations sont plus fréquentes dans les cancers sporadiques (NEBERT, 2002 ; LIEDE et *al.*, 2004). Des gènes reliés aux cancers, comme les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur et les gènes antioxydants sont généralement impliqués dans la régulation des fonctions normales des cellules comme la prolifération, la différenciation et l'apoptose (KATZENELLENBOGEN, 1997).

Le premier volet de ce travail de thèse s'oriente vers la recherche des facteurs de risque génétiques et environnementaux qui pourraient prédisposer la femme au cancer mammaire. Effectivement, il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique, l'exposition à des facteurs environnementaux et à des facteurs liés au style de vie jouent un rôle important dans l'étiologie de cette maladie.

Une constante identification des facteurs de risque, sur lesquels il est possible d'agir devrait faciliter la mise en œuvre de stratégies efficaces de prévention. L'âge est parmi les facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du cancer du sein. La maladie est rare chez les femmes de moins de 30 ans. Le risque augmente entre 50 et 75 ans, avec près des deux tiers des CS (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005). Justement, plusieurs études

suggèrent que les cancers du sein sont plus agressifs chez les femmes âgées de 40 à 49 ans. Le pourcentage de cancers de mauvais pronostic (haut grade histologique, taille de la tumeur >2 cm, envahissement ganglionnaire) serait plus élevé chez les femmes de 40-49 ans que chez celles de 50 ans et plus. La progression tumorale serait aussi plus rapide avec une phase préclinique raccourcie (PUDDU & TAFFOREAU, 2005). Dans notre étude, les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative concernant l'âge, quelque soit le statut ménopausique. Les odds ratio pour chaque variable montrent que l'âge à la ménarche avant l'âge de 14 ans, qui est un facteur prédictif du cancer du sein dans les études ultérieures, n'est pas significatif dans la population étudiée dans ce travail. Par contre, la ménopause tardive, se révèle selon les quotients des odds comme un facteur de risque significatif chez les cas de cancer du sein. Il est à noter que les femmes dont l'âge climatérique survient après 50 ans (ménopause tardive) présentent un risque accru de cancer du sein en comparaison avec celle dont les menstruations cessent précocement. Le risque de CS augmente d'environ 3% pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé de la ménopause. Cette association entre l'âge et le risque de cancer du sein est similaire, que la ménopause soit survenue naturellement, ou qu'elle résulte d'une ovariectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause tardive augmente le risque de cancer du sein semble lié à une production prolongée des hormones ovariennes (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005).

Un surpoids est noté également chez les femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins de notre étude, dont 60% sont des femmes pré-ménopausées (jeunes femmes), tout en ayant une glycémie normale. L'IMC supérieur à 25, traduisant donc le surpoids, se comporte donc comme un facteur prédictif très significatif du CS selon l'odds-ratio obtenu.

Différentes études suggèrent que le statut marital influence la corpulence sans qu'il soit facile de situer le sens de cette influence. Les changements de statut marital (mariage, divorce) sont des circonstances connues de prise de poids. En général, une perturbation d'humeur est fortement corrélée à une prise de poids même si peu d'études se sont données la peine d'établir le lien entre ces deux derniers (ROFEY et al., 2009).

Le surpoids se définit comme des excès de masse grasse (IMC 25-29.9 kg/m²), dont à partir d'un certain seuil, on parle d'obésité (DARMON & DARMON, 2008). La prise de poids dès l'âge de 30 ans et dès l'âge de 40 ans joue un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein, en augmentant de 1,96 fois et de 2,5 fois le risque de ce cancer respectivement (HARVIE et al., 2007).

Le surpoids est un facteur de risque reconnu de cancer du sein après la ménopause (REEVES et *al.*, 2007), alors qu'il est plutôt protecteur avant la ménopause. Rappelons à ce propos, que l'obésité gynoïde préménopausique n'altère pas l'insulinosensibilité alors que l'obésité androïde post-ménopausique s'accompagne d'une insulino-résistance (KUMAR et *al.*, 2000).

Une étude cas-témoins, avec 475 cas ayant une histoire familiale de CS et 312 témoins provenant de la population à risque, âgées de 20 à 60 ans, a révélé qu'un gain de poids entre 20 et 40 ans augmentait le risque de cancer du sein. De plus, celles ayant un tour de taille de $> 0,85\text{m}$, avaient une augmentation de risque de CS de 42 %. Un gain de poids de plus de 20 kg après l'âge de 18 ans était associé de façon importante à un grand risque de CS indépendamment du statut de la ménopause (WENTEN et *al.*, 2002).

Chez la femme ménopausée, l'obésité et la prise de poids sont associées à une augmentation du risque de CS de l'ordre de 30% à 50%. Ceci pourrait être dû à l'augmentation des concentrations sériques d'oestradiol libre, car le tissu adipeux est une source importante d'oestrogènes (KEY et *al.*, 2001). Selon le rapport WCRF/AICR (2007), une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m^2 , est associée à une augmentation du risque de 8% pour le cancer du sein. Toutefois, les femmes ayant un surpoids de plus de 20kg à partir de l'âge de 18 ans, présentent après la ménopause un risque de cancer du sein multiplié par deux. Chez les femmes préménopausées, on observe une augmentation du risque de CS auprès des femmes de plus grande taille, une diminution du risque en présence d'un poids ou d'un indice de masse corporelle plus élevé, et aucun lien n'est constaté pour ce qui est de l'adiposité centrale accrue.

Chez les femmes ménopausées, une augmentation du risque de CS est constatée lorsqu'il y a augmentation des niveaux de toutes les variables anthropométriques prises en compte, y compris la taille, le poids, l'indice de masse corporelle, le rapport taille-hanche, la circonférence de la taille et la prise de poids (FRIEDENREICH, 2001). Chez la femme jeune, il existe une relation inverse entre l'obésité et le risque de cancer mammaire. Cependant, une prise de poids en péri-ménopause avec obésité centrale augmente le risque selon des modifications du rapport Tour de taille / Tour de hanche. Après la ménopause, les données de la littérature montrent une relation évidente entre le surpoids et/ou obésité et le risque de cancer du sein. Selon l'IMC, le sur-risque induit par l'obésité se situe entre 1,50 et 2,52. Le risque est de 2,04 (1,20-3,48) en post-ménopause pour un gain de poids de 30 kg débutant depuis l'âge de 18 ans (SCHAPIRA et *al.*, 1990).

La corpulence est notamment associée au risque de cancer du sein de façon duale, en fonction du statut ménopausique : le surpoids diminue le risque de cancer du sein avant la ménopause, mais l'augmente en postménopause (après la ménopause, la taille et l'adiposité abdominale sont également des facteurs de risque de cancer du sein). En postménopause, les tissus adipeux sont en effet l'unique source de production d'estrogènes et c'est par ce mécanisme que le risque de cancer du sein augmenterait avec le niveau de corpulence. En revanche, en préménopause, le tissu adipeux agirait comme capteur d'hormones (BERGSTROM *et al.*, 2001).

La surcharge pondérale a été associée avec l'augmentation de tous les cancers réunis et des cancers plus spécifiques, en particulier les cancers hormono-dépendants et gastro-intestinaux. En effet, si elle représente en moyenne 53,3% de l'ensemble des patients, elle atteint tout de même 48,6% chez les femmes et 59,1% chez les hommes. Le niveau de la prévalence de l'obésité est supérieur à celui observé au niveau de la population générale qui était de 18% en 2008 (TCHICAYA & LORENTZ, 2010). L'excès du tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production et du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes. En effet, l'obésité a un impact sur la régulation des hormones car elle avance la puberté chez les filles, en les exposant plus au cancer du sein (AHMED *et al.*, 2009).

Le tissu adipeux est également un site de stockage et de métabolisme des stéroïdes sexuels. Après la ménopause, l'aromatisation des androgènes dans le tissu adipeux est l'une des plus considérables sources d'œstrogènes circulants. Un risque élevé de CS à un âge avancé est observé chez les femmes ménopausée dû à la baisse des concentrations de la « sex hormone-binding globulin » qui augmente la concentration d'œstrogènes (HULKA *et al.*, 1994). D'autres chercheurs confirment qu'au début de la ménopause, le tissu adipeux est le principal producteur d'œstrogènes, et les niveaux d'insuline et de triglycérides augmentent simultanément. Par conséquent, une exposition importante aux œstrogènes augmente significativement le risque de cancer du sein (STOLL & SECRETO, 1992; BALLARD-BARBASH *et al.*, 1994; SINGH *et al.*, 2012).

Les antécédants familiaux du cancer du sein du 2^{ème} degré de parenté, les antécédants familiaux d'autres types de cancers du 1^{er} degré de parenté, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible, le grignotage régulier, sont tous des facteurs prédictifs dans la population étudiée vu les valeurs des odds-ratio supérieures à 1 et le test « t » de Student. Exception faite pour l'utilisation de la pilule plus de 5ans qui n'est pas significative dans la même population.

L'histoire familiale est associée, de manière régulière, à un risque accru de cancer du sein. Le CS à prédisposition génétique héritée concerne 5 à 10% des cas. La descendance familiale a 50% de risque d'être porteuse et l'expression du gène BRCA1/BRCA2 est de 80%. Un sujet porteur a donc 80% de risque de développer un cancer du sein au cours de sa vie (FORD et *al.*, 1998). Le risque relatif pour toute forme de parenté est d'environ 1,9 et l'excès de risque est plus marqué chez les femmes plus jeunes et lorsque la maladie s'est développée chez une proche parente (mère, fille ou sœur), avant l'âge de 50 ans (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005).

Ce risque est amplifié dans le cas où les femmes sont porteuses des mutations des gènes BRCA1 et BRCA2. Il est estimé que le risque associé à ces mutations dépasse 80% pour les femmes (et 6% pour les hommes), lorsque la personne en question atteint l'âge de 70 ans. Le fait d'avoir le même environnement, le même style de vie et un patrimoine génétique commun, ajouté à l'instabilité génomique en rapport avec les mutations, expliquerait en partie le risque accru de cancer du sein associé à l'agrégation familiale et aux mutations génétiques.

Parmi les facteurs favorisant le surpoids et l'obésité, apparaît le grignotage. Ce dernier est souvent lié au stress et ce sont les femmes qui en sont le plus touchées. Elles n'ont pas l'impression de beaucoup manger en grignotant, mais à la fin de la journée, en additionnant tous les grignotages, on arrive à une quantité trop importante de calories emmagasinées, d'où une augmentation du poids aboutissant à un surpoids, prédisposant à une obésité (KHLAT et *al.*, 2009 ; SIROLA et *al.*, 2012). Ce groupe de femmes secrètent également davantage de cortisol que les autres femmes; hormone fabriquée par la glande surrénale. Or, le cortisol joue un rôle important dans l'adaptation physiologique de l'organisme au stress et contribue dans certaines affections où il est produit en excès, à induire un stockage des graisses dans l'abdomen. Ce dérèglement de l'organisme entraîne d'autres troubles du comportement alimentaire, comme une perte des sensations et la personne n'est plus guidée par ses propres sensations de faim ou de satiété et n'arrive plus à réguler de manière autonome la prise d'aliments (BABIO et *al.*, 2009). Également, le grignotage est à l'origine d'un flux permanent d'acides biliaires impliqués dans la cancérogénèse, notamment dans la cancérogénèse mammaire via la consommation excessive des lipides alimentaires (WILLETT, 1989 ; RAZANAMAHEFA, 1997).

Le niveau d'instruction faible des femmes cancéreuses, exprimé comme facteur de risque, témoigne d'un taux d'analphabétisation très important. Ce résultat concorde avec ceux d'autres études. En effet, une étude du « National Health and Nutrition Examination

Survey », a détecté l'existence d'une association positive entre le niveau d'instruction et le CS chez les femmes post-ménopausées (HECK et *al.*, 1997). En utilisant les données du « East Anglian Cancer Registry », KAFFASHIAN et *al.*, (2003), ont trouvé un taux élevé de décès de CS chez les femmes appartenant à une classe sociale défavorisée. A l'opposé, ROBERT et *al.*, (2004) ont trouvé que le risque était plus élevé chez les femmes ayant un statut socio-économique (SSE) élevé et habitant les régions urbaines. Dans tous les pays occidentaux, on observe une relation entre la pauvreté et le risque de CS via l'obésité (VICTORA et *al.*, 2008; ZIOL-GUEST et *al.*, 2009). Ceci peut être expliqué par des mauvaises habitudes alimentaires et une inégalité d'accès aux soins. Dans cette optique, une enquête par sondage au niveau de la wilaya de Tlemcen (2006-2008), nous a permis de voir que parmi les obstacles vécus par les femmes pour accéder aux soins ou faire un contrôle sanitaire sont le niveau d'instruction bas, le manque de revenu et la pauvreté (résultats non publiés). Des résultats de recherche similaires sont retrouvés concernant le SSE faible, considéré comme facteur prédictif dans notre étude. Effectivement, une étude menée à Montréal de 1986 à 1997, a suggéré que la mortalité par CS varie en fonction du revenu et que le risque de mortalité augmente avec un revenu plus faible (DIRECTION DE SANTE PUBLIQUE DE MONTREAL, 1999).

Nos résultats dévoilent également qu'une sédentarité hautement significative comme facteur prédictif est révélée chez les femmes atteintes de cancer du sein. A l'opposé, on note une activité physique (AP) élevée chez les femmes témoins qui se révèle hautement significative. Cette dernière est considérée comme un facteur protecteur vis-à-vis du cancer mammaire selon les odds-ratio obtenus.

L'augmentation de la sédentarité, inévitablement associée à l'industrialisation et à l'urbanisation de nos sociétés aurait dû logiquement s'accompagner d'une diminution importante des apports énergétiques par l'adoption d'une alimentation moins riche en énergie et de plus forte densité nutritionnelle. C'est exactement le contraire qui s'est produit, avec un accroissement quasi exponentiel de la disponibilité d'aliments de forte densité énergétique, proposés en portions de plus en plus grandes.

Par ailleurs, l'AP est avec l'alimentation une composante de la nutrition. En effet, cette dernière s'entend comme l'équilibre entre les apports liés à l'alimentation et les dépenses occasionnées par l'activité physique. L'AP au sens large, inclut tous les mouvements effectués dans la vie quotidienne et ne se réduit pas à la seule pratique sportive, qu'elle soit de loisir ou de compétition. Elle intègre également l'activité physique pratiquée dans le cadre de la vie professionnelle et de la vie courante (activités ménagères,

jardinage, transports...). L'AP se définit par tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense d'énergie supérieure à celle de la dépense de repos (WCRF/AICR, 2007).

Nos résultats sont soutenus par diverses études épidémiologiques. Ainsi, une AP régulière réduit le risque pour le CS pré- et post-ménopausique de 10 à 30%. Les recommandations relatives sont de 30 à 60 minutes/jour d'une activité modérée à vigoureuse (STEINDORF *et al.*, 2012; ULRICH *et al.*, 2012). L'AP s'avère l'un des quelques facteurs de risque modifiables reconnus comme ayant un rôle dans le développement du cancer du sein. De nombreuses études épidémiologiques ont observé une diminution de risque du CS avec l'augmentation des niveaux d'activité physique. En effet, certaines études rapportent que les patientes qui avaient l'activité physique totale la plus élevée (> 40 MET par semaine) avaient une réduction du risque de cancer du sein 22% par rapport aux sédentaires; De même les femmes faisant régulièrement 30 minutes de marche par jour, ce qui correspond à une activité totale comprise entre 5 et 10 MET-heures par semaine, avaient une réduction significative du risque de 18% par rapport aux sédentaires (GAMMON *et al.*, 1998; FRIEDENREICH & ORENSTEIN, 2002).

En 2002, un rapport produit par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a conclu qu'il existe des éléments convaincants pour soutenir une association inverse entre le risque de cancer du sein et l'activité physique (IARC, 2002). L'AP est aujourd'hui un facteur de protection du CS prouvé, ainsi qu'un facteur de diminution de la mortalité par CS (HOLMES *et al.*, 2005; LIGIBEL *et al.*, 2008). Cette protection existe aussi chez les femmes ayant une mutation BRCA^{1/2} (PIJPE *et al.*, 2009). L'activité physique, en augmentant la masse musculaire, améliore l'insulinosensibilité et diminue donc le taux d'insuline circulant y compris chez les femmes ayant eu un CS (FAIREY *et al.*, 2005). Dans le même contexte, d'autres auteurs soulignent que la pratique d'une AP régulière semble être un facteur protecteur de cancer du sein admis aujourd'hui (KEY, 2001; FRIEDENREICH & CUST, 2008). La réduction de risque associée à la pratique d'activité physique serait dépendante de son intensité, une AP vigoureuse étant plus profitable qu'une activité de faible intensité (TEHARD *et al.*, 2006).

Selon LAGERROS *et al.*, (2004), la relation entre l'AP et le cancer du sein enregistre une réduction de 20% de risque associée à l'exercice effectué, en particulier à l'adolescence et à l'âge adulte. Pour chaque augmentation d'une heure d'AP par semaine durant l'adolescence, une baisse de 3% de risque de CS était observée. L'AP est aujourd'hui un des facteurs déterminant dans la prévention primaire et tertiaire du CS après ménopause et

du cancer de l'endomètre. C'est le maintien tout au long de sa vie d'une activité qui semble avoir un effet préventif. Ce n'est pas tant le type d'AP qui importe puisque même le maintien des seules activités ménagères contribue à diminuer le risque, mais davantage la durée à laquelle cette activité est pratiquée, ce qui confirme le rapport (IARC., 2007). En effet, il existe un effet dose-réponse puisque la diminution de risque de survenue du cancer est proportionnelle à la durée de l'AP.

En cas de prévention tertiaire, c'est-à-dire de la modification du niveau de risque chez des femmes traitées pour CS, la pratique d'un exercice physique diminue le risque de décès par cancer de 50 à 60% (ZEANANDIN et *al.*, 2010). L'effet n'existe que si l'exercice est débuté après la survenue du cancer, indépendamment du niveau d'activité avant cancer et du moment de démarrage de cette activité après survenue du cancer. Le bénéfice apparaît autant pour un entraînement de type résistance ou endurance que mixte. L'AP exerce son effet protecteur essentiellement en permettant un contrôle du statut pondéral et donc de la masse grasse. La stabilisation, voire la réduction de la masse grasse a une double conséquence: d'une part, améliorer la sensibilité des organes périphériques à l'insuline *via* un meilleur contrôle de l'inflammation de bas grade, d'autre part, diminuer les taux circulants d'insuline, d'IGF-1 et des œstrogènes, tous trois impliqués dans la promotion de ces cancers hormono-dépendants. L'AP renforce aussi l'immunité cellulaire, indispensable dans les mécanismes de défense tumorale. Les recommandations internationales en matière d'AP ne diffèrent pas de celles adressées à la population générale en vue de maintenir ou améliorer son état de santé. En prévention primaire comme tertiaire, il est recommandé la « pratique d'une AP d'intensité modérée » (comme la marche à un pas soutenu) au moins 30 minutes par jour, 5 jours par semaine ou à « la pratique d'une AP d'intensité plus élevée » au moins 20 minutes à chaque fois, 3 jours par semaine (DUCLOS, 2009).

L'AP influence également le risque de CS en diminuant la prise de poids, en particulier après la ménopause. L'AP modérée (30 à 60 minutes ou au moins 4 fois par semaines) diminue le risque de CS d'environ 35%, en particulier chez les femmes ménopausées (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005; WCRF, 2010).

Les connaissances dont nous disposons sur la relation entre l'AP et le CS justifient nos résultats. Une AP intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers et à un raccourcissement de la phase lutéale (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005). En outre, il a été suggéré que les femmes ménopausées qui étaient physiquement actives avaient un niveau inférieur

d'estrone et d'estradiol (McTIERNAN *et al.*, 2004) ainsi qu'une augmentation des niveaux d'hormones de reproduction (TYMCHUK *et al.*, 2000). De plus, des niveaux plus élevés d'œstrogènes et une réduction des niveaux de l'hormone de reproduction seraient associés à une augmentation de risque de CS chez les femmes ménopausées (KEY *et al.*, 2002). D'autres mécanismes potentiels pour la diminution du risque du CS incluent la prévention du gain de poids et la régulation de la sensibilité à l'insuline (FRIEDENREICH & ORENSTEIN 2002; CHLEBOWSKI *et al.*, 2004). Les mécanismes biologiques par lesquels l'AP serait associée à une diminution de risque impliquent la réduction de la production d'œstrogènes et le maintien de l'équilibre énergétique.

Les interactions entre la multiparité, l'allaitement et le CS illustrent un effet protecteur contre le CS relativement significatif selon les odds-ratio obtenus. Ces résultats sont en accord avec l'étude de JERRY (2007) qui suggère que la multiparité chez les femmes est effectivement un facteur protecteur contre cancer du sein. En outre, plus le nombre d'enfants augmente, plus le risque de CS diminue, de l'ordre de 8% par enfant (CLAVEL-CHAPELON, 2002).

L'âge à la première grossesse est également un facteur important pour le risque de cancer du sein (ROSNER *et al.*, 1994). Chez les femmes dont la première grossesse a eu lieu à 35 ans, le risque de CS est de 1,5 fois supérieur par rapport à celles ayant eu une grossesse à 20 ans. Il est de 1,2 fois supérieur par rapport à une nullipare. Egalement, une grossesse avant l'âge de 20 ans diminue de 50% le risque de CS par rapport à une nullipare (LAYDE *et al.*, 1998).

L'effet protecteur de la multiparité semble augmenter proportionnellement au nombre d'accouchements. Les femmes qui ont eu de huit à neuf accouchements présentent des risques réduits d'environ 30% en comparaison avec celles qui ont eu cinq accouchements. Plusieurs mécanismes par lesquels la multiparité influence le risque de CS, sont connus ou supposés. La grossesse provoque une différenciation accélérée du tissu mammaire et une prolifération rapide de l'épithélium. Les changements amorcés au cours de la première grossesse, en particulier si elle est survenue précocement, sont accentués par chacune des grossesses ultérieures, et le développement du CS est lié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales mammaires et inversement au degré de différenciation (RUSSO *et al.*, 2005).

L'effet de l'allaitement sur le risque du cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque, compte tenu de la durée moyenne de l'allaitement, est faible. Les femmes qui ont allaité pendant une durée totale de 25 mois présentent un risque

réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. En 2004, JERNSTRÖM *et al.*, (2004), ont mené une étude cas-témoins chez les femmes porteuses des mutations BRCA1 et BRCA2. Cette étude portait sur 965 patientes dont 685 porteuses de mutation BRCA1 et 280 porteuses de mutation BRCA2. La durée moyenne d'allaitement était significativement plus courte chez les femmes atteintes de CS en comparaison aux femmes non atteintes (6 versus 9 mois).

Toujours chez les femmes porteuses des mutations BRCA1, celles qui ont allaité leur(s) enfant(s) pendant plus d'un an ont une diminution de 45% du risque de développer un CS par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Parmi les patientes porteuses d'une mutation BRCA2, l'allaitement n'était pas associé à une réduction significative du risque de CS. Des résultats d'études rapportent que pour chaque mois additionnel d'allaitement, le risque de CS diminue de 2%. Une diminution significative du risque de CS de plus de 4% a été également rapportée pour chaque période d'allaitement de 12 mois (CGHFBC, 2002).

L'effet protecteur de l'allaitement sur le risque de CS semble plus important chez les femmes jeunes que chez les femmes plus âgées. D'une manière générale, plus la durée de l'allaitement est longue, plus les femmes sont protégées contre le cancer du sein. Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois plusieurs mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans la réduction du risque de cancérogénèse mammaire. En effet, la lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particuliers une réduction d'oestrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme.

Par conséquent la lactation réprimerait l'apparition et le développement du CS. Il a été montré que le niveau d'oestrogène dans le sang des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années avant d'atteindre le niveau que l'on enregistre chez les femmes nullipares. Le pH du lait provenant de seins de femmes qui n'ont pas encore allaité est significativement élevé en comparaison de celui provenant de seins de femmes ayant déjà allaité. Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales dans un environnement alcalin, subissent des altérations telles qu'une hyperplasie, une atypie, ainsi qu'une augmentation d'activité mitotique. Enfin, l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le décalage du rétablissement de l'ovulation (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005 ; RUSSO *et al.*, 2005). Conjointement à ces paramètres hormonaux endogènes, la promotion de la différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire combinée à une exfoliation

importante des cellules dont celles porteuses de lésions de leur ADN et excrétion d'agents carcinogènes par le lait, participent à inhiber le processus de carcinogénèse mammaire (FREUND *et al.*, 2005; WCRF/AICR, 2007). Enfin, l'Organisation Mondiale de la Santé recommande un allaitement maternel exclusif jusqu'à 6 mois et un allaitement partiel jusqu'à 2ans ou au delà avec un effet bénéfique réciproque, pour le nourrisson comme pour la mère (WCRF/AICR, 2007).

Le second volet de cette étude concerne l'exploration du statut nutritionnel chez les cas de cancer et les témoins.

Dans l'étiologie du cancer mammaire, et en référence aux facteurs de risque cités dans la littérature, plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont abouti à l'implication des facteurs nutritionnels. L'exploration de ces derniers chez les femmes atteintes de CS est réalisée grâce aux techniques d'enquête nutritionnelles, basées sur le carnet alimentaire de trois jours incluant un jour de fin de semaine et complété par le rappel des 24 heures (JACOTOT & CAMPILLO, 2003).

En effet, l'alimentation, la nutrition, les déséquilibres métaboliques / hormonaux, la consommation énergétique excessive, l'obésité, le surpoids et l'inactivité physique contribuent grandement à l'augmentation du taux d'incidence du cancer dans le monde (RIECK & FIANDER, 2006 ; GERBER, 2009 ; ROSS *et al.*, 2009 ; VILLELA *et al.*, 2009). A l'inverse, les cancers sont une cause majeure d'atteinte de l'état nutritionnel (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). La physiopathologie des anomalies nutritionnelles fait essentiellement intervenir l'anorexie et un syndrome de détournement métabolique. Chez les cas de cancers avancés, on estime que la dénutrition serait par elle-même et ses complications directes, responsable de 20% des décès des patients (DI FIORE *et al.*, 2007 ; TEWARI *et al.*, 2007 ; CRENN *et al.*, 2010) d'ou l'importance de son dépistage, de l'évaluation de sa gravité et de sa prise en charge.

Le fait marquant de l'alimentation de la population cible est une surexpression des glucides simples au détriment des glucides complexes de façon significative chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Au plan qualitatif, il est nécessaire de privilégier les glucides complexes, aux dépens des glucides simples dont l'implication dans certaines pathologies est bien admise (insulino-résistance, diabète, athérosclérose,...etc). De nombreux chercheurs se penchent sur le rôle du type de glucides (simples / complexes, fructose/glucose, liquides/solides, raffinés / ou pas, ajoutés / ou naturellement présents dans les aliments, etc.) dans la prise de poids (BROWN *et al.*, 2008). Il faut toutefois noter qu'en cas de bilan énergétique positif, l'augmentation de

l'oxydation des glucides, secondaire à un excès de glucides, s'accompagne d'une diminution de l'oxydation des lipides et induit en conséquence une prise de poids; cette dernière étant retrouvée comme facteur de risque chez la population cancéreuse. Par ailleurs, l'effet des glucides alimentaires sur la sensibilité à l'insuline a été particulièrement étudié, notamment, du fait des conséquences physiopathologiques pour le développement de l'obésité, d'où la notion de l'index glycémique (JACOTOT & CAMPILLO, 2003). Il est à noter qu'un aliment à index glycémique (IG) élevé entraînera toujours une élévation glycémique et une riposte insulinaire proportionnelle plus importantes que celles résultant de la consommation d'un aliment à IG bas (MEDART, 2005). Selon plusieurs auteurs, l'index glycémique des aliments est un marqueur de la réponse insulinaire à leur ingestion. Plus un individu a un régime riche en aliments à index glycémique élevé, plus son risque de cancer du sein augmente (AUGUSTIN *et al.*, 2001).

Concernant l'apport en fibres, ce dernier est relativement diminué chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Les résultats d'une recherche récente confirment que les femmes ayant un grand apport en fibres ont un risque réduit de CS de 11%; ni la situation géographique, ni le statut ménopausal ne semble avoir d'influence. De plus un apport journalier supplémentaire de 10g de fibres ferait diminuer le risque de CS de 7% (DONG *et al.*, 2011).

Plusieurs mécanismes biologiques reliés aux fibres alimentaires peuvent agir dans la prévention de CS. En effet, les fibres alimentaires peuvent réduire la réabsorption des œstrogènes qui sont excrétés via le système biliaire (GOLDIN *et al.*, 1982). Il a été démontré que le taux de sulfate d'œstrone dans le sérum était 36% plus faible suite à une consommation de diète riche en fibres et faible en gras, comparativement à une habitude alimentaire occidentale (WOODS *et al.*, 1989). Aussi, la consommation de fibres est le meilleur prédicteur de la corpulence avec le niveau d'activité physique. La diminution du risque de CS semble évidente par une relation inverse entre la consommation de fruits et légumes (source de fibres) et le poids, indirectement impliqué dans le cancer du sein (SIMON, 2004).

Le profil en micronutriments montre une diminution très significative de la consommation alimentaire en vitamine A, en thiamine (B₁), en riboflavine (B₂), et en folates (B₉) chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Il est à noter qu'un déficit en micronutriments telles que les vitamines A, B₆, B₁₂, C et E peut altérer la fonction immunitaire. Cela est lié à l'implication des micronutriments dans les réponses

moléculaires et cellulaires du système immunitaire. La correction de ces déficits restaure cette fonction immunitaire et améliore la résistance aux maladies.

La réduction des apports alimentaires est un facteur majeur dans certains types de cancers (digestif, pancréatique). Il faut souligner que la tumeur interfère avec le métabolisme et induit des déviations métaboliques préjudiciables à l'état nutritionnel. Elle est également responsable de la sécrétion de cytokines responsables d'anorexie et d'altérations métaboliques (JACOTOT & CAMPILLO, 2003).

La vitamine A existe dans l'alimentation sous forme de rétinol et de rétinyl esters, mais également autant que caroténoïdes provitaminiques dont le clivage intestinal ou hépatique produit du rétinol. Les caroténoïdes ont des propriétés antioxydantes protectrices vis-à-vis des pathologies favorisées par les radicaux libres. L'oxydation du rétinol aboutit à l'acide rétinoïque qui se lie à des récepteurs spécifiques permettant la régulation de l'expression de nombreux gènes dont ceux impliqués dans la différenciation cellulaire. Selon le « Nurse Health Study », une consommation de au moins 5 portions de fruits et légumes riches en caroténoïdes (α - carotène et β - carotène) et en vitamines A et C diminue modestement le risque de CS avant la ménopause (ZHANG *et al.*, 1999). Une étude récente appuie ces résultats et confirme que l'apport en carotènes alpha- et béta- est inversement associé au risque du CS ER-négatif (ZHANG *et al.*, 2012). Les vitamines du groupe B sont des cofacteurs d'un grand nombre de réactions biochimiques. Un accroissement des besoins, lié à un état pathologiques (cas du cancer du sein) peut révéler une carence symptomatique. L'acide folique ou vitamine B₉ participe à la synthèse des acides aminés dont la méthionine nécessaire à la synthèse de l'ADN. Seulement, ces carences peuvent être dûes à une maldigestion des lipides (vitamine A), ou un syndrome de malabsorption (A, B et folates), (JACOTOT & CAMPILLO, 2003).

Diverses études suggèrent une association inverse entre l'apport en folate et le risque de CS chez toutes les femmes (NEGRI *et al.*, 2000 ; ZHANG *et al.*, 2003), préménopausées (NEGRI *et al.*, 2000; SHRUBSOLE *et al.*, 2001), et postménopausées (ZHANG *et al.*, 1999; NEGRI *et al.*, 2000; LEVI *et al.*, 2001; LAJOUS *et al.*, 2006a ; 2006b). Par contre, une méta-analyse récente rapporte qu'il n'y a pas une association claire entre teneurs en folate sanguin et risque de CS (LEWIS *et al.*, 2006; LARSSON *et al.*, 2007). Une étude cas-témoins menée à Sao Paulo en Brésil, soulignent que les vitamines B₆ et B₁₂ agissent comme cofacteurs dans la méthylation et la synthèse de l'ADN. D'autres chercheurs ont établis que les folates ont un rôle dans la prévention des tumeurs avant la

formation de lésions néoplasiques, mais inversement, ils renforcent la tumorigénèse une fois les lésions sont déjà formées (ENBO et *al.*, 2009).

Ce manque en vitamines chez la population cible, peut être aussi dû à un apport alimentaire en fruits ou légumes frais et verts insuffisants. Il faut souligner le rôle important de la vitamine A dans l'inhibition des réactions de peroxydation en chaîne dans les membranes cellulaires et celui de la riboflavine dans le fonctionnement de la glutathion réductase. Pour la thiamine, elle est parmi les vitamines dont les apports sont jugés insuffisants même dans le cas normal vu sa grande sensibilité à la chaleur de cuisson. Son absorption peut être altérée par une consommation excessive de thé, de café ou d'alcool et également de produits qui contiennent une thiaminase (MEDART, 2005).

Par ailleurs, la répartition des repas dans la journée montre un apport énergétique du petit-déjeuner significativement abaissé chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. La consommation des glucides totaux exprimés en g/j dans le petit-déjeuner et dans le grignotage y est significativement diminuée. Enfin, l'analyse logistique rapporte que le grignotage est l'un des facteurs prédictifs dans la population étudiée. On constate un déséquilibre dans la répartition des différents repas de la ration alimentaire journalière chez les cas de cancer du sein. Le grignotage vient renforcer la surcharge pondérale détectée au niveau de la population qui est un facteur de risque du CS.

L'impact du nombre de repas, du fractionnement de la prise alimentaire et de la distribution des apports caloriques au cours de la journée mérite une attention particulière. En effet, dans une étude prospective, la suppression des prises interprandiales est associée à une moindre prise de poids (MONHAU et *al.*, 2002).

L'aspect qualitatif des lipides alimentaires dans la population étudiée, montre un apport en acides gras saturés (AGS) élevé significativement chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes témoins. Celui des acides gras monoinsaturés (AGMI) est au contraire significativement abaissé. Le rapport AGPI/ AGS est légèrement diminué chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

Dans ce contexte, une méta-analyse de 12 études cas-témoins a démontré un plus grand risque de CS post-ménopausé avec une consommation importante d'AGS. Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires. En effet, l'équipe de TAYLOR & FRANCIS-group, (2010) soulignent qu'un apport élevé en graisse serait associé à un risque accru de risque de carcinogénèse. Le risque entre la cancérogénèse et les graisses alimentaires est surtout étudié sur la base de l'origine (animale ou végétale), de la quantité (totale), ou le type d'acides gras (AG saturés, mono-, ou polyinsaturés). Des

expérimentations animales ont montré que les AGS et AGMI étaient plus efficaces que les AGPI pour induire une prise de poids (MICALLEF *et al.*, 2009), ce qui explique en partie l'apparition du surpoids comme facteur de risque chez les femmes cancéreuses. Les AG spécifiques sont impliqués dans de nombreuses réactions biologiques et exercent de nombreux effets en terme d'initiation, de promotion et de répression du développement des tumeurs (LE CORRE *et al.*, 2005 ; RONGERE *et al.*, 2005).

La majorité des études récentes montrent une association positive entre l'alimentation grasse et le cancer mammaire (CROSS *et al.*, 2007 ; ALDINI *et al.*, 2010). A ce sujet, BISSONAUTH *et al.* (2008 & 2009) a conclu que le CS était associé à une alimentation dont l'apport calorique est élevé, l'association étant plus forte avec un régime riche en graisses. Cette association est indirecte dans la mesure où le régime alimentaire influence le risque par son effet sur les hormones œstrogènes qui peuvent causer la prolifération cellulaire mammaire. C'est le cas des Chinoises et des Japonaises qui ont migré vers les États Unis pour lesquelles le risque a augmenté de 80 % parmi celles qui ont vécu aux États-Unis plus de 10 ans (ZIEGLER, 2004). Cette observation peut s'expliquer par des changements évoluant vers des habitudes alimentaires plutôt américaines. Par ailleurs, les taux d'incidence de CS sont plus élevés dans les pays où le régime alimentaire est riche en graisses totales, comparativement aux pays moins développés où on consomme moins de matières grasses (WYNDER *et al.*, 1994). DE STEFANI *et al.* (1998) trouvent que le risque de CS est deux ou trois fois plus important chez les femmes ayant les apports les plus élevés en AGMI par rapport aux femmes ayant les apports moins élevés. Inversement, trois autres études suggèrent une association négative, c'est à dire un risque de CS diminué de 20 à 70% avec un apport important en AGMI (LANDA *et al.*, 1994; FRANCESCHI *et al.*, 1996 ; WITTE *et al.*, 1997). Il faut remarquer que ces études ont été réalisées en Espagne (LANDA *et al.*, 1994) et en Italie (FRANCESCHI *et al.*, 1996) où l'huile d'olive est l'une des sources principales d'AGMI, tandis que l'autre étude a été réalisée conjointement aux États-Unis et au Canada où une grande partie des AGMI proviennent des produits d'origine animale.

D'une manière générale, les résultats restent discordants. Il faut noter que 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-1 et des œstrogènes (NKONDJOCK & GHADIRIAN, 2005).

Dans notre étude, la consommation des œufs, viandes et poissons en général et celle des viandes rouges spécifiquement est significativement plus élevée chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes témoins, contrairement à celle des viandes blanches. Les apports en graines oléagineuses en sont également significativement abaissés. La viande, y compris le foie, les abats, se compose non seulement de gras et des protéines, mais contient également des éléments nutritifs essentiels (vitamine A, vitamine B12) et des micronutriments pour lesquels elle est la source principale en raison des concentrations élevées ou d'une plus grande disponibilité biologique (folate, sélénium, zinc), (BIESALSKI, 2002). La question reste toutefois d'actualité pour le cancer du sein, puisque de nombreux composants de la viande ont des propriétés œstrogéniques, comme les amines hétérocycliques, le fer et les résidus d'hormones. Un effet via les récepteurs hormonaux est possible. Effectivement, la majorité des études prospectives récentes confirment l'association positive entre la consommation des viandes rouges et les processus de cuisson spécialement vis à vis des CS œstrogènes et progestérone récepteur-positifs (ER+/PR+) chez les femmes pré-ménopausées, via leur composition en AGS et en fer qui sont indépendamment corrélés à la carcinogénèse par l'induction d'œstrogènes (QIU et *al.*, 2005 ; CHO et *al.*, 2006 ; CROSS et *al.*, 2007).

Toutefois ce n'était pas le cas chez celles qui étaient ER- et PR-. Ces résultats sont observés dans d'autres études. En effet, CHO et *al.* (2006) ont conclu à un effet de la viande rouge pour les cancers ER+/PR+ en préménopause. De même TAYLOR et *al.* (2009) confirment, dans leur méta-analyse, que la consommation de viande rouge était associée à un sur-risque de cancer du sein en préménopause. Le risque relatif pour le CS d'ER+/PR+ est plus élevé chez les femmes mangeant plus de 3 à 5 portions par semaine comparées à celles mangeant 3 portions ou moins par semaine de viande rouge. Il est encore plus élevé pour plus de 5 portions par semaine (LEE et *al.*, 2005).

Une attention particulière est orientée vers la consommation en viandes blanche et rouge. Il est à noter que l'effet protecteur vis-à-vis des tumeurs de la consommation des viandes blanches reste inexpliqué, contrairement à la viande rouge. Des différences régionales ont été discernées non seulement sur le plan des composants de la viande mais également dans leur préparation. Dans les pays occidentaux, la viande est principalement préparée au barbecue, frite ou poêlée, tandis que dans les pays Asiatiques et les pays d'Afrique, elle est surtout bouillie ou cuite à la vapeur (EL-BAYOUMY, 1992). Pendant la friture, la concentration des hydrocarbures aromatiques polycycliques augmente nettement. Par conséquent, un bifteck de 200 g contient 10 µg du benzopyrène, tandis que seulement

0.006 µg de ce composé est retrouvé dans 200 g de viande bouillie. Les données récentes indiquent que les amines hétérocycliques des steaks bien cuits augmentent le risque de CS seulement en présence d'un polymorphisme génétique (KRAJINOVIC et *al.*, 2001; CROSS et *al.*, 2007).

Le rôle de l'alimentation dans le risque de CS dans les pays en voie de développement a été le moins étudié. D'autre part, la majorité de ces études portant sur l'alimentation et le cancer du sein s'est concentrée sur l'alimentation pendant la vie adulte. Les seins peuvent être l'organe le plus sensible aux effets des habitudes alimentaires au début de la vie, en particulier avant la puberté. Les données actuelles ne permettent pas de tirer des conclusions sur le rôle de l'alimentation avant ou pendant la puberté et le risque de cancer du sein. La période pourrait être trop courte pour considérer les paramètres alimentaires comme initiateurs ou premiers facteurs de prévention du CS. Toutefois, des interférences pourraient être faites dans le passé étant donné que la plupart des gens ne changent leurs préférences alimentaires qu'après une longue période de temps (WU et *al.*, 2002), d'où l'intérêt des études longitudinales.

L'alimentation peut également prévenir ou empêcher la croissance d'un cancer qui est déjà amorcé. Les sous-groupes de femmes qui se caractérisent par le récepteur d'œstrogènes (ER+), la progestérone ou le statut génétique, épigénétique et hormonal peuvent être particulièrement sensibles à l'influence de la diète (REBBECK et *al.*, 2004). Cependant, cette hypothèse n'a pas été suffisamment explorée. Il est possible que l'effet protecteur de certains aliments tels que les fruits et légumes sur le risque de cancer du sein soit contré par l'effet nocif de certains aliments tels que les résidus des pesticides (SCHAFER & KEGLEY, 2002). La consommation diminuée des graines oléagineuses rejoint celle du niveau abaissé de l'apport en fibres retrouvé précédemment.

A la lumière de ces observations, cette série d'analyses confirme en partie notre hypothèse, selon laquelle le mode de vie et les facteurs nutritionnels jouent un rôle important dans le risque de survenue ou de la complication de cancer du sein. La population étudiée est effectivement sujette à un déséquilibre alimentaire avec un trouble au niveau des apports en micronutriments, un excès d'AGS et un déficit en AGMI, conjointement, à l'existence de paramètres individuels liés au style de vie (IMC, sédentarité,...) qui sont en faveur du développement ou de la complication du CS.

Le troisième volet de cette étude se préoccupe des paramètres métaboliques chez les femmes cancéreuses et les femmes témoins.

Qu'en est-t-il des altérations métaboliques préjudiciables à la cancérogénèse mammaire? Les analyses hématologiques relatives aux cas d'étude, montrent que les valeurs moyennes en globules rouges, globules blancs, plaquettes, hémocrite, chez les femmes cancéreuses sont réduites comparées à celles des témoins mais de façon non significative. L'altération du système immunitaire chez ces patientes est donc difficile à apprécier. Ce dernier est influencé par beaucoup de paramètres, à savoir le déficit en micronutriments retrouvé au niveau de la population et qui est impliqué dans les réponses cellulaires du système immunitaire, le profil des acides gras, l'anorexie consécutive à un début de dénutrition qui s'installe progressivement chez les patientes, et dont le principal responsable est le TNF α , en général chez les cancéreux (JACOTOT & CAMPILLO, 2003).

Les activités sériques de l'aspartate amino-transférase et de la phosphatase alcaline et des concentrations en urée se révèlent significativement augmentées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Il apparaît donc que les fonctions hépatiques et rénales sont affectées chez les cas de cancer mammaire. Cependant, l'alanine aminotransférase, la bilirubine totale et directe, les protéines totales et la créatinine ne sont pas significativement différentes chez les deux groupes de femmes.

Les teneurs sériques en glucose sont similaires chez les deux groupes femmes malgré une augmentation des concentrations sériques en insuline chez les femmes cancéreuses. De plus, les teneurs en leptine sont significativement élevées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. L'insulinémie et la leptinémie témoignent d'un hyperinsulinisme conséquent d'une résistance à l'insuline et également d'une résistance à l'activité de la leptine. Dans notre étude, l'insuline dans son association avec la leptine a un rôle important dans l'effet défavorable du surpoids sur le cancer mammaire.

Le syndrome d'insulinorésistance se caractérise principalement par une résistance périphérique à l'action de l'insuline se traduisant par une augmentation progressive de la sécrétion insulinaire pour forcer le barrage à l'entrée du glucose dans les cellules. Cette phase initiale, lors de laquelle la glycémie reste normale, est suivie par une inadaptation puis un épuisement de la sécrétion insulinaire par le pancréas qui aboutit à l'augmentation de la glycémie et finalement à un diabète de type II (BOUDOU-ROQUETTE, 2010). Cette insulinorésistance entraîne à son tour une hyperinsulinémie parce que le maintien d'une glycémie acceptable amène à surmonter la résistance par une sécrétion accrue d'insuline. Ainsi, l'insulinorésistance mène à une hyperinsulinémie aussi bien à jeun qu'après consommation d'aliments. L'augmentation de l'insulinémie correspond à une réaction d'adaptation de la cellule bêta pancréatique pour maintenir, tout au moins initialement,

l'homéostasie glucidique face à un état de diminution de la sensibilité de l'organisme à l'action de l'insuline (VINER *et al.*, 2005).

Le cancer est étroitement associé aux déviations métaboliques qui sont elles même liées au métabolisme nutritionnel, dont celui de l'insuline et de la leptine. Il ne faut pas perdre de vue que le risque d'insulinorésistance est proportionnel à l'augmentation de l'indice de masse corporelle (GUILHERME *et al.*, 2008). Le surpoids se comporte ainsi comme un facteur de risque pour le développement de l'insulinorésistance, malgré que la glycémie à jeun reste normale. L'oxydation du glucose est normale au début de la prise de poids pour ensuite diminuer progressivement et aboutir à l'installation d'une insulinorésistance (LE STUNFF & BOUGNERES, 1994). Ce syndrome « insulinorésistance/hyperinsulinémie » constitue le lien entre le surpoids, les anomalies métaboliques qui lui sont associées et le risque des maladies cardiovasculaires (SCHINDLER *et al.*, 2006). L'hyperinsulinémie, un biomarqueur de l'insulinorésistance, est particulièrement retrouvée conjointement à une élévation de l'adiposité et est associée avec l'augmentation du risque du cancer du sein chez les femmes pré- et post-ménopausées (ROSE *et al.*, 2007). Cette dernière est significativement corrélée au risque du cancer du sein quelque soit le statut ménopausique. Dans l'étude observationnelle « Women's Health Initiative », il a été mis en évidence, que l'insuline se comporte comme un acteur fortement prédictif du risque de CS (GUNTER *et al.*, 2009). D'autres chercheurs ont mis en évidence que lorsqu'une femme ménopausée est atteinte d'un cancer du sein, son taux d'insuline le jour du diagnostic est fortement prédictif de son risque de mortalité à dix ans (MICHELI *et al.*, 2004 ; GARMENDIA *et al.*, 2007). La ménopause s'accompagne de l'apparition de l'insulinorésistance ce qui pourrait expliquer la non-chute de l'incidence des cancers du sein avec celle-ci (CHLEBOWSKI *et al.*, 2009). Une autre étude montre que l'insulinorésistance est associée à une réduction de la survie sans récidence (POLLAK *et al.*, 2006). Enfin un travail préliminaire montre que si l'on mesure les récepteurs de l'insuline dans les tumeurs, les tumeurs les plus riches en récepteurs sont de plus mauvais pronostic (BELFIORE, 2007).

L'insuline en elle-même est un facteur de croissance des cellules tumorales mammaires agissant au moins en partie par le récepteur de l'IGF-1 présent sur la cellule mammaire (PICHARD *et al.*, 2009). Des travaux expérimentaux confirment la stimulation de la croissance des cellules tumorales coliques et mammaires par l'insuline et l'insuline-like- growth- factor dont la concentration sérique est élevée en cas d'insulinorésistance. Une autre analyse a démontré le lien entre insulinorésistance (Glycémie à jeun et

insulinémie) et développement du cancer du sein (MEKAHLI, 2010). En effet, plus les taux plasmatiques de glycémie et insuline étaient élevés, plus le risque de développer un CS est élevé notamment en période de post-ménopause. Le rôle de l'hyper-expression du récepteur à l'insuline a été étudié sur des spécimens tissulaires de cancer du sein. Le taux de récepteurs à l'insuline était six fois plus élevé dans ces tissus néoplasiques en comparaison avec des tissus normaux y compris ceux du foie. De plus, il y avait une corrélation positive entre le taux de récepteurs à l'insuline, la taille de la tumeur ainsi que son grade (BELFIORE, 2008; MEKAHLI, 2010).

L'insuline qui est un facteur de croissance, peut se lier au récepteur de l'IGF-1 qui exerce une activité mitogène *in vitro*. Tel est le cas aussi avec de fortes doses d'insuline (ECKARDT et *al.*, 2007).

Par ailleurs, l'hyperinsulinisme inhibe la synthèse hépatique de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, la SHBG (sex hormone-binding globulin), ce qui contribue à une augmentation de la concentration plasmatique d'œstradiol et de testostérone biodisponibles. Cette augmentation de la fraction libre des hormones sexuelles a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein, surtout en post-ménopause. L'insuline stimule également l'expression de l'aromatase (ECKARDT et *al.*, 2007). Cette dernière, a la fonction d'aromatiser les androgènes et ainsi produire des œstrogènes par le biais d'une oxydation et de la perte d'un groupement méthyl (SILBERNAGL & DESPOPOULOS, 2008).

L'hyperinsulinisme pourrait exercer un effet promoteur sur la croissance tumorale plus qu'un effet initiateur de carcinogénèse. Toutes les insulines pourraient augmenter le développement des cancers. L'insuline inhalée a été abandonnée récemment, notamment en raison de l'apparition de cancer du poumon. Il a été montré *in vitro* sur des cellules humaines que les analogues de l'insuline exerçaient une action mitogénique via l'activation du récepteur de l'IGF-1 alors que l'insuline ordinaire active exclusivement la voie du récepteur de l'insuline (ECKARDT et *al.*, 2007).

Dans le même contexte, d'autres chercheurs expliquent que dans les cancers pour lesquels l'obésité viscérale est un facteur de risque (cancer du sein, de l'endomètre, colorectal, et de la prostate), le syndrome d'insulino-résistance apparaît comme le mécanisme privilégié, entrant dans le cadre de la promotion des cancers. L'obésité abdominale ou viscérale est un des éléments du syndrome d'insulino-résistance, qui se caractérise par ailleurs, par une hyperinsulinémie, une insulino-résistance, une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes, une diminution de la sex-hormone-binding-

globuline (SHBG) qui entraîne une altération de la régulation de l'IGF-1, avec notamment diminution de sa protéine liante, « insulin growth-factor binding protein » (IGFBP-3), résultant en une augmentation des taux d'IGF-1. On pense actuellement que ces taux élevés d'IGF-1 résument le rôle du syndrome d'insulino-résistance dans la promotion des cancers. L'IGF-1 est un puissant mitogène, capable de bloquer l'apoptose. La réalité de ce syndrome comme facteur de risque a été attestée par la mise en évidence d'une association entre risque de cancers et taux circulants d'IGF-1, spécifiquement pour le cancer du sein, du côlon et de la prostate (POLLAK, 2009 ; BOUDOU-ROQUETTE, 2010).

Les mécanismes de carcinogénèse font intervenir, conjointement à l'hyperinsulinisme, la sécrétion d'adipocytokines par le tissu adipeux, tout deux induits par la surcharge pondérale, (HILLON & HE, 2010). En effet, le tissu adipeux sécrète des hormones appelées adipocytokines. L'insuline pourrait avoir un rôle direct sur les cellules cancéreuses, mais aussi indirect par l'augmentation des sécrétions d'adipocytokines liée à l'augmentation de la masse grasse insulino-induite. Parmi ces adipocytokines, la leptine qui est élevée chez les femmes ayant un cancer du sein, en particulier métastatique, et la leptine augmente l'aromatase donc la production intra-mammaire d'œstrogènes (PERRIER *et al.*, 2009). Il est maintenant largement admis que le tissu adipeux est une source extragonadale d'œstrogènes, via l'aromatase des stéroïdes (GERBER, 2009).

Impliquée dans la surcharge pondérale, la leptine a des effets sur le métabolisme glucidique et lipidique, sur l'homéostasie énergétique et la sensibilité à l'insuline. Elle permet le maintien de l'homéostasie énergétique en exerçant un contrôle négatif sur la prise alimentaire via les récepteurs hypothalamiques (AHIMA & FLIER, 2000). L'administration centrale de la leptine diminue la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique, ce qui se traduit par une diminution de TG et des AG plasmatiques chez le rat (DOBBINS *et al.*, 2003). La leptine stimule la lipolyse d'adipocyte chez les souris. Une surexpression de la leptine diminue l'expression de l'acétyl CoA carboxylase, ceci réduit la concentration en Malonyl-CoA ce qui diminue l'inhibition qu'elle exerce sur la carnitine palmitoyltransferase I, laquelle transporte les acétyl-CoA dans la mitochondrie en vue de leur oxydation, montrant de la sorte un effet périphérique de la leptine résultant en une diminution de la masse grasse (VOET & VOET, 2010). La leptine augmente l'oxydation des acides gras et inhibe la lipogénèse dans les tissus autres que le tissu adipeux. Produite par le gène « Ob », la leptine agit au niveau du cerveau en se fixant sur un récepteur spécifique : la protéine Ob-R produite par le gène « Ob ». Un taux normal de leptine réduit l'appétit et agit comme un « frein » envers la nourriture (BASDEVANT & CIANGURA,

2007). Toutefois, le fait que les femmes cancéreuses aient des taux de leptine élevé, malgré le surpoids détecté, suggérait l'existence d'une certaine résistance à l'action de cette hormone, et donc une anomalie au niveau des voies de signalisations hypothalamiques de la leptine. Un taux de leptine trop élevé a donc une action inverse et n'agit plus comme un frein sur la nourriture ; elle devient inefficace (MORRIS & RUI, 2009).

Il faut souligner le rôle important de la leptine dans le développement de la glande mammaire et dans la lactation. Elle contribue de ce fait à la tumorigénèse mammaire (GAROFALO et *al.*, 2006 ; HEE SUNG, 2009), par son implication dans la prolifération cellulaire et dans l'angiogénèse (SAXENA et *al.*, 2007). *In vitro*, des études ont montré que la leptine stimule la croissance, la survie et la transformation des cellules cancéreuses mammaires (GAROFALO et *al.*, 2006 ; HEE SUNG, 2009). Par ailleurs, d'autres études montrent que la leptine et son récepteur Ob-R sont surexprimés dans la phase d'initiation et métastatique du carcinome mammaire invasif comparés au tissu mammaire sain (ISHIKAWA et *al.*, 2004 ; HEE SUNG, 2009).

La multi-fonction de la leptine incluant la stimulation de la croissance cellulaire normale et tumorale, la migration, l'invasion, l'amplification de l'angiogénèse, souligne l'hypothèse que cette hormone peut déclencher un phénotype de cancer mammaire agressif c'est-à-dire œstrogène-indépendant (ROSE et *al.*, 2002 ; HEE SUNG, 2009). La leptine stimule *in vitro*, d'une part, la croissance de certaines cellules tumorales pourvues de récepteurs membranaires spécifiques; et d'autre part, l'angiogénèse néoplasique, et également, la sécrétion de système enzymatique des tissus de soutien impliqués dans l'invasion cancéreuse et les processus métastatiques (HILLON & HE, 2010). Dans le cancer du sein, la leptine stimule spécifiquement la prolifération des cellules cancéreuses, inhibe l'apoptose et induit l'angiogénèse (ONUMA et *al.*, 2003 ; ROUET-BENZINEB et *al.*, 2004 ; HEE SUNG, 2009). Des études récentes confirment ces résultats et soulignent que la leptine a un rôle anti-apoptotique dans plusieurs types cellulaires, pro-angiogénique, pro-inflammatoire et mitogène (GUO et *al.*, 2012).

En outre, beaucoup de recherches ont focalisé leur attention sur le métabolisme des lipides plasmatiques et des lipoprotéines chez les cas de cancer mammaire, les résultats restent toujours controversés (AM et *al.*, 2000 ; ABU-BEDAIR et *al.*, 2003 ; FURBERG et *al.*, 2004 ; DHAVAL, 2008).

Dans nos résultats, l'hypercholestérolémie est associée à une augmentation du cholestérol des LDL et des triglycérides plasmatiques alors que le HDL-C reste similaire

chez les deux groupes de femmes. L'indice d'athérogénicité CT/HDL-C et LDL-C/HDL-C, significativement élevé chez les femmes cancéreuses, est signe d'un risque athérogène.

Il ne faut perdre de vue que la composition en acides gras des ces lipides est directement influencée par la disponibilité des acides gras provenant des triglycérides alimentaires (MEDART, 2005). Les altérations relatives au profil lipidique sont significativement corrélées au risque du cancer mammaire et du statut clinique (DHAVAL, 2008). Les résultats de notre étude révèlent des teneurs sériques en lipides relativement élevées chez les cas de cancer du sein. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par d'autres auteurs (ABU-BEDAIR et *al.*, 2003).

Nos résultats montrent aussi que les teneurs en cholestérol total et en LDL-C sont élevées chez les cas de cancer, en accord avec ceux d'autres études (HASIJA & BAGGA, 2005). Egalement, les teneurs en triglycérides significativement augmentées chez les femmes cancéreuses, sont compatibles avec les résultats obtenus par GOODEN et *al.*, (1997), quoique certains auteurs ont obtenu des teneurs normales en TG sériques chez des femmes pré-ménopausées atteintes de cancer du sein (ABU-BEDAIR et *al.*, 2003). Les teneurs en HDL-C similaires entre les deux groupes de femmes restent comparables à d'autres études (HASIJA & BAGGA, 2005). Par contre, dans certaines études, les teneurs en HDL-C se sont révélées significativement diminuées chez les cas de cancer mammaire comparés aux témoins (AM et *al.*, 2000).

L'hypertriglycéridémie correspond à une surproduction hépatique des TG-VLDL suite à une augmentation du flux de glucose et d'acides gras libres au foie, ainsi qu'à une résistance hépatique à l'effet inhibiteur de l'insuline sur la sécrétion des VLDL (LEE, 2009). L'excès de TG plasmatiques chez les femmes cancéreuses peut être interprété d'une part par une élévation de la synthèse des VLDL et d'autre part par une réduction du catabolisme des VLDL due à la diminution de la stimulation de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux, enzyme participant à l'épuration des lipides circulants. En effet, l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), enzyme responsable du catabolisme des VLDL, est réduite en cas d'obésité (GUARDAMAGNA et *al.*, 2009 ; LEE, 2009), notre population étant sujette à un surpoids. En effet, l'insuline module l'activité de plusieurs enzymes clés du métabolisme lipidique et intervient dans la production et le catabolisme des lipoprotéines. Pour cette raison, il est facile de comprendre que toute situation au cours de laquelle l'action de l'insuline est altérée, s'accompagne d'anomalies lipidiques souvent importantes, contribuant au développement accéléré de lésions athéromateuses, et contribuant à accroître le risque cardiovasculaire (VERGES, 2001).

Certains auteurs notent que la réduction de la LPL adipocytaire chez les personnes obèses est à l'origine de l'accumulation des TG des VLDL et aussi de l'enrichissement des LDL et HDL en TG (CONSITT et *al.*, 2009). Les HDL proviennent en partie du catabolisme des VLDL. Donc une baisse de ce catabolisme sera responsable de l'effondrement des HDL. Cependant, dans notre travail, les taux de HDL sont normaux chez les deux groupes de femmes. Ainsi, le catabolisme des HDL peut lui aussi être en baisse (richesse en TG et diminution des récepteurs) ce qui crée un équilibre entre anabolisme des HDL (synthèse) et catabolisme expliquant la stabilité relative du taux de HDL-C. CONSITT et *al.* (2009) confirment une réduction du HDL-C lors de l'obésité, ce qui peut être le cas aussi dans le surpoids détecté chez la population étudiée. Cette réduction du HDL-C a été expliquée par l'augmentation de la protéine de transfert CETP (Cholesteryl Ester Transfer Protein) qui permet le transfert des triglycérides des VLDL vers les LDL et HDL et celui du cholestérol des HDL vers les VLDL, ou par l'augmentation de la lipase hépatique qui joue un rôle dans le catabolisme des HDL (LAFONTAN & BERLAN, 1993).

L'augmentation du taux de CT sérique chez les femmes cancéreuses est liée à un taux élevé de LDL-C. Ceci peut être expliqué par la résistance à l'insuline sachant que cette hormone facilite le catabolisme des LDL-C par une action directe sur leurs récepteurs (VERGES, 2001). En effet, il a été montré *in vitro* que l'insuline augmentait l'activité des récepteurs aux LDL-C d'une part et leur nombre d'autre part (VERGES, 2001; HU et *al.*, 2009). Le HDL-C, marqueur d'insulinorésistance, est inversement corrélé à l'insulinémie et au risque de cancer du sein (FURBERG et *al.*, 2004).

Sur le plan global, le syndrome métabolique multiplie par 2 le risque de CS de même que son marqueur clinique, le rapport tour de taille sur tour de hanche (CONNOLLY et *al.*, 2002 ; STOLL, 2002). De plus, ce rapport est prédictif de la mortalité par cancer du sein lors de la découverte du cancer (PASANISI et *al.*, 2006).

Concernant le profil des AG sériques, une augmentation significative des concentrations plasmatiques en acides gras saturés est notée chez les femmes atteintes de CS comparées aux femmes témoins. Nos résultats sont en accord avec ceux d'une méta-analyse qui a démontré un plus grand risque de CS post-ménopausé avec une consommation importante d'AGS (HOWE et *al.*, 1990).

Par contre, les AGPI se révèlent significativement diminués chez les femmes cancéreuses. Cette diminution est marquée par une baisse significative de l'acide α -linoléique (ALA : C18:3n-3), de l'acide eicosapentaénoïque (EPA : C20:5n-3) et l'acide

docosapentaénoïque (DPA : C22:5n-3). Les teneurs relatives en acide linoléique (LA : C18:2n-6), en acide arachidonique (AA : C20:4n-6) et en acide docosahexaénoïque (DHA : C22:6n-3) ainsi que celles en acides gras monoinsaturés ne varient pas significativement entre les deux groupes de femmes. Il faut souligner que l'acide eicosapentaénoïque (EPA : 20:5n-3), significativement diminué est le précurseur de l'acide docosahexaénoïque, tous les deux dérivant du ALA. Ceci montre que le taux de ALA n'est pas apporté en quantité suffisante chez les cas de cancer mammaire. Une retroconversion du DHA en acide eicosapentaénoïque (EPA : 20:5n-3) a été mise en évidence chez l'animal et chez l'Homme selon BROSSARD *et al.* (1996).

Noter que chez les mammifères, la conversion de l'acide docosapentaénoïque (DPA ; 22:5n-3) en acide docosahexaénoïque (DHA ; 22:6n-3) se fait après (i) une élongation en 24:5n-3, (ii) une Δ 6-désaturation en 24:6n-3, puis (iii) une β -oxydation dans les peroxysomes (WALLIS *et al.*, 2002).

L'acide α -linoléique (ALA) est parmi les les AG dits essentiels, apportés exclusivement par l'alimentation. Sa diminution chez les femmes cancéreuses peut être corrigée par un apport alimentaire riche en légumes verts. Une fois dans l'organisme, cet acide gras peut être métabolisé par les élongases et les désaturases pour donner les acides gras plus insaturés et à plus longue chaîne de la famille n-3 (WALLIS *et al.*, 2002).

Le rapport AGPI /AGS est significativement diminué chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins, ce qui privilégie un environnement favorable pour l'angiogénèse. Par contre, le rapport C22 :6 n-3 / C18 :3 n-3 (DHA / ALA), qui reflète les activités des delta 5 et delta 6 désaturases des acides gras de la famille n-3, est significativement augmenté chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Cependant, le rapport C20 : 4n-6 / C18 : 2n-6 (AA/LA) qui reflète les activités des delta 5 et delta 6 désaturases des acides gras de la famille n-6, ainsi que le rapport AGMI / AGS qui reflète l'activité de la delta 9 désaturase, sont similaires chez les deux groupes de femmes étudiées.

L'augmentation des AGS au niveau sérique peut être due à un excès d'apport par les lipides alimentaires ou à l'élévation de leur synthèse. Un régime riche en lipides augmente l'activité du complexe multienzymatique « FAS » (fatty acid synthase), (AILHAUD *et al.*, 2008).

Au sujet du profil des AGPI, nos résultats vont dans le même sens que ceux obtenus par certains chercheurs qui soulignent que le risque de CS est diminué avec un apport élevé chez les femmes pré-ménopausées (WITTE *et al.*, 1997), post-ménopausées (ZARIDE *et*

al., 1991) ou sans distinction du statut ménopausique (FRANCESCHI *et al.*, 1996). La diminution des AGPI peut refléter une dépression des activités enzymatiques désaturases, liée à l'insulinorésistance. Il est connu que l'insuline active les désaturases en augmentant leur synthèse (DAS, 2007). Donc, chez les femmes cancéreuses, l'activité des enzymes désaturases semble être influencée par l'insulinorésistance d'où diminution de leur synthèse et leur activité. On pourrait aussi suspecter un apport alimentaire insuffisant quant aux précurseurs de ces AGPI.

Le métabolisme des acides gras est localisé au niveau du tissu adipeux, hépatique et musculaire. Autrement dit, il reflète la composition en acides gras des lipides sériques et des tissus (RAMIREZ *et al.*, 2001). CHAJES *et al.*, (2012), confirment à travers l'analyse des triglycérides du tissu adipeux que le profil des AGPI n-3, notamment l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide docosapentaénoïque (DPA) et l'acide eicosapentaénoïque (EPA), est étroitement associé à une diminution du risque de CS, ainsi qu'à une diminution de la probabilité de métastases chez les patientes ayant développé un cancer du sein. Des résultats analogues sont retrouvés par l'équipe de GANDINI *et al.*, (2000). Ces derniers servent non seulement à l'élaboration des phospholipides des membranes cellulaires contribuant à la fluidité membranaire et régulant l'activité des protéines membranaires mais aussi constituent des substrats pour la synthèse des éicosanoïdes qui jouent de nombreux rôles physiologiques. Ainsi, toute perturbation de la composition en AG des lipides sériques entraîne celle des lipides au niveau des organes avec modification métabolique affectant le fonctionnement de la cellule (O'DONNELL *et al.*, 2009).

Selon PARDINI (2006), les AG des tumeurs proviennent en plus de la synthèse de *novo*, des lipides apportés par l'alimentation. Ainsi il est possible d'influencer la composition lipidique des tumeurs via l'alimentation. La fraction phospholipidique des cellules tumorales présente un *turnover* très rapide qui permet de modifier la composition en AG des tumeurs par des interventions nutritionnelles en une période de temps assez courte. Dans ce contexte, la notion de « *lipidome* » a récemment été développée d'après l'analyse du tissu adipeux de patients afin de rendre compte du profil global en AG du tissu adipeux trouvé chez chaque individu en tenant compte de l'IMC et de l'âge (BOUGNOUX *et al.*, 2006; COTTET *et al.*, 2009).

Des observations suggèrent, de manière indirecte, que les AG alimentaires pourraient influencer sur le traitement du cancer du sein. En effet, chez des patientes traitées par chimiothérapie pour un CS, il a été montré que le risque d'échec du traitement était associé à un apport élevé en AGS, estimé à l'aide de questionnaires alimentaires (HOLM *et al.*,

1993). D'autres données proviennent d'études utilisant le tissu adipeux comme biomarqueur de l'apport en AGPI n-3 chez des patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein initialement localisé. Ainsi, un faible taux d'acide alpha-linolénique dans le tissu adipeux mammaire est lié à une augmentation de la survenue de métastases. De même, ces résultats montrent un taux de DHA plus élevé chez les patientes présentant une réponse complète ou partielle par rapport à celles dont les tumeurs stagnent ou continuent à progresser (BOUGNOUX et *al.*, 1994 & 1999). Dans une étude de type intervention nutritionnelle, il a été montré qu'un apport par voie orale de 170 mg/jour d'EPA et de 117 mg/jour de DHA augmente significativement la survie de patients atteints de cancer généralisé et traité (GOGOS et *al.*, 1998).

Sur le plan d'efficacité, l'effet protecteur des AGPI n-3 est dépendant des niveaux d'AGPI n-6 (ROSSOUW et *al.*, 2002) et d'antioxydants (BERAL, 2003) présents dans l'alimentation.

Des études ont mis en évidence l'implication des AGPI dans le processus d'angiogénèse tumorale. En effet les résultats obtenus montrent « *in vitro* » un effet inhibiteur des AGPI n-3 sur la croissance et la formation de tubes de cellules endothéliales vasculaires d'origine bovine, suggérant un effet potentiellement inhibiteur des AGPI n-3 sur l'angiogénèse (YANG et *al.*, 1998 ; TSUJI et *al.*, 2003). Ces observations ont été confirmées « *in vivo* » par d'autres chercheurs, montrant que l'inhibition de la croissance tumorale par les AGPI n-3 s'accompagne d'une diminution de l'angiogénèse tumorale (ROSE & CONNOLLY, 1999 ; TEVAR et *al.*, 2002).

D'autres études montrent que les AGPI n-3, dont le DHA, inhibent la production de monoxyde d'azote ($^{\circ}\text{NO}$) (KHAIR-EL-DIN et *al.*, 1996 ; JEYARAJAH et *al.*, 1999), qui est un promoteur de l'angiogénèse (MUROHARA et *al.*, 1998). Des études ont rapporté que le DHA et l'EPA diminuent la prolifération des cellules endothéliales induite par le VEGF (vascular endothelial growth factor) (BADAWI et *al.*, 1998 ; TSUJI et *al.*, 2003). Cependant, une autre étude montre que l'inhibition de la croissance tumorale induite par l'EPA est due à une altération de l'expression du VEGF lui-même et non pas de ces récepteurs (TEVAR et *al.*, 2002). Enfin, une étude a montré que l'expression de l'angiopoïétine-2, de la métalloprotéase-9 de la matrice était stimulée par les AGPI n-6 et diminuée par les AGPI n-3 (BADAWI et *al.*, 1998). Cet effet des AGPI n-3 est lié à la synthèse de prostaglandines de la série 3 préférentiellement, tels que la prostaglandine E3 qui supprime l'induction de l'angiopoïétine 2 par les facteurs de croissance (SZYMCZAK et *al.*, 2008). Dans nos résultats, on remarque la baisse significative de l'acide

eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosapentaénoïque (DPA) chez les femmes atteintes de cancer du sein comparées aux femmes témoins ; ces derniers sont des promoteurs des AGPI de la série n-3.

D'autres part, on sait que les eicosanoïdes sont des médiateurs dérivant d'AG, et présentent des activités biologiques très diverses dont la croissance et la différenciation cellulaire (LARSSON et *al.*, 2004). Parmi les enzymes impliquées dans leur formation : Les cyclooxygénases (COX), (CALDER et *al.*, 2002 ; LARSSON et *al.*, 2004). Il en existe deux formes: la COX-1 qui est exprimée de façon constitutive dans la plupart des tissus dans des conditions physiologiques, et la COX-2 qui est induite rapidement en réponse à une variété de stimuli, incluant des facteurs mitogènes, des cytokines et des hormones. La COX-2 semble jouer également un rôle important dans la carcinogénèse. Elle est retrouvée exprimée dans la majorité des cancers du sein (HALF et *al.*, 2002). Les lipoxygénases (LOX) catalysent la biosynthèse des acides gras hydroxylés et des leucotriènes. Une augmentation de l'expression de COX-2 et/ou 12-LOX a été associée à une inhibition de l'apoptose dans de nombreux types cellulaires (TSUJII et *al.*, 1995 ; TANG et *al.*, 1996), dont les cellules tumorales mammaires humaines greffées chez la souris (CONNOLLY & ROSE, 1998).

Les éicosanoïdes dérivés de l'AA ont été associés à la carcinogénèse mammaire, à l'angiogénèse (ROSE & CONNOLLY., 1999), et sont retrouvés en quantité plus importante dans les tissus tumoraux que dans les tissus sains (CHULADA et *al.*, 2000).

Les études *in vitro* et *in vivo* montrent que les AGPI n-3 entrent en compétition avec l'AA à plusieurs niveaux. Tout d'abord, un apport élevé d'AGPI n-3 résulte en leur incorporation dans les phospholipides membranaires, où ils remplacent partiellement l'AA, diminuant ainsi la disponibilité de ce dernier (CRAWFORD et *al.*, 2000). Cette substitution est à l'origine de la suppression de la biosynthèse des eicosanoïdes dérivés de l'AA en faveur des eicosanoïdes dérivés de l'EPA. Les enzymes élongases et désaturases ayant une plus grande affinité pour les AGPI n-3, un apport élevé de ces derniers réduit la désaturation et l'élongation de LA en AA, et par conséquent, la production des eicosanoïdes qui en résulte (ROSE & CONNOLLY, 1999). Les AGPI n-3 inhibent l'expression de la COX-2 (RINGBOM et *al.*, 2001) et entrent en compétition avec les AGPI n-6 pour la production d'eicosanoïdes catalysée par les COX-1 (COREY et *al.*, 1983).

Comparé à l'AA, l'EPA est un substrat préférentiel des LOX et des COX (GRIMM et *al.*, 2002). De plus la diminution par l'EPA ou le DHA de la COX-2 aboutirait à la

diminution de l'expression de facteurs proangiogéniques inductibles par la COX-2 tels que le VEGF (CALVIELLO et *al.*, 2004 & 2007). Tous ces effets des AGPI n-3 mis en commun concourent à la réduction des eicosanoïdes dérivés de l'AA qui sont associés à la carcinogénèse et à l'angiogénèse.

Un dernier volet dans notre étude s'intéresse à un état de faits, potentiellement agressifs et discrets; le stress oxydatif (SO), admis aujourd'hui comme la source de toutes les pathologies. Dans cette partie, nous essayons de rechercher la part du SO dans le cancer du sein.

Un état de stress oxydatif se déclenche suite à un déséquilibre de la balance entre les systèmes de défenses anti-oxydants et la production d'ERO, en faveur de ces dernières. Ce déséquilibre entre les systèmes de défense et de production des radicaux libres entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN aboutissant à diverses mutations, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (GUEYE et *al.*, 2006). Les ERO sont des facteurs importants pour le développement et l'angiogénèse des tumeurs (BROWN & BICKNELL, 2001; DAMIEN et *al.*, 2005).

Il est clairement admis que les ERO sont potentiellement impliquées dans la phase d'initiation, de promotion, de progression, et de formation des métastases, ou se passe une inactivation ou perte de certains gènes suppresseurs des tumeurs (TAYLOR & FRANCIS-group, 2009; ALDINI et *al.*, 2010; SOTGIA et *al.*, 2011). L'excès en ERO est généralement inactivé par différents mécanismes en utilisant les molécules antioxydantes endogènes ou exogènes qui peuvent retarder ou empêcher l'oxydation d'un substrat (ALDINI et *al.*, 2010).

Les principaux paramètres ayant été investigués dans notre étude au niveau du plasma et des érythrocytes sont le profil des antioxydants (le pouvoir antioxydant total du plasma, les vitamines antioxydantes A, C et E, la glutathion réductase et peroxydase, la superoxyde dismutase et la catalase) et les marqueurs du stress oxydatif (protéines carbonylées, hydroperoxydes et l'oxydation in vitro des lipoprotéines).

Les résultats obtenus montrent que la capacité du plasma à absorber les radicaux libres, représentant le pouvoir antioxydant total (ORAC) est significativement abaissée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins (BADID et *al.*, 2010). Les teneurs érythrocytaires en hydroperoxydes et protéines carbonylées en sont significativement augmentées. Le taux initial des diènes conjugués (DI C Ti), exprimés en

$\mu\text{mol/L}$, est également significativement élevé chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Le taux maximum des diènes conjugués (DI C Tm) est similaire entre les deux groupes de femmes. Le T Lag ou le temps de latence, exprimé en minutes, représente la résistance des lipoprotéines à l'oxydation car il marque le début de l'oxydation de ces dernières *in vitro*. Le T Lag chez les femmes cancéreuses est significativement diminué par rapport aux femmes témoins. Le T max qui est le temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines est aussi significativement diminué donc plus court chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Le taux d'oxydation exprimé en $\mu\text{mol/L}/\text{min}$ est significativement augmenté chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins.

L'ORAC est un test qui consiste à évaluer la capacité que possède le sang total ou le plasma à inhiber la production d'espèces oxygénées réactives générées par un système *in vitro*. Le plasma renferme de nombreuses substances anti-oxydantes dont certaines sont connues (glutathion réduit, protéines à groupements thiols, acide urique, bilirubine, ...), alors que d'autres ne sont pas clairement identifiées (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007). Plusieurs méthodes ont été développées pour mesurer le pouvoir anti-oxydant total du plasma dû à l'ensemble de ces substances (PRIOR & CAO, 1999). La réduction de celui-ci est associée à une profusion des hydroperoxydes plasmatiques chez les femmes cancéreuses, marquant l'existence d'un stress oxydatif évident. Noter que le microenvironnement tumoral est continuellement alimenté par les hydroperoxydes produits par les cellules tumorales et celles du stroma en vue de favoriser la progression tumorale et la formation des métastases (LISANTI *et al.*, 2011 ; MARTINEZ-OUTSCHOORN *et al.*, 2011). Egalement, l'augmentation significative des teneurs en protéines carbonylées érythrocytaires chez les femmes cancéreuses, témoigne d'un stress oxydatif intracellulaire. Les protéines peuvent subir des réactions radicalaires ou oxydantes, celles comportant des groupements sulfhydryles étant les plus sensibles aux attaques radicalaires. C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport, qui après oxydation, deviennent inactives et beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (FAVIER, 2003). Les protéines oxydées deviennent alors très hydrophobes (pertes des groupes ionisables). Elles vont alors former des amas anormaux dans ou autour des cellules et s'associent aux lipides pour former des dépôts de lipofuschines caractéristiques des tissus des sujets âgés. Les RL sont également responsables d'une fragmentation des macromolécules (collagène, protéoglycannes, acide hyaluronique), qui forment des dimères ou d'agrégats protéïniques dans les membranes cytoplasmiques. Les acides aminés, les plus sensibles à leur action,

sont le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine, la méthionine, la cystéine (AVISSAR et *al.*, 1989).

Les dommages oxydatifs telle que l'oxydation du squelette carboné de la chaîne polypeptidique conduisent à une fragmentation des protéines et/ou à la formation de liaisons croisées intra- ou inter-chaînes et à l'apparition de groupements carbonylés ou dicarbonylés. On peut également observer une oxydation des chaînes latérales des acides aminés, notamment de la cystéine et de la méthionine, avec formation de ponts disulfures. Ces altérations protéiques se traduisent par l'inactivation de nombreuses enzymes telle que la Mn-superoxyde dismutase (STADTMAN, 1993 ; GRUNE et *al.*, 1998).

L'oxydation des protéines est un signe de l'endommagement tissulaire. Les hydroperoxydes sont des marqueurs de la peroxydation lipidique (HOLVOET, 2008). La peroxydation lipidique est un phénomène normalement contrôlé dans toutes les cellules de l'organisme et une grande variété de mécanismes antioxydants limite ce processus. En effet, les antioxydants agissent en formant des produits non radicalaires, d'autres en interrompant la réaction en chaîne de peroxydation, en réagissant rapidement avec un radical d'acide gras avant que celui-ci ne puisse réagir avec un nouvel acide gras, tandis que d'autres antioxydants absorbent l'énergie excédentaire de l'oxygène singulier pour la transformer en chaleur (GHESELLI et *al.*, 2000). La peroxydation lipidique entraîne la libération d'autres produits d'oxydation comme des diènes conjugués et des aldéhydes qui, à fortes concentrations, s'avèrent toxiques pour les cellules. La plupart de ces aldéhydes sont très réactifs et peuvent être considérés comme des seconds messagers toxiques qui augmentent les dommages initiaux dûs aux radicaux libres (ESTERBAUER et *al.*, 1991).

L'oxydation *in vitro* des lipoprotéines est aussi considérée comme un marqueur du statut oxydant /antioxydant. La mesure des diènes conjugués est utilisée comme indice de peroxydation lipidique. Cette mesure est surtout intéressante pour l'évaluation précoce des peroxydations lipidiques (HALLIWELL & GUTTERIDGE, 2007).

Le taux initial des diènes conjugués est plus élevé chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins, en faveur d'une formation accrue des produits de la peroxydation des lipides.

Nos résultats montrent que le temps de latence (T Lag), qui correspond à l'initiation de l'oxydation des lipoprotéines, est plus court chez ces femmes cancéreuses par rapport aux femmes témoins. Il s'en suit un taux initial d'oxydation significativement augmenté chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Sachant que les lipoprotéines sont sensibles aux phénomènes d'oxydation, on peut déduire que les

lipoprotéines des cas de cancer du sein sont moins résistantes à l'oxydation *in vitro* comparées à celles des témoins. Plus le T Lag est long et plus les lipoprotéines sont résistantes à l'oxydation.

Expérimentalement, il est bien prouvé que les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant les ERO mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en stimulant les gènes récessifs du cancer, en diminuant l'expression d'oncogènes ou en inhibant l'angiogénèse des tumeurs (PINCEMAIL et *al.*, 1999).

Dans notre étude, les teneurs plasmatiques en vitamines antioxydantes C et E sont significativement abaissées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Ceci peut s'expliquer par une défaillance du système de défense antioxydant, et/ou une élévation de la production des radicaux libres chez les femmes cancéreuses. La vitamine A est similaire entre les deux groupes de femmes.

Dans l'organisme, la profusion de radicaux libres, et donc les dommages tissulaires qu'ils engendrent, sont contrôlés par la présence naturelle endogène de substances antioxydantes. Certains systèmes de destruction des radicaux libres ne sont pas enzymatiques mais stœchiométriques, les molécules réagissant une à une; lorsqu'elles ont réagi avec un radical libre, elles sont détruites. Le principal destructeur stœchiométrique des RL est l' α -tocophérol ou vitamine E. Ce dernier représente l'activité vitaminique la plus élevée. Il agit en piégeant les radicaux libres formés notamment à partir des AGPI, en inhibant la propagation des réactions en chaîne à la fois au niveau membranaire et lipoprotéique. En outre, elle a des effets bénéfiques sur le système immunitaire (DARMON & DARMON, 2008 ; JACOTOT & CAMPILLO, 2003), d'où la dépression de celui-ci chez les cas de cancer du sein. En plus de son rôle antioxydant (inhibe l'oxydation des LDL), l'acide ascorbique ou vitamine C régénère la vitamine E. La teneur en vitamine A, bien qu'elle ne soit pas significative dans notre étude, il n'en demeure pas moins qu'elle ait un rôle primordial dans l'inhibition de la peroxydation lipidique, et de celle des radicaux hydroxyles (WILSON, 2008). Les caroténoïdes (rétinol, β -carotène), source de vitamine A, semblent agir en stimulant la différenciation cellulaire et en augmentant l'apoptose des cellules néoplasiques (PINCEMAIL et *al.*, 1999).

Par ailleurs, les activités des enzymes antioxydantes superoxyde dismutase (SOD) et glutathion peroxydase (GLUPEROX) s'avèrent significativement augmentées chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins. Les activités de la catalase (CAT) et

de la glutathion réductase (GLURED) sont plus ou moins similaires entre les deux groupes de femmes.

Les SOD permettent de convertir l'anion superoxyde en oxygène et en peroxyde d'hydrogène (toxique). A défaut de cette réaction, H_2O_2 va réagir avec les ions fer et générer des réactifs hautement toxiques pour les acides nucléiques des cellules (formation du radical libre le plus puissant, OH^\bullet). Ce dernier doit être détoxifié par la glutathion peroxydase, qui peut aussi réduire le peroxyde d'hydrogène en eau en présence du glutathion et permettre également de limiter la propagation des réactions radicalaires en chaîne en réduisant les peroxydes instables en acides gras hydroxylés. La glutathion peroxydase a été identifiée comme inhibiteurs des LOX (CHEN *et al.*, 2000) et des COX (SAKAMOTO *et al.*, 2000).

La catalase décompose le H_2O_2 en eau et oxygène moléculaire. La glutathion réductase permet la régénération du glutathion réduit à partir du glutathion oxydé en présence de NADPH. Plusieurs études rapportent que l'expression de la superoxyde dimutase augmente ou diminue dépendamment d'une large variété de stimuli externes (GHO *et al.*, 1997). Une observation importante place la Mn-superoxyde dismutase (MnSOD) comme un gène suppresseur de tumeur : La surexpression de MnSOD supprime la tumorigenicité des cellules de cancer du sein (LI *et al.*, 1995). Cette observation suggère que MnSOD peut protéger les cellules contre la cancérogenèse causée par les radicaux libres. Seulement, face à un stress oxydatif sévère, les enzymes antioxydantes sont consommées et inactivées. De plus, la formation des radicaux libres stimule et active la défense antioxydante, ce qui peut expliquer l'augmentation des activités de la SOD et de la GLUPEROX chez les femmes cancéreuses. Il est bien admis que face au stress oxydant, la défense antioxydante se comportera de deux façons différentes : une surexpression de l'enzyme dans un premier temps puis destruction si le stress perdure. Les enzymes antioxydantes seront détruites et leurs concentrations chuteront (DELATTRE *et al.*, 2005). Une diminution de l'activité de la GLUPEROX peut également être liée à une carence en sélénium (FAVIER, 2003).

Les modifications de la balance oxydante/antioxydante sont donc bien apparentes chez les femmes cancéreuses et peuvent être à l'origine de l'apparition de nombreuses complications en plus du cancer du sein initialement diagnostiqué.

Il est à rappeler que les modifications de la balance oxydante/antioxydante sont associées à des troubles du métabolisme lipidique chez les femmes cancéreuses dont les réactions de peroxydation lipidiques.

Les analyses multivariées entre les différents paramètres montrent que l'IMC, l'activité physique, l'apport calorique, les lipides totaux ingérés et l'apport en vitamine C sont les prédictors des teneurs sériques en lipides (CT, TG, LDL-C) et du statut oxydant/antioxydant (Hydroperoxydes, ORAC, Vitamine C plasmatique) chez les femmes témoins. Chez les femmes cancéreuses, les corrélations entre ces mêmes prédictors et ces mêmes variables dépendantes sont plus importantes et plus significatives. Ceci est en faveur de l'interaction significative entre cancer mammaire, déséquilibre alimentaire, troubles du métabolisme lipidique et stress oxydatif.

Il est bien évident que les dommages oxydatifs induits par les espèces oxygénées réactives peuvent être aggravés par l'affaiblissement ou la réduction des mécanismes de défense antioxydante (SALIDO & ROSADO, 2009 ; ALDINI *et al.*, 2010). L'implication des micronutriments restent toujours une issue par laquelle on pourrait remédier à certains manques quant au statut oxydant/antioxydant et défense immunitaire des femmes cancéreuses. La correction de ces déficits restaure la fonction immunitaire d'une part, et l'équilibre de la balance oxydant/antioxydant d'autre part.

Les corrélations linéaires entre l'hormone leptine et les paramètres biochimiques significativement différents entre les femmes témoins et les femmes cancéreuses (CT, TG, LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, taux d'oxydation, SOD, GLUPEROX, ORAC, vitamine C et E) sont déterminées par le calcul des « coefficients de Pearson » dans chaque groupe séparément. Les résultats ne montrent aucune corrélation significative entre les teneurs plasmatiques de la leptine et les différents paramètres biochimiques chez les femmes témoins. Par contre, une association très significative est notée chez les femmes atteintes de cancer du sein. En effet, la leptine est positivement corrélée aux taux LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, taux d'oxydation, SOD et GLUPEROX chez les femmes cancéreuses. De plus, les concentrations en leptine sont négativement corrélées à l'ORAC, vitamine C et vitamine E. Ces résultats sont en faveur du rôle de la leptine dans l'apparition des altérations métaboliques au cours du cancer du sein. Ceci est en accord avec les résultats de TESSITORE *et al.*, (2004).

Les facteurs de risque de la cancérogénèse mammaire (ménopause tardive, IMC > 25, antécédents du cancer du sein, statut économique faible, niveau d'instruction faible et sédentarité), ont fait l'objet d'une analyse multivariée où ils s'avèrent significativement associées aux troubles du métabolisme lipidique de la population étudiée.

En effet, les corrélations entre les différents paramètres montrent que les facteurs de risque, ménopause tardive, IMC > 25, et sédentarité sont les prédictors des teneurs

sériques en CT, TG, LDL-C chez les femmes étudiées. Chez ces femmes, la corrélation entre ménopause tardive et teneurs plasmatiques en LDL-C est très significative et explique 58% de la variation de la teneur en LDL-C plasmatique. De même, la corrélation entre surpoids (IMC > 25) comme facteur de risque et teneurs en TG et LDL-C est très significative, et est responsable de la variation de 57% et 54% des teneurs en TG et en LDL-C au sein de la population étudiée. Aussi, la sédentarité comme facteur prédictif est positivement corrélée aux teneurs en TG et en LDL-C expliquant 44% et 63% de leur variation au sein de la population étudiée. Néanmoins, les antécédents du cancer du sein, le statut économique faible et le niveau d'instruction faible ne sont pas associés de façon significative aux variations des teneurs plasmatiques en CT, TG et LDL-C chez la population cible.

Ceci révèle l'impact du surpoids, de l'âge à la ménopause et de la sédentarité sur les troubles du métabolisme lipidique, notamment au cours de la cancérogénèse mammaire.

Dans une seconde analyse, les facteurs de risque de la cancérogénèse mammaire à savoir la ménopause tardive, l'IMC > 25, les antécédents du cancer du sein, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible et la sédentarité, sont reliés aux marqueurs du statut oxydant. Les corrélations sont aussi significatives concernant les taux en hydroperoxydes, en protéines carbonylées et taux d'oxydation des lipoprotéines.

Nos résultats montrent que la ménopause tardive, comme facteur prédictif est corrélée positivement aux teneurs en protéines carbonylées et au taux d'oxydation et est responsable de leur variation à raison de 38% et 51% au sein de la population étudiée. Les antécédents du cancer du sein comme facteurs prédictifs sont corrélés positivement aux teneurs en protéines carbonylées et au taux d'oxydation et sont responsables de 46% et 43% de la variation de ces paramètres chez la population étudiée.

La sédentarité est également corrélée aux teneurs des hydroperoxydes, protéines carbonylés et taux d'oxydation, et expliquent une partie de leur variation au sein de la population étudiée à raison de 48%, 42% et 38%.

Le statut économique faible est un prédicteur associé à la variation des taux des hydroperoxydes à raison de 39% et du taux d'oxydation à raison de 36%. Le niveau d'instruction faible n'apparaît pas comme un facteur pouvant influencer les marqueurs du statut oxydant dans la population étudiée. Ces résultats sont en accord avec ceux de ROSE et *al.*, (2007). Il est actuellement bien admis que l'âge, la ménopause et la sédentarité sont associés à une augmentation de la formation des radicaux libres et du stress oxydatif. Le

statut économique faible est souvent associé à la malnutrition, elle-même associée à un stress oxydatif.

Nous avons aussi reliés les facteurs prédictifs de la cancérogénèse mammaire aux marqueurs du statut anti-oxydant significativement diminués ou augmentés chez les cas du cancer du sein (vitamine C, vitamine E, superoxyde dismutase SOD, glutathion peroxydase GLUPEROX). Nos résultats montrent que la ménopause tardive et l'IMC, autant que facteurs de risque sont corrélés aux teneurs en vitamine E et à l'activité SOD et sont responsables de 28% à 44% de la variation de ces paramètres au sein de la population étudiée. Les antécédents du cancer du sein sont significativement associés aux activités de la SOD et de la GLUPEROX et expliquent 35% à 40% de leurs variations dans la population cible. Le statut économique faible est aussi corrélé aux teneurs des vitamines C et E, expliquant 35% et 41% respectivement, de leurs variations. Par contre, la sédentarité est corrélée négativement aux activités SOD et GLUPEROX, tout en étant responsable de la variation de ces paramètres (42% et 43%, respectivement).

Cette analyse objective l'interaction significative entre les marqueurs du statut antioxydant, âge à la ménopause, le mode de vie, la prédisposition génétique au CS et le cancer du sein.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les principaux objectifs de ce travail de recherche réalisés dans la région de Tlemcen, permettent l'exploration détaillée de nombreuses problématiques relatives au cancer du sein. Les données recueillies de l'étude cas-témoins ont permis ainsi de mettre en lumière un ensemble de facteurs de risque relatifs à cette pathologie, à savoir, le mode de vie, les facteurs alimentaires et hormonaux, la composante du syndrome métabolique et le statut oxydant/antioxydant. La variété du type d'information sur les habitudes alimentaires, les caractéristiques anthropométriques, l'exposition aux hormones, les traitements utilisés, permet la prise en compte de nombreux facteurs de confusion dans l'estimation des risques.

Que ce soit dans le volet mode de vie, profil alimentaire et hormonal, le syndrome métabolique, ou dans celui du statut oxydant/antioxydant, ce travail de thèse a confirmé certains facteurs de risque de cancer du sein liés au mode de vie et au stress oxydatif, dans la région de Tlemcen, et a mis en évidence des associations inédites avec ces pathologies.

Parmi les principaux résultats de cette étude, on peut tout d'abord mentionner une identification des facteurs de risque du CS trouvés dans la population cible. Les facteurs prédictifs de la cancérogénèse mammaire au sein de la population étudiée sont la ménopause tardive, l'IMC > 25, les antécédents du CS, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible, la sédentarité et l'activité physique. L'acquisition de masse grasse au cours de la vie et l'insulinorésistance associée apparaissent comme des facteurs de risque de CS chez la femme même si les outils cliniques pour les évaluer ne sont pas d'une grande sensibilité. Le facteur le plus prédictif dans ce cas pour évaluer le risque de CS est la prise de poids, d'autant plus qu'elle est de répartition centrale androïde et que cette prise de poids survient après 40 ans et en périménopause.

Le risque au CS associé au profil hormonal de l'insuline et/ou leptine et à certains paramètres biochimiques, détecté au niveau de la population étudiée est soutenu par beaucoup d'études existantes. S'agissant de l'impact de certaines composantes du syndrome métabolique sur le risque de CS, nos analyses ont permis de mettre en évidence une association très significative entre les teneurs plasmatiques de la leptine, liée à l'augmentation de la masse grasse insulino-induite, et les différents paramètres biochimiques chez les femmes atteintes de CS. En effet, la leptine est positivement

associée aux taux LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, taux d'oxydation, SOD et GLUPEROX chez les femmes cancéreuses.

Une association positive entre les facteurs de risque et les troubles du métabolisme lipidique est confirmée dans nos résultats. Effectivement, chez les femmes atteintes de CS, la ménopause tardive est fortement liée aux teneurs plasmatiques en LDL-C plasmatique donc un taux de LDL-cholestérol élevé est associé à un surrisque de cancer du sein.

La question de surpoids a été évaluée à l'aide de l'IMC. S'il est établi que le risque de cancer est fortement augmenté pour les femmes ayant un IMC > 25, ce dernier se comportant comme facteur prédictif du CS, est étroitement lié aux teneurs des TG et LDL-C au sein de la population étudiée. Une association positive est confirmée en préménopause et en postménopause entre la sédentarité, les TG et le LDL-C avec le risque de CS. Par contre une association négative est notée entre les antécédents du CS, le statut économique faible, le niveau d'instruction faible et les teneurs plasmatiques en CT, TG et LDL-C chez la population cible.

Nous avons donc, en accord avec la littérature, retrouvé une association entre certaines composante du syndrome métabolique et risque du CS dans la population étudiée. Ce dernier résultat est particulièrement encourageant puisqu'il a mis en avant un facteur de risque fort pour cette population, pour lequel les connaissances étiologiques sont encore limitées du fait d'un trop faible nombre de femmes recrutées pour cette étude.

Toujours dans le même contexte, nos soucis se sont orientés vers le profil des acides gras sériques notamment celui des AG essentiels et leur impact sur le risque de CS. Une augmentation significative des concentrations plasmatiques en AGS est notée chez les femmes atteintes de CS comparées aux femmes témoins, contrairement aux AGPI qui se sont révélés significativement diminués. Cette diminution est marquée par une baisse significative d'ALA, de l'EPA (précurseur du DHA) et de l'DPA. Le rôle d'une alimentation saine et équilibrée est primordial pour corriger ce déséquilibre et donc diminuer le risque qui lui est associée.

Concernant l'impact marqueurs du statut oxydant (taux en hydroperoxydes, en protéines carbonylées et taux d'oxydation des lipoprotéines, significativement augmentés) sur le risque du CS, nos résultats montrent que la ménopause tardive et les antécédents du CS sont positivement associés à la teneur en protéines carbonylées et aux taux d'oxydation au niveau de la population étudiée. La sédentarité est aussi fortement liée aux teneurs des protéines carbonylées et taux d'oxydation, et également aux taux des hydroperoxydes au sein de la même population. Le statut économique faible est associé à la variation des taux

des hydroperoxydes et du taux d'oxydation. Le niveau d'instruction faible n'apparaît pas comme un facteur pouvant influencer les marqueurs du statut oxydant dans la population étudiée. En résumé, les facteurs prédictifs, exception faite pour le niveau d'instruction faible, sont positivement associés aux taux des protéines carbonylées, taux d'oxydation et hydroperoxydes. Cette analyse met en relief l'interaction significative entre facteurs prédictifs du CS et marqueurs du stress oxydatif.

Enfin, concernant l'impact du statut antioxydant (vitamine C, vitamine E, SOD, GLUPEROX, significativement exprimées chez les cas du CS), sur le risque du CS, nos résultats montrent que la ménopause tardive et l'IMC, sont positivement associés aux teneurs en vitamine E et à l'activité SOD au sein de la population étudiée. Les antécédents du CS sont significativement associés aux activités de la SOD et de la GLUPEROX. Le statut économique faible est positivement associé aux teneurs des vitamines C et E. Par contre, une association négative est notée entre la sédentarité et les activités SOD et GLUPEROX. Idem, le niveau d'instruction faible n'apparaît pas comme un facteur associé à la modification des marqueurs du statut antioxydant dans la population étudiée. Cette analyse confirme l'interaction significative entre certains marqueurs du statut antioxydant, et le risque du CS chez la population étudiée.

En conclusion, nos résultats supportent un déséquilibre dans la balance oxydant/antioxydante en faveur d'un stress oxydatif chez les patientes atteintes de CS. Ce stress oxydatif est associé à une hyperinsulinémie, hyperleptinémie et une altération des lipides plasmatiques et des acides gras. Enfin, le surpoids, est un important facteur impliqué dans les anomalies métaboliques chez les cas de cancer mammaire.

Les travaux de cette thèse ont mis en lumière la complexité des associations entre les facteurs d'exposition étudiés et les risques de CS. Mais ces travaux ont également soulevé un certain nombre de questions qui devront faire l'objet d'études approfondies à l'avenir.

En premier lieu, Il faut tenir compte du fait que les interactions suscitées doivent être spécifiées en fonction du type de cancer (héréditaire ou sporadique, CS de type ER+/PR+ ou type ER-/PR-), donc il serait aussi souhaitable que les participantes dans une telle recherche soient caractérisées génétiquement au recrutement. Les résultats innovateurs qu'a rapportés notre étude peuvent être le point de départ pour d'autres recherches ayant pour objectif la prévention et la réduction du risque de CS non héréditaire et du cancer en général.

En clinique, il serait intéressant d'étudier, la relation entre l'expression et l'activité des enzymes antioxydantes dans les tumeurs, le taux d'AGPI n-3 dans le tissu adipeux et le

pronostic de réponse du CS aux chimiothérapies. Il paraît aussi nécessaire d'approfondir l'étude des effets du DHA sur le statut oxydant des cellules endothéliales en conditions normoxiques et hypoxiques. L'étude de ces effets, à notre niveau, reste descriptive. Cependant, elle a permis d'ouvrir de nombreuses pistes mécanistiques pouvant rendre compte de l'effet des AGPI n-3 sur la vascularisation tumorale.

Il faut penser à constituer une étude cas-témoins avec un troisième groupe de femmes cancéreuses et atteintes de diabète de type II. Les résultats issus d'une telle étude permettront mettre la lumière sur en particulier une réévaluation du lien entre le statut diabétique et le risque de CS vu le lien avec le syndrome métabolique et les complications conséquentes.

Le premier enseignement que nous pouvons tirer de ce travail de thèse est que le risque de CS dépendant en partie de facteurs alimentaires et du statut oxydant antioxydant tourne autour de deux diagonales ; les mutations génétiques et le profil en œstrogènes chez ces femmes.

Si l'on essaie de dresser un bilan, facteur d'exposition par facteur d'exposition, et d'équilibrer la balance bénéfices/risques entre ces pathologies, il peut s'avérer difficile de proposer un consensus et des recommandations de santé publique. Mais on pourrait néanmoins, au vue de nos résultats et de la littérature existante, suggérer dans le cadre de la prévention primaire du CS, des facteurs alimentaires et une revue du mode de vie de ces femmes à savoir:

- ü une alimentation saine et équilibrée, riche en vitamine A, E et C, en phyto-œstrogènes,
- ü une consommation modérée de viande rouge, orientée plutôt vers celle des viandes blanches et poissons,
- ü une activité physique régulière, afin de préserver un IMC ou un tour de hanche le plus faible possible,
- ü un dépistage mammographique chez les femmes de 50 à 69 ans pouvant réduire le taux de mortalité par CS,
- ü Développer et Organiser un « Programme National Nutrition Santé » puisque les preuves des risques encourus en cas de mauvaise alimentation et de sédentarité s'accumulent.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ABBAS S., LINSEISEN J., & CHANG-CLAUDE J.** (2007). Dietary vitamin D and calcium intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Nutr Cancer*. **59(1)**: 54-61.
- ABBAS S., CHANG-CLAUDE J., & LINSEISEN J.** (2009). Plasma 25-hydroxyvitamin D and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer*. **124(1)**: 250-5.
- ABID L.** (2004). Dépistage du CS en Algérie est –il possible? *Revue Santé Maghreb*. Guide de la médecine et de la Santé.
- ABU-BEDAIR F.A., EL-GAMAL B.A., IBRAHIM N.A., & EL-AASER A.A.** (2003). Serum lipids and tissue DNA content in Egyptian female breast cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. **33 (6)**: 278–282.
- AEBI H.** (1974). Catalase. Methods of enzymatic analysis. Edited by *H.U Bergmeyer*. Verlag Chemie GmbH, Weinheim. **2**: 673-684.
- AFSSA: AGENCE FRANÇAISE DE SECURITE SANITAIRE DES ALIMENTS.** (2007). INCA2, Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2006-2007. Consommation alimentaire des Français. *AFSSA, Maisons-Alfort*.
- AHIMA R.S. & Flier J.S.** (2000). Leptin. *Annu Rev Physiol*. **62**: 413-437.
- AHMED M.L., ONG K.K., & DUNGER D.B.** (2009). Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. **20(5)**: 237-242.
- AILHAUD G., GUESNET P., & CUNNANE S.C.** (2008). An emerging risk factor for obesity: does disequilibrium of polyunsaturated fatty acid metabolism contribute to excessive adipose tissue development? *Br J Nutr*. **100(3)**: 461-470.
- ALDINI G., KYUNG-JIN Y., ETSUO N., & RUSSEL M.** (2010). Biomarker for antioxidant Defense and oxidative Damage. *Wiley-Blackwell* 363p.
- ALLEN N.E., BERAL V., CASABONNE D., KAN S.W., REEVES G.K., BROWN A., & GREEN J.** (2009). Moderate alcohol intake and cancer incidence in women. *J Natl Cancer Inst*. **101(5)**: 296- 305.
- AM F., BRANCHI A., & SOMMAVIVA D.** (2000). Serum lipoprotein profile in patients with cancer. A comparison with non-cancer subjects. *Int J Clin Lab Res*. **30**: 141–145.
- AMAT S., PENAULT-LLORCA F., CURE H., LE BOUEDEC G., ACHARD J.L., & VAN P.** (2002). Scarff-Bloom- Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensitivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol*. **20(4)**: 791-796.
- ANTONIOU A.C., SHENTON A., & MAHER E.R.** (2006). Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res*. **8(6)**: R72.
- AUGUSTIN L.S., DAL MASO L., LA VECCHIA C., PARPINEL M., & NEGRI E.** (2001). Dietary glycemic index and glycemic load, and breast cancer risk: a case-control study. *Ann Oncol*. **12(11)**: 1533-1538.

- AUROUSSEAU B.** (2002). Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRA Prod Anim.* **15(1)**: 67-82.
- AUST S.D., MOREHOUSE L.E., & THOMAS C.E.** (1985). Role of metals in oxygen radical reactions. *J Free Radicals in Biol.Med.* **1(1)**: 3-25.
- AVISSAR N., WHITIN J.C., & ALLEN P.Z.** (1989). Plasma selenium-dependent glutathioneperoxidase. *J.Biol. Chem.* **2**: 15850-15855.
- BABIO N., CANALS J. PIETROBELLI A., PÉREZ S., & ARIJA V.** (2009). A two-phase population study: relationships between overweight, body composition and risk of eating disorders. *Nutr Hosp.* **24(4)**: 485-91.
- BACCAR A., LOUESLATI B., TROUDI W., VANDENBERGUE V., DALMASSO G., BAROUDI T., CHERNI L., OUERHANI S., BEN ROMDHANE K., BENAMMAR ELGAAIED A., & BERNARD G.** (2009). Association des alleles HLA B aux paramètres histopronostiques du cancer du sein chez la femme tunisienne. *Jac.* **1**: 36-41.
- BADAWI A.F., EL-SOHEMY A., STEPHEN L.L., GHOSHAL A.K., & ARCHER M.C.** (1998). The effect of dietary n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on the expression of cyclooxygenase 1 and 2 and levels of p21ras in rat mammary glands. *Carcinogenesis.* **19(5)**: 905-10.
- BADID N., BABA AHMED F. Z., MERZOUK H., BELBRAOUE T., MOKHTARI N., MERZOUK S.A., BENHABIB R., HAMZAOUI D. & NARCE M.** (2010). Oxidant/antioxidant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol. Oncol. Res.* **16**:159–167.
- BALLARD-BARBASH R.** (1994). Anthropometry and breast cancer. Body size -a moving target. *Cancer.* **74(3suppl)**: 1090-1100.
- BAQUET C.R. & COMMISKEY P.** (2000). Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer.* **88(5suppl)**: 1256-1264.
- BARTSCH H., DALLY H., POPANDA O., RISCH A., & SCHMEZER P.** (2007). Genetic risk profiles for cancer susceptibility and therapy response. *Recent Results Cancer Res.* **174**: 19-36.
- BASDEVANT A. & CIANGURA C.** (2007). Leptin: from gene to energy balance. *Bull Acad Natl Med.* **191(4-5)**: 887-94.
- B.C.B.: BREAST CANCER AND BREASTFEEDING** (2002). Collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease. *Lancet.* **360**: 187-195.
- BECK F., GUILBERT P., & GAUTIER A.** (2007). Baromètre Santé. Attitudes et comportements de santé. *INPES, Saint-Denis.* 608 p.
- BEGG L., KULLER L.H., GUTAI J.P., CAGGIULA A.G., WOLMARK N., & WATSON C.G.** (1987). Endogenous sex hormone levels and breast cancer risk. *Genet Epidemiol.* **4(4)**: 233-247
- BELFIORE A.** (2007). The role of insulin receptor isoforms and hybrid insulin/IGF-1 receptors in human cancer *Cur Pharm Res.***13(7)**: 671-686.

- BELOBRAJDIC D.P. & MCINTOSH G.H.** (2000). Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutr Cancer*. **36**: 217-223.
- BERAL V.** (2003). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. **362 (9382)**: 419-427.
- BERGERS G. & BENJAMIN L.E.** (2003). Tumorigenesis and the angiogenic switch. *Nat Rev Cancer*. **3(6)**: 401-10.
- BERGSTROM A., PISANI P., TENET V., WOLK A., & ADAMI H.O.** (2001). Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. **91(3)**: 421-430.
- BERNSTEIN L. & ROSS R.K.** (1993). Endogenous hormones and breast cancer risk.” *Epidemiol Revs*. **15 (1)**: 48-65.
- BERTUCCIO P., LA VECCHIA C., SILVERMAN D.T., PETERSEN G.M., BRACCI P.M., NEGRI E., LI D., RISCH H.A., OLSON S.H., GALLINGER S., MILLER A.B., BUENO-DE-MESQUITA H.B., TALAMINI R., POLESEL J., GHADIRIAN P., BAGHURST P.A., ZATONSKI W., FONTHAM E.T., BAMLET W.R., HOLLY E.A., LUCENTEFORTE E., HASSAN M., YU H., KURTZ R.C., COTTERCHIO M., SU J., MAISONNEUVE P., DUELL E.J., BOSETT C.I. & BOFFETTA P.** (2011). Cigar and pipe smoking, smokeless tobacco use and pancreatic cancer: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PanC4). *Annals of Oncology*. **22**: 1420–1426.
- BERUBE S., DIORIO C., & MASSE B.** (2005). Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **14(7)**: 1653-1659.
- BIESALSKI H.K.** (2002). Meat and cancer: meat as a component of a healthy diet. *Eur J Clin Nutr*. **56(1)**: S2-S11.
- BISSONAUTH V., SHATENSTEIN B., & GHADIRIAN P.** (2008). Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers. *Cancer Detection and Prevention. Elsevier*. **32(1)**: 52-64.
- BISSONAUTH V., SHATENSTEIN B., FAFARD E., MAUGARD C., ROBIDOUX A., NAROD S., & GHADIRIAN P.** (2009). Risk of breast cancer among french-canadian women, noncarriers of more frequent BRCA1/2 mutations and consumption of total energy, coffee and alcohol. *The breast Journal*. **15(1)**: 63-71.
- BLIGH E.G. & DYER W.J.** (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Physiol Pharmacol*. **37(8)**: 911-917.
- BOCCHINFUSO W.P., LINDZEY J.K., & HEWITT S.C.** (2000). Introduction of mammary gland development in estrogen receptor-alpha knockout mice. *Endocrinology*. **141(8)**: 2982-2994.
- BOICE J.D.** (1996). Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol*. **1**: 29-34.
- BORS W., HELLER W., MICHEL C., & SATAN M.** (1990). Flavonoids as antioxidants: determination of radical-scavenging-efficiencies. *Methods in Enzymol*. **186**: 343-355.
- BOS J.L.** (1989). Ras oncogenes in human cancer: A review. *Ed., Cancer Res*. **49(17)**: 4682-9.

- BOUCHARD C.** (2008). The magnitude of the energy imbalance in obesity is generally underestimated. *Int J Obes.* **32(6)**: 879-880.
- BOUDOU – ROQUETTE P.** (2010). TP53 : rôle dans la résistance aux anti-tumoraux et dans l'insulino-résistance. *Reflexions en Médecine Oncologique.* **38(7)**: 16-19.
- BOUGNOUX P., KOSCIELNY S., CHAJES V., DESCAMPS P., COUET C., & CALAIS G.** (1994). Alpha- Linolenic acid content of adipose breast tissue: a host determinant of the risk of early metastasis in breast cancer. *Br J Cancer.* **70(2)**: 330-4.
- BOUGNOUX P.** (1999). N-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2(2)**: 121-6.
- BOUGNOUX P., GIRAUDEAU B., & COUET C.** (2006). Diet, cancer, and the lipidome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15(3)**: 416-21.
- BOURNOT M.C., TALLEC A., & DAVID S.** (2009). Surpoids, alimentation, activité physique et sédentarité. *La santé des jeunes en Pays de la Loire .ORS Pays de la Loire.* 195-230.
- BOVERIS A. & CHANCE B.** (1973). The mitochondrial generation of hydrogen peroxide. General properties and effect of hyperbaric oxygen. *Biochem J.* **134(3)**: 707-16.
- BOYD N.F., STONE J., VOGT K.N., CONNELLY B.S., MARTIN L.J., & MINKIN S.** (2003). Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer .* **89(9)**: 1672-1685.
- BOYD N.F., ROMMENS J.M., VOGT K., LEE V., HOPPER J.L., YAFFE M.J., & PATERSON A.D.** (2005). Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* **6(10)**: 798-808.
- BRADLOW H.L.** (1999). Phytochemicals as modulators of cancer risk. *Adv Exp Med Biol.* **472**: 207-221.
- BROSE M.S., REBBECK T.R., CALZONE K.A., STOPFER J.E., NATHANSON K.L., & WEBER B.L.** (2002). Cancer risk estimates for BRCA 1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst.* **94(18)**: 1365-72.
- BROSSARD N., CROSET M., PACHIAUDI C., RIOU J.P., TAYOT J.L., & LAGARDE M.** (1996). Retroconversion and metabolism of [13C]22: 6n-3 in humans and rats after intake of a single dose of [13C]22:6n-3-triacylglycerols. *Am J Clin Nutr.* **64(4)**: 577-86.
- BROWN N.S. & 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(5)**: 323-7.
- BROWN C.M., DULLOO A.G., & MONTANI J.P.** (2008). Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *Int J Obes.* **32(6suppl)**: S28-S34.
- BURSTEIN H.J., POLYAK K., WONG J.S., LESTER S.C., & KAELIN C.M.** (2004). Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med.* **350(14)**: 1430-1441.
- BURSTEIN M., FINE A., & ATGER V.** (1970). Rapid method for the isolation of two purified subfractions of high density lipoproteins by differential dextran sulfate magnesium chloride precipitation. *Biochem* **71(6)**: 741-746.

- CADENAS E., BOVERIS A., RAGAN C.I., STOPPANI A.O.** (1977). Production of superoxide radicals and hydrogen peroxide by NADH-ubiquinone reductase and ubiquinol-cytochrome c reductase from beef-heart mitochondria. *Arch Biochem Biophys.* **180(2)**: 248-57.
- CADENAS E. & DAVIES K.J.** (2000). Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging. *Free Radic. Biol. Med.* **29(3-4)**: 222-30.
- CALDER P.C. & GRIMBLE R.F.** (2002). Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr.* **3(3suppl)**: S14-9.
- CALVIELLO G., DI NICUOLO F., GRAGNOLI S., PICCIONI E., SERINI S., MAGGIANO N., TRINGALI G., NAVARRA P., RANELLETTI F.O., & PALOZZA P.** (2004). N-3 PUFAs reduce VEGF expression in human colon cancer cells modulating the COX-2/PGE2 induced ERK-1 and -2 and HIF-1alpha induction pathway. *Carcinogenesis.* **25(12)**: 2303-10.
- CALVIELLO G., SERINI S., & PICCIONI E.** (2007). N-3 polyunsaturated fatty acids and the prevention of colorectal cancer: molecular mechanisms involved. *Curr Med Chem.* **14(29)**: 3059-69.
- CAMPBELL T.C. & CAMPBELL T.M.** (2008). Révélations stupéfiantes sur les liens entre l'alimentation et la santé à long terme. Le cancer du sein/Facteurs de risques. *Ariane.* 196p.
- CARMELIET P. & COLLEN D.** (1999). Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. *Curr Top Microbiol Immunol.* **237**: 133-58.
- CASTRO G.D., DE CASTRO C.R., MACIEL M.E., FANELLI S.L., DE FERREYRA E.C., GOMEZ M.I., & CASTRO J.A.** (2006). Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology.* **219(1-3)**: 208-219.
- CAO G., ALESSIO H.M., & CUTLER R.G.** (1993). Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free radic Biol Med.* **14(3)**: 303-311.
- CAYGILL C.P., CHARLETT A., & HILL M.J.** (1996). Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer.* **74 (1)**: 159-164.
- C.C.S.: CANADIAN CANCER SOCIETY.** (2007). Canadian cancer statistics.
- C.G.H.F.B.C.: COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** (1996). Breast cancer and hormonal replacement contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on studies of 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* **347**: 1713-1727.
- C.G.H.F.B.C.: COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** (1997). Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet.* **350**: 1047-1059.

- C.G.H.F.B.C.: COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER.** (2002). Breast cancer and breastfeeding : collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96, 973 women without the disease. *Lancet*. **360**: 187-195.
- CHAJES V., TORRES-MEJIA G., BIESSY C., ORTEGA-OLVERA C., ANGELES-LLERENAS A., FERRARI P., LAZCANO-PONCE E., & ROMIEU I.** (2012). ω -3 and ω -6 Polyunsaturated Fatty Acid Intakes and the Risk of Breast Cancer in Mexican Women: Impact of Obesity Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **21(2)**: 319-26
- CHANCE B., SIES H., & BOVERIS A.** (1979). Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev*. **59(3)**: 527-605.
- CHEN C.J., HUANG H.S., LIN S.B. & CHANG W.C.** (2000). Regulation of cyclooxygenase and 12- lipoxygenase catalysis by phospholipid hydroperoxyde glutathione peroxydase in A431 cells. *Prostag Leucotr Ess*. **62(4)**: 261-268.
- CHEN W.Y., COLDITZ G.A., ROSNER B., HANKINSON S.E., HUNTER D.J., MANSON J.E., STAMPFER M.J., WILLETT W.C., & SPEIZER F.E.** (2002). Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med*. **137(10)**: 798-804.
- CHEN P., HU P., XIE D., QIN Y., WANG F., & WANG H.** (2010). Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. **121(2)**: 469-477.
- CHLEBOWSKI T.R., PETTINGER M., STEFANICK M.L., HOWARD B.V., MOSSAVAR RAHMANI Y. & TIERNAN M.C.** (2004). Insulin, physical activity and caloric intake in post-menopausal women: breast cancer implications. *Journal of Clinical Oncology*. **22(22)**: 4507-4513.
- CHLEBOWSKI R.T., KULLER L.H., PRENTICE R.L., STEFANICK M.L., & MANSON J.E** (2009). Breast cancer after use of estrogen plus progestin in post menopausal women. *N Engl J Med*. **360(6)**: 573-587.
- CHO E., SPIEGELMAN D., & HUNTER D.J.** (2006). Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch Intern Med*. **166(20)**: 2253-2259.
- CHULADA P.C., THOMPSON M.B., MAHLER J.F., DOYLE C.M., GAUL B.W., LEE C., TIANO H.F., MORHAM S.G., SMITHIES O., & LANGENBACH R.** (2000). Genetic disruption of Ptgs-1, as well as Ptgs-2, reduces intestinal tumorigenesis in Min mice. *Cancer Res*. **60(17)**: 4705-8.
- CHURCH S.L., GRANT J.W., RIDNOUR L.A., OBERLEY L.W., & SWANSON P.E.** (1993). Increased manganese superoxide di smutase expression suppresses the malignant phenotype of human melanoma cells. *Proc Natl Acad Sci*. **90**: 3113-7.
- CLAVEL-CHAPELON F.** (2002). Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes Control*. **13**: 831-838.
- CLEMENT K., VAISSE C., & LAHLOU N.** (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. **392**: 398-401.

- COLBERT L.H., MAI V., TOOZE J.A., PERKINS S.N., BERRIGAN D., & HURSTING S.D.** (2006). Negative energy balance induced by voluntary wheel running inhibits polyp development in APCMin mice. *Carcinogenesis*. **27**: 2103–2107.
- CONNOLLY J.M. & ROSE D.P.** (1998). Enhanced angiogenesis and growth of 12-lipoxygenase gene-transfected MCF-7 human breast cancer cells in athymic nude mice. *Cancer Lett.* **132(1-2)**: 107-12.
- CONNOLLY B.S., BARNETT C., VOGT K.N., STONE J., & BOYD N.F.** (2002). A meta-analyse of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer *Nutr Cancer*.**44**: 127-138.
- CONSITT L.A., BELL J.A., & HOUMARD J.A.** (2009). Intramuscular lipid metabolism, insulin action, and obesity. *IUBMB Life*. **61(1)**: 47-55.
- COREY E.J., SHIH C., & CASHMAN J.R.** (1983). Docosahexaenoic acid is a strong inhibitor of prostaglandin but not leukotriene biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci* . **80(12)**: 3581-4.
- COTTET V., TOUVIER M., FOURNIER A., TOUILLAUD M.S., LAFAY L., CLAVEL-CHAPELON F., & BOUTRON- RUAULT M.C.** (2009). Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3NEPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol*. **170**: 1257-1267.
- COURDEROT-MASUYER C., LAHET J.J., VERGES B., BRUN J.M., & ROCHETTE L.** (2000). Ascorbyl free radical release in diabetic patients. *Cell Mol Biol*. **46**: 1397-1401.
- CRAWFORD M., GALLI C., VISIOLI F., RENAUD S., SIMOPOULOS A.P., & SPECTOR A.A.** (2000). Role of plant-derived omega-3 fatty acids in human nutrition. *Ann Nutr Metab*. **44(5- 6)**: 263-5.
- CRENN P., ALEXANDRE J., & ROUGIER P.** (2010). Nutrition thérapeutique en oncologie : épidémiologie, physiopathologie et conséquences de la dénutrition.-*Réflexions en Médecine Oncologique*. **38(7)**: 29-31.
- CROSS A.J., LEITZMANN M.F., GAIL M.H., HOLLENBECK A.R., SCHATZKIN A., & SINHA R.** (2007). A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk . *Medicine*. **4(12)**: 325.
- CUNINGHAM K.** (2008). Smoking and risk of breast cancer in carriers of mutations in BRCA1 or BRCA2 aged less than 50 years. *Breast Cancer Res Treat. Breast Cancer Res Treat*. **109(1)**: 67-75.
- CUST A.E., ALLEN N.E., RINALDI S., DOSSUS L., FRIEDENREICH C., OLSEN A., TJONNELAND A., OVERVAD K., CLAVEL-CHAPELON F., BOUTRON-RUAULT M.C., LINSEISEN J., CHANG-CLAUDE J., BOEING H., SCHULZ M., BENETOU V., TRICHOPOULOU A., TRICHOPOULOS D., PALLI D., BERRINO F., TUMINO R., MATTIELLO A., VINEIS P., QUIROS J.R., AGUDO A., SANCHEZ M.J., LARRANAGA N., NAVARRO C., ARDANAZ E., BUENO-DE-MESQUITA H.B., PEETERS P.H., VAN GILS C.H., BINGHAM S., KHAW K.T., KEY T., SLIMANI N., RIBOLI E., & KAAKS R.** (2007). Serum levels of C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and endometrial cancer risk ; results from the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer*. **120(12)**: 2 656-64.

- DAMIEN G., MOSHE Y., & MECHTA-GRIGORIOU M.** (2005). Stress oxydatif et angiogenèse : rôle majeur d'AP-1 / Oxidative stress and angiogenesis : major role of AP-1, M/S: *Médecine Sciences*. **21(3)**: 233-235.
- DARMON M. & DARMON N.** (2008). L'équilibre nutritionnel. Concepts de base et nouveaux indicateurs. *Inserm. Lavoisier*. 300p.
- DAS U.N.** (2007). A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.**76(5)**: 251-268.
- DELATTRE J., THEROND P., & BONNEFONT-ROUSSELOT D.** (2005). Espèces réactives de l'oxygène, antioxydants et vieillissement. In Delattre J, Beaudoux, JL, Bonnefont-Rousselot, D.Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier*. 281-351.
- DELFINO R.J. SINHA R., & SMITH C.** (2001). Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis*. **21**: 607-615.
- DENNIS J., GHADIRIAN P., LITTLE J., LUBINSKI J., GRONWALD J., KIM-SING C., FOULKES W., MOLLER P., LYNCH H.T., NEUHAUSEN S.L., DOMCHEK S, ARMEL S., ISAACS C.L., TUNG M N., SWEET K., AINSWORTH P., SUN P., KREWSKI D., & NAROD S.** (2011).The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Groupq. Alcohol consumption and the risk of breast cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *The Breast*. **19**: 479-483.
- DE STEFANI E., DENEIO-PELLEGRINI H., MENDILAHARSU M., & RONCO A.** (1998). Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*. **76**: 491-494.
- DHAVAL S.F.** (2008). Significance of alterations in plasma lipid profile levels in breast cancer. *Integr Cancer Ther*. **7**: 33-41.
- DI FIORE F., LECLEIRE S., POP D., RIGAL O., HAMIDOU H., PAILLOT B., DUCROTTE P., LEREBOURS E., & MICHEL P.** (2007). Baseline nutritional status is predictive of response to treatment and survival in patients treated by definitive chemoradiotherapy for a locally advanced esophageal cancer. *Am J Gastroenterol*. **102(11)**: 2557-63.
- DIRECTION DE SANTE PUBLIQUE DE MONTREAL** (1999). Rapport annuel 1999 sur la santé de la population. Prévenir, guérir, soigner- *Les défis d'une société vieillissante*. ISBN 2-89494-205-2.
- DIRX M.J., ZEEGERS M.P., DAGNELIE P.C., VAN DEN BOGAARD T., & VAN DEN BRANDT P.A.** (2003). Energy restriction and the risk of spontaneous mammary tumors in mice: a metaanalysis. *Int J Cancer*.**106**: 766-70.
- DOBBINS R.L., SZCZEPANIAC L.S., ZHANG W., & MCGARRY J.D.** (2003). Chemical sympathectomy alters regulation of body weight during prolonged ICV leptin infusion. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab*. **284(2)**: 554-560.
- DONG J.Y., HE K., WANG P., & QIN L.Q.** (2011). Dietary fiber intake and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. **94(3)**: 900-5.

- DUCLOS M. (2009).** Activité physique et cancer du sein et du colon : l'activité physique basée sur les preuves scientifiques. *Science et Sports*. **24**: 273-280.
- DUPONT W.D. & PAGE D.L. (1987).** Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth, and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol*. **125**: 769-779.
- DUVALL E. & WYLLIE A.H. (1986).** Death and cell. *Immunol. Today*. **7**: 115-119.
- DVORAK H.F., NAGY J.A., FENG D., BROWN L.F., & DVORAK A.M. (1999).** Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and the significance of microvascular hyperpermeability in angiogenesis. *Curr Top Microbiol Immunol*. **237**: 97-132.
- ECKARDT K., MAY C., KOENEN M., & ECKEL J. (2007).** IGF-1 receptor signalling determines the mitogenic potency of insulin analogues in human smooth muscle cells and fibroblasts. *Diabetologia*. **50(2)**: 534-43.
- EINBEIGI Z., BERGMAN A., KINDBLOM L.G., MARTINSSON T., MEIS-KINDBLOM J.M., NORDLING M., SUURKÜLA M., WAHLSTRÖM J., WALLGREN A., KARLSSON P. (2001).** A founder mutation of the BRCA 1 gene in Western . Sweden associated with a high incidence of breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. **37**: 1904-9.
- EL-BAYOUMY K. (1992).** Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. *Chem Res Toxicol*. **5**: 585-90.
- EL HAGE F., ABOUZAHR-RIFAI S., MESLIN F., MAMI-CHOUAIB F., & CHOUAIB S. (2008).** Immune response and cancer. *Bull Cancer*. **95(1)**: 57-67.
- ELSTON C.W. & ELLIS I.O. (1991).** Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. **19(5)**: 403-10.
- ELSTNER E.F., YOUNGMAN R.J., & OBWALD W. (1983).** Superoxide dismutase. *In methods of enzymatic analysis. H. B Bergmeyer* **3**: 293-302.
- ENBO M., MOTOKI I., ISHIHARA J., GERSON S.H., INES N.N., SOLANGE M.T.C., JUVENAL M.J., FÁBIO M.L. & SHOICHIRO T. (2009).** Dietary intake of folate, vitamin B₆, and vitamin B₁₂, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer*. **9**: 122.
- ESTERBAUER H., STRIEGL G., PUHL H., & ROTHENEDER M. (1989).** Continuous monitoring of in vitro oxidation of human low density lipoprotein. *Free Rad Res*. **6**: 67-75.
- ESTERBAUER H., SCHAU R., & ZOLLONER H. (1991).** Chemistry and biochemistry of 4- hydroxynonanal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Rad Biol Med*. **11**: 81-128.
- EWERTZ M., HOLMBERG L., KARJALAINEN S., TRETTLI S., & ADAMI H.O. (1989).** Incidence of male breast cancer in Scandinavia 1943-1982. *Int J Cancer*. **43**: 27-31.
- FAM B.C., MORRIS M.J., HANSEN M.J., KEBEDE M., ANDRIKOPOULOS S., PROIETTO J., & THORBURN A.W. (2007).** Modulation of central leptin sensitivity and energy balance in a rat model of diet-induced obesity. *Diabetes Obes Metab*. **6**: 840-52.

- FAMILIAL BREAST CANCER** (2001). collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet*. **358**: 1389-1399.
- FAIR A.M. & MONTGOMERY K.** (2009). Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol*. **472**: 57-68.
- FAIREY A.S., COURNEYA K.S., FIELD C.J., BELL G.J., JONES L.W., & MACKEY J.R.** (2005). Effect of exercise training on fasting insulin, insulin resistance, insulin-like growth factors, and insulin like growth factor binding proteins in post menopausal breast cancer survivors: a randomised controlled trial *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.**12**: 721-727.
- FAVIER A.** (2003). Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*. 108-115.
- FEINBERG M.** (2001). REGAL MICRO pour Windows, Répertoire général des aliments. *INRA*.
- FERLAY J., SHIN H.R., BRAY F., FORMAN D., MATHERS C., & PARKIN D.M.** (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008. *Int J Cancer*. **127**: 2893-2917.
- FOLKMAN J.** (1990). What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst*. **82**: 4-6.
- FORD D., EASTON D.F. & STRATTON M.** (1998). Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *AM J Hum Genet*. **62**: 676-689.
- FOWKE J.H.** (2003). Urinary oestrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre- versus post-treatment collection. *Steroids*. **68**: 65-72.
- FRANCESCHI S., FAVERO A., & DECARLI A.** (1996). Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet*. **347**: 1351-1356.
- FRAZIER A.L., LI L., CHO E., WILLETT W.C., & COLDITZ G.A.** (2004). Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes Control*. **15**: 73-82.
- FREUND C., MIRABEL L., ANNANE K., & MATHELIN C.** (2005). Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil*. **33**: 739-744.
- FRIEDENREICH C.** (2001). Examen des facteurs anthropométriques et du cancer du sein. Examen des facteurs de risque de cancer du sein liés au style de vie et à l'environnement. *Ed.Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada*.39-586/ ISBN 0-662-86052-7.
- FRIEDENREICH C.M. & ORENSTEIN M.R.** (2002). Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. **132**: 3456-3464S.
- FRIEDENREICH C.M. & CUST A.E.** (2008). Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med*. **42**: 636-647.

- FRIEDMAN J.M. & HALAAS J.L.** (1998). Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*. **395**: 763-770.
- FURBERG A.S., VEIEROD M.B., WILSGAARD T., BERNSTEIN L., & THUNE I.** (2004). Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. **96**: 1152–1160.
- FURUYA M., NISHIYAMA M., KASUYA Y., KIMURA S., & ISHIKURA H.** (2005). Pathophysiology of tumor neovascularization. *Vasc Health Risk Manag*. **1(4)**: 277-90.
- GALGANI J.E., UAUY R.D., AGUIRRE C.A., & DIAZ E.O.** (2008). Effect of the dietary fat quality on insulin sensitivity. *Br J Nutr*. **100(3)**: 471-479.
- GAMMON M.D., JOHN E.M., & BRITTON J.A.** (1998). Recreational and occupational physical activities and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. **90**: 100-117.
- GANDINI S., MERZENICH H., ROBERTSON C., & BOYLE P.** (2000). Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. **36**: 636-646.
- GANDINI S., MERZENICH H., ROBERTSON C., & BOYLE P.** (2002). Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet : the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer*. **36**: 636-646.
- GARDES-ALBERT M., BONNEFONT-ROUSSELOT D., ABEDINZADEH Z., & JORE D.** (2003). Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*. 91-96.
- GARMENDIA M.L., PEREIRA A., ALVARADO M.E., & ATALAH E.** (2007). Relation between insulin resistance and breast cancer among Chilean women *Ann Epidemiol*. **17**: 403-409.
- GAROFALO C., KODA M., CASCIO S., SULKOWSKA M., KANCZUGA-KODA L., GOLASZEWSKA J., RUSSO A., SULKOWSKI S., & SURMACZ E.** (2006). Increased expression of leptin and the leptin receptor as a marker of breast cancer progression: Possible role of obesity-related stimuli. *Clin Cancer Res*. **12**: 1447-53.
- GAUDETTE L.A., SILBERBERGER C., AH MAYER C.A., & GAO R.N.** (1996). Tendances sur l'incidence du cancer du sein et de la mortalité par le cancer. *Rapport sur la santé*. **8**: 29-37.
- GAUTIER V. & DOSTIE C.** (2010). SEINvestir dans la prévention. *Le sein*. **45 (10)**: 51-56.
- GAUVIN N. & GINGRAS P.** (2010). Quand les gènes vous gênent. *Le sein*. **45 (10)**: 67-71.
- GERALD D., YANIV M., & MECHTA-GRIGORIOU M.** (2005). Stress oxydatif et angiogénèse ; Role majeur d'AP-1. *Medecine Sciences*. **21**: 233: 235.
- GERBER M.** (2009). Impact de l'alimentation sur le pronostic du cancer du sein. *Oncologie*. **11**: 236–242.
- GERHARDT H. & BETSHOLTZ C.** (2003). Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis. *Cell Tissue Res*. **314(1)**: 15-23.

- GHADIRIAN P., NAROD S., FAFARD E., COSTA M., ROBIDOUX A. & NKONJOCK A.** (2009). Breast cancer risk in relation to the joint effect of BRCA mutations and diet diversity. *Breast Cancer Res Treat.* **117**: 127-422.
- GHESELLI L., SERAFANI M., NATELLA F., & SCACCNI C.** (2000). Total antioxydant capacity as a tool to assess redox status. Circul view and experimental data. *Free Rad Biol Med.* **29**: 1106-1114.
- GHO G., KANG S., SEO S.J., KIM Y., JUNG G.** (1997). The transcriptional repression of the human Cu/Zn superoxide dismutase sodl gene by the anti-cancer drug mitomycin C MMC 1988. *Biochem Mol Biol Int.* **42**: 949- 56.
- GIORDANO S.H.** (2005). A review of the diagnosis and management of male breast cancer. *Oncologist.* **10**: 471-479.
- GIORDANO S., BUZDAR A., & HORTOBAGYI G.** (2002). Breast cancer in men. *Ann Intern Med.* **137**: 678-687.
- GLOBOCAN : CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER.** (2008). Cancer in 2008. GLOBOCAN. *Int J Cancer.* **127**: 2893-2917.
- GOGOS C.A., GINOPOULOS P., SALSA B., APOSTOLIDOU E., ZOUMBOS N.C., & KALFARENTZOS F.** (1998). Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids plus vitamin E restore immunodeficiency and prolong survival for severely ill patients with generalized malignancy: a randomized control trial. *Cancer.* **82(2)**: 395-402.
- GOLDBERG D.M. & SPOONER R.J.** (1992). Glutathione reductase. In Methods of enzymatic analysis. *Bergmeyer.* **3**: 258-265.
- GOLDIN B.R., ALDERCREUTZ H., & GORBACH S.L.** (1982). Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med.* **307**: 1542-1547.
- GOODEN P.J., BOYD N.F., HANNA W., HARTWICK W., MURRAY D., & QIZILBASH A.** (1997). Elevated levels of plasma triglycerides are associated with histologically defined premenopausal breast cancer risk. *Nutr Cancer.* **27**: 284-292.
- GOTHIE E. & POUYSSEGUR J.** (2002). HIF-1 : regulateur central de l'hypoxie. *Medecine Sciences.* **18(70)**: 78.
- GRANT W.B. & MOHR S.B.** (2009). Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. *Ann Epidemiol.* **19**: 446-454.
- GREENSTEIN J., KUSNI L., & ZHENG W.** (1996). Risk of breast cancer associated with intake of specific foods and food groups. *Am J. Epidemiol.* **143**: 536-540.
- GRIENDLING K.K., SORESCU D., & USHIO-FUKAI M.** (2000). NAD(P)H oxidase: Role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res.* **86(5)**: 494-501.
- GRIFFITHS A.J.F., GELBART W.M., MILLER J.H., & LEWONTIN R.C.** (2001). Analyse génétique moderne. *De Boeck Université, Bruxelles.* 676 p.
- GRIMM H., MAYER K., MAYSER P., & EIGENBRODT E.** (2002). Regulatory potential of n-3 fatty acids in immunological and inflammatory processes. *Br J Nutr.* **87(1)**: S59-67.

- GRUNE T., BLASIG I.E., SITTE N., ROLOFF E., HASELOFF R., & DAVIES K.J.A.** (1998). Peroxynitrite increases the degradation of aconitase and other cellular proteins by proteasome. *J Biol Chem.* **273**: 10857-10862.
- GUARDAMAGNA O., BARACCO V., ABELLO F., & BONA G.** (2009). Identification and management of dyslipidemic children. *Minerva Pediatr.* **61(4)**: 391-398.
- GUILHERME A., VIRBASIOUS J.V., PURI V., & CZECH M.** (2008). Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* **9(5)**: 367-377.
- GUEYE P.M., GLASSER N., FÉRARD G. & LESSINGER J.M.** (2006). Influence of human haptoglobin polymorphism on oxidative stress induced by free hemoglobin on red blood cells. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine.* **44**: 542-547.
- GUNTER M.J., HOOVER D.R., YU H., WASSERTHEIL-SMOLLER S., & ROHAN T.E.** (2009). Insulin, insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* **101**: 48-60.
- GUO S., LIU M., WANG G., TORROELLA-KOURI M., & GONZALEZ-PEREZ R.R.** (2012). Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells. *Biochim Biophys Acta.* **1825(2)**: 207-222.
- HAILE R.W., THOMAS D.C., & MCGUIRE V.** (2006). Investigators; Ontario Cancer Genetics Network Investigators, Whittemore AS. BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, oral contraceptive use, and breast cancer before age 50. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15**: 1863-1870.
- HAKKAK R., KOROURIAN S., SHELNUTT S.R., LENSING S., RONIS M.J., & BADGER T.M.** (2000). Diets containing whey proteins or soy protein isolate protect against 7,12- dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in female rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **9**: 113-117.
- HALF E., TANG X.M., GWYN K., SAHIN A., WATHEN K., & SINICROPE F.A.** (2002). Cyclooxygenase-2 expression in human breast cancers and adjacent ductal carcinoma in situ. *Cancer Res.* **62(6)**: 1676-81.
- HALLIWEL B.** (1997). Oxidative stress in cystic fibrosis: does it occur and does it matter? *Adv Pharmacol.* **38**: 3.
- HALLIWELL B., & GUTTERIDGE J.M.C.** (2007). Free Radicals in Biology and Medicine. *Oxford University Press.* 20-31.
- HAMMOND V.N.** (2010). The Role of Genetic Factors in Breast Cancer Aetiology, Thèse de Doctorat, *Division of Cancer Sciences.* University of Southampton. 230p.
- HARVIE M.N., BOKHARI S. SHENTON A., ASHCROFT L., EVANS G., SWINDELL R., & HOWELL A.** (2007). Adult weight gain and central obesity in women with and without a family history of breast cancer: a case control study. *Fam Cancer.* **6(3)**: 287-94.
- HASIJA K. & BAGGA H.K.** (2005). Alterations of serum cholesterol and serum lipoprotein in breast cancer of women. *Indian J Clin Biochem.* **20**: 61-66.

- HECK K.E., & PAMUK E.R.** (1997). The relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol.* **145:** 366-372.
- HEE SUNG K.M.D.** (2009). Leptin and Leptin Receptor, Expression in Breast Cancer. *Cancer Res Treat.* **41(3):** 155-163.
- HILLON P. & HE F.** (2010). L'obésité : un état précancéreus digestif ignoré. *Press Med.* **30:** 1235-5.
- HINKULA M., PUKKALA E., KYIRONEN P., & KAUPPIA A.** (2001). Grand multiparity and the risk of breast cancer : population-based study in Finland. *Cancer Causes Control.* **12:** 491-500.
- HOLM L.E., NORDEVANG E., HJALMAR M.L., LIDBRINK E., CALLMER E., & NILSSON B.** (1993). Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* **85(1):** 32-6.
- HOLMES M.D., HUNTER D.J., & COLDITZ G.A.** (1999). Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA.* **281:** 914-920.
- HOLMES M.D., CHEN W.Y., FESKANICH D., KROENKE C.H., & COLDITZ G.A.** (2005). Physical activity and survival after breast cancer diagnosis *JAMA.* **293:** 2479-2486.
- HOLVOET P.** (2008). Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg.* **70(3):** 193-219.
- HOWE G.R., HIROHATA T., HISLOP T.G.** (1990). Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.* **82:** 561- 569.
- HU Y.J. & DIAMOND A.M.** (2003). Role of glutathione peroxidase 1 in breast cancer: loss of heterozygosity and allelic differences in the response to selenium. *Cancer Res.* **63:** 3347-51.
- HU P., QIN Y.H., JING C.X., LU L., HU B., & DU P.F.** (2009). Effect of apolipoprotein B polymorphism on body mass index, serum protein and lipid profiles in children of Guangxi, China. *Ann Hum Biol.* **36(4):** 411-420.
- HUANG Z., HANKINSON S.E., & COLDITZ G.A.** (1997). Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA.* **278:** 1047-1411.
- HULKA B.S., LIU E.T. & LININGER R.A.** (1994). Steroid hormones and risk of breast cancer. *Cancer.* **74:** 1111-1124.
- HUNTER D.J., SPIEGELMAN D., & ADAMI H.O.** (1996). Cohort studies of fat intake and the risk of breast-cancer-a pooled analysis. *N Engl J Med.* **334:** 356-361.
- HURSTING S.D., LAVIGNE J.A., BERRIGAN D., PERKINS S.N., & BARRETT J.C.** (2003). Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med.* **54:** 131–152.
- IARC: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER** (2002). IARC handbooks on cancer prevention, Weight control and physical activity. *IARC Press.* **6.**

- IARC: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER** (2007). Attributable causes of cancer in France in the year 2000. *IARC Press*. 172 p.
- IARC: INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** (2012). *World Estimated Cancer Incidence , All Ages, Females. IARC Press.*
- IRANI K., XIA Y., ZWEIER J.L., SOLLOTT S.J., DER C.J., FEARON E.R., SUNDARESAN M., FINKEL T., & GOLDSCHMIDT-CLERMONT P.J.** (1997). Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*. **275(5306)**: 1649-52.
- ISHIKAWA M., KITAYAMA J., & NAGAWA H.** (2004). Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clin Cancer Res.***10**: 4325-31.
- IP M.M., MASSO-WELCH P.A., & IP C.** (2003). Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: role of the stroma and the epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. **8**: 103-118.
- JACOTOT B. & CAMPILLO B.** (2003). Nutrition humaine. *Masson*. Paris, 311p.
- JANEWAY C.A., TRAVERS P., WALPORT M., & SHLOMCHIK M.J.** (2003). Immunobiologie. *De Boeck Université Bruxelles*. 782 p.
- JAVITT N.B., BUDAI K., MILLER D.G., CAHAN A.C., RAJU U., & LEVITZ M.** (1994). Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholic acid in breast cyst fluid. *Lancet*. **343**: 633-635.
- JEQUIER E.** (2009). Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*. **967**: 379-388.
- JERNSTRÖM H., LUBINSKI J., LYNCH H.T., GHADIRIAN P., NEUHAUSEN S., ISAACS C., WEBER B.L., HORSMAN D., ROSEN B., FOULKES W.D., FRIEDMAN E., GERSHONI-BARUCH R., AINSWORTH P., DALY M., GARBER J., OLSSON H., SUN P., & NAROD S.A.** (2004). Breast-feeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. **96**: 1094-1098.
- JERRY D.J.** (2007). Roles for estrogen and progesterone in breast cancer prevention. *Breast Cancer Res*. **9**: 102.
- JEYARAJAH D.R., KIELAR M., PENFIELD J., & LU C.Y.** (1999). Docosahexaenoic acid, a component of fish oil, inhibits nitric oxide production in vitro. *J Surg Res*. **83(2)**: 147-50.
- JOHNSON K.C., HU J., & MAO Y.** (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer registries Epidemiology Research group. *Cancer Causes Control*. **11(3)**: 211-221.
- KAAK R.** (2003). Insuline, IGF-1 et cancer du sein. IARC-LYON. Medecine nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique .**27(1)**: 1-9.

- KAAKS R., RINALDI S., KEY T.J., BERRINO F., PEETERS P.H., BIESSY C., DOSSUS L., LUKANOVA A., BINGHAM S., KHAW K.T., ALLEN N.E., BUENO-DE-MESQUITA H.B., VAN GILS C.H., GROBBEE D., BOEING H., LAHMANN P.H., NAGEL G., CHANG-CLAUDE J., CLAVEL-CHAPELON F., FOURNIER A., THIEBAUT A., GONZALEZ C.A., QUIROS J.R., TORMO M.J., ARDANAZ E., AMIANO P., KROGH V., PALLI D., PANICO S., TUMINO R., VINEIS P., TRICHOPOULOU A., KALAPOTHAKI V., TRICHOPOULOS D., FERRARI P., NORAT T., SARACCI R., & RIBOLI E. (2005a).** Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk. The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. **12**: 1071-1082.
- KAAKS R., BERRINO F., KEY T., RINALDI S., DOSSUS L., BIESSY C., SECRETO G., AMIANO P., BINGHAM S., BOEING H., BUENO D.E., MESQUITA H.B., CHANG-CLAUDE J., CLAVEL-CHAPELON F., FOURNIER A., VAN GILS C.H., GONZALEZ C.A., GURREA A.B., CRITSELIS E., KHAW K.T., KROGH V., LAHMANN P.H., NAGEL G., OLSEN A., ONLAND-MORET N.C., OVERVAD K., PALLI D., PANICO S., PEETERS P., QUIROS J.R., RODDAM A., THIEBAUT A., TJONNELAND A., CHIRLAQUE M.D., TRICHOPOULOU A., TRICHOPOULOS D., TUMINO R., VINEIS P., NORAT T., FERRARI P., SLIMANI N., & RIBOLI E. (2005b).** Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. **97**: 755-765.
- KAFFASHIAN F., GODWARD S., DAVIES T., SOLOMON L., MCCANN J., & DUFFY S.W. (2003).** Socioeconomic effects on breast cancer survival: proportion attributable to stage and morphology. *Br J Cancer*. **89**: 1693-1696.
- KAHLENBORN C., MODUGNO F., POTTER D.M., & SEVERS W.B. (2006).** Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. **81**: 1290-1302.
- KALLURI R. (2003).** Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer*. **3(6)**: 422-33.
- KATZENELLENBOGEN B.S., KENDRA K.L., NORMAN M.L., & BERTHOIS Y. (1997).** Proliferation hormone responsiveness and estrogen receptor content of MCF-7 human breast cancer cells grown in the short-term and long-term absence of estrogens. *Cancer Res*. **47**: 4355-60.
- KESSE-GUYOT E., BERTRAIS S., DUPERRAY B., ARNAULT N., BAR-HEN A., GALAN P., & HERCBERG S. (2007).** Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: results of the French SUVIMAX prospective study. *Ann Nutr Metab*. **51(2)**: 139-45.
- KEY T.J., & PIKE M.C. (1998).** The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. **24**: 29-43.
- KEY T.J., VERKASALO P.K., & BANKS E. (2001).** Epidemiology of breast cancer. *Lancet oncol*. **2**: 133-140.
- KEY T., APPLEBY P., BARNES I., & REEVES G. (2002).** Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. **94**: 606-616.

- KHAIR-EL-DIN T., SICHER S.C., VAZQUEZ M.A., CHUNG G.W., STALLWORTH K.A., KITAMURA K., MILLER R.T., & LU C.Y.** (1996). Transcription of the murine iNOS gene is inhibited by docosahexaenoic acid, a major constituent of fetal and neonatal sera as well as fish oils. *J Exp Med.* **183(3)**: 1241-6.
- KHLAT M., JUSOT F., & VILLE I.** (2009). Social origins, early hardship and obesity: a strong association in women, but not in men? *Soc Sci Med.* **68(9)**: 1692-1699.
- KOTSOPOULOS J., LUBINSKI J., & LYNCH H.T.** (2005). Age at menarche and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Causes Control.* **16**: 667-674.
- KRAVDAL O.** (2000). Social inequalities in cancer survival. *Population Studies.* **1(54)**: 1-18.
- KRAJINOVIC M., GHADIRIAN P., & RICHER C.** (2001). Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: role of carcinogen-metabolizing enzymes and geneenvironment interactions. *Int J Cancer.* **92**: 220-225.
- KRANENBURG O., GEBBINK M.F., & VOEST E.E.** (2004). Stimulation of angiogenesis by Ras proteins. *Biochim Biophys Acta.* **1654**: 23-37.
- KRUK J.** (2007). Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania . *Asian Pac J Cancer Prev.* **8**: 513-524.
- KUMAR N., CANTOR A., ALLEN K., & COX C.** (2000). Android obesity at diagnosis and breast cancer carcinoma survival. *Cancer.* **88**: 2751-2757.
- LAFONTAN M. & BERLAN M.** (1993). Fat cell adrenergic receptors and the control of white and brown fat cell function. *J Lipid Res.* **34**: 1047-1091.
- LAGERROS Y.T., HSIEH S.F., & HSIEH C.C.** (2004). Physical activity in adolescence and young adulthood and breast cancer risk: a quantitative review. *Eur. J. Cancer Prev.* **13**: 5-12.
- LAHMANN P.H., HOFFMANN K., & ALLEN N.** (2004). Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* **111**: 762-771.
- LAJOUS M., LAZCANO-PONCE E., HERNANDEZ-AVILA M., WILLETT W., & ROMIEU I.** (2006a). Folate, vitamin B(6), and vitamin B(12) intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15**: 443-8.
- LAJOUS M., ROMIEU I., SABIA S., BOUTRON-RUAULT M.C., & CLAVEL-CHAPELON F.** (2006b). Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control.* **17**: 1209-13.
- LANDA M.C., FRAGO N., & TRES A.** (1994). Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev.* **3**: 313-320.
- LARSSON S.C., KUMLIN M., INGELMAN-SUNDBERG M., & WOLK A.** (2004). Dietary longchain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *Am J Clin Nutr.* **79(6)**: 935-45.

- LARSSON S.C., GIOVANNUCCI E., & WOLK A.** (2007). Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* **99**: 64-76.
- LAURE P.** (2007). Activités physiques et santé. *Ellipses*. 319p.
- LAWRENCE R.A. & BURK R.F.** (1976). Glutathione peroxidase activity in selenium-deficient rat liver. *Biochem Biophys Res Commun.* **71(4)**: 952-958.
- LAYDE P.M., WEBSTER L.A., & BAUGHMAN A.L.** (1998). The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with risk of breast cancer. Cancer and steroid hormone study group. *J Clin Epidemiol.* **42**: 963- 973.
- LECLERC A., FASSIN D., GRANDJEAN H., KAMINSKI M., LANG T.** (2001). Les inégalités sociales de santé. *Population* . **56(3)**: 481-482.
- LE CORRE L., CHALABI N., DELORT L., SATIH S., RONGERE V., BIGNON W.J., & GALLON D.J.** (2005). Régulation par le trans – resvératrol de l’expression de différents gènes impliqués dans la cancérogénèse mammaire. *Bulletin de cancer.* **92(6)**: 515-612.
- LEE J.W., BAE S.H., & JEONG J.W., KIM S.H., & KIM K.W.** (2004). Hypoxia-inducible factor (HIF-1) α : its protein stability and biological functions. *Exp Mol Med.* **36(1)**: 1-12.
- LEE M.M., CHANG I.Y., HORNG C.F., CHANG J.S., CHENG S.H., & HUANG A.** (2005). Breast cancer and dietary factors in Taiwanese women. *Cancer Causes Control.* **16**: 929- 937.
- LEE Y.S.** (2009). Consequences of childhood obesity. *Ann Acad Med Singapore.* **38(1)**: 75-77.
- LE STUNFF C. & BOUGNERES P.F.** (1994). Time course of increased lipid and decreased glucose oxydation during early phase of childhood obesity. *Diabetes.* **43**: 696-702.
- LEVI F., PASCHE C., LUCCHINI F., & LA VECCHIA C.** (2001). Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer.* **91**: 260-3.
- LEVINE R.L., GARLAND D., OLIVER C.N., AMICI A., CLIMENT I., LENZ A.G., AHN B.W., SHANTIEL S., & STADTMAN E.R.** (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* **186**: 464-478.
- LEWIS S.J., HARBORD R.M., HARRIS R., & SMITH G.D.** (2006). Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* **98(22)**: 1607-22.
- LI J.J., DOMANNF, & OBERLEY L.W.** (1995). The use of the RT-PCR to distinguish between plasmid Mn SOD Transcripts and endogenous Mn SOD mRNA. *Biochem Biophys Res Commun.* **216**: 610-8.
- LI C.I., ANDERSON B.O., PORTER P., HOLT S.K., DALING J.R., & MOE R.E.** (2000). Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer.* **88**: 2561- 2569.
- LI C.I., DAILING J.R., PORTER P.L., TANG M.C., & MALONNE K.E.** (2009). Relationship between potentially modifiable lifestyle factors and risk of second primary contralateral breast cancer among women diagnosed with estrogen receptor-positive invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* **27(32)**: 5312-8.

- LIEDE A., KARLAN B.Y., & NAROD S.A.** (2004). Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol.* **22**: 735-42.
- LIGIBEL J.A., CAMPBELL N., PARTRIDGE A., CHEN W.Y., SALINARDI T., CHEN H., ADLOFF K., KESHAVIAH A., & WINER E.P.** (2008). Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on insulin levels in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* **26(26)**: 907-912.
- LIN J., MANSON J.E., LEE I.M., COOK N.R., BURING J.E., & ZHANG S.M.** (2007). Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med.* **167**: 1050-1059.
- LISA: LIFESTYLE INTERVENTION STUDY IN ADJUVANT TREATMENT OF EARLY BREAST CANCER.** (2007). Clinical Trials Methodology Group. *Ontario Clinical Oncology Group.* 15p.
- LISANTI M.P., MARTINEZ-OUTSCHOORN U.E., LIN Z., PAVLIDES S., WHITAKER-MENEZES D., PESTELL R.G., HOWELL A., SOTGIA F.** (2011). Hydrogen peroxide fuels aging, inflammation, cancer metabolism and metastasis: the seed and soil also needs "fertilizer". *Cell Cycle.* **10(15)**: 2440-9.
- LIU Q.Y. & TAN B.K.** (2000). Effects of cis-unsaturated fatty acids on doxorubicin sensitivity in P388/DOX resistant and P388 parental cell lines. *Life Sci.* **67(10)**: 1207-18.
- LOIZIDOU M., MARCOU Y., ANASTASIADOU V., NEWBOLD R., HADJUSAVVAS A., & KYRIACOU K.** (2007). Contribution of BRCA1 and BRCA2 germline mutations to the incidence of early-onset breast cancer in Cyprus. *Clin Genet.* **71**: 165-170.
- LOWRY O.H., ROSEBROUGH N.J., FARR A.L., & RANDALL R.I.** (1951). Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* **193**: 265-275.
- LUPORSI E., & LEICHTNAM-DUGARIN L.** (2007). Comprendre le cancer du sein. Guide d'information SOR SAVOIR PATIENT à destination des patientes et de leurs proches. *Oncologie.* **9(9)**: 655-662.
- MARTINEZ-OUTSCHOORN U.E., LIN Z., TRIMMER C., FLOMENBERG N., WANG C., PAVLIDES S., PESTELL R.G., HOWELL A., SOTGIA F., & LISANTI M.P.** (2011). Cancer cells metabolically "fertilize" the tumor microenvironment with hydrogen peroxide, driving the Warburg effect: implications for PET imaging of human tumors. *Medline.* **10(15)**: 2504-20.
- MATTISSON I., WIRFALT E., JOHANSSON U., GULLBERG B., OLSSON H., & BERGLUND G.** (2004). Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer--a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer.* **90**: 122-127.
- MAYI-TSONGA S., BELEMBAOGO E., MEYE J.F., NGOU-MVE-NGOU J.P., NGUIZI-OGOULA S., & BISSE A.** (2009). Les cancers du sein et au Gabon: aspect épidémiologique, diagnostique et thérapeutique. *JAC.* **1**: 11-15.
- McCANN S.E., IP C., IP M.M., MCGUIRE M.K., MUTI P., EDGE S.B., TREVISAN M., & FREUDENHEIM J.L.** (2004). Dietary intake of conjugated linoleic acids and risk of premenopausal and postmenopausal breast cancer. Western New York Exposures and Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**: 1480-4.

- McCARTY C.A., REDING D.J., COMMINS J., WILLIAMS C., YEAGER M., BURMESTER J.K., SCHAIRER C., & ZIEGLER R.G.** (2012). Alcohol, genetics and risk of breast cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Breast Cancer Res Treat.* **14**. [Epub ahead of print].
- McCORMACK V.A., & DOS S.S.I.** (2006). Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **15(6)**: 1159-69.
- McCULLOUGH M.L., RODRIGUEZ C., DIVER W.R., FEIGELSON H.S., STEVENS V.L., THUN M.J., CALLE E.E.** (2005). Dairy, calcium and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **14(12)**: 2898-904.
- McDONALD D.M. & CHOYKE P.L.** (2003). Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic. *Nat Med.* **9(6)**: 713-25.
- McTIERNAN A.** (2003). Behavioral risk factors in breast cancer: Can risk be modified? *The Oncologist.* **8**: 326-334.
- McTIERNAN A., TWOROGER S.S., ULRICH C.M., YASUI Y., IRWIN M.L., RAJAN K.B., SORENSEN B., RUDOLPH R.E., BOWEN D., STANCZYK F.Z., POTTER J.D., & SCHWARTZ R.S.** (2004). Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Res.* **64**: 2923-2928.
- MEDART J.** (2005). Manuel pratique de nutrition. L'alimentation préventive et curative. *Ed DEe Boeck & Larcier.* 278 p.
- MEKAHLI F.** (2010). Metformine, diabète et cancer. *Louvain Med.* **129(3)**: S26-29.
- MERZOUK S., HICHAMI A., SARI A. MADANI S., MERZOUK H., YAHIA BERROUGUET A., LENOIR-ROUSSEAU J.J., CHABANE-SARI N., & KHAN N.A.** (2004). Impaired oxidant/antioxidant status and LDL-fatty acid composition are associated with increased susceptibility to peroxidation of LDL in diabetic patients. *J Gen Physiol Biophys.* **23(4)**: 387-399.
- MICALLEF M., MUNRO I., PHANG M., & GARG M.** (2009). Plasma n-3 polyunsaturated fatty acids are negatively associated with obesity. *Br J Nutr.* **102(9)**: 1370-1374.
- MICHELI A., MUTI P., SECRETO G., KROGH V., MENEGHINI E., VENTURELLI E., SIERI S., PALA V., BERRINO F.** (2004). Endogenous sex hormones and subsequent breast cancer in premenopausal women. *Int J Cancer.* **112(2)**: 312-8.
- MILANE H.** (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques. *Thèse de doctorat de l'université de Louis Pasteur.* 13-36.
- MILLER A., MCGRATH E., STANTON C., & DEVERY R.** (2003). Vaccenic acid (t11-18:1) is converted to c9t11-CLA in MCF-7 and SW480 cancer cells. *Lipids.* **38**: 623-632.
- MISSMER S.A., ELIASSEN A.H., BARBIERI R.L., & HANKINSON S.E.** (2004). Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* **96**: 1856-1865.

- MITRUNEN K., SILLANPA P., KATAJA V., ESKELINEN M., KOSMA V.M., BENHAMOU S., UUSITUPA M., HIRVONEN A.** (2001). Association between manganese superoxide dismutase MnSOD gene polymorphism and breast cancer risk. *Carcinogenesis*. **22(5)**: 827-9.
- MONHAU C., BKANCHH BARBAT E., & ECHAMPE J.** (2002). La consommation alimentaire depuis 40 ans. *INSEE*. 846 p.
- MOORMAN P.G., RICCIUTI M.F., MILLIKAN R.C., & NEWMAN B.** (2001). Vitamin supplement use and breast cancer in a North Carolina population. *Public Health Nutr.* **3**: 8217.
- MORRIS D.L. & RUI L.** (2009). Recent Advances in Understanding Leptin Signaling and Leptin Resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **10**: 1152.
- MOSER H.W.** (1993). Peroxisomal diseases. *Adv Hum Genet.* **21**: 443-51.
- MOSTYN A. & SYMONDS M.E.** (2009). Early programming of adipose tissue function: a large-animal perspective. *Proc Nutr Soc.* **68(4)**: 393-400.
- MOUSSAVI N., GAVINO V., & RECEVEUR O.** (2008). Could the quality of dietary fat, and not just its quantity, be related to risk of obesity? *Obesity (Silver Spring)*. **16(1)**: 7-15.
- MUROHARA T., HOROWITZ J.R., SILVER M., TSURUMI Y., CHEN D., SULLIVAN A., & ISNER J.M.** (1998). Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation*. **97(1)**: 99-107.
- NAHLEH Z.** (2006). Hormonal therapy for male breast cancer: a different approach for a different disease. *Cancer Treatment Rev.* **32**: 101-105.
- NAHLEH Z.A., SRIKANTIAH R., SAFA M., JAZIEH A.R., MUHLEMAN A., & KOMROKJI R.** (2007). Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer*. **109**: 1471-1477.
- NEBERT D.W.** (2002). Transcription factors and cancer an overview. *Toxicology*. **27**: 181-182 ; 131-41.
- NEGRI E., LA VECCHIA C., & FRANCESCHI S.** (2000). Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* **92**: 1270-1.
- NEUZIL J. & STOCKER R.** (1993). Bilirubin attenuates radical-mediated damage to serum albumin. *FEBS Lett.* **331(3)**: 281-284.
- NIMPTSCH K., ROHRMANN S., KAAKS R., & LINSEISEN J.** (2010). Dietary vitamin K intake in relation to cancer incidence and mortality. Results from the Heidelberg cohort of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-Heidelberg). *Am J Clin Nutr.* **91**: 1348-58.
- NKONDJOCK A. & GHADIRIAN P.** (2005). Facteurs de risque du cancer du sein. *Erudit. Médecine/Sciences.* **21(2)**: 175-180.

- NKONDJOCK A., GHADIRIAN P., KOTSOPOULOS J., LUBINSKI J., LYNCH H., KIM-SING C., HORSMAN D., ROSEN B., ISAACS C., WEBER B., FOULKES W., AINSWORTH P., TUNG N., EISEN A., FRIEDMAN E., ENG C., SUN P., & NAROD S.A.** (2006). Coffee consumption and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer*. **118(1)**: 103-107.
- NOUROOZ-ZADEH J., TAJADDINI-SARMADI J., MCCARTHY S. BETTERIDGE D.J., & WOLFF S.P.** (1995). Elevated levels of authentic plasma hydroperoxides in NIDDM. *Diabetes*. **44(9)**: 1054-1058.
- OBERLEY L.W., MCCORMICK M.L., SIERRA-RIVERA E., & KASEMSET-ST CLAIR D.** (1989). Manganese superoxide dismutase in normal and transformed human embryonic lung fibroblasts. *Free Radic Biol Med*. **6(4)**: 379-84.
- O'DONNELL C.P., HOLGUIN F., & DIXON A.E.** (2009). Pulmonary Physiology And Pathophysiology In Obesity. *J Appl Physiol*. **198(2)**: 22-28.
- OGATA M.** (1991). Acatalasemia. *Hum Genet*. **86**: 331-40.
- OHARE C.A.** (2007). La famille des radicaux libres. *Journal de la nutrition*. 1-2.
- O'HAYRE M., SALANGA C.L., HANDEL T.M., & ALLEN S.J.** (2008). Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment. *Biochem J*. **409(3)**: 635-49.
- OMS: ORGANIZATION MONDIALE DE LA SANTE** (2003). Pathology & genetics of tumors of the breast and female genital organs. Genève. *Organization Mondiale de la Sante*.
- OMS: ORGANIZATION MONDIALE DE LA SANTE.** (2010). Rapport annuel intermédiaire du *CIRC*. SC/47/2- GC/532.
- ONUMA M., BUB J.D., RUMMEL T.L., & IWAMOTO Y.** (2003). Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem*. **278(43)**: 42660-7.
- OPHIRA G., GHADIRIAN P., LUBINSKI J., CYBULSKI C., LUNCH H.T., NEUHAUSEN S., KIM-SING C., ROBSON M., DONCHEK S., ISAACS C., KLIJN J., ARMEL S., FOULKES W.D., TUNG N., MOLLER P., SUN P., NAROD S.A. & HEREDITARY BREAST CANCER CLINICAL STUDY GROUP.** (2009). Smoking and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2. *Breast Cancer Res*. **114(1)**: 127-135.
- OPHIRA G., KIM-SING C., FOULKES W.D., GHADIRIAN P., LUNCH H.T., & NAROD S.A. & HEREDITARY BREAST CANCER CLINICAL STUDY GROUP.** (2010). BRCA1 and BRCA2 and the risk of skin cancer. *Familial cancer*. **9(4)**: 489-493.
- PADOVANI M., LAVIGNE J.A., CHANDRAMOULI G.V.R., PERKINS N.S., BARRETT J.C., STEPHEN D., HURSTING L., BENNETT M., & BERRIGAN D.** (2010). Distinct effects of calorie restriction and exercise on mammary gland gene expression in c-57bl/6 mice. *Cancer Prev Res*. **2(12)**: 1076-1087.
- PAGE D.L., STEEL C.M., & DIXON J.M.** (1995). ABC of breast diseases. Carcinoma in situ and patients at high risk of breast cancer. *BMJ*. **310(6971)**: 39-42.

- PAGLIA D.E. & VALENTINE W.N.** (1967). Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* **70(1)**: 158-169.
- PARDINI R.S.** (2006). Nutritional intervention with omega-3 fatty acids enhances tumor response to anti-neoplastic agents. *Chem Biol Interact.* **162(2)**: 89-105.
- PARODI P.W.** (1998). A role for milk proteins in cancer prevention. *Aust J Dairy Technol.* **53**: 37-47.
- PARODI P.W.** (2004). Milk fat in human nutrition. *Aust J Dairy Technol.* **59**: 3-59.
- PASANISI P., BERRINO F., DE PETRIS M., VENTURELLI E., MASTROIANNI A., & PANICO S.** (2006). Metabolic syndrome as a pronostic factor for breast cancer recurrences *Int J Cancer.* **119 (1)**: 236-238.
- PERCY C., FRITZ A., JACK A., SHANMUGANATAHN S., SOBIN L., & PARKIN D.M.** (2000). International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O). *Third edition WHO.*
- PEREZ-MATUTE P., PEREZ-ECHARRI N., MARTINEZ J.A., MARTI A., & MORENO-ALIAGA M.J.** (2007). Eicosapentaenoic acid actions on adiposity and insulin resistance in control and high-fat-fed rats: role of apoptosis, adiponectin and tumour necrosis factor-alpha. *Br J Nutr.* **97(2)**: 389-399.
- PERRIER S., CALDEFIE-CHÉZET F., & VASSON M.P.** (2009). IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokine. *FEBS Lett.* **583**: 259-265.
- PICHARD C., PLU-BUREAU G., & GOMPEL A.** (2009). Poids, insulino-résistance et cancer du sein. Réalités en Gynécologie-Obstétrique. *Revue Générale Sénologie.* **138**: 1767-65.
- PIJPE A., MANDERS P., BROHET R.M., COLLEE J.M., VERHOEF S., VASEN H.F., HOOGERBRUGGE N., VAN ASPEREN C.J., DOMMERING C., AUSEMS M.G., AALFS C.M., GOMEZ-GARCIA E.B., VAN'T VEER L.J., VAN LEEUWEN F.E., & ROOKUS M.A.** (2009). Physical activity and the risk of breast cancer in *BRCA* 1-2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* **120(1)**: 235-44.
- PINCEMAIL J., MEURISSE M., LIMET R., & DEFRAIGNE J.O.** (1999). Espèces oxygénées activées, antioxydants et cancer. *Vaisseaux, Coeur, Poumons. Medi - Sphere.* **4**: 4.
- POLLAK M.N., CHAPMAN J.W., SHEPERED L., MENG D., & RICHARDSON P.** (2006). Insuline resistance, estimed by serum C-peptide level, is associated with reduced event-free survival for post menopausal women in NCIC CGT MA.14 adjuvant- breast cancer trial. *J Clin Oncol.* **24**: 524.
- POLLAK M.** (2009). Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev.* **8**: 915-928.
- PRENTICE R., THOMPSON D., CLIFFORD C., GORBACH S., GOLDIN B., & BYAR D.** (1990). Dietary fat reduction and plasma estradiol concentration in healthy postmenopausal women. *J. Natl. Cancer Inst.* **82(2)**: 129-134.
- PRESTON-MARTIN S., PIKE M.C., ROSS R.K., JONES P.A., HENDERSON B.E.** (1990). Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res.* **50**: 7415-7421.

- PRIOR R.L. & CAO G.** (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med.* **27(11-12)**: 1173-1181.
- PUDDU M. & TAFFOREAU J.** (2005). Opportunité de dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans Etat des connaissances et données disponibles pour le développement d'une politique de santé en Belgique. *IPH/EPI Reports Nr.* **001**.
- PUGH C.W. & RATCLIFFE P.J.** (2003). Regulation of angiogenesis by hypoxia: Role of the HIF system. *Nat Med.* **9(6)**: 677-84.
- QIU C., SHAN L., YU M., & SNYDERWINE E.G.** (2005). Steroid hormone receptor expression and proliferation in rat mammary gland carcinomas induced by 2-amino-1-methyl-6- phenylimidazo [4,5-b] pyridine. *Carcinogenesis.* **26**: 763-769.
- RAMIREZ M., AMATE L., & GIL A.** (2001). Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev.* **65**: 95-101.
- RATNASINGHE D., TANGREA J.A., ANDERSON M.R. & BARRETT M.J., VIRTAMO J., TAYLOR P.R., ALBANES D.** (2000). Glutathione peroxidase codon 198 polymorphism variant increases lung cancer risk. *Cancer Res.* **60(22)**: 6381-3.
- RAZANAMAHEFA L.** (1997). Institut Danone - France nutrition et recherche.htm".Lipides et cancer du sein : les acides gras polyinsaturés modulent-ils l'expression des gènes impliqués dans la cancérogenèse mammaire?". Prix de Projet de Recherche *Alimentation et Santé. INRA-Jouy-en-Josas.*
- REBBECK T.R., MARTINEZ M.E., SELLERS T.A., SHIELDS P.G., WILD C.P., & POTTER J.D.** (2004). Genetic variation and cancer: improving the environment for publication of association studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **13**: 1985-1986.
- REEVES G.K., PIRIE K., BERAL V., GREEN J., SPENCER E. & BULL D. MILLION WOMEN STUDY COLLABORATION.** (2007). Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study *BMJ.* **335(7630)**: 1134.
- REGISTRE DES CANCERS DE TLEMEN** (2006). Ministère de la sante et de la population institut national de sante publique.
- REGISTRE DES TUMEURS D'ALGER** (2007). Ministère de la sante et de la population institut national de sante publique.
- REGISTRE DES CANCERS DE SETIF** (2002). Ministère de la santé et de la population *institut national de sante publique.*
- RIECK G. & FIANDER A.** (2006). The effect of lifestyle factors on gynaecological cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* **20**: 227-251.
- RENEHAN A.G., TYSON M., EGGER M., HELLER R.F., & ZWAHLEN M.** (2008a). Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* **371**: 569-578.
- RENEHAN A.G., ROBERTS D.L., & DIVE C.** (2008b). Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch. Physiol. Biochem.* **114**: 71-83.

- RICHARD A.** (2005). Premières règles : l'âge de survenue en baisse chez les adolescentes américaines. *Journal of Pediatrics*. **147(6)**: 753-760.
- RINGBOM T., HUSS U., STENHOLM A., FLOCK S., SKATTEBOL L., PERERA P., & BOHLIN L.** (2001). Cox-2 inhibitory effects of naturally occurring and modified fatty acids. *J Nat Prod*. **64(6)**: 745-9.
- RISAU W.** (1997). Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. PMID: 9109485.
- ROBERT S.A., STROMBOM I., & TRENTHAM-DIETZ A.** (2004). Socioeconomic risk factors for breast cancer: distinguishing individual- and community-level effects. *Epidemiology*. **15**: 442-450.
- ROBERTS C.K. & SINDHU K.K.** (2009). Oxidative stress and metabolic syndrome. *Life Sci*. **84(21-22)**: 705-712.
- ROBIEN K., CUTLER G.J., & LAZOVICH D.** (2007). Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control*. **18**: 775-782.
- ROE J.H. & KUETHER C.A.** (1943). The determination of ascorbic acid in whole blood and urine through the 2,4-dinitrophenylhydrazine derivatives of dehydroascorbic acid. *J Bio Chem*. **147**: 399-407.
- ROFEY D.L., KOLKO R.P., IOSIF A.M., SILK J.S., BOST J.E., FENG W., SZIGETHY E.M, NOLL R.B., RYAN N.D., & DAHL R.E.** (2009). A Longitudinal Study of Childhood Depression and Anxiety in Relation to Weight Gain. *Child Psychiatry Hum Dev*. **40(4)**: 517-56.
- ROHAN T.E., HOWE G.R., & FRIEDENREICH C.M.** (1993). Dietary fiber, vitamins A, C, and E and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*. **4**: 29-37.
- RONGERE V., CHALABI N., LE CORRE L., DELORT L., SATHI S., BIGNON W.J., & GALLON B.D.J.** (2005). Etude de la variation d'expression des gènes régulés par les acides gras dans des cellules mammaires humaines en lignée continues. *Bulletin de cancer*. **92(6)**: 515-612.
- ROSE D.P. & CONNOLLY J.M.** (1999). Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther*. **83(3)**: 217-44.
- ROSE D.P., GILHOOLY E.M., & NIXON D.W.** (2002). Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin. *Int J Oncol*. **21**: 1285-92.
- ROSE D.P., HAFFNER S.M., & BAILLARGEON J.** (2007). Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and White American women. *Endocr Rev*. **28**: 763-777.
- ROSEN E.M., FAN S., PESTELL R.G., & GOLDBERG I.D.** (2003). BRCA1 gene in breast cancer. *J Cell Physiol*. **196(1)**: 19-41.
- ROSNER B., COLDITZ G.A., & WILLETT W.C.** (1994). Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol*. **139**: 819-835.

- ROSS L.P., SHAW P.A., BINGHAM S.A., BERESFORD S.A.A, CAAN M.B., NEUHOUSER L., PATTERSON R.E., MARCIA L.S., SATTERFIELD S., THOMSON C.A., SNETSELAAR L., THOMAS A., & TINKER L.F.** (2009). Biomarker-calibrated Energy and Protein Consumption and Increased Cancer Risk Among Postmenopausal Women. *The Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*. **169(8)**: 10.1093.
- ROSSI M., MCLAUGHLIN J.K., LAGIOU P., BOSETTI C., TALAMINI R., LIPWORTH L., GIACOSA A., MONTELLA M., FRANCESCHI S., NEGRI E., & LA VECCHIA C.** (2009). Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol*. **20**: 374-378.
- ROSSOUW J.E., ANDERSON G.L., PRENTICE R.L., LACROIX A.Z., KOOPERBERG C., STEFANICK M.L. JACKSON R.D., BERESFORD S.A., HOWARD B.V., JOHNSON K.C., KOTCHEN J.M., & OCKENE J.** (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. **288**: 321-333.
- ROUET-BENZINEB P., APARICIO T., GUILMEAU S., POUZET C., DESCATOIRE V., BUYSE M., & BADO A.** (2004). Leptin counteracts sodium butyrate-induced apoptosis in human colon cancer HT-29 cells via NF-kappaB signaling. *J Biol Chem*. **279(16)**: 16495-502.
- RUSSO J., HU Y.F., YANG X., RUSSO I.H.** (2000). Developmental, cellular and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr*. E7. 17-37.
- RUSSO J., MAILO D., HU Y.F., BALOGH G., SHERIFF F., & RUSSO I.H.** (2005). Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res*. **11**: 931-936.
- SAKAMOTO H., IMAI H., & NAKAGAWA Y.** (2000). Involvement of phospholipid hydroperoxyde glutathione peroxidase in the modulation of prostaglandin synthesis. *J Bio. Chem*. **275(51)**: 40028-40035.
- SAKURAI-YAGETA M., RECCHI C., LE DEZ G., SIBARITA J.B., DAVIET L., CAMONIS J., D' SOUZA-SCHOREY C., & CHAVRIER P.** (2008). The interaction of IQGAP(1) with the exocyst complex is required for tumor cell invasion downstream of Cdc42 and RhoA». *Journal of Cell Biology*. **181**: 985-998.
- SALIDO G.M. & ROSADO J.A.** (2009). Apoptosis: Involvement of Oxidative Stress and Intracellular Ca²⁺ Homeostasis. *Springer*. 235p.
- SAMUELSON M.H.** (2006). Breast cancer: not for women only. *Lancet*. **367**: 605.
- SATO R., HELZLSOUER K.J., & ALBERG A.J.** (2002). Propective study of carotenoids, tocopherols, and retinoid concentrations and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **11**: 451-457.
- SAXENA N.K., SHARMA D., DING X., LIN S., MARRA F., MERLIN D., & ANANIA F.A.** (2007). Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res*. **67(6)**: 2497-507.
- SCHAFFER K.S. & KEGLEY S.E.** (2002). Persistent toxic chemicals in the US food supply. *J Epidemiol Community Health*. **56**: 813-817.

- SCHAPIRA D.V., KUMAR N.B., LYMAN G.H., & COX C.E.** (1990). Abdominal obesity and breast cancer risk. *Ann Intern Med.* **112**: 182-6.
- SHEARER J., FARAH A., DE PAULIS T., BRACY D.P., PENCEK R.R., GRAHAM T.E., & WASSERMAN D.H.** (2003). Quinides of roasted coffee enhance insulin action in conscious rats. *J Nutr.* **133**: 3529–3532.
- SCHINDLER T.H., CARDENAS J., PRIOR J.O., FACTA A.D., KREISSL M.C., ZHANG X.L., SAYRE J., DAHLBOM M., LICINIO J., & SCHELBERT H.R.** (2006). Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol.* **47(6)**: 1188–1195.
- SHEPARD R.J.** (2003). Limits to the measurement of physical activity by questionnaires. *British Journal of Sports Medicine.* **37(3)**: 197-206.
- SHI L., MACINKO J., STARFIELD B., POLITZER R., WULU J., & XU J.** (2005). Primary care, social inequalities, and all cause, heart disease, and cancer mortality in US counties. *American journal of public health.* **95(4)**: 674-680.
- SHIN M.H., HOLMES M.D., HANKINSON S.E., WU K., COLDITZ G.A., & WILLET W.C.** (2002). Intake of dairy products, calcium, and vitamin d and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* **94**: 1301-1311.
- SHRUBSOLE M.J., JIN F., DAI Q., SHU X.O., POTTER J.D., HEBERT J.R., GAO Y.T., & ZHENG W.** (2001). Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res.* **61**: 7136-41.
- SILBERNAGL S. & DESPOPOULOS A.** (2008). Atlas de poche de physiologie. *Flammarion. Medecine-Sciences.* 444p.
- SIMON C.** (2004). Alimentation, gain de poids et obésité. *Médecine de l'Obésité*, Paris: *Médecine-Sciences. Flammarion.* 52-58.
- SINGAL P.K., PETKAU A., & GERRARD J.M.** (1988). Free Radicals in health and disease. *Mol.Cell.Biochem.* 121-122.
- SINGH B., BHAT N.K., & BHAT H.K.** (2012). Partial inhibition of estrogen-induced mammary carcinogenesis in rats by tamoxifen: balance between oxidant stress and estrogen responsiveness. *PLoS One.* **6(9)**: 25125.
- SINGLETERY K.W. & GAPSTUR S.M.** (2001). Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA.* **286**: 2143-2151.
- SIROLA J., RIKKONEN T., TUPPURAINEN M., HONKANEN R., & KRÖGER H.** (2012). Should risk of bone fragility restrict weight control for other health reasons in postmenopausal women? A ten year prospective study. *Maturitas.* **71(2)**: 162-8.
- SLOVER H.T. & LANZA E.** (1979). Quantitative analysis of food fatty acids by capillary gas chromatography. *J Am Oil Chem Soc.* **56**: 933-943.

- SOARES AF, GUICHARDANT M, COZZONE D, BERNOUD-HUBAC N, BOUZAÏD-TIALI N., LAGARDE M., & GÉLOËN A.** (2005). Effects of oxidative stress on adiponectin secretion and lactate production in 3L3-L1 adipocyte. *Free Radic Biol Med.* **38(7)**: 882-9.
- SOTGIA F., MARTINEZ-OUTSCHOORN U.E., & LISANTI M.P.** (2011). Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? *BMC Med.* **9-62**: 23.
- STADTMAN E.R.** (1993). Oxidation of free amino acids and amino acids résidus in proteins by metal-catalysed reactions. *Annu Rev Biochem.* **62**: 797-821.
- STEINDORF K., SCHMIDT M., & ULRICH C.** (2012). Effects of physical activity on cancer risk and disease progression after cancer diagnosis. *Bundesgesundheitsblatt.* **55(1)**: 10-6
- STOLL B.A. & SECRETO G.N.** (1992). New hormone-related markers of high risk to breast cancer. *Ann Oncol.* **3**: 435-438.
- STOLL B.A.** (2002). Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord.* **26**: 747-753.
- SUE L.Y., SCHAIRER C., MA X., WILLIAMS C., CHANG S.C., MILLER A.B., McCARTY C.A., WILLCOX B.J., & ZIEGLER R.G.** (2009). Energy Intake and Risk of Postmenopausal Breast Cancer: An Expanded Analysis in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial (PLCO) Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **18(11)**: 2842–2850.
- SULTAN C., PRIOLET G., BEUZARD Y., ROSA R., & JOSSO F.** (1978). Techniques en Hématologie. Les examens de laboratoires. *Flammarion- Médecine- Sciences.* 257p.
- SUZUKI R Y.E.W, RYLANDER-RUDQVIST T., SAJI S., COLDITZ G.A., & WOLK A.** (2005). Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* **97**: 1601-1608.
- SUZUKI T., TOI M., & SAJI S.** (2006). Early breast cancer. *Int J Clin Oncol.* **11**:108-119.
- SZYMCZAK M., MURRAY M., & PETROVIC N.** (2008). Modulation of angiogenesis by omega-3 polyunsaturated fatty acids is mediated by cyclooxygenases. *Blood.* **111(7)**: 3514-21.
- TANG D.G., CHEN Y.Q., & HONN K.V.** (1996). Arachidonate lipoxygenases as essential regulators of cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **93(11)**: 5241-6.
- TANG N., ZHOU B., WANG B., & YU R.** (2009). Coffee consumption and risk of breast cancer: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* **200**: 290-299.
- TAYLOR E.F., BURLEY V.J., GREENWOOD D.C., & CADE J.E.** (2007). Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer.* **96**: 1139- 1146.
- TAYLOR & FRANCIS GROUP** (2009). Dietary modulation of cell signaling pathways. *CRC Press.* 481p.

- TAYLOR & FRANCIS-GROUP** (2010). Micronutrient and Brain Health. is an imprint of Taylor & Francis Group. *CRC Press*. 462p.
- TCHICAYA A. & LORENTZ N.** (2010). Prévalence du surpoids et de l'obésité de 1995 à 2008. Chronique de l'enquête PSELL-3. *CEPS*. **66**.
- TEHARD B., FRIEDENREICH C.M., OPPERT J.M., & CLAVEL-CHAPELON F.** (2006). Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **15**: 57-64.
- TESSITORE L., VIZIO B., & PESOLA D.** (2004). Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients. *Int J Oncol*. **24**: 1529-1535.
- TEVAR R., JHO D.H., BABCOCK T., HELTON W.S., & ESPAT N.J.** (2002). Omega-3 fatty acid supplementation reduces tumor growth and vascular endothelial growth factorexpression in a model of progressive non-metastasizing malignancy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. **26(5)**: 285-9.
- TEWARI N., MARTIN-UCAR A.E., BLACK E., BEGGS L., BEGGS F.D., DUFFY J.P., & MORGAN W.E.** (2007). Nutritional status affects long termsurvival after lobectomy for lung cancer. *Lung Cancer*. **57(3)**: 389-94.
- THEROND P. & DENIS B.** (2005). Cibles lipidiques des radicaux libres dérivés de l'oxygène et de l'azote : effets biologiques des produits d'oxydation du cholestérol et des phospholipides. In Delattre J, Beaudoux, JL, Bonnefont-Rousselot, D. Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques. *Lavoisier*. : 114-167.
- TORUN B., DAVIES P.S., LIVINGSTONE M.B., PAOLISSO M., SACKETT R., & SPURR G.B.** (1996). Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. *Eur J Clin Nutr*. **50**: 37-80.
- TRICHOPOULOU A., KATSOUYANNI K., & STUVER S.** (1995). Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst*. **87**: 1021-1022.
- TSUJII M. & DUBOIS R.N.** (1995). Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell*. **83(3)**: 493-501.
- TSUJI M., MUROTA S.I., & MORITA I.** (2003). Docosapentaenoic acid (22:5, n-3) suppressed tubefforming activity in endothelial cells induced by vascular endothelial growth factor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. **68(5)**: 337-42.
- TOULLEC A., GERALD D., DESPOUY G., BOURACHOT B., CARDON M., LEFORT S., RICHARDSON M., RIGAILL G., PARRINI M.C., LUCCHESI C., BELLANGER D., STERN M.H., DUBOIS T., GARAU X.S., DELATTRE O., SALOMON A.V., & MECHTA-GRIGORIOU F.** (2010). Oxidative stress promotes myofibroblast differentiation and tumour spreading. Service de Pathologie. *EMBO Molecular Medicine*. *INSERM*.1-2.
- TYMCHUK C.N., TESSLER S.B., & BARNARD R.J.** (2000). Changes in sex hormone-binding globulin, insulin, and serum lipids in postmenopausal women on a low-fat, high-fiber diet combined with exercise. *Nutr Cancer*. **38**: 158-262.

- ULRICH C.M., WISKEMANN J., & STEINDORF K.** (2012). Physiologic and molecular mechanisms linking physical activity to cancer risk and progression. *Bundesgesundheitsblatt*. **55(1)**: 3-9.
- UZUN H., KONUKOGLU D., GELISGEN R., ZENGİN K., & TASKIN M.** (2007). Plasma protein carbonyl and thiol stress before and after laparoscopic gastric banding in morbidly obese patients. *Obes Surg*. **17(10)**: 1367-1373.
- VARRAY A.** (2005). Question 3-6. Physical activity questionnaires - application to chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Mal Respir*. **22(5 Pt 3)**: 7S47-7S53.
- VERGES B.** (2001). Insulin sensitivity and lipids *Diabetes Metab*. **27(2)**: 223-227.
- VIBET S., GOUPILLE C., BOUGNOUX P., STEGHENS J.P., GORE J., & MAHEO K.** (2008). Sensitization by docosahexaenoic acid (DHA) of breast cancer cells to anthracyclines through loss of glutathione peroxidase (GPx1) response. *Free Radic Biol Med*. **44(7)**: 1483-91.
- VICTORA C.G., ADAIR L., FALL C., HALLAL P.C., MARTORELL R., RICHTER L., & SACHDEV H.S.** (2008). Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet*. **371(9609)**: 340-357.
- VILLELA N.R., KRAMER-AGUIAR L.G., BOTTINO D.A., WIERNSPERGER N., & BOUSKELA E.** (2009). Metabolic disturbances linked to obesity: the role of impaired tissue perfusion, *Ed., Arq Bras Endocrinol Metabol*. **53(2)**: 238-45.
- VINER R.M., SEGAL T.Y., LICHTAROWICZ K.E., & HINDMARSH P.** (2005). Prevalence of the insulin resistance syndrome in obesity. *Arch Dis Child*. **90**: 10-14.
- VOET D. & VOET J.G.** (2010). Biochimie. *De boeck USA*. 1226p.
- VON SONNTAG C.** (1987). Enzymes. The Chemical Basis of Radiation Biology, *Taylor & Francis*, Londres. 429p.
- WAKAI K., TAMAKOSHI K., & DATE C.** (2005). Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: a prospective study in Japan. *Cancer Sci*. **96**: 590-599.
- WALLIS J.G., WATTS J.L., & BROWSE J.** (2002). Polyunsaturated fatty acid synthesis: what will they think of next? *Trends Biochem Sci*. **27(9)**: 467.
- WALLSTROM P., WIRFALT E., & JANZON L.** (2000). Fruit and vegetable consumption in relation to risk factors for cancer: a report from the Malmo Diet and Cancer Study. *Pub Health Nutr*. **3**: 263-271.
- W.C.R.F.: WORLD CANCER RESEARCH FUND.** (2010). The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer and Underlying Mechanisms. *Systematic literature review report: American Institute for Cancer Research*.
- W.C.R.F./A.I.C.R. : WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH.** (2007). Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. *AICR, Washington DC*. 517 p.

- WEISBERG S.P., MCCANN D., DESAI M., ROSENBAUM M., LEIBEL R.L., & FERRANTE A.W.** (2001). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Pediatr Endocrinol Metab.* **14(1)**: 85-94
- WENTEN M., GILLILAND F.D., BAUMGARTNER K., & SAMET J.M.** (2002). Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non- Hispanic white women. *Ann Epidemiol.* **6**: 435-444.
- W.G.W.H.I.I. :WRITING GROUP FOR THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS.** (2002). Risks and benefits of eostrogen plus pregetin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controls trial. *JAMA.* **288**: 321-333.
- WHO: WORLD HEALTH ORGANIZATION.** (2006). The world health report 2006 . Working together for health. Geneva. *World Health Organization.*
- WILLETT W.** (1989). The search for the causes of breast and colon cancer. *Nature.* **338**: 389-394.
- WILSON J.X.** (2008). Mechanism of action of vitamin C in sepsis: Ascorbate modulates redox signaling in endothelium. *BioFactors.* **35**: 5-13.
- WITTE J.S., URSIN G., SIEMIATYCKI J., THOMPSON W.D., PAGANINI-HILL A., & HAILE R.W.** (1997). Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case control study. *Breast Cancer Res Treat.* **42**: 243-251.
- WOLIN M.S., AHMED M., & GUPTA S.A.** (2005). Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms: basic concepts, current controversies, and potential importance of cytosolic NADPH. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* **289(2)**: 159-173.
- WONGTANGTINTHARN S., OKU H., IWASAKI H., & TODA T.** (2004). Effect of branched-chain fatty acids on fatty acid biosynthesis of human breast cancer cells. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* **50**: 137-143.
- WOODS M.N., GORBACH S.L., LONGCOPE C., GOLDIN B.R., & DWYER J.T.** (1989). Low-fat, high fiber diet and serum estrone sulfate in premenopausal women. *Am J Clin Nutr.* **49**: 1179-1193.
- WREN B.G.** (2007). The origin of breast cancer. *Menopause.* **14**: 1060-1068.
- WU A.H., WAN P., HANKIN J., TSENG C.C., YU M.C., & PIKE M.C.** (2002). Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis.* **23**: 1491-1496.
- WYNDER E.L., COHEN L.A., ROSE D.P., & STELLMAN S.D.** (1994). Dietary fat and breast cancer : where do we stand on the evidence? *J Clin Epidemiol.* **47**: 217-222.
- YANG C.S., BRADY J.F., & HONG J.Y.** (1992). Dietary effects on cytochromes P450, xenobiotic metabolism, and toxicity. *FASEB J.* **6(2)**: 737-44.
- YANG S.P., MORITA I., & MUROTA S.I.** (1998). Eicosapentaenoic acid attenuates vascular endothelial growth factor-induced proliferation via inhibiting Flk-1 receptor expression in bovine carotid artery endothelial cell. *J Cell Physiol.* **176(2)**: 342-9.

- YANG Z., LIU S., CHEN X., CHEN H., HUANG M., & ZHENG J.** (2002). Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched-chain fatty acid, 13 methyltetradecanoic acid. *Cancer Res.* **60(3)**: 505-9.
- ZAMAN Z., FIELDEN P., & FROST P.G.** (1993). Simultaneous determination of vitamin A and E and carotenoids in plasma by reverse phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clin Chem.* **39**: 2229-2234.
- ZARIDZE D., LIFANOVA Y., MAXIMOVITCH D., DAY N.E., & DUFFY S.W.** (1991). Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer.* **48**: 493-501.
- ZEANANDIN S., SCHNEIDER I., & HEBUTERNE X.** (2010). Nutrition et cancers gynécologiques- *Réalités en gynécologie-obstétrique.* 142.
- ZELICKSON B., EGBERT B.M., PRECADIO J., ALLISON J., SPRINGER K., RHOADES R.W., & MANSTEIN D.** (2009) . Cryolipolyse for non-invasive fat cell destruction initial results from a pig model. *Dermatol surg.* **41(9)**: 634-642.
- ZHANG Y., ZHANG Y., PROENCA R., MAFFEI M., BARONE M., LEOPOLD L., & FRIEDMAN J.M.** (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* **372(6505)**: 425-32.
- ZHANG S., HUNTER D.J., FORMAN M.R., & WILLET W.C.** (1999). Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *Journal of National Cancer Institute.* **91**: 547-556.
- ZHANG S., HUNTER D.J., HANKINSON S.E., GIOVANNUCCI E.L., ROSNER B.A., COLDITZ ZHANG S.M., WILLETT W.C., SELHUB J., HUNTER D.J., GIOVANNUCCI E.L., HOLMES M.D., COLDITZ G.A., & HANKINSON S.E.** (2003). Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* **95**: 373-80.
- ZHANG X., SPIEGELMAN D., BAGLIETTO L., BERNSTEIN L., BOGGS D.A., VAN DEN BRANDT P.A., BURING J.E., GAPSTUR S.M., GILES G.G., GIOVANNUCCI E., GOODMAN G., HANKINSON S.E., HELZLSOUER K.J., HORN-ROSS P.L., INOUE M., JUNG S., KHUDYAKOV P., LARSSON S.C., LOF M., MCCULLOUGH M.L., MILLER A.B., NEUHouser M.L., PALMER J.R., PARK Y., ROBIEN K., ROHAN T.E., ROSS J.A., SCHOUTEN L.J., SHIKANY J.M., TSUGANE S., VISVANATHAN K., WEIDERPASS E., WOLK A., WILLETT W.C., ZHANG S.M., ZIEGLER R.G., & SMITH-WARNER S.A.** (2012). Carotenoid intakes and risk of breast cancer defined by estrogen receptor and progesterone receptor status: a pooled analysis of 18 prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr.* **95(3)**: 713-25.
- ZIEGLER R.G.** (2004). Phytoestrogens and breast cancer. *Am J Clin Nutr.* **79(2)**: 183–184.
- ZIOL-GUEST K.M., DUNCAN G.J., & KALIL A.** (2009). Early childhood poverty and adult body mass index. *Am J Public Health.* **99(3)**: 527-32.

ANNEXES

QUESTIONNAIRE DE BASE

SERVICE:.....

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

CODE D'IDENTIFICATION :

A. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES

1. Quelle est votre date et lieu de naissance ?/...../.....
2. Quel est votre lieu de naissance ?
3. Nombre d'années passées dans ce lieu après naissance
4. Quel est votre lieu de résidence ?.....
5. Nombre d'années passées dans ce lieu
6. Quel est votre plus haut degré de scolarité complété ?.....

B. CARACTERISTIQUES CORPORELLES

1. Quelle est votre taille (cm)?
2. Quel est votre poids actuel (kg)?
3. Quel est votre tour de taille (cm)?
4. Quel est votre tour de hanche (cm)?

C. SITUATION MATRIMONIALE

- Etes vous ?

Célibataire Mariée Divorcée Séparée Veuve

D. OCCUPATION ACTUELLE / REVENUS MENSUELS

- Que faites vous dans la vie ?

Vous avez un emploi stable vous êtes sans emploi

Durée d'exercice en années Congé de détente (mois)

- Avez-vous un revenu financier ?

Sans Faible Moyen Elevé

E. PARTICIPATION A DES CLUBS ET FESTIVITES :

- Est-ce que vous profitez des fêtes familiales, amicales ou autres
oui non
- Faites vous partie d'un club d'amitiés actif ?

F. HISTOIRE DE FERTILITE

1. A quel âge avez-vous eu vos premières menstruations ?
(Si jamais menstuée, écrire 00)
2. Au cours de votre vie adulte, votre cycle était-il :
 - a- toujours régulier
 - b- parfois régulier
 - c- jamais régulier
3. En moyenne, quelles était la durée de votre cycle (en jours) ?.....
4. Vos menstruations ont t-elles cessé ? oui non
5. Si oui, quel âge aviez-vous à l'arrêt des menstruations ?
6. Vos menstruations ont t-elles cessé ?
Naturellement Chirurgicalement Par chimiothérapie autres
7. Avez-vous déjà été enceinte ? oui non
8. Si oui, pour chaque grossesse, dites nous à quelle date et comment elle s'est terminée (cochez sur le tableau ci-dessous).
9. Pour chaque enfant dites nous si vous l'avez allaité, et si oui pendant combien de temps vous l'avez allaité (s'il n'y a pas eu d'allaitement inscrire 0), (cochez sur le tableau ci-dessous).

	Date de la fin de grossesse		- Enfant vivant -Mort-né ou à la naissance -Fausse-couche -avortement	Durée en semaines de la grossesse	Césarienne -Oui -non	Poids à la naissance	Allaitement		Sel'enfant Masculain féminin
	Mois	Année					-Oui de -non	nombre mois	
01									
02									
03									
04									
05									
06									

NB : naissance de jumeaux : inscrire « J » à la ligne correspondante

10. Avez-vous de la difficulté à allaiter par manque de lait ?
- Non Oui/ Pour quel enfant (Encerclez chacun des enfants)
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

11. Avez-vous reçu une médication pour arrêter la montée du lait ? Si oui,

– Nom du produit (si connu).....

G. PRISE D’HORMONES

G.1. Pour infertilité

1. Avez-vous déjà consulté un médecin pour des problèmes de fertilité ou des difficultés à mener à terme une grossesse (ex : multiples fausses couches)

ü Oui Non (aller à 3)

2. Si oui décrire le problème.....

3. Avez-vous déjà pris des médicaments pour augmenter vos chances de devenir enceinte ?

ü Oui non

4. Si oui, pour chaque cycle de traitement, dites nous le nom du médicament, à quel âge vous l’avez débuté et pendant combien de moi vous l’avez pris.

Cycle	Traitement	Code	Age début	Durée mois
01				
02				
03				
04				

G.2. Pour contraceptifs

1. Avez-vous déjà pris des contraceptifs :

ü Oui non

2. Si oui dites nous de quel âge à quel âge (sans oublier d’exclure les arrêts)

Période	Mode de contraception
01 deans àans	Pillule / implant contraceptif / injection
02 deans àans	Pillule / implant contraceptif / injection
03 deans àans	Pillule / implant contraceptif / injection

3. Prenez vous actuellement des contraceptifs ?

ü Oui non

4. Si oui, nom du contraceptif et forme :.....Dose :

.....

G.3. Pour la ménopause

1. A quel âge avez-vous eu la ménopause ?.....

2. Avez-vous déjà pris des hormones de remplacement pour la ménopause en pillule, en injection ou en pach ou en suppositoire vaginal ? Oui non

3. Si oui, dites nous le nom de l'hormone, sous quel forme vous l'avez prise et de quel âge à quel âge ?

Nom de l'hormone et forme	Code	Age de à
01.....	à.....
02.....	à.....
03.....	à.....

4. Prenez vous actuellement des hormones ?

ü Oui non

5. Si oui, nom de l'hormone :Dose :
Dose :

H. HISTOIRE CHIRURGICALE

H.1. Sein

1. Avez-vous déjà été opéré du sein ?

ü Oui non

2. Si oui, avez-vous été opérée pour :

1 : Oui 2 : non	En quelle année ?	Type de chirurgie
1. Maladie fibrokystique		Type de tumeur.....
2. Tumeur bénigne (fibroadénome, lipome, kyste)		Type de tumeur.....
3. Réduction mammaire		
4. Cancer du sein		Si oui : cancer à 1 sein ou aux 2 seins ?
5. Autres		Décrire.....

3. Y'a-t-il un membre de votre famille au premier degré (la mère et/ou une sœur) qui a été opéré pour le sein ?

ü Oui non

4. Si oui, quel est le lien de parenté ?.....Type de chirurgie :

H.2. Ovaires

1. Avez-vous déjà eu une chirurgie au niveau des ovaires ?

ü Oui non

2. Si oui, dites nous la (les) raisons, en quelle année, et si l’ovaire (en partie ou en entier) a été enlevé.

Raison	Code	Année	Ovaire enlevé : 1 : en entier 2 : en partie
1 ^{er} ovaire :.....			
2 ^{eme} ovaire :.....			

3. Avez eu de la chimiothérapie pour le cancer de l’ovaire ?

ü Oui non

4. Avez-vous eu de la radiothérapie au niveau de l’ovaire ?

ü Oui non

5. Y’a-t-il une parente de votre famille qui a été opéré pour les ovaires ?

ü Oui non

6. Si oui, quel est le lien de parenté ?.....Type de chirurgie :.....

H.3. ORGANES REPRODUCTEURS

1. Avez-vous déjà eu la ligature de trompe ?

ü Oui non

2. Si oui, en quelle année ?

3. Avez-vous eu une chirurgie aux autres organes reproducteurs : trompes, utérus, col de l’utérus ?

ü Oui non

4. Si oui, quelle opération, pour quelle raison, et en quelle année ?

Chirurgie ou organe et raison	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		
03 :.....		

H.4. AUTRES CHIRURGIES ABDOMINALES

1. Avez-vous déjà eu une autre opération à l’abdomen comme une cholécystectomie, appendicectomie, etc. ?

ü Oui non

2. Si oui, pour chaque année, dites nous le type de chirurgie et en quelle année vous l’avez eu ?

Chirurgie ou organe	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		
03 :.....		

H.5. ANTECEDANTS MEDICAUX

1. Avez-vous déjà pris des médicaments au cours de votre vie sur une base régulière ?

ü Oui non

- Médicaments.....de.....(année) à(année)

Raison.....

- Médicaments.....de.....(année) à(année)

Raison.....

- Médicaments.....de.....(année) à(année)

Raison.....

2. Avez-vous déjà eu des problèmes médicaux qui ont nécessité une hospitalisation ?

Problème médical	Code	Année
01 :.....		
02 :.....		
03 :.....		
04 :.....		

I. EXPOSITION A CERTAINS PRODUITS

I.2. Tabac

1. Avez-vous déjà fumer la cigarette régulièrement ?

ü Oui non

2. Si oui, à quel âge avez-vous commencé à fumer régulièrement ?.....

3. Fumez-vous actuellement ?

ü Oui non

4. Sinon, à quel âge avez-vous cessé ?.....

5. Si oui, combien de paquet de cigarettes fumiez-vous par semaine ?.....

6. Avez-vous fumé durant vos grossesses ?

ü Oui non

7. Si oui ? lesquelles ?.....

8. Pendant vos grossesses, étiez-vous une fumeuse passive ?

ü Oui non

9. Lorsque votre mère était enceinte de vous était t-elle exposée à la fumée de tabac ?

ü Oui non

I.3. Alcool

1. Buvez-vous des boissons alcoolisées ?

ü Oui non

2. Si oui, actuellement en moyenne à quelle fréquence buvez-vous par semaine ?

J. CRITERES ALIMENTAIRES

1. Avez-vous des préférences alimentaires particulières ?
ü Oui non
2. Si oui, lesquelles ?.....
3. Avez-vous une intolérance à un aliment ou plat particulier ?
ü Oui non
4. Si oui, lequel ?.....
5. Etes vous sujette à une colopathie fonctionnelle ?
ü Oui non
6. Si oui, décrire :.....
. Avez-vous eu une colopathie pathologique ?
ü Oui non
8. Si oui, laquelle ?.....
9. Prenez vous vos repas de façon régulière dans la journée ?
ü Oui non
10. Si non, quel est votre repas de base dans la journée ?.....

L. DIAGNOSTIC DU CANCER DU SEIN

1. Quel était le motif de consultation ?
ü Nodule ou masse
ü Modification de la peau de sein et/ou du mamelon
ü Une fatigue ou un amaigrissement sans raison apparente
ü Gonflement d'une partie du sein sans masse distincte
ü Irritation ou irrégularité de la peau
ü Une douleur ou rétraction du mamelon
ü Une rougeur, la peau du sein et du mamelon qui pèle
ü autres
2. Sur quelle base le diagnostic a t-il été fait ?
Clinique Radiologique Cytoponction Biopsie
3. Quelle est sa localisation ?
Sein droit Sein gauche Bilatérale
4. Quel est le siège de la tumeur ?
Mamelon et oréole centrale Q.supéro-interne Q-supéro- externe
Q-inféro-interne Q inféro-externe prolongement axillaire Autres

5. Quel est le stade du cancer du sein ?

pTis stade I stade II stade III stade IV

6. Y a-t-il des métastase à distance : oui non

7. Quel est la classification de ce cancer ?

M. CONSENTEMENT

Je soussignée, Madame/Mademoiselle.....

Certifie après avoir pris connaissance de l'étude scientifique portant sur « **Le Stress oxydatif et le Cancer du sein** ». Par la présente, je donne mon accord pour la réalisation des diverses prises de sang concernant cette étude dans un laboratoire défini, et j'autorise l'utilisation des informations relatives à mes antécédents médicaux et /ou chirurgicaux pour la réalisation de l'étude qui m'a été clairement détaillée, de répondre à l'interrogatoire proposé, de participer à l'enquête nutritionnelle et la publication des résultats dans le respect de mon anonymat, en vertu du secret médical qui incombe à tout acte médical.

Pour accord, le 20...

GUIDE DE DETERMINATION DU SCORE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

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

CODE D'IDENTIFICATION :

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

LE CARNET ALIMENTAIRE

CODE D'IDENTIFICATION:PERIODE DU AU:

JOUR	MENU	QUANTITE CONSOMMEE	RESTES
PETIT-DÉJEUNER			
CASSE-CROÛTE			
DÉJEUNER			
GOÛTER			
DINER			
GRIGNOTAGE			

QUESTIONNAIRE DE FREQUENCE ALIMENTAIRE

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

CODE D'IDENTIFICATION:

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

TABLEAU A1. Statut clinique, Localisation, Grade de Scarff Bloom Richardson, Stade et Classification du cancer du sein de la population étudiée

Caractéristiques anatomopathologiques	%
Statut clinique du CS	
- Carcinome canalaire <i>in situ</i> (CC <i>In situ</i>)	0%
- Carcinome canalaire Infiltrant(CCI)	48,15%
- CCI avec métastases ganglionnaires (CCI Met)	51,85%
Localisation du CS	
- sein droit	44%
- sein gauche	56%
Stade du CS	
- Stade I	0%
- Stade II	30,77%
- Stade III	53,85%
- Stade IV	15,38
Grade de Scarff Bloom Richardson du CS	
- Grade I	16,67%
- Grade II	83,33%
Classification du CS	
- T1N1M0	35,71%
- T2N1M0	14,29%
- T3N1M0	14,29%
- T2N2M0	28,57%
- T1N1M1	7,14%

CS : Cancer du sein ; CC *in situ*: Carcinome canalaire *in situ* ; CCI: Carcinome canalaire infiltrant; CCI Carcinome canalaire infiltrant avec métastases ganglionnaires; TNM: T (tumeur); N (nodes-ganglions); M (metastasis-métastases)

TABLEAU A2. Répartition énergétique des nutriments consommés chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Calories protéiques (kcal/J)	268,58 ± 37,29 (14,31%)	249,14 ± 35,25 (14,79%)
Calories lipidiques (kcal/J)	458,39 ± 57,27 (24,43%)	394,02 ± 47,81 (23,4%)
Calories glucidiques (kcal/J)	1149,24 ± 63,22 (61,25%)	1040,36 ± 49,35 (61,79%)

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre cas de cancer et témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance: *p < 0,05.

TABLEAU A3. Proportion des acides gras consommés et rapport AGPI/AGS chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
AGS (%)	47,23 ± 1,34	51,98 ± 1,11 *
AGMI (%)	38,11 ± 1,55	32,60 ± 1,34 *
AGPI (%)	14,66 ± 1,02	15,41 ± 1,16
AGPI /AGS	0,31 ± 0,03	0,30 ± 0,04

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage au sein de la population étudiée. AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés; AGPI: acides gras polyinsaturés ; AGPI / AGS: rapport acides gras polyinsaturés/acides gras saturés. La comparaison des moyennes entre cas de cancer et témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance: *p < 0,05.

TABLEAU A4. Paramètres biochimiques hépatiques et rénaux chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres biochimiques	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Aspartate amino-transférase (UI/L)	17,92 ± 8,53	32,26 ± 6,73 **
Alanine amino-transférase (UI/L)	12,80 ± 8,42	12,95 ± 8,47
Phosphatase alcaline (UI/L)	142,71 ± 37,29	255,75 ± 47,13 **
Bilirubine totale (mg/L)	4,34 ± 1,25	5,04 ± 1,18
Bilirubine directe (mg/L)	0,62 ± 0,19	0,91 ± 0,11
Protéines totales (g/L)	65,39 ± 2,52	64,46 ± 2,07
urée (g/L)	0,43 ± 0,06	0,88 ± 0,05 *
Créatinine (mg/L)	10,03 ± 1,86	9,52 ± 1,60

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre cas de cancer et témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : *p < 0,05.

TABLEAU A5. Teneurs plasmatiques en lipides, leptine, insuline, et glucose chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
Glucose (mmol/L)	5.55 ± 0.15	5.83 ± 0.22
Insuline (pmol/L)	64.34 ± 5.72	75.45 ± 4.39 *
Leptine (ng/mL)	7.96 ± 1.33	13.75 ± 1.79 *
Cholesterol total (mmol/L)	4.99 ± 0.46	6.54 ± 0.37 *
Triglycérides (mmol/L)	1.20 ± 0.14	1.66 ± 0.17 *
HDL-C (mmol/L)	1.44 ± 0.8	1.36 ± 0.11
LDL-C (mmol/L)	3.00 ± 0.23	4.44 ± 0.17 *
LDL-C / HDL-C	2,08 ± 0,28	3,26 ± 1,54
CT / HDL-C	3,46 ± 0,57	4,80 ± 3,3

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre cas de cancer et témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : *p < 0,05.

TABLEAU A6. Marqueurs du statut oxydant / antioxydant chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
ORAC (Arbitrary Units)	5.30 ± 0.41	2.06 ± 0.25 **
Vitamine A (µmol/L)	16.70 ± 2.45	14.58 ± 2.37
Vitamine C (µmol/L)	38.58 ± 6.43	15 ± 3.15 **
Vitamine E (µmol/L)	24.55 ± 2.13	13.73 ± 1.38 *
Protéines carbonylées (nmol/mg protéines)	1.23 ± 0.24	2.98 ± 0.30 *
Hydroperoxydes (µmol/L)	2.90 ± 0.34	4.52 ± 0.27 *
SOD (U/g Hb)	544,53 ± 22,34	650,39 ± 25,19 **
GLU PEROX (U/g Hb)	58,25 ± 7,23	93,04 ± 8,75 *
GLU REDUC (U/g Hb)	45,63 ± 5,35	50,22 ± 6,78
Catalase (U/g Hb)	53,86 ± 4,81	50,17 ± 5,12

SOD E : Superoxyde dismutase ; GLU PEROX : Glutathion peroxydase ; GLU REDUC : Glutathion réductase ; ORAC: Oxygen radical absorbance capacity (pouvoir antioxydant total du plasma). Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage au sein de la population étudiée. La comparaison des moyennes entre cas de cancer et témoins est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance : *p < 0,05.

TABLEAU A7. Paramètres de l'oxydation *in vitro* des lipoprotéines plasmatiques chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Paramètres	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
DC initiaux (µmol/L)	43.78 ± 4.75	52.98 ± 3.11 *
T Lag (min)	106.73 ± 10.22	49.27 ± 6.94 **
DC max (µmol/L)	28.99 ± 3.41	30.50 ± 4.07
Tmax (min)	236.43 ± 17.19	146.88 ± 18.35 **
Taux d'oxydation (µmol/L/min)	0.24 ± 0.02	0.33 ± 0.03 **

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type

DC initiaux= taux initial des diènes conjugués ; DC max= taux maximum des diènes conjugués produits; T lag= temps en minutes correspondant au début de l'oxydation des lipoprotéines ; T max= temps nécessaire pour obtenir l'oxydation maximale des lipoprotéines *in vitro* ; Taux d'oxydation= DC max/(T max – T Lag). La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student. *P<0,05 ; **P<0,01.

ملخص

يعد سرطان الثدي من بين الأمراض الخطيرة التي تعرف انتشارا واسعا في الجزائر، وهي تحتل الرتبة الأولى من بين الأمراض المؤدية إلى الوفاة عند النساء مقارنة بأنواع أخرى. إن الهدف من دراستنا لهذا الموضوع، يرتبط أساساً بتحديد العوامل المؤدية إلى ظهور هذا المرض في منطقة تلمسان، رغبة منا في وضع إجراءات وقائية قبلية، علماً أن العوامل المحددة سلفاً تحض التمثيل الغذائي، والحالة المضادة للأكسدة، فهي تسمح لنا بالتنبؤات الممكنة في ضوء الدراسات الاستشراكية. وقد حصرنا العينات الدراسية في مجمل الحالات كما يلي: - في 191 عينة من النساء، توجد 77 حالة مرضية، و114 حالة سليمة. ، لأجل تحديد العلاقة بين نسبة اللبتين، تحول الدهون، العوامل المؤكسدة و المضادة للأكسدة الأنوية للبروتينات الدهنية و مكونات الأحماض الدهنية عند الحالات المرضية و السليمة. الجلوكوز، الأنسولين، اللبتين، الدهون، البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة للكوليستيرول (LDLC)، الشواهد المؤكسدة (الهيدروبيروكسيد، البروتينات الكربوهيدراتية و الأكسدة المختبرية للبروتينات الدهنية) و الشواهد المضادة للأكسدة (فيتامين أ، ج، هـ) القدرة الشامة المضادة للأكسدة للمصل (ORAC)، النشاط الإنزيمي للكتلاز السوبر أو أكسيد ديسموتاز (SOD)، الغلوتاسيون بيروكسيداز (GPX) و المختزلة (GR) خضعت للدراسة عند كل الحالات. تبين النتائج أن سرطان الثدي يرتبط بالتغيرات التركيبية للدهون المعرضة للأكسدة التلقائية كما تبين المعطيات الإحصائية العلاقة الإيجابية بين نسبة اللبتين (LDLC)، الهيدروبيروكسيد، البروتينات الكربوهيدراتية، (SOD) نسبة الأكسدة المختبرية للبروتينات الدهنية و نسبة الأكسدة العامة، كما أن هناك علاقة سلبية بين نسبة اللبتين و ORAC و كذا نسبة الأحماض الدهنية غير المشبعة، و تبين النتائج أيضا العلاقة بين شواهد الحالة المضادة للأكسدة، أيضا الدهون سن انقطاع الطمث نمط الحياة و التأهيل الوراثي لسرطان الثدي. وأخيرا نقترح هذه الدراسة أن سرطان الثدي يتعلق بفساد الدهون، التوتر تأكسدي المرتفع و كذا نسبة اللبتين في نفس الاتجاه، صنف سن انقطاع الطمث، نمط الحياة، التأهيل الوراثي، كعناصر خطر لسرطان الثدي.

الكلمات المفتاحية: سرطان الثدي - الأحماض الدهنية - الدهون - لبتين - البروتينات الدهنية - توتر تأكسدي .

RESUME

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en terme d'incidence et de mortalité dans le monde. L'objectif de cette thèse est l'étude des facteurs de risque au CS chez une population de femmes de l'Ouest-algérien. Une étude cas-témoins était menée auprès de 191 femmes dont 77 femmes cancéreuses et 114 femmes témoins, en vue de déterminer l'association entre la teneur en leptine, les altérations lipidiques, le statut oxydant/antioxydant, l'oxydation *in-vitro* des lipoprotéines et la composition des AG chez les femmes cancéreuses. Le glucose, l'insuline, la leptine, les lipides, le LDL-C, les marqueurs du statut oxydant (les hydroperoxydes, les protéines carbonylées et diènes conjugués) et les marqueurs du statut antioxydant (les vitamines A, C et E le pouvoir antioxydant total, les activités érythrocytaires des enzymes superoxyde dismutase (SOD), catalase, glutathion peroxydase (GPx), and glutathion réductase (GR) et le pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC), ont été explorés chez les cas et les témoins. Nos résultats montrent que les teneurs en insuline, leptine, TG, cholestérol et LDL-C étaient significativement élevées chez les cas de CS comparés aux témoins. L'ORAC et les teneurs en vitamines C et E se sont révélées relativement diminués contrairement aux niveaux des hydroperoxydes plasmatiques, des protéines carbonylées et des diènes conjugués. Les activités de la SOD et de la GPx étaient relativement plus élevées que chez les témoins. Les altérations liées à la composition des AG étaient associées à leur susceptibilité à l'oxydation. L'exploitation statistique des données montre une corrélation positive significative entre les teneurs en leptine et LDL-C, hydroperoxydes, protéines carbonylées, activité de la SOD, concentration des diènes conjugués et au taux d'oxydation, et, une corrélation significative négative entre la teneur en leptine et l'ORAC, le Temps Lag et les AGPI chez les patientes. Les analyses multivariées objective l'interaction significative entre les marqueurs du statut antioxydant, le métabolisme lipidique, l'âge à la ménopause, le mode de vie, et la prédisposition génétique et le CS. En conclusion, cette étude suggère que le CS est associé aux altérations lipidiques, et au stress oxydatif élevé et, est lié à un niveau de leptine élevé. L'âge à la ménopause, le mode de vie, et la prédisposition génétique sont également identifiés comme facteurs de risque au CS.

Mots clés: Cancer du sein. - Acides gras - Leptine - lipides - Lipoprotéines - Stress oxydatif.

ABSTRACT

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide, it occupies the first place in term of incidence and mortality. The objective of this thesis is to estimate the risk factors of BC among women in the West of Algéria. A case-control study of nutrition and breast cancer was conducted with 191 women of which 77 breast cancer cases and 114 control subjects. The purpose of this work was carried out to determine the relationships between leptin concentrations, lipid alterations, oxidant/antioxidant status, *in-vitro* LDL oxidizability and LDL-fatty acid composition in breast cancer patients. Glucose, insulin, leptin, lipids, LDL-cholesteryl ester fatty acids, markers of oxidant status (Hydroperoxides, carbonyl proteins, conjugated dienes) and markers of antioxidant status (vitamins A, C, E, erythrocyte activities of the enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GPx), and glutathione reductase (GR) and the serum total antioxidant status, ORAC) were investigated in breast cancer patients and in control women. Our findings showed that insulin, leptin, triglyceride, cholesterol and LDL-C concentrations were increased in patients compared to controls. ORAC and vitamin C and E values were lower while plasma hydroperoxide, carbonyl proteins and conjugated dienes levels. SOD and GPx activities were higher than in controls. Alterations in LDL-fatty acid composition were associated with their enhanced oxidative susceptibility. There were significant positive correlations between leptin concentrations and LDL-C, hydroperoxides, carbonyl proteins, SOD activity, baseline conjugated dienes levels and oxidation rate, and significant negative correlations between leptin and ORAC, lag time and LDL-PUFA in patients. The multivariate analysis objectifies the significant interaction between the markers of the antioxidant statute, the lipidic metabolism, the age of the menopause, the lifestyle, and the genetic predisposition and breast cancer. In conclusion, this study suggests that breast cancer is associated with lipid alterations and enhanced oxidative stress linked to high leptin levels. The age of the menopause, the lifestyle, and the genetic predisposition are also predictive factors of BC.

Keywords: Breast cancer - Fatty acids - Leptin - Lipids - Lipoproteins - Oxidative stress.