

Introduction

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie. Les premières descriptions connues de cancer datent de la haute Antiquité ! Le mot "cancer" est donc très ancien.

Hippocrate (460-370 av. J.-C.) ; Fit des descriptions précises de cancer et utilisa les termes grecs "*carcinos*", "*carcinoma*" pour désigner des ulcérations chroniques ou des grosseurs qui semblaient être des tumeurs malignes pour désigner une forme de cancer (épithéliome) de consistance dure du fait de la prédominance d'une sclérose avec rétraction des tissus. Une hypothèse avance que la forme de certaines lésions cancéreuses évoquait la forme d'un crabe; ceci explique l'origine des mots "*carcinos*" et "*cancer*" pour désigner ces maladies (Cerisey, 2011). Longtemps, le cancer a été une maladie sans guérison. Actuellement et grâce au progrès médicaux, certains cancers sont guéris surtout s'ils sont dépistés précocement, mais le mot « cancer » reste jusqu'à présent une maladie effrayante et difficile à prendre en charge.

D'un point de vue biologique, le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormalement importante au sein d'un tissu normal de l'organisme de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. C'est la raison pour laquelle un dépistage précoce est recommandé. Dans le monde, les cancers sont la deuxième cause de mortalité après les maladies Cardiovasculaire, avec plus d'un million de nouveaux cas de cancer du sein par an et environ 373 000 décès enregistrés par an (Minig, 2009), Le cancer du sein représente 32% des nouveaux cas de cancer, ce qui fait de lui un Problème de santé par excellence.

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

La nulliparité, l'âge tardif au premier enfant, une puberté précoce et une ménopause tardive qui sont des facteurs de risque de cancer du sein actuellement bien établis. Le rôle de la contraception orale, de même que celui de l'allaitement reste controversée est au maximum de faible ampleur. Le traitement hormonal substitutif de la ménopause utilisant une association estroprogestative augmente le risque des cancers du sein post-ménopausiques, ce risque

semble augmenter avec la durée de l'utilisation du traitement. La quantité des calories consommées, l'obésité en particulier en post-ménopause et la consommation d'alcool sont aussi des facteurs de risque établis. L'irradiation du thorax, la présence d'une mastopathie bénigne proliférante augmente nettement le risque (Afssaps, 2004).

Par ailleurs, le facteur nutritionnel est l'un des facteurs de risque le plus étudié de nos jours remettant en cause notre alimentation qui est considérée comme l'un des plus importants facteurs contribuant au risque de cancer, et pourrait rendre compte de 25 à 40% des causes de cancer accessibles à la prévention (Doll, 1992 ; World Cancer Research Fund, 1997). Et si on prend l'alimentation à l'échelle moléculaire chez une personne saine, on s'aperçoit que c'est un ensemble d'éléments d'une taille microscopique qui entrent lors de l'ingestion de l'aliment dans des cascades métaboliques enchaînées d'une façon bien définie au niveau du corps humain et poursuivent un ordre systématique très précis pour maintenir un bon équilibre.

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

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

Chapitre 1

Synthèse bibliographique

I. Epidémiologie

I.1. Importance du problème

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

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

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

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

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

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

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

II. Cancer du sein

II.1 Le sein

II.1.1 Définition

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

II.1.2 La glande mammaire

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

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

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

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



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

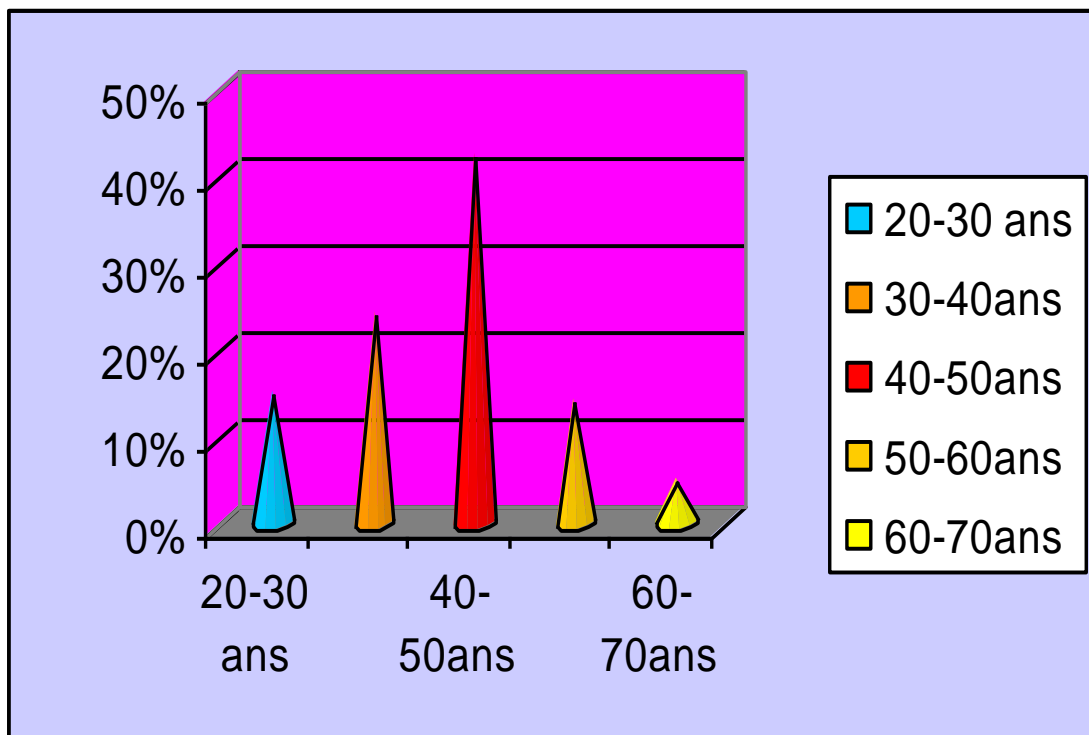


Figure n°2 : Age et cancer du sein dans la wilaya de Tlemcen (Hadj Kaddouret *al.*, 2006).

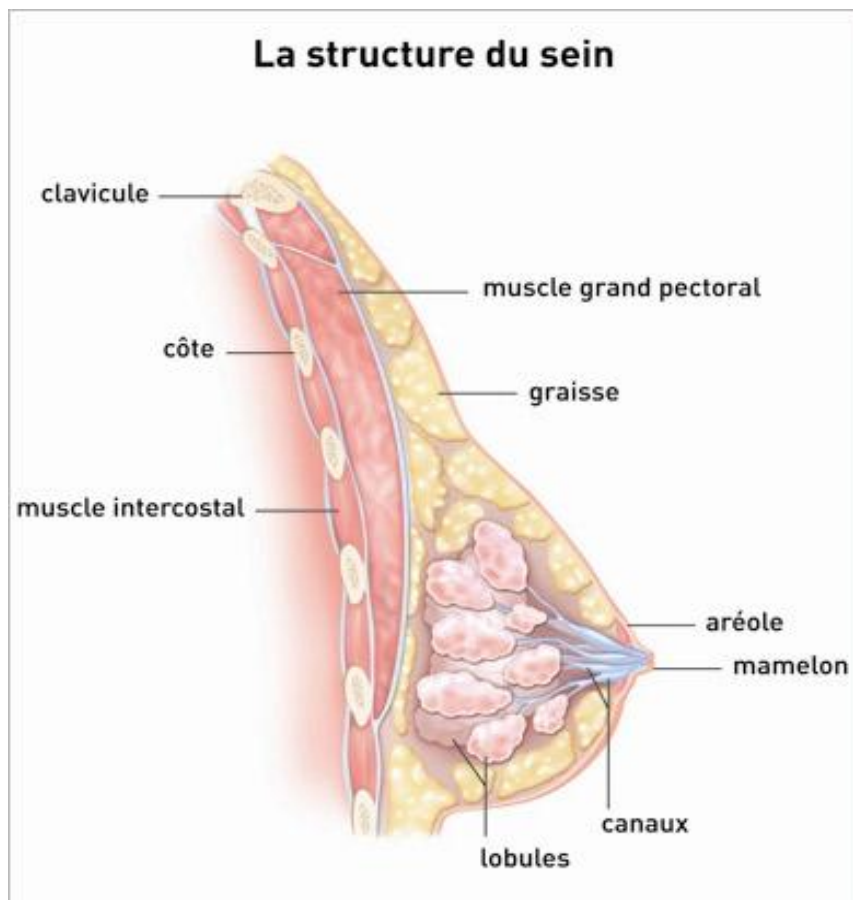


Figure N° 3 : Coupe longitudinale d'une glande mammaire (INCA, 2012).

II.2. Développement et fonctionnement du sein

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

II.2.1- Les œstrogènes

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

II.2.2. La progestérone

La progestérone est principalement présente lors de la seconde partie du cycle menstruel, avant les règles. Elle a une action complémentaire à celle des œstrogènes jouant notamment

un rôle important dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation la muqueuse de l'utérus, etc).

II.3. Définition d'un cancer

Le cancer est une maladie dans laquelle un type cellulaire se divise de façon anarchique, en échappant à tous les mécanismes de contrôle et de régulation du corps.

Ces cellules deviennent immortelles, et échappent donc à l'apoptose et peuvent envahir d'autres tissus, cela mène au stade de métastases (Globocan, 2012). Quel que soit leur type, les cancers ne sont pas des maladies contagieuses. La figure n°5 montre l'aspect microscopique des cellules cancéreuses.

II.3.1. Les cellules responsables

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

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

Un traitement ne pourrait donc être réellement efficace que s'il cible et détruit ces CSC. Le problème majeur est comment les isoler et de les caractériser.

un schéma provisoire Figure n°6 a été évalué par des experts pour assurer une meilleure identification et caractérisation des cellules tumorales (INSERM, 2008).

II.4. Définition du cancer du sein

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

II.4.1. Processus biologique et cancérogénèse

Le cancer du sein est une maladie qui se développe en plusieurs phases, dont une phase de latence de plusieurs années avant l'apparition de symptômes cliniques.

Il résulte de l'accumulation d'altérations génétiques au cours de la vie et est accéléré par la diminution de la réparation génique (par exemple, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur), l'activation d'oncogènes ou la présence d'agents mutagènes.

Le cancer se développe en trois grandes étapes (initiation, promotion et progression) dans lesquelles un stress oxydatif est impliqué.

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

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

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

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

II.5. Différents types de cancer du sein

II.5.1. Cancer infiltrant

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

a- Le cancer canalaire infiltrant ou adénocarcinome canalaire infiltrant (CCI)

C'est le cancer du sein le plus fréquent chez la femme, en envahissant le sein, les cellules cancéreuses créent une inflammation et un tissu fibreux, non cancéreux, se développe pour entourer la tumeur. Dans ce cas, le cancer lui-même est généralement plus petit que la masse (boule) palpée. Le mamelon peut se rétracter ou produire un écoulement, la peau peut également changer d'aspect, former un pli, se rétracter ou même avoir un aspect de « peau d'orange ». Tous ces changements peuvent être aussi la conséquence d'une affection bénigne et ceci selon l'emplacement du cancer.

b- Le cancer lobulaire infiltrant ou adénocarcinome lobulaire infiltrant (CLI)

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

II.5.2. Les cancers in situ

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

a- Le cancer intra-canalaire ou carcinome canalaire in situ (CCIS)

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

b- Le cancer intra-lobulaire ou carcinome lobulaire in situ (CLIS)

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

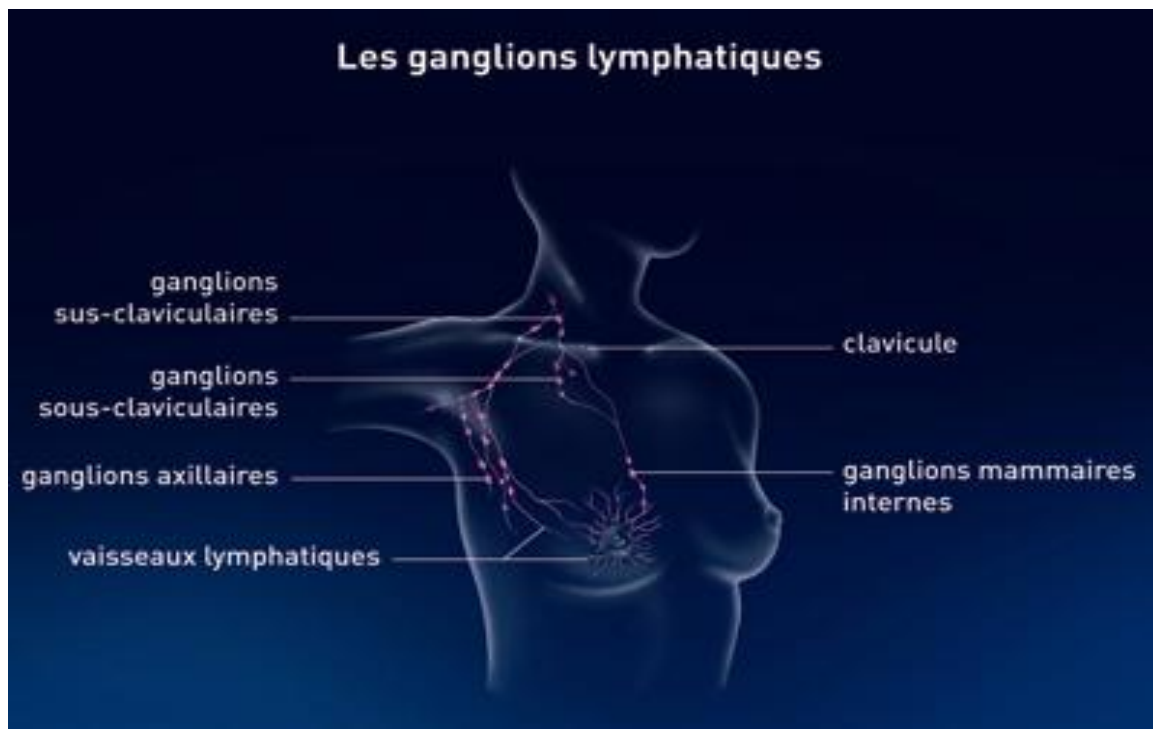


Figure n°4 : schéma des ganglions lymphatiques du sein(Kent et *al.*,2003).



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

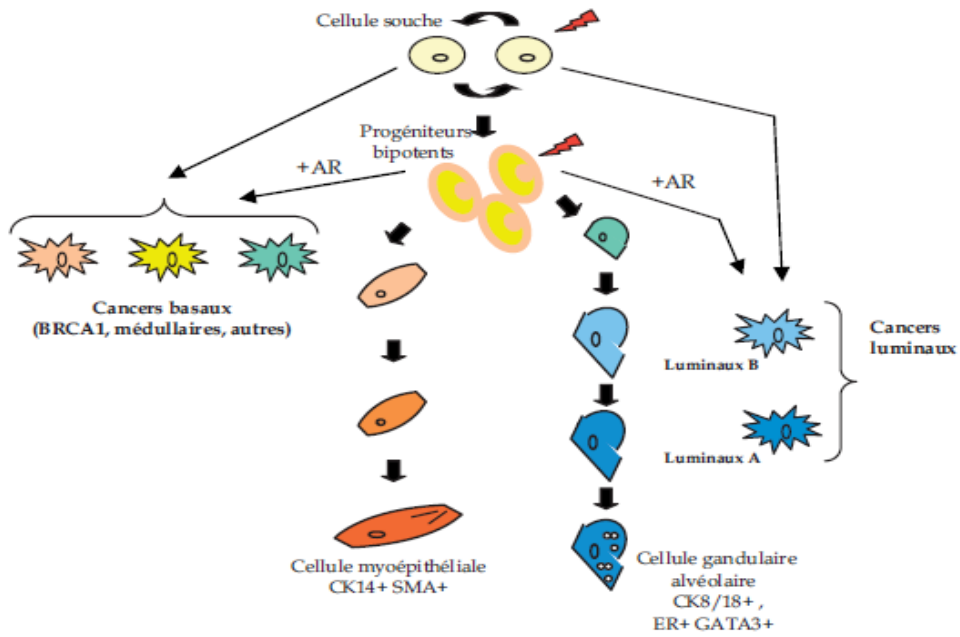


Figure n°6 : schéma de la différenciation épithéliale mammaire normale et tumorale (INSERM, 2008).

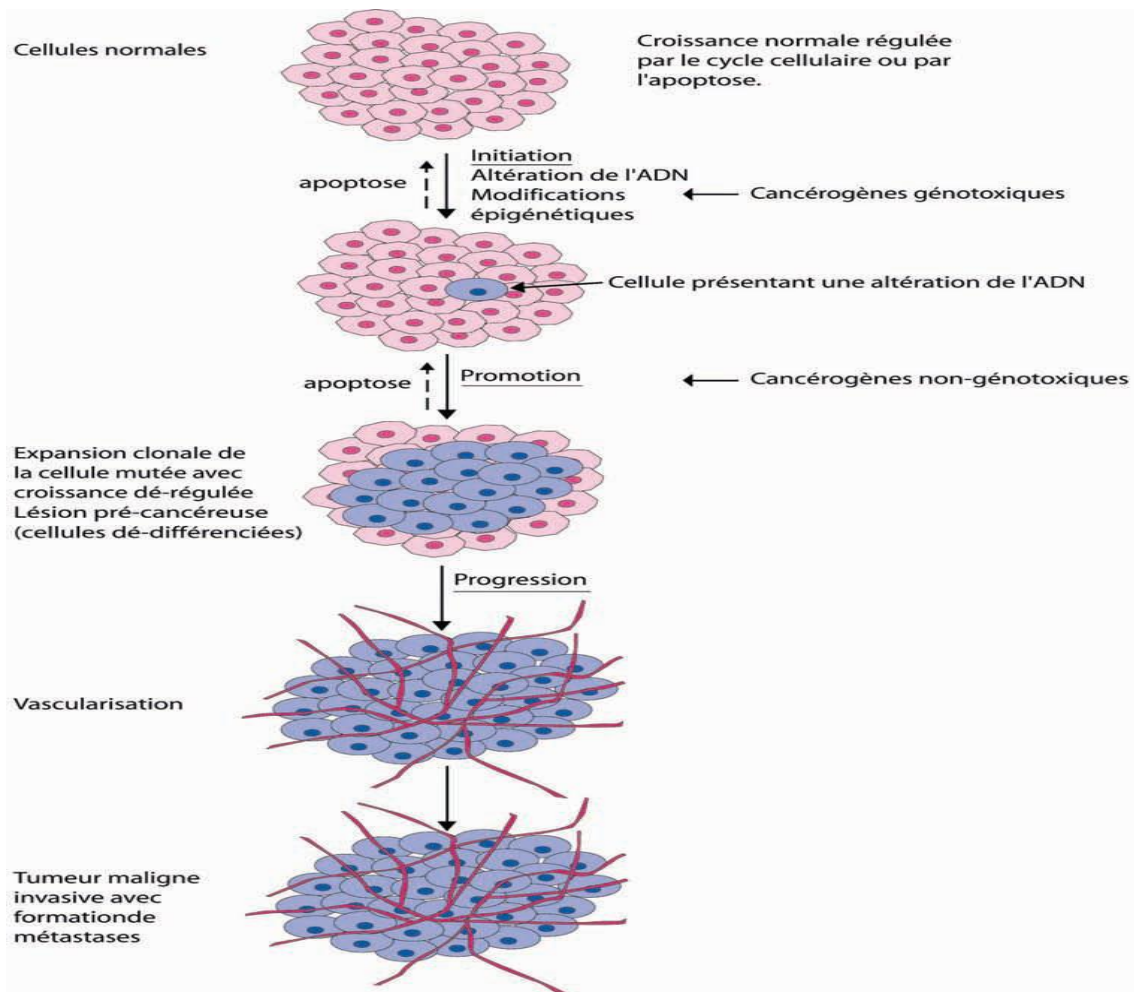


Figure n°7: Etapes de la cancérogénèse (Aggarwal *et al.*, 2006)

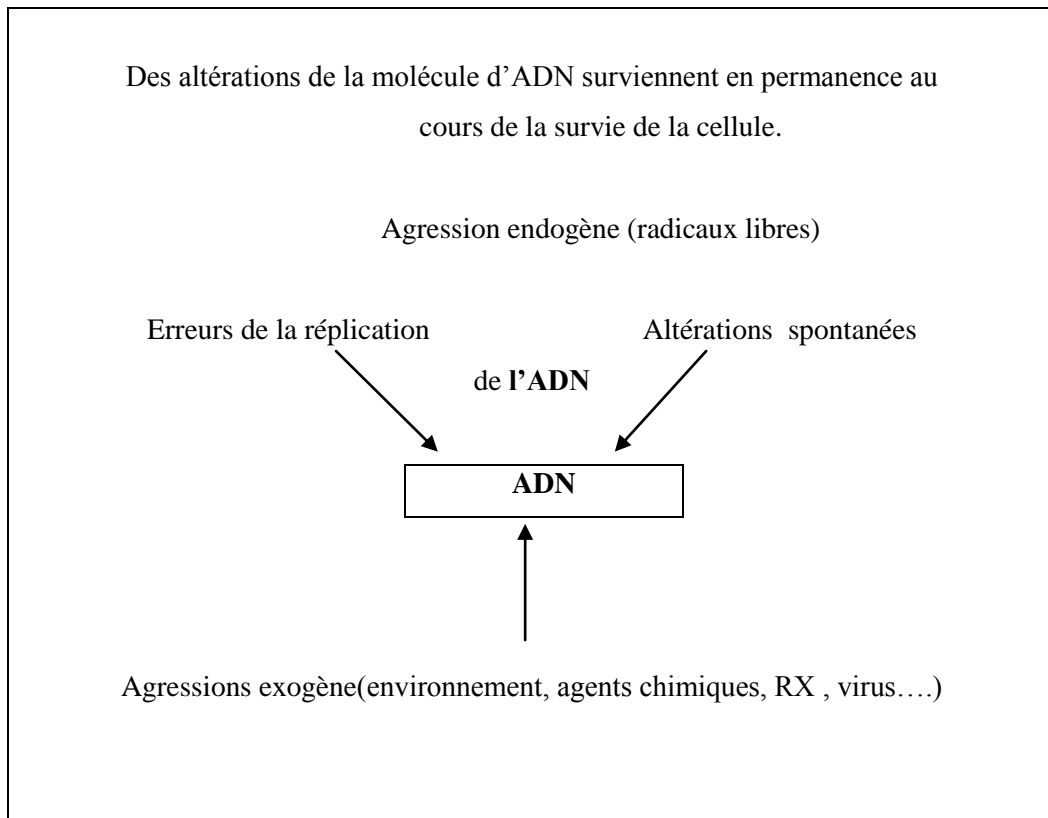


Figure n°8 : Altérations de l'ADN (Boulle, 2012)

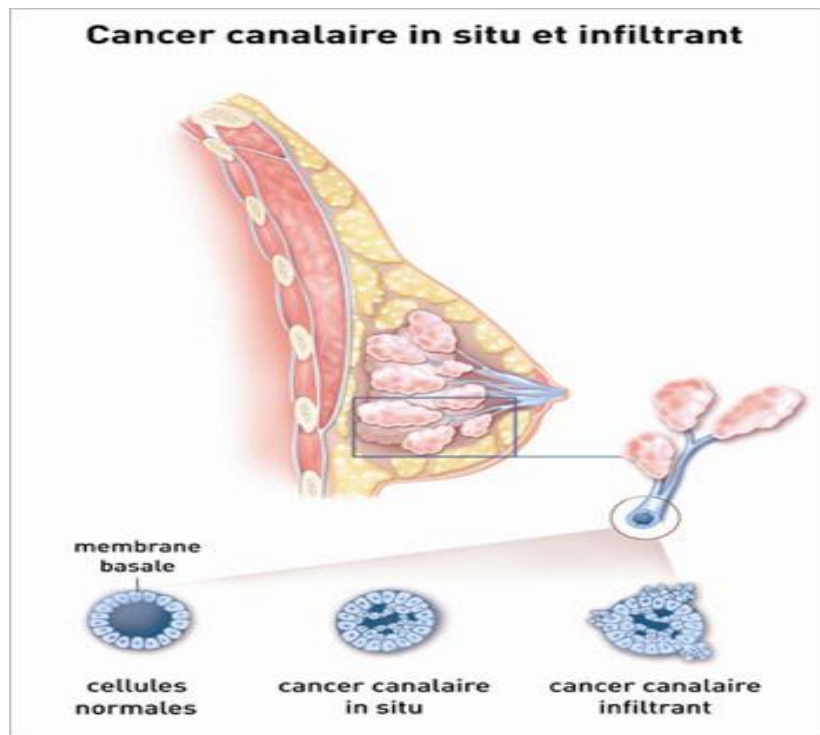


Figure n°9: Coupe transversale des canaux atteints d'un cancer (CS in situ, CS infiltrant) (Deschênes, 2010).

II.5.3. Classification tumorale

a- Les tumeurs bénignes

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

b- Les tumeurs malignes

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

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

III. Facteurs de risque

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs influents sur le risque de sa survenue. Le risque de développer un cancer du sein étant très inégal à travers le monde, nous pouvons faire l'hypothèse que les facteurs de risques varient considérablement d'une population à une autre. Une personne qui possède un ou plusieurs facteurs de risque peut ne jamais développer de cancer. Inversement, il est possible qu'une personne n'ayant aucun facteur de risque soit atteinte. De nombreux facteurs de risque ont déjà été identifiés, même si l'étiologie du cancer du sein demeure incomplètement connue, la susceptibilité d'être atteinte de ce cancer augmente avec l'âge et par la contribution combinée de plusieurs facteurs ; héréditaires, hormonaux, environnementaux et les facteurs de santé...etc (Voir figure n°10).

III.1. Facteurs génétiques

Une histoire familiale de cancer du sein est souvent retrouvée. Il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire du sein.

Cinq à dix pour cent des cancers du sein diagnostiqués présentent des prédispositions génétiques (Wooster & Weber, 2003), c'est-à-dire avec des antécédents familiaux de cancer du sein avant l'âge de 50 ans chez au moins deux parentes du premier degré. (Minig, 2009) Les femmes qui développent un cancer du sein avant l'âge de 35 ans sont plus susceptibles d'avoir une mutation génétique.

Deux gènes suppresseurs de tumeurs sont principalement mis en cause, *BRCA1* et *BRCA2*.

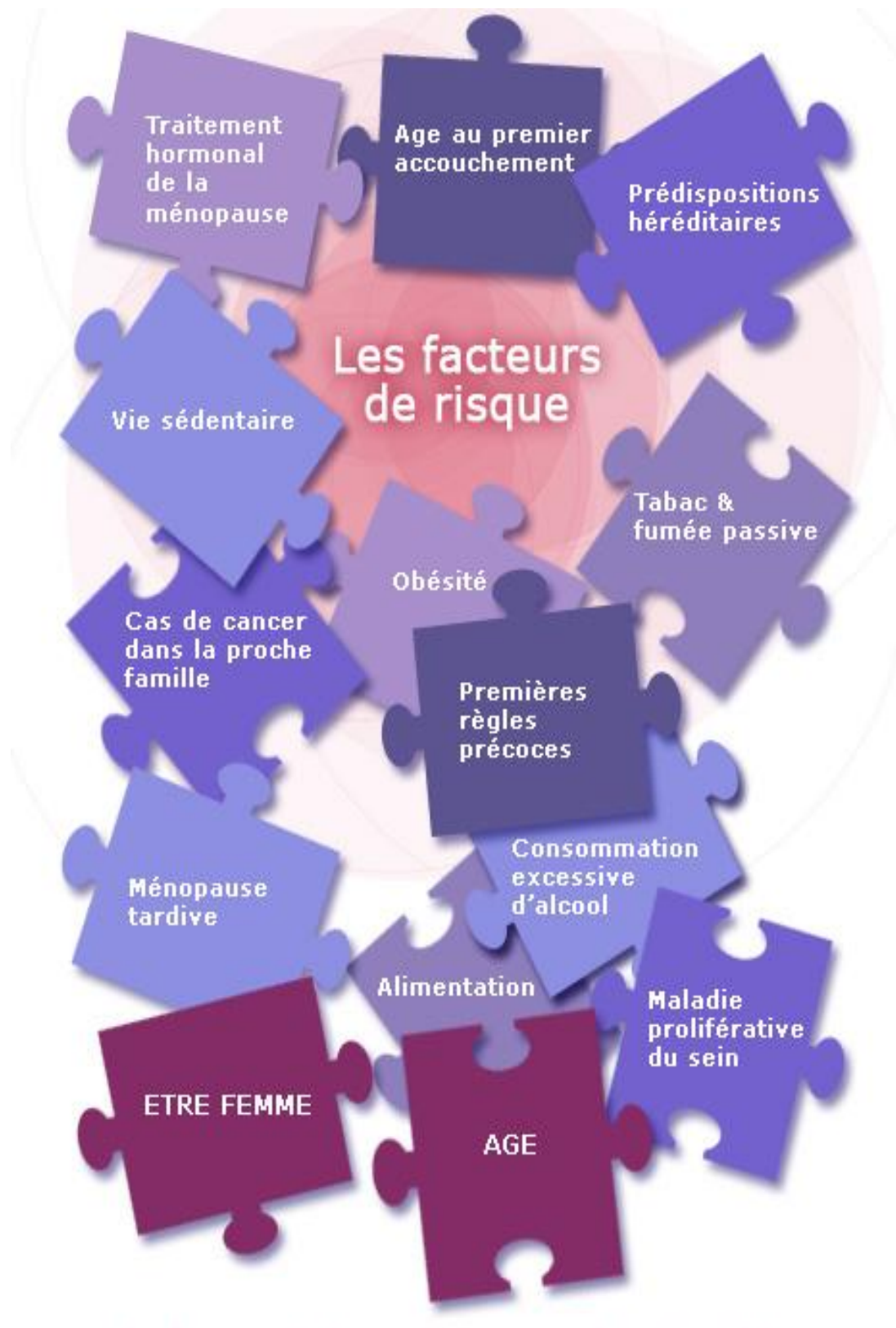


Figure n°10 : les facteurs de risque causant le cancer du sein(Wooster& Weber, 2003).

La probabilité de développer un cancer du sein est d'environ 65% chez une porteuse d'une mutation de *BRCA1* et de 45% pour les porteuses d'une mutation au niveau de *BRCA2*, avant l'âge de 70 ans (Antoniou *et al.* 2003).

Le cancer du sein est un cancer hormono-dépendant (Key et Pike, 1998), Une longue exposition aux œstrogènes (fenêtre œstrogénique) ou un déséquilibre oestroprogestatif observé au cours de la préménopause (cycles anovulatoires, corps jaune déficient), constituent des états d'hyper-œstrogénie relative qui expose à un risque majoré.

III.2.Facteur hormonal

III.2.1.Facteur hormonal endogène

a- Age précoce des règles

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

b- Ménopause tardive

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

III.2.2. Facteur hormonal exogène

a- Contraceptifs oraux

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

b- Traitement hormonal substitutif

Des études ont montré que l'administration de THS augmente le risque du CS en comparant à celles qui n'en prennent pas (*Lancet*, 1997 ; *Jama*, 2002).

Ce risque augmente avec la durée d'utilisation et l'âge des sujets. Plus elles avancent dans l'âge plus le risque augmente. Ce traitement influence le risque du CS car il retarde les effets de la ménopause (Lancet, 1996).

III.3. Facteurs liés à la reproduction

a- La grossesse

Les femmes qui ont mené au moins une grossesse à terme avant l'âge de 30ans présentent, en moyenne, un risque de cancer du sein diminué de 25% par rapport aux femmes nullipares. (Singlatary *et al.*, 2003).

Ce sont en effet, les cycles précédant la première grossesse menée à terme qui semblent les plus dangereux pour le sein.

La grossesse protège le sein par la modification des cellules mammaires dans le sens d'une plus grande différenciation. Les cellules différenciées sont moins sensibles aux carcinogènes en particulier hormonaux.

La grossesse agit donc comme un vaccin vis-à-vis des œstrogènes. Plus cette première grossesse survient tôt, mieux elle agit (Breal, 2003).

En outre, selon (Hinkula *et al.*, (2001)), plus le nombre d'enfant augmente, plus le risque de cancer du sein diminue.

b- Allaitement

L'allaitement réduit le risque du CS avant et après la ménopause même chez les patientes porteuses de gènes mutés BRCA1 (Rosner *et al.*, 1994). Il a été démontré que les femmes qui ont allaité pendant plus de 25 mois présentent un risque réduit de 33% par rapport à celles qui n'ont jamais allaité (Lancet, 2002).

Une diminution significative du risque du CS de plus de 4% a été rapportée pour chaque période d'allaitement de 12mois (Lancet, 2002), ceci s'explique par le fait que pendant la période de l'aménorrhée liée à l'allaitement, il ya une diminution de concentrations sanguines d'hormones sexuelles (œstrogènes, androgènes).

L'involution de la glande mammaire en fin de lactation contribue à l'élimination des cellules porteuses de lésions de l'ADN.

Généralement, plus la durée de l'allaitement est longue plus les femmes sont protégées contre le CS (Key *et al.* 2001).

III.4.Facteurs environnementaux et socio-économiques

III.4.1. L'âge

Dans tous les pays, la fréquence des cancers mammaires et gynécologiques augmente avec l'âge, avec une incidence maximale après la ménopause (Dupaigne *et al.*, 1998).

On estime que ce cancer est rare avant l'âge de 30 ans ; par contre il est extrêmement fréquent entre 60 et 64 ans, et reste fréquent jusqu'à 74 ans (Santet *al.* 2004).

III.4.2. Le sexe

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

III.5. Facteurs liés à la nutrition

Durant la période qui suit le diagnostic et le traitement du cancer du sein, plusieurs femmes se questionnent sur l'impact de leur alimentation sur l'évolution de leur maladie. Un grand nombre de femmes remettent donc en question leurs choix alimentaires lorsqu'elles sont atteintes d'un cancer du sein. La diversité des facteurs alimentaires composant une alimentation donnée ne permet pas de dresser une liste exhaustive.

L'alimentation doit être diversifiée et équilibrée apportant les macronutriments indispensables à couvrir les besoins énergétiques (glucides, lipides et protéines) et les micronutriments tels les vitamines et les sels minéraux qui même sous forme de traces sont indispensables à l'organisme.

III.5.1. L'aliments

a- Fruits et légumes

Il existe des preuves épidémiologiques qui confirment qu'une diète riche en fruits et en légumes permet de réduire la fréquence et la gravité de plusieurs problèmes de santé (Hertoget *al.*, 1993 ; Hertog 1996 ; Zavaet *al.*, 1997 ; Craig 1997; Daniel *et al.*, 1999; ; Galati *et al.*, 2000; Youdimet *al.*, 2001; Bagchiet *al.*, 2001 ; Gee *et al.*, 2001 ; Abeywardenaet *al.*, 2002; Afaqet *al.*, 2002; Barbasteet *al.*, 2002; Folts 2002; Reed 2002; Rodrigo *et al.*, 2002; Rotondo *et al.*, Sun *et al.*, 2002; Watanabeet *al.*, 2002; Willcoxet *al.*, 2003 Frei *et al.*, 2003; Gerber ,2003; Lambert *et al.*, 2003; Rao 2003; Dragsted , 2003).

Les fruits et légumes contiennent beaucoup de vitamines essentielles, d'antioxydants (vitamine C, caroténoïdes, flavonoïdes), de minéraux, de fibres et d'eau. Les nutritionnistes recommandent de manger au moins cinq portions de fruits et légumes par jour afin de se

protéger au maximum contre l'apparition de diverses pathologies chroniques (maladies cardiovasculaires, cancer...) dans lesquelles un stress oxydant est potentiellement impliqué (Pincemilla *et al.*, 2007).

De très nombreuses études épidémiologiques suggèrent qu'une alimentation en fruits et/ou en légumes riches en antioxydants est associée à une réduction du risque de développer différents types de cancer (Patterson *et al.*, 1997). Parmi les légumes, la tomate, l'ail, le chou, l'épinard, l'asperge, le brocoli, la betterave, le poivron rouge ont les plus fortes concentrations d'antioxydants, du fait de leur riche teneur en vitamine C, caroténoïde (dans les lycopènes), flavonoïdes, composés phénoliques, terpénoïdes et resvératrols. (INRA, 2003).

Lors de la cuisson, certains antioxydants tels que la vitamine C sont inactivés alors que d'autres se transforment pour devenir plus actifs et plus facilement absorbables pour le système digestif. C'est le cas des lycopènes de la tomate et de la pomme de terre dont la cuisson augmente la quantité de lycopènes biodisponibles (environ 4 fois plus dans la sauce tomate que dans la tomate fraîche) (INRA, 2003).

b- Les céréales

Le grain de céréale est aussi une source naturelle de fibres, de vitamines B et micronutriments antioxydants (vitamine E, caroténoïdes, composés phénoliques).

Tous comme les fruits et légumes, les céréales peuvent posséder des propriétés anti-oxydantes non négligeables.

Les principales molécules responsables du pouvoir antioxydant des céréales complètes sont l'acide férulique (présent en grande quantité dans les parois cellulaires du péricarpe), la vitamine E (principalement dans les lipides du germe et de la couche à aleurone), les caroténoïdes (abondants dans l'amande). A l'heure actuelle, le pouvoir antioxydant des céréales est fort mal maîtrisé. Les céréales sont également des sources potentielles de lignanes qui font partie comme les isoflavones de soja, de la famille des phyto-œstrogènes.

Ces derniers sont abondants dans le plasma des sujets qui habitent dans des régions où le taux de cancer est faible et sont souvent considérés comme des phytoprotecteurs phénoliques. (Basdevant *et al.*, 2001).

c- Lait et dérivés

Les produits laitiers (laits, fromages, beurre, yaourt, crème glacée ou brulée contiennent aussi des facteurs de croissance présents dans le lait cru (AFSSA, 2009). D'après l'EPIC, la plus vaste étude européenne de longue durée qui a publié dans l'*American Journal of*

clinicalNutrition que le lait et les produits laitiers ne sont pas un facteur de risque du CS plutôt protecteurs contre ce dernier (Pala *et al.*, 2009). Une étude française, concerne 3 627 femmes suivies pendant 7ans au cours desquels 92 cancers ont été diagnostiqués : elle montre une diminution du risque chez les plus fortes consommatrices de produits laitiers et de calcium, essentiellement chez les femmes avant la ménopause (Kesse*et al.*, 2007). En effet le calcium peut neutraliser les acides biliaires mutagènes qui peuvent passer rapidement de l'intestin au sein (Javitt*et al.*, 1994).

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

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

d- Viandes et dérivés, volailles, et poissons

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

e- Café et thé

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

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

III.5.2. Nutriment

a- Fibres alimentaires

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

b- Les polyphénols

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

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

c- Les lipides

La consommation excessive de lipides influence réellement la survenue de ce cancer. De même, la consommation des lipides, notamment en acides gras saturés, augmente probablement le risque du cancer en général (également plus fréquent dans les pays riches d'Europe et d'Amérique du Nord) mais on connaît mal de quelle façon. A cet égard la recherche s'oriente vers l'étude d'acides gras spécifiques comme les oméga 6 ou les oméga 3. Sachant que ces deux familles sont des composants biologiquement actifs et font partie des différentes catégories de lipides tissulaires et qui sont principalement déterminés par les

lipides alimentaires (Jean-Philippe *et al.*, 2007). Les acides oméga-3 (ex. acide eicosapentaénoïque, et oméga-6 (ex. acide arachidonique,) s'antagonisent dans la médiation de l'inflammation et de l'agrégation plaquettaire. Ceci permet le contrôle de ces deux réactions et par conséquent le développement du cancer car l'inflammation est aussi une cause de la production accrue des radicaux libres.

d- Les Micronutriments

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

III.6. Facteurs liés au sujet

III.6.1. Prise de poids et obésité

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

En fait, l'excès du tissu adipeux entraîne l'augmentation de la production du temps d'exposition aux hormones stéroïdiennes (Kirschner *et al.*, 1990). Les macronutriments fournissent l'énergie qui participe à l'équilibre énergétique. Un déséquilibre des apports énergétiques est lié au développement du surpoids et l'obésité. Un apport énergétique excédentaire contribue à la prise de poids qui est un facteur de risque de cancer du sein chez la femme ménopausée (Afssa, 2003). Une augmentation de poids de 5 kg par rapport au poids idéal est associée à un risque accru de cancer du sein après la ménopause suite à l'atrophie des ovaires. L'œstrogène commence à être produit au niveau du tissu adipeux (Blais, 2000).

L'obésité abdominale (viscérale) est un syndrome d'insulino-résistance se caractérisant par entre autres une altération des paramètres lipidiques et des hormones stéroïdiennes entraînant une augmentation d'œstrogènes activant ainsi les hormones sexuelles et l'augmentation de l'IGF considéré comme puissant mitogène capable de bloquer l'apoptose.

III.6.2. Activité physique /sédentarité

La sédentarité est un facteur de risque de maladies chroniques et doit être combattue chez l'enfant. L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins quatre fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35% surtout chez les femmes ménopausées (WCRF, 1997). En fait, cette activité s'associe à une diminution du risque impliquant la réduction de la production d'œstrogène et le maintien de l'équilibre énergétique (Friedenreich *et al.*, 2001). Une activité physique intense augmente l'âge d'apparition des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles irréguliers, par contre elle diminue le risque de cancer du sein en diminuant la prise de poids particulièrement après la ménopause. Selon une étude publiée en 2006, après une à deux heures d'exercices par semaine, on remarque une baisse de 10% du risque de développer le cancer du sein. Ceci est vrai même pour celles qui sont considérées à risque exerçant ainsi un rôle protecteur en diminuant le taux d'œstrogènes en stimulant l'immunité avec l'augmentation du nombre et/ou de l'activité des macrophages et des lymphocytes (Telama *et al.*, 2005).

III.6.3. Densité mammographique

Les femmes ayant des tissus mammographiques denses ont un risque de cancer du sein multiplié par deux jusqu'à six fois (Byng *et al.*, 1998). Ce même auteur a confirmé plus tard que cette densité mammaire pourrait indiquer la présence des cellules mammaires à risque cancérogène qui seront élevées chez les femmes qui n'ont pas d'enfants ou chez des femmes qui ont eu une grossesse tardive ou d'autres avec un IMC en post ménopause élevé (Boyd *et al.*, 2005).

III.6.4. Autre facteurs de risque

- La consommation d'alcool augmentait le risque de cancer du sein, tant chez les femmes en période pré-ménopausique qu'en période post-ménopausique. Ce risque augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolisée par jour (WCRF/AICR, 2007).

- De plus, certains investigateurs ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme. (Johnson *et al.*, 2000).
- L'exposition du tissu mammaire aux radiations ionisantes, avant l'âge de 40ans, est susceptible de provoquer un cancer du sein dans les années ultérieures (Wentene*et al.*, 2002).
- Le stress, est aussi un facteur de risque qui participe au développement du cancer du sein. (Minig, 2009).

IV. Stress oxydatif

Le mot « stress » ne signifie pas un stress psychique ou psychosocial, il s'agit d'une agression chimique oxydative dans notre organisme qui est due à un excès de molécules nocives appelées radicaux libres et qui viennent de l'oxygène qui nous est indispensable pour vivre. Cette oxydation dénature nos protéines, nos lipides, nos glucides et même notre ADN et par conséquent nos membranes cellulaires et nos cellules.

Cet oxygène est habituellement transformé en molécules d'eau au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale, apportant ainsi à la cellule toute l'énergie nécessaire sous forme de molécules d'ATP (adénine triphosphate) pour assurer de multiples fonctions(Yoshikawa*et al.*, 2000).

- **Origine du stress oxydatif**

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

- **Une alimentation déséquilibrée**

C'est un facteur du stress oxydatif assez important. Les antioxydants sont essentiellement apportés par les fruits et légumes qui sont particulièrement riches en vitamine A, C et E, en oligoéléments et polyphénols. L'apport journalier recommandé doit être couvert par une prise de 5 portions de fruits et légumes (Pincemait *et al.*, 2000).

VI.1. Les antioxydants à l'étude

Les phénomènes d'oxydation augmentent d'autant plus avec l'âge que les apports et le statut en anti-oxydants diminuent. De manière concrète en revanche, on ne sait pas encore si l'augmentation de la consommation d'anti-oxydants réduit effectivement le risque de cancer du sein ou d'autres maladies (Sénemaud, 2008).

Malheureusement, ce n'est pas toujours parfait car une partie de l'oxygène (2 à 5%) se transforme en espèces oxygénées actives (EOA) particulièrement réactives (Princemail et al., 2003) et toxiques.

Ce dysfonctionnement des systèmes de régulation de l'oxygène et de ses métabolites réduits qui sont (le radical superoxyde de l'oxygène et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2) et qui sont à l'origine des phénomènes du stress oxydant et par conséquent de différentes pathologies telles : l'athérosclérose, le diabète, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, et bien sûr les cancers puisque ces EOA jouent un rôle assez important dans la cancérogénèse et sont responsables des mutations dans l'ADN (acide désoxyribonucléiques) constituant un facteur de risque dans l'initiation et le développement du cancer (Migliore et Coppède, 2002).

➤ **vitamines et minéraux :**

Ce sont des nutriments sans valeur énergétique mais vitaux pour notre organisme. Ils regroupent les vitamines, les minéraux et les oligoéléments. Ils sont très actifs à de très faibles doses. Les vitamines sont des substances organiques, nécessaires à l'organisme et que l'homme ne peut synthétiser en quantité suffisante. Elles doivent être fournies par l'alimentation. Ce sont des substances de faible poids moléculaire.

Étymologiquement, « amines nécessaires à la vie », les vitamines ont en fait des structures variées et ne sont pas toutes des amines. Contrairement aux nutriments habituels utilisés pour la production d'énergie ou incorporés au cours de la synthèse des constituants de l'organisme (glucides, acides aminés ou acides gras essentiels), les besoins quotidiens en vitamines ne sont que de quelques fractions de microgramme à quelques milligrammes. Ceci est dû au fait que la plupart agissent comme des coenzymes ou des cofacteurs au cours des réactions enzymatiques. À la différence des oligo-éléments, ce sont des substances organiques. Les vitamines doivent être apportées en faible quantité dans l'alimentation.

Quelques vitamines font exception car il existe pour elles d'autres sources pouvant remplacer les apports alimentaires : exposition de la peau aux ultra-violets solaires pour la vitamine D,

synthèse à partir du tryptophane pour la niacine, synthèse par la flore microbienne digestive pour la vitamine K.

Notre travail s'est axé sur le profil vitaminique et le risque du cancer du sein. Parmi ces dernières, celles qui nous intéressent, ce sont les vitamines A, E, et la vitamine D.

IV.2. La vitamine E

La vitamine E, tocophérol, est une vitamine liposoluble, c'est-à-dire qui est soluble dans les matières grasses. Il existe 8 formes différentes de composés vitaminiques E (alpha-, bêta-, gamma-, delta-tocophérols et alpha-, bêta-, gamma-, delta-tocotriénols). La forme la plus fréquemment retrouvée dans la nature est l'alpha-tocophérol. C'est également celle qui présente l'activité biologique la plus élevée.

a -Rôles dans l'organisme

La principale fonction de la vitamine E est sa capacité **anti-oxydante**: elle protège les membranes des cellules de l'organisme en piégeant les radicaux libres et en empêchant leur propagation. Elle inhibe les peroxydations lipidiques (Cheesman et Slater, 1993), autrement dit, elle lutte contre les formes réactives de l'oxygène (FRO), Kirschvink, 2001 propose une classification en 3 groupes :

- Prévention des phénomènes oxydants (transferrine, ferritine)
- Inactivation des EOA (espèces oxygénées actives) en éléments stables (catalase, superoxydodismutase et glutathion peroxydase).
- Inactivation des EOA par captation de l'électron radicalaire des éléments hydrophiles (acide ascorbique, glutathion.....) et les éléments hydrophobes (flavonoïdes, ubiquinol.....).

En plus de son action anti-oxydante, la vitamine E jouerait un rôle dans l'agrégation plaquettaire (évite une trop importante agrégation) et dans les processus inflammatoires.

Les sources alimentaires de vitamine E sont soit d'origine végétale ou animale (Arthur *etal*, Bonvehiet *al.*, 2000) constituant la source majeure de cette vitamine, les plus riches sont les céréales et les huiles (huile de maïs, de noix, huile d'olive....) (tableau n°2). Les fruits contiennent des quantités faibles à l'exception des mûres (4,3mg/100g). Les poires et les pommes renferment plus de vitamine E dans la peau que dans la chair. Dans les légumes, le taux de vitamine E dépend de la partie de la plante, il est très élevé dans les feuilles particulièrement dans les feuilles vertes à maturité (Cuvelier *etal.*, 2003).

Tableau n°2 : Teneur en vitamine E dans certains aliments (Arthur *et al.*, Bonvehiet *al.*, 2000)

Aliments les plus riches en vitamine E	mg/100g
Huile de tournesol	56
Margarine	43
Huile de pépin de raisin	32
Germe de blé, noisette, amande	20-25
Huile d'arachide, Huile de colza, Huile de soja	15-20
Huile d'olive, huile de noix	10-15
Cacahuète, anguille, huile de poisson	5-10
Noix, beurre, jaune d'œuf, pissenlit, patate douce	2-5
Epinard, asperge, pois chiche, cresson, marron, brocoli, tomate, saumon fumé, omelette, pain complet	1-2

b- Apports Conseillés

Les *AJR*(apports journaliers recommandés) en *vitamine E* sont de **10 mg/jour**. Les *ANC* (Apports Nutritionnels Conseillés) sont donnés pour la population Française par tranches d'âges en mg/ jour (tableau n°3).

Tableau n°3 : ANC recommandés à différents âges en mg/jour.

(Institute of medicine, Food and Nutrition BOARD, Etats Units, 2001).

Tranche d'âges	ANC en mg / jour
Nourrisson	4 mg
Enfants 1-3 ans	6 mg
Enfants 4-6 ans	7,5 mg
Enfants 7-9 ans	9 mg
Enfants 10-12 ans	11 mg
Adolescents et Adultes	12 mg
Femmes enceintes et allaitantes	12 mg

Les études épidémiologiques indiquent qu'environ 5 % de la population française consomme très peu de vitamine E. Cependant, on ne retrouve pas de valeurs inférieures au seuil biologique de carence dans la population. La vitamine E en excès ne semble pas être toxique. Toutefois, on n'a pas aujourd'hui de certitude absolue quant à l'innocuité d'apports de vitamine E prolongés, modérés ou importants. Il faut noter que la vitamine E est peu sensible à la chaleur mais elle l'est à la lumière et à l'oxygène. Il est donc préférable de conserver les aliments riches en vitamine E à l'abri de la lumière (dans un placard par exemple) et dans des récipients bien fermés.

➤ **La vitamine E augmente le risque de cancer du sein chez les femmes post ménopausées**

Il y a quelques années, une étude a observé pour la première fois un lien entre la quantité de vitamine E ingérée et le risque de cancer du sein. Dans cette étude, les femmes postménopausées consommant beaucoup de vitamine E étaient 2,5 fois plus à risque de développer un cancer du sein. Ces observations sont surprenantes, d'autant plus qu'elles contredisent les résultats de plusieurs autres études sur le sujet (Jclin,2004).

En fait, sur les dizaines d'études qui se sont intéressées à l'incidence du cancer du sein chez les femmes postménopausées : plusieurs montrent le rôle protecteur de la vitamine E et d'autres antioxydants contre le cancer du sein, tandis que d'autres n'ont observé aucun effet de la vitamine E.

Ainsi, ce sont les résultats d'une seule étude qui sont à l'origine de ce mythe. Par ailleurs, les auteurs de cette étude reconnaissent eux-mêmes plusieurs faiblesses à la méthodologie qui leur a permis d'obtenir ce résultat.

➤ **Vitamine E antioxydant en supplémentation**

On retrouve la vitamine E dans une variété d'aliments, dont les flocons de maïs (céréale à déjeuner), les amandes, l'huile de tournesol et le brocoli. Cette vitamine exerce plusieurs fonctions dans l'organisme, dont certaines font appel à ses propriétés anti oxydantes.

Justement, une alimentation riche en antioxydants aide votre organisme à neutraliser les dommages causés par les radicaux libres, molécules soupçonnées d'être à l'origine de plusieurs maladies comme le cancer, les maladies cardiaques, l'arthrite, les maladies neurodégénératives, les infections au VIH de même que les affections liées au vieillissement.

D'un autre côté, les antioxydants sous forme de suppléments, incluant les suppléments de vitamine E, ne jouissent pas d'une aussi bonne réputation que les aliments naturellement riches en ces antioxydants. Ils ne réduiraient pas le risque de cancer, et certains auteurs croient qu'ils pourraient même l'augmenter. Mieux vaut bien garnir son assiette d'aliments riches en antioxydants plutôt que de compter sur les suppléments pour nous apporter leurs bienfaits!

IV.3. La vitamine A

La vitamine A ou rétinol est une vitamine liposoluble. Elle fût la première à être découverte (1913) ce qui explique l'appellation « A » comme première lettre de l'alphabet. Elle est particulièrement antioxydante, elle est directement assimilable par l'organisme, son précurseur est le bêta carotène ou provitamine A qui doit être transformé par le corps pour être activé et utilisé. Elle se présente sous forme de rétinol (dans la rétine) jouant un rôle important dans la vision, d'acide rétinoïques (dans les os et les muqueuses) ou de palmitate de rétinyl (stockés dans le foie) (Institute of Medecin, Food and nutrition Board, 2001) aussi elle contribue dans la reproduction et dans la régulation du système immunitaire (Figuerras *etal.*, 2006).

Les aliments d'origine animale (viandes et produits laitiers surtout le foie), contiennent du rétinol alors que les végétaux contiennent des carotènes qui sont les précurseurs du rétinol. Le tableau n°4 fournit une liste non exhaustive des aliments qui sont les plus riches en vitamine A.

Tableau n°4 : Valeurs de vitamine A dans certains aliments

Institute of medecine, Food and Nutrition BOARD, EtatsUnis , 2001.

Aliments	Portions	Vitamine A (µg*)
Abats de dinde, braisés ou mijotés	100 g (3 ½ oz)	10 737 µg
Foie de bœuf, sauté ou braisé	100 g (3 ½ oz)	7 744-9 442 µg
Abats de poulet, braisés ou mijotés	100 g (3 ½ oz)	1 753-3 984 µg
Jus de carotte	125 ml (1/2 tasse)	1 192 µg
Patate douce (avec la pelure), cuite au four	100 g (1 moyenne)	1 096 µg
Citrouille, en conserve	125 ml (1/2 tasse)	1 007 µg
Carottes, cuites	125 ml (1/2 tasse)	653-702 µg

Épinards, bouillis	125 ml (1/2 tasse)	498 µg
Chou vert frisé, cuit	125 ml (1/2 tasse)	468 µg
Chou cavalier, cuit	125 ml (1/2 tasse)	408 µg

Elle contribue à la santé de la peau et des muqueuses (yeux, voies respiratoires et urinaires, et les intestins). Elle participe aussi à la transcription de certains gènes et à la synthèse de certaines protéines comme elle favorise l'absorption de fer. L'organisme transforme certaines carot no ides en vitamine A provenant des végétaux, appelés provitamine A dont le bêta-carotène (Novotny*et al.*, 2010).

A partir des années 90, on a établi un lien entre une alimentation riche en ent rocarotenoides et une réduction du risque de cancer surtout celui du poumon (Michaud, 2000). En 2010, d'autres études ont conclu que de fortes doses en bêta carotène augmente légèrement le cancer des ovaires (Druesne, et *al.*, 2010). Ainsi que chez les femmes ménopausées prenant des substituts hormonaux, un apport élevé en bêta-carotène a été associé à un risque légèrement réduit de CS (Lienseisen et *al.*, 2010).

a-Précautions particulières :

Cette vitamine étant sensible à la lumière et à l'oxydation à l'air libre, il est conseillé de conserver peu de temps les aliments riches en vitamine A et de prendre soin de bien refermer les emballages pouvant les contenir. Par ailleurs, il faut être vigilant lors d'un suivi d'un régime amaigrissant car la suppression de matières grasses, d'œufs et de laitages peut être à l'origine de carences en vitamine A. L'apport maximal tolérable (AMT) en vitamine A inclut les aliments d'origine animale et les suppléments (Voir le tableau n 5). Il s'agit de la quantité quotidienne de vitamine A la plus élevée qu'on peut prendre de façon continue sans risque probable de souffrir d'effets indésirables. Cette donnée concerne la vitamine A, mais pas le bêta-carotène des végétaux.

Tableau n°5 : AMT en vitamine A chez différents individus Les apports en vitamine A peuvent être exprimés en µg équivalent d'activité rétinol ou en unités internationales(UI)

Âge	AMT en vitamine A*	
	µg	UI
de 0 à 6 mois	600 µg	2 000 UI
de 7 à 12 mois	600 µg	2 000
de 1 à 3 ans	600 µg	2 000 UI
de 4 à 8 ans	900 µg	3 000 UI
de 9 à 13 ans	1 700 µg	5 665 UI
Hommes et femmes, de 14 à 18 ans	2 800 µg	9 335 UI
Hommes et femmes, 19 ans et plus	3 000 µg	10 000 UI
Femmes enceintes	2 800 µg	9 335 UI
Femmes qui allaitent	3 000 µg	10 000 UI

Source: Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, États-Unis, 2001.

b-Vitamine A et risque de cancer du sein

La littérature résumée dans plusieurs études pourrait suggérer une tendance à une survie meilleure après cancer du sein en cas de forte consommation de caroténoïdes, consommation préalable à la maladie et appréciée au diagnostic (Rock CL, 2002). Deux études de cohorte récentes confirmeraient cette hypothèse.

Les taux initiaux de rétinol plasmatique dans une étude prospective chez 208 Italiennes ménopausées (Formelliet al., 2009) font apparaître une survie moindre chez les femmes avec un taux inférieur à la médiane (< 2,08 µmol/l) mais de manière significative uniquement chez les femmes âgées de plus de 55 ans. De même, dans l'essai randomisé (Whel, 2005)

l'analyse des caroténoïdes plasmatiques des 1 551 femmes du bras témoin montre que, par rapport aux femmes du quartile le plus bas (1,04 $\mu\text{mol/l}$), celles dont les taux sont les plus élevés (4,19 $\mu\text{mol/l}$) ont un risque de rechutes réduit. Malgré cela, aucune étude ne semble avoir spécifiquement étudié l'effet d'une supplémentation orale en caroténoïdes seuls après le diagnostic sur l'évolution du cancer du sein.

Du fait du risque supérieur de survenue de cancer lors d'une supplémentation en bêta-carotène (Druesne *et al.*, 2010) et des recommandations françaises en prévention primaire (INCa, 2009) la prise de suppléments enrichis en bêta-carotène est déconseillée au cours et après cancer du sein.

IV.4. La vitamine D

La vitamine D est une vitamine liposoluble (soluble dans les graisses : les lipides). C'est une hormone retrouvée dans l'alimentation et synthétisée dans l'organisme humain à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des rayonnements UVB de la lumière. (Russo *et al.*, 2000). Elle existe sous deux formes :

- L'ergocalciférol (vitamine D2) est d'origine fongique. Il est également produit grâce à l'irradiation par les rayons ultraviolets (UV) de l'ergostérol, présent dans les levures.
- Le cholécalciférol (vitamine D3) est la forme majoritaire, il peut provenir d'une source animale comme le poisson, mais est principalement produit par la photosynthèse cutanée à partir du 7 déhydrocholestérol (Holick MF, 2007). Au niveau de la peau, les rayons UVB permettent la formation de vitamine D3 à partir de longueurs d'onde comprises environ entre 290 – 315 nm.

Ces différentes formes sont soit stockées dans les cellules graisseuses, soit relarguées dans la circulation sanguine, liées à une protéine appelée « Vitamin D Binding Protein ». Elles subissent ensuite une série d'hydroxylations dans le foie, très étroitement régulées par le calcium mais également par l'hormone parathyroïdienne (PTH), pour former la 25 hydroxyvitamine D (25(OH) D), (25(OH) D2 ou 25(OH) D3 selon la forme de vitamine D absorbée).

La 25(OH) D est le métabolite qui reflète le mieux la concentration réelle de vitamine D dans l'organisme. Sa demi-vie est de l'ordre de trois à quatre semaines. C'est le métabolite qui sert de référence pour l'évaluation du statut vitaminique D.

La vitamine D intervient dans l'absorption du calcium et du phosphore par les intestins, ainsi que dans leur réabsorption par les reins, sous l'influence de la PTH. Ses effets sont contrebalancés par la calcitonine. (Engel *Pet al.*,2010).

D'autre part, elle influence sur de nombreux gènes dont certains sont impliqués dans le développement du cancer. Ainsi, la vitamine D sérique participe au blocage du cycle de multiplication des cellules qui freine le processus cancéreux et aurait une action de réparation de l'ADN (Welsh *J*,2004).

a- La vitamine D et risque cancer du sein

Plusieurs études ont montré que la vitamine D a un rôle bénéfique sur le cancer du sein. Ce sont des études écologiques qui ont historiquement émis l'hypothèse d'une relation inverse entre exposition solaire et incidence et mortalité par cancer du sein (WB& SB, 2000 ; Garland *et al.*, 1990). Or, le statut vitaminique d'un individu est le reflet de la balance entre apports alimentaires vitaminiques et contribution des apports issus de l'exposition solaire (LM *et al.*,1994 ; AR *et al.*, 1990). Cette dernière peut être comprise entre 50 et 90% selon la latitude, la saison et selon les habitudes personnelles d'exposition (Holick MF, 2007).

Deux mécanismes biologiques ont été suggérés pour expliquer les associations entre la vitamine D et le risque de cancer du sein (Welsh *J* & Am *J Clin*,2004) : une voie endocrine par laquelle la 1,25(OH)₂D circulante atteindrait directement la glande mammaire pour exercer son effet anticancéreux, et une voie paracrine impliquant la 25(OH)D, qui en atteignant le tissu mammaire, est catalysée en 1,25(OH)₂D par une 1-alpha-hydroxylase présente localement dans les cellules du sein(Welsh *J et al.*,2003).

A l'heure actuelle, huit études cas-témoins (Abbas *S et al.*, 2007 ; Rossi *M et al.*,2009) et six études de cohorte.(Shin *MH et al.*,2002 ;Robien *K et al.*, 2007) ont examiné l'association entre consommation alimentaire de vitamine D et risque de cancer du sein à l'échelle populationnelle. Parmi ces études, certaines ont suggéré une diminution du risque de cancer du sein avec des apports élevés en vitamine D chez les femmes ménopausées (Rossi *M et al.*, 2009) , alors que d'autres retrouvaient l'association en préménopause uniquement((Abbas *S et al.*,2007 ; Shin *MH et al.*,2002 ; Lin *Jet al.*,2007). Dans la récente méta-analyse de Chen *et al* de2010 (Chen *P 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. Mais il faut

cependant garder à l'esprit que les populations étudiées étaient majoritairement issues des Etats-Unis ou du Canada, pays dans lesquels l'alimentation est fréquemment enrichie en calcium et en vitamine D par rapport à l'Europe (MJ, 199 & Barton,2004) .

De plus, même si certaines études précitées en ont tenu compte (Abbas S *et al.*,2007 ; Levi F, Pasche C *et al.*,2001 ;Rossi M *et al.*,2009 ; Lin J, Manson JE *et al.*,2007), toutes n'ont pas ajusté sur l'activité physique, qui est potentiellement un facteur de confusion dans la relation (vitamine D – risque de cancer du sein), ce qui pourrait entraîner un biais dans les estimations.(Fagherazzi, 2012)

b- Un risque moindre associé à un taux sanguin en vitamine D suffisant

Autre résultat de l'étude des chercheurs E3N sur la vitamine D : 75 % des femmes de la cohorte présentaient une insuffisance en vitamine D, avec un taux sérique inférieur à 30 ng/mL. 37 % de ces femmes affichaient même des taux inférieurs à 20 ng/mL, et étaient donc carencées. Cela confirme que l'alimentation des Françaises n'est pas assez riche en vitamine D et que l'exposition solaire est insuffisante. Ce seuil de 30 ng/mL établi par les biologistes n'est pas une valeur prise au hasard. Elle correspond à une valeur de référence reliée à d'autres bienfaits de cette vitamine sur l'organisme. En effet, la vitamine D est nécessaire à l'équilibre osseux, car elle permet de mieux assimiler et de fixer le calcium sur les os.

On estime qu'une prise quotidienne de 2 000 UI (Unité Internationale) est nécessaire pour élever sa vitamine D sanguine de 10 ng/mL à 30 ng/ml (**doses** pour 100g d'aliment consommé).Les chercheurs ont mis en évidence des zones d'ombre qui méritent d'être éclaircies. En effet, la relation trouvée entre le taux de vitamine D et le risque de développer un cancer du sein a été clairement mise en évidence pour les femmes de moins de 53 ans. Chez les femmes plus âgées, cette relation se brouille(Williamet *al.*,2012).

c- .La vitamine D protège les femmes du cancer du sein

La vitamine D est synthétisée par notre organisme au niveau de notre peau lorsque celle-ci est exposée aux rayons UV B du soleil. Ce sont donc les femmes qui s'exposent peu au soleil qui ont un risque élevé de carence en vitamine D (peu d'activités en extérieur) et qui vivent au nord, là où les journées hivernales sont très courtes.

Pourtant, une quinzaine de minutes par jour d'exposition au soleil suffisent à couvrir nos besoins en vitamine D. L'autre façon de faire le plein est de prendre une complémentation en vitamine D, mais sur conseil de son médecin.

Alors que la vitamine D est connue pour son intérêt sur les os et le squelette, on lui attribue aujourd'hui d'autres propriétés, notamment anticancéreuses. Aujourd'hui, les liens entre carences en vitamine D et cancer du sein sont de plus en plus détaillés: non seulement une carence en vitamine D augmente les risques de cancer du sein mais en plus elle diminue les chances de guérisons des patientes.

Pour savoir si les taux de vitamine D et de calcium sont ou non associés au risque de cancer du sein, une équipe de chercheurs de l'Institut Gustave Roussy avait analysé les échantillons sanguins de 17450 femmes (étude E3N) entre 1995 et 1998. Après s'être informés des cas de cancers du sein diagnostiqués dans cette population (comparée à des femmes témoins), les chercheurs ont conclu qu'une carence en calcium n'augmente pas les risques de cancer du sein. En revanche, une association entre carence en vitamine D et risque de cancer du sein a été établie (Goodwin, et al., (2009).

d- Effet anticancéreux de la vitamine D

Selon La Ligue contre le cancer, « les études sur modèles animaux ont attribué à la vitamine D des propriétés anticancéreuses fondées sur sa capacité à inhiber la prolifération des cellules, à induire la différenciation cellulaire, le suicide des cellules (apoptose) et à enrayer l'angiogenèse » (vaisseaux sanguins se formant au sein des tumeurs pour assurer leur alimentation et leur survie).

Pourtant, une quinzaine de minutes par jour d'exposition au soleil suffisent à couvrir nos besoins en vitamine D. L'autre façon de faire le plein est de prendre une complémentation en vitamine D, mais sur conseil de son médecin.

La supplémentation en vitamine D pendant le traitement d'un cancer du sein a un bénéfice sur la perte osseuse (par analogie avec la population générale) et sur la tolérance des inhibiteurs de l'aromatase. Elle peut donc être recommandée en cas d'insuffisance ou de carence mesurées (accord d'experts)... (Kuchuk et al., 2008).

Chapitre II : Matériel et méthodes

1. Population étudiée

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

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

L'étude a été réalisée sur une population totale de femmes âgées de 29 à 65 ans dont 33 malades et 20 témoins, et qui à été réparties en deux parties comme suite :

Pour le rappel des 24 (questionnaire de base) et un questionnaire socio-économique qui concerne le mode de vie, 33 femmes malades et 20 femmes saines âgées de 29 à 65 ans ont été recrutées.

Par contre pour les prélèvements sanguins destinés aux dosages des paramètres antioxydants nous avons pu recruter seulement 20 malades et 20 témoins âgées entre 32 et 65 ans. Ces derniers étaient inclus dans l'étude du mode de vie

Deux populations sont incluses dans ce travail :

- Une première population composée de 20 femmes témoins qui doivent :
 - e- Etre en bonne santé et n'ont aucun autre type de cancer.
 - f- Ne souffrent d'aucune autre pathologie métabolique.
 - g- Résidant dans la même région et à des âges différents.
- Une deuxième population composée de 20 femmes atteintes du cancer du sein.
 - Interrogées sur leur alimentation et doivent être de la même région. Que celle des témoins.
- N'ont pas subis de traitement par chimiothérapie, radiothérapie ou autre traitement hormonal.

Collecte des données

- Une enquête socio-économiques, cliniques à été effectuée au prés des malades et des témoins en question mise en annexe, ceci afin de recueillir les informations socio-économiques (l'identité du malade : nom, prénom, âge, sexe, profession, situation matrimoniale, lieu de résidence, niveau d'étude, ...)

2. Les données Alimentaires

Un questionnaire Alimentaire à été administré de manière standard aux femmes atteintes de cancer du sein ainsi qu'aux femmes témoins (voir annexe).

Le questionnaire alimentaire se présentait en « un rappel des 24 heures ». Ce dernier consiste à demander aux sujets de se rappeler et de rapporter tous les aliments et les boissons consommés pendant 24 heures qui ont précédés l'entretien (Jacotot&Campillo,2003), ceci en précisant les quantités. Ces dernières sont estimées en unités ménagères (bol, cuillère,...), ensuite par pesée.

Les données ont été analysées en utilisant un logiciel intégrant la proportion des aliments consommés « REGL PLUS » (Feinberg,2000). Il permet d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments, comme est indiqué sur le tableau n°6.

3. Détermination des paramètres vitaminiques

.3.1.Prélèvements sanguins et préparation des échantillons

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

Le sérum obtenu a partir des tubes secs et le plasma obtenus a partir des tubes EDTA sont conservés dans des tubes ependorf pour les différents dosages des paramètres vitaminiques.

3.2. Description des méthodes utilisées

a- Dosage de la vitamine A et E

La vitamine A (rétinol) et la vitamine E (α tocophérol) plasmatique sont analysées sur le plasma des malades ainsi que celui des témoins prélevé sur EDTA par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse selon la méthode de Zaman et al .(1993).

Cette méthode permet une détermination quantitative et elle consiste à identifier des pics chromatographiques dont l'aire est proportionnelle à la concentration des vitamines présentes dans le plasma en le comparant au pic de l'étalon interne(tocol synthétique) introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

On réalise la chromatographie liquide haute performance dont la phase stationnaire inverse est composée de silice greffée par des chaînes linéaires de 18 atomes de carbone .La phase mobile est un solvant polaire composée d'un mélange méthanol/eau (98/2,V /V) délivrée à un débit constant 1ml/min grâce à une pompe .Après précipitation des protéines par l'éthanol et l'ajout de l'étalon interne (0.5g de tocol pour 200 μ l de plasma), les vitamine A et E sont extraites du plasma par 2ml d'hexane .La phase supérieurs est récupérée et est évaporée .Nous obtenons un résidu auquel nous avons ajouté 50 μ l de diethylether et 150 μ l de la phase mobile, notre échantillon est prêt à être injecté dans la colonne. A la sortie de la colonne, un spectrophotomètre couplé à un enregistreur transmet les absorbances UV des composés, ce qui permet de détecter le pic correspondant à la vitamine E à 285 nm et celui de la vitamine A à 325nm en fonction de leur temps de rétention.

b- Dosage de la vitamine D

La vitamine D est dosée par un kit spécifique denominé « ARCHITECT(25-OH vitamin D) » ;c'est un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence(CMIA) pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH vitamin D) dans le sérum et le plasma humain. Le dosage ARCHITECT 25-OH vitamin D est utilisé comme aide dans l'évaluation de l'auto-suffisance en vitamine D.

• Principes biologiques de la méthode :

Il s'agit d'un dosage immunologique en une étape retardée, avec pré-traitement de l'échantillon. Il utilise la technologie CMIA avec des protocoles de dosage flexibles, appelée Chemiflex.

L'échantillon et le réactif de pré-taitement sont mis en présence ; le diluant de dosage et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anti-corps anti-vitamine D sont ajoutés à une

partie aliquote de l'échantillon pré-traité pour créer le mélange réactionnel. La vitamine D présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anti-corps anti-vitamine D. Après incubation, le conjugué sous forme d'un complexe d'IgG anti-biotine/vitamine D biotinylée marqué à l'acridinium est ajouté au mélange réactionnel et se lie aux sites de liaison libres sur les microparticules recouvertes d'anti-corps anti-vitamine D. Après lavage, les solutions de pré-activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel. La réaction chimiluminescence qui en résulte est mesurée en unité relative de lumière (URL). Il existe une relation indirecte entre la quantité de vitamine D présente dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique (ARCHITECT *i* System). (Le protocole complet de kit utilisé est indiqué dans l'annexe).

4. Analyse statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyennes \pm écart type. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre femmes cancéreuses et femmes témoins est réalisée par le test « t » de Student par les différents paramètres. Les différences sont considérées significatives à * $P < 0,05$ et très significatives à ** $P < 0,01$ et hautement significatives à *** $P < 0,001$.

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

4.1. Considération éthiques

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

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

Chapitre III : Résultat et interprétation

1. Caractéristiques de la population étudiée

Cette étude a porté sur une population âgée de 29 à 65 ans. L'indice de masse corporelle (IMC) est calculée selon l'indice de Quételet (poids/taille², Kg/m²). L'étude a débuté après consentement éclairé de toutes les femmes constituant la population étudiée.

L'analyse caractéristique de la population étudiée montre qu'il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de femmes concernant le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (tableau n°6). Toutes les femmes étudiées, témoins ou cancéreuses, ne présentent pas d'obésité puisque leur IMC est compris entre 25 et 29 Kg/m².

2. Conditions socio-économiques de la population étudiée

L'analyse des données socio-économiques de la population recrutée révèle que la quasi-totalité des femmes cancéreuses sont des femmes au foyer, ont un revenu mensuel moyen, et sont majoritairement analphabètes comme le confirme le tableau n°7.

3. Apport calorique total et consommation journalière des macronutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

L'estimation de la ration alimentaire chez les femmes témoins et cancéreuses est réalisée grâce aux enquêtes nutritionnelles basées sur le rappel des 24 heures.

Notre enquête révèle un apport énergétique significativement bas pour les femmes atteintes d'un CS comparés aux témoins. Cette diminution est probablement due aux apports significativement diminués en lipides ; particulièrement en acides gras mono-insaturés, en fibres, ... (voir tableau n°5).

Selon nos résultats, nous remarquons que les femmes cancéreuses sont carencées dans la plus part des nutriments. Parmi lesquels on note une différence significative comme les acides gras mono insaturés, et même très significative comme est le cas pour les vitamines A, C, et D (voir annexe).

Tableau n°5 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

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

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

Tableau n°6 : Caractéristiques de la population étudiée.

Paramètres	Questionnaires de base et rappels des 24H		Prélèvements sanguins	
	Femmes témoins	Femmes malades	Femmes témoins	Femmes malades
Effectif	N= 20	N= 33	N= 20	N= 20
Age (ans)	41,18 ± 7,3	51,42 ± 13,11	41,18 ± 7,3	51,70±13,9 **
Poids(Kg)	66,18 ± 8,49	64,72 ± 8,96	66,18 ± 8,49	62,05±0,12
Tailles (m)	1,62 ± 0,04	1,61 ± 0,04	1,62 ± 0,04	1,60±, 0,03
IMC (Kg/m²)	22,96±8,5	24,89±3,8	22,96±8,5	23,6±3,8
Contraception	10	25	10	18
Allaitement	18	13	18	8
Antécédents familliaux(%)				
✓ Cancer du sein	1 0	15* 5	1 0	10* 2
✓ Autre type de cancer				
Activité physique (%)	75	25	75	15

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

Tableau n°7 : condition socioéconomique de la population étudiée.

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

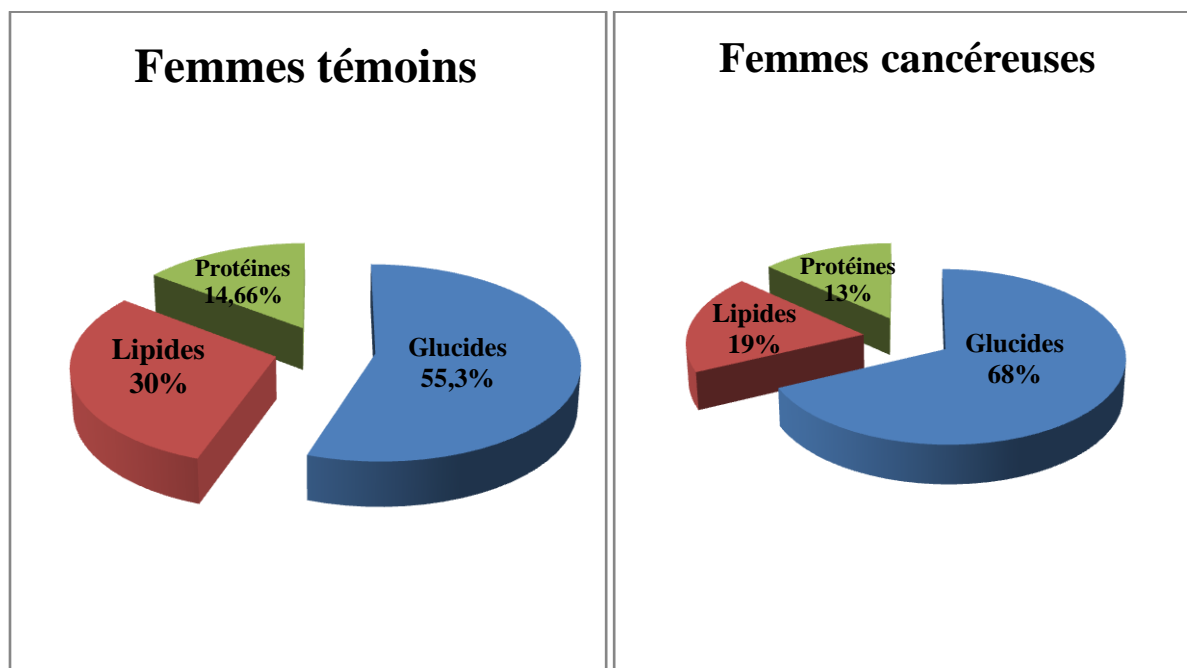
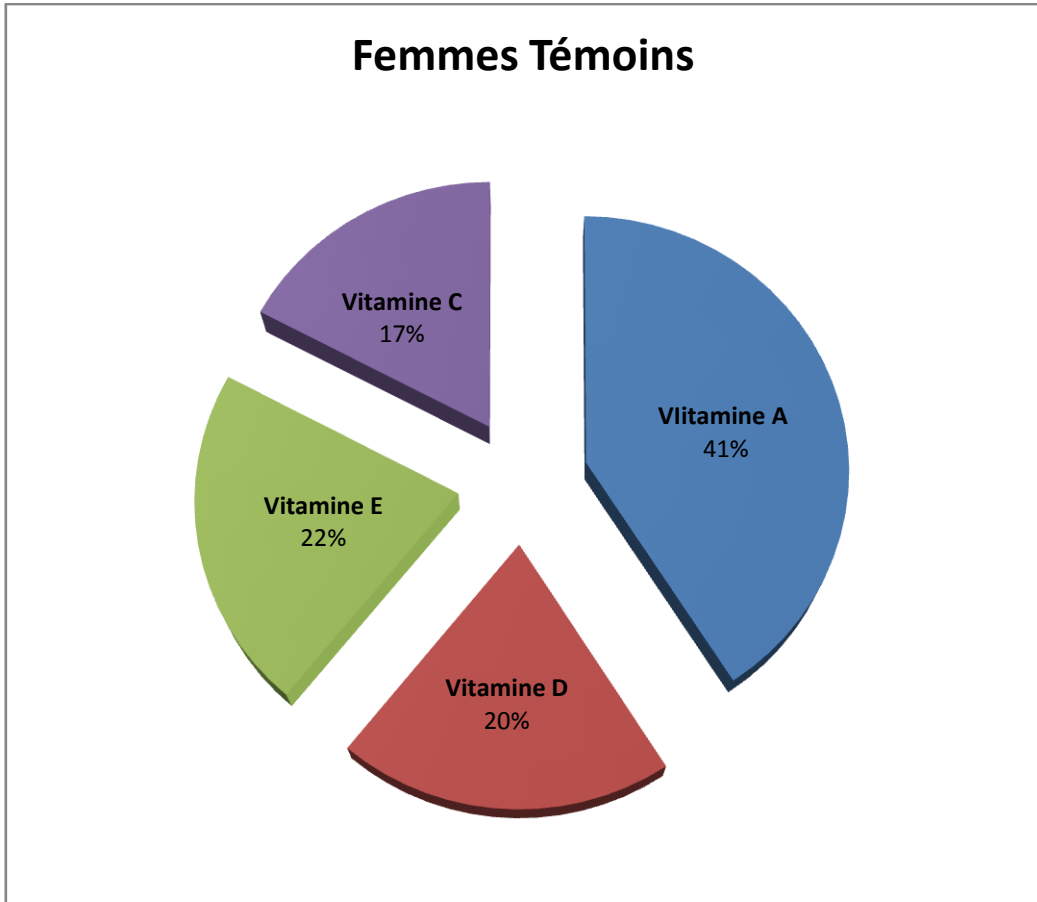


Figure13 : Proportion des macronutriments consommés (%) chez les femmes témoins et chez les femmes cancéreuses.



**Figure n°13 :Répartition de l'apport vitaminique selon le questionnaire alimentaire
Chez les femmes témoins**

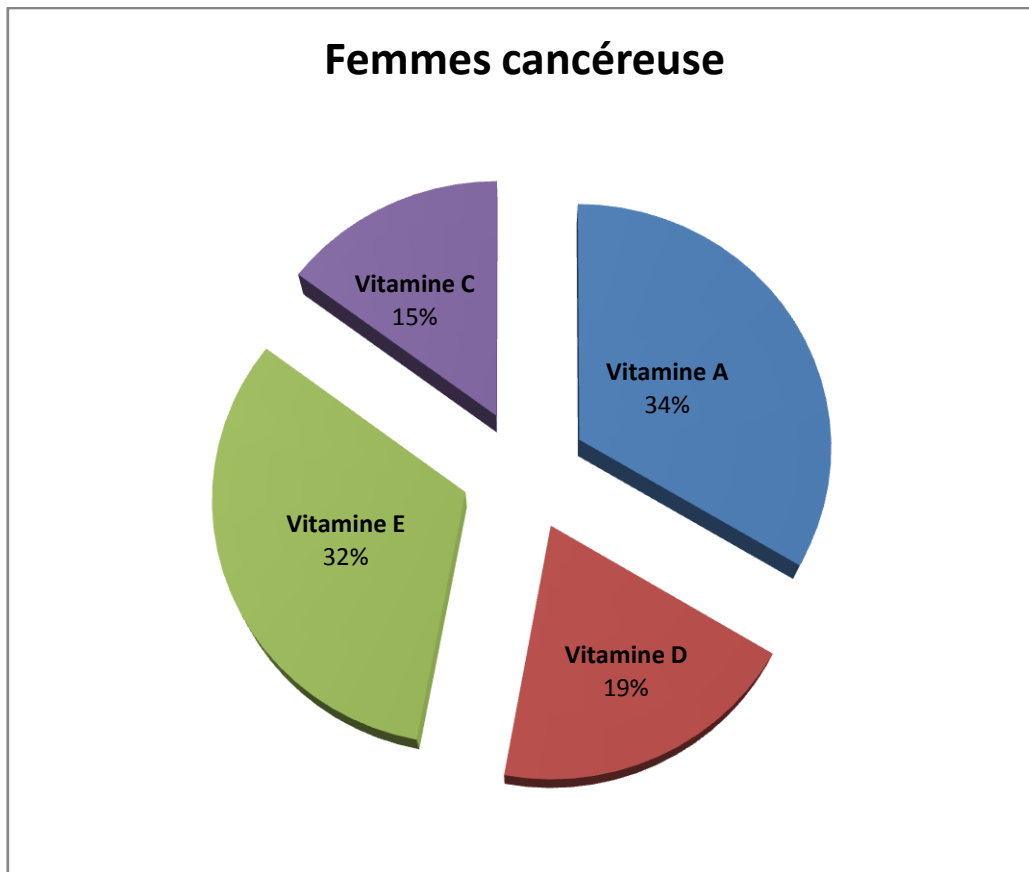


Figure n°14 : Répartition de l'apport vitaminique selon le questionnaire alimentaire chez les femmes cancéreuses.

4. Statut oxydant /antioxydant

- Le dosage de la vitamine A (rétinol) et E (α tocophérol) est effectuée au niveau du laboratoire central du département biologie moléculaire et cellulaire « BIOMIL » (faculté SNV,STU).

Ces vitamines sont analysées sur le plasma des femmes atteintes d'un CS selon la méthode de chromatographie liquide haute performance (HPLC) en phase inverse suivant le principe de la méthode de Zaman et *al* (1993). Cette méthode permet une évaluation quantitative basée sur le fait que l'aire des pics chromatographiques est proportionnelle à la concentration des vitamines présentes dans l'échantillon, en les comparants au pic de l'étalon interne (tocol) introduit dans l'échantillon avant l'injection dans le chromatographe.

- Le dosage de la vitamine D est réalisé au niveau du centre hospitalo-universitaire de Tlemcen laboratoire de Médecine nucléaire selon le kit spécifique de la vitamine D ; il s'agit d'un dosage immunologique microparticulaire par chimiluminescence(CMIA) pour la détermination quantitative de la 25-hydroxyvitamine D (25-OH vitamin D) dans le serum et le plasma humain (dans notre cas femmes atteintes de cancer du sein). Le dosage ARCHITECT 25-OH vitamin D est utilisé comme aide dans l'évaluation de l'auto-suffisance en vitamine D.

4.1. Teneurs plasmatiques en vitamine A et E

Les résultats obtenus par HPLC montrent une baisse très significative des teneurs plasmatiques en vitamine A ($p < 0.01$) et une baisse aussi significative des teneurs plasmatiques en vitamine E ($p < 0.05$) et ceci chez les femmes cancéreuses par rapport aux témoins.(**figure n° 15 et 16**).

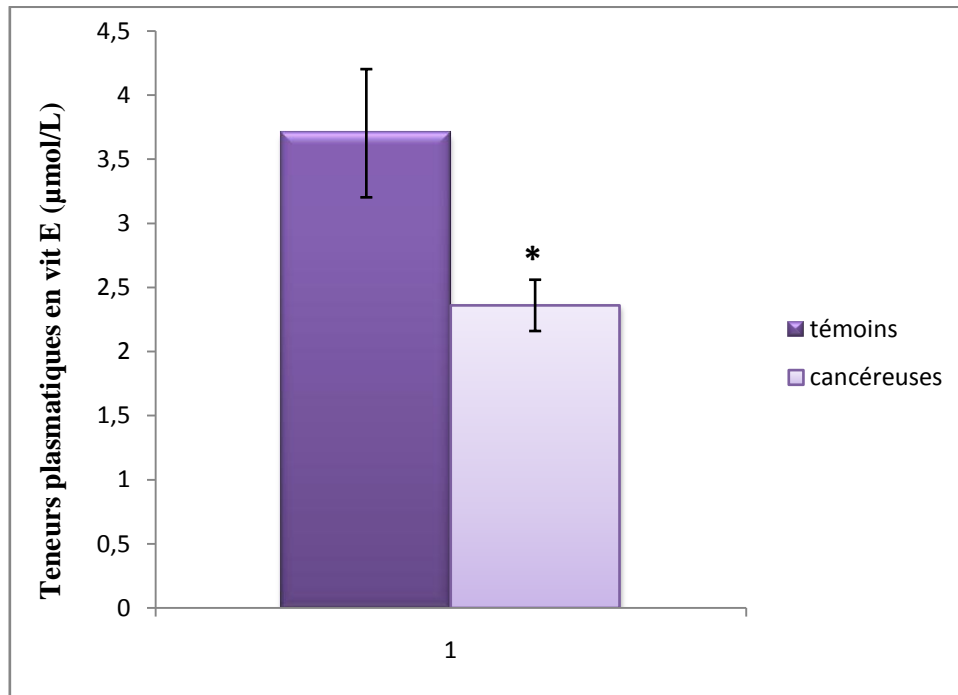


Figure n°15 : Teneurs plasmatiques en vitamine E

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test de Student après analyse de variance : $P < 0,05$.

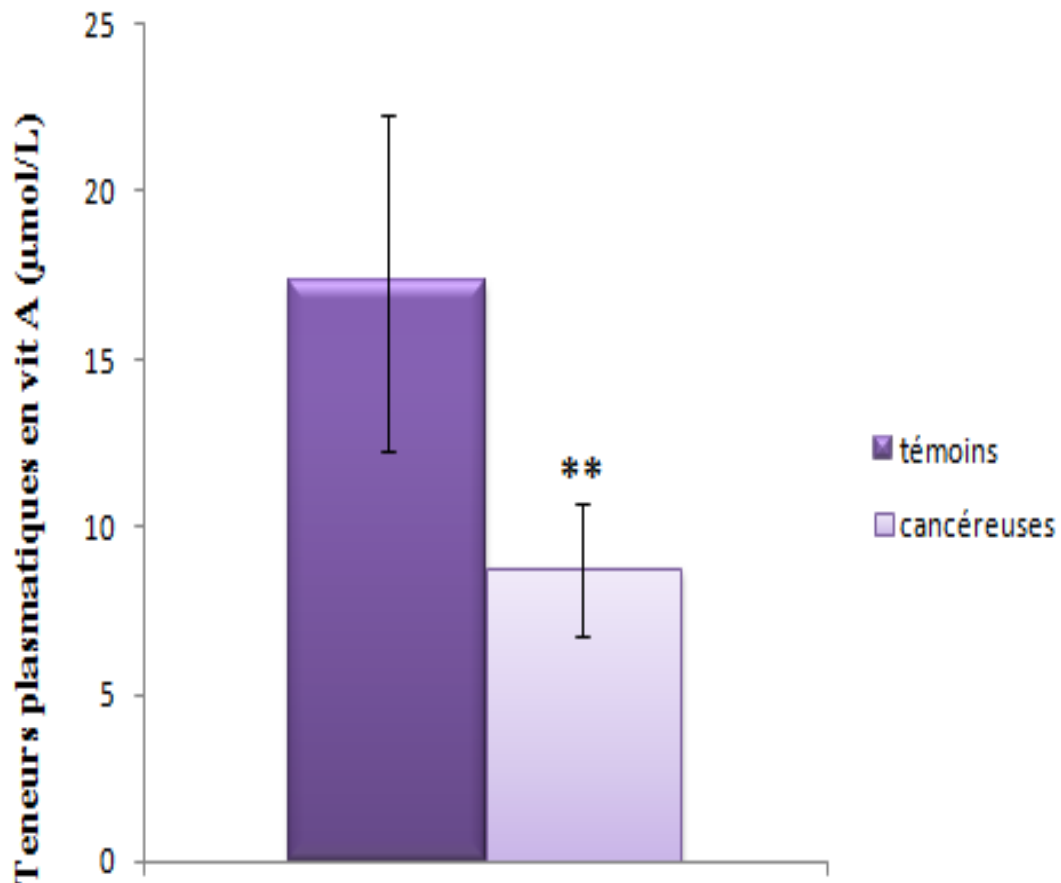


Figure n°16 : Teneurs plasmatiques en vitamine A

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test de Student après analyse de variance : $P < 0,01$.

4.2. Teneurs sériques en vitamine D

Selon nos résultats réalisés par le kit de dosage on remarque que les taux en vitamine D sont révélés hautement significatifs chez les femmes atteintes de cancer du sein ($p < 0.001$) comparés aux témoins. (Figure n°17).

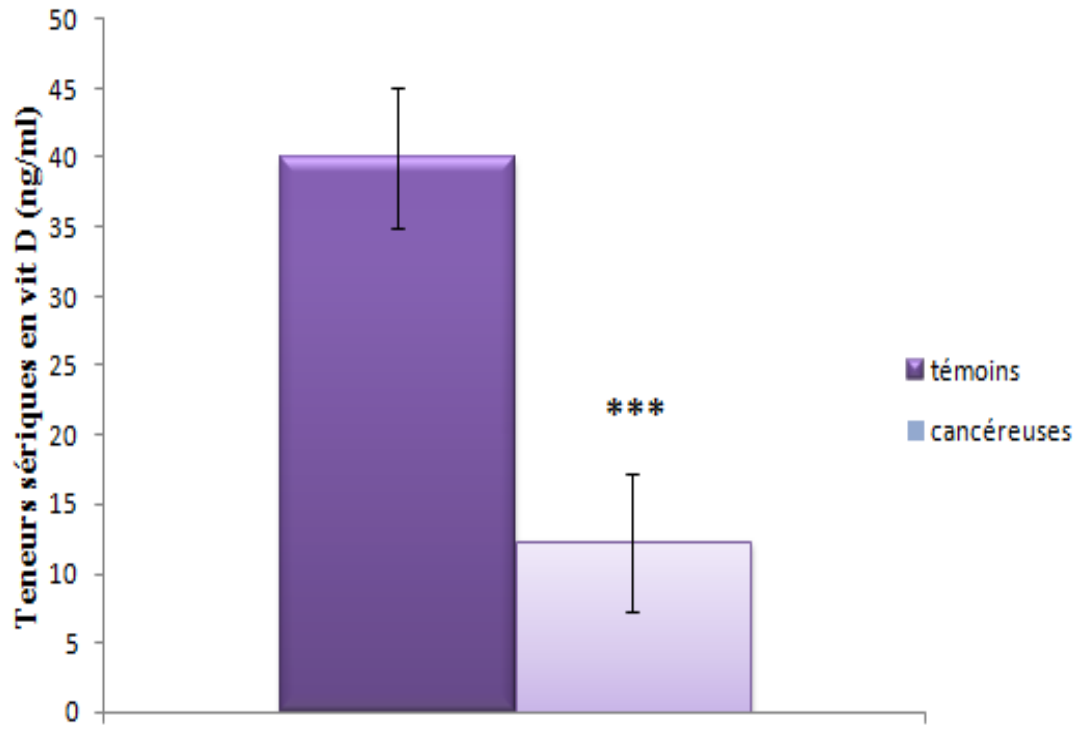


Figure n°17 : Teneurs plasmatiques en vitamine D

Chaque valeur représente la moyenne \pm l'écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test de Student après analyse de variance : $P < 0,001$.

Chapitre VI :

Discussion

Le cancer du sein (CS) est une maladie multifactorielle, cependant sa survenue peut être favorisée par plusieurs facteurs dont font partie les facteurs de risque environnementaux, génétiques, héréditaires, hormonaux, et des facteurs de santé liés à l'individu. Plus de 99% des CS touchent les femmes dont les principaux facteurs sont l'âge, les antécédents familiaux et les prédispositions génétiques (Afssa,2007).

Les relations entre certains facteurs alimentaires et risque de cancer du sein (CS) étant difficile à déterminer

.L'influence de l'alimentation sur le risque de CS apparaît suffisamment grande pour justifier un effort de recherches visant à identifier quels composants sont susceptibles de modifier ce risque. Notre alimentation est en effet une donnée complexe qui comporte à la fois d'éventuelles substances tant carcinogènes qu'anti-carcinogènes (WorldCancerResearchFund, 2007).

Un comportement alimentaire adéquat pourrait diminuer le risque de CS, en effet la consommation des fruits et légumes a un rôle bénéfique sur plusieurs cancers notamment le CS. Ils constituent la source de divers composés ayant des propriétés potentiellement protectrices contre le cancer mammaire. Il s'agit surtout des micronutriments à activité anti-oxydante (caroténoïdes, vitamine A,E,C,...) et des micro-constituants (glucosinolates, flavonoïdes...) .Ils pourraient influencer la canérogénèse grâce à l'effet antioxydant, la modulation du métabolisme des xénobiotiques...(INCA ,2012).L'étude des relations dose-effet antioxydant, réalisé avec des différents fruits et légumes (pomme,orange,raisin ...) montre que le mélange de fruits est bien plus efficace que chaque fruit pris séparément (Liu, 2004).

Notre étude tente à éclaircir le lien entre l'alimentation et le risque de CS, en particulier la relation entre la consommation d'aliments riches en vitamines A, E, et D et notre pathologie d'intérêt qui est le CS ; dans le but d'alléger les chiffres croissants de nouveaux cas chaque année, et cela en corrigeant certaines habitudes alimentaires en cause.

Par ailleurs, nous avons estimé nécessaire de comprendre l'effet de dysfonctionnement cellulaire sur l'apparition du cancer qui est principalement lié à la présence de radicaux libres. Ces molécules sont produites de façon naturelle par nos cellules lors de la respiration cellulaire et le métabolisme. Cette opération physiologique est systématiquement contrôlée par des moyens efficaces de défense antioxydante. L'équilibre physiologique peut être rompu suite soit à un défaut de ces défenses ou alors à une production excessive de molécules oxydantes. L'excès d'espèces oxygénées actives (EOA) peut devenir toxique pour les composants majeurs de la cellule : Cette réaction est alors dénommée « stress oxydatif » (Grigoriou, 2010).

Quelques facteurs de risque ont retenus notre attention dans notre travail, dont l'âge, puisqu'au niveau de notre population étudiée, les femmes âgées de 50ans à 65ans sont les plus atteintes par le CS, alors que celle âgées de moins de 30ans, la fréquence de l'apparition de cette pathologie diminue. Nos résultats sont en accord avec les études de (Nkondjok et Ghadirian, 2005).

De plus nos résultats montrent que 90% des femmes témoins allaitent leur bébé, alors que seulement 40% des femmes atteintes du CS le font, ceci rejoint les travaux de (Key, 2001) qui montre une corrélation entre la fréquence de l'allaitement et le risque de l'apparition du CS. Il a été confirmé que l'allaitement protège les femmes du CS.

Sachant aussi que l'allaitement entraîne un arrêt des menstruations et une infertilité temporaire ; et que ces mécanismes résultent de la baisse de certaines hormones sexuelles impliquées dans le développement du CS. De plus allaiter permet d'éliminer du sein des cellules endommagées susceptibles de se transformer en cancer. Ainsi, plus la durée d'allaitement est longue, plus l'effet protecteur est grand (World Cancer Research Fund, 2007).

Concernant la contraception nos résultats montrent que 80% des femmes malades consommaient les contraceptifs oraux (pilule). La consommation d'hormones exogènes a récemment été reconnue comme cancérogène par le Centre International de Recherches sur le Cancer (CIRC). L'utilisation de contraceptifs oraux (consistant généralement en une association d'estrogènes et de progestatifs) serait associée au risque de CS. En effet ce risque serait augmenté de près de 20% chez les femmes en cours d'utilisation et perdurerait jusque 10 ans après l'arrêt du traitement (Breast cancer and hormonal contraceptives ..., 1996). En revanche ni la composition de la pilule (type d'estrogène ou de progestatif) ni sa durée d'utilisation ne sembleraient varier le risque (GyuyFagherazzi, 2011).

. L'étude du facteur de risque liée au poids montre que les femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 25 et 29 ne présente que 20% de notre population étudiée. Ces résultats peuvent être la cause de l'état ménopausique. De plus l'obésité et le surpoids ont toujours été considérés comme des facteurs de risque chez les femmes ménopausées (Rose, 1986). 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. En revanche, en préménopause le tissu adipeux agirait comme capteur d'hormones (Bergstrom *et al.*, 2001).

La pratique d'une activité physique régulière semble être un facteur protecteur de CS admis aujourd'hui (Key *et al.*, 2001). Nos résultats concordent avec les données de la littérature et confirment que plus les femmes sont sédentaires et non actives, plus elles sont prédisposées à atteindre le CS. Ceci s'associe à une diminution du risque impliquant la réduction de la production d'ostéogènes et le maintien de l'équilibre énergétique (Fredenreich *et al.*, 2001).

Les antécédents familiaux constitueraient un facteur de risque majeur de CS. Des études ont montré que le risque de développer un CS augmente d'autant plus qu'une parente au premier degré a été atteinte d'un cancer dans les deux seins (CS bilatéral) avant la ménopause, ou une parente a été atteinte d'un CS ou d'un cancer de l'ovaire ou du colon, ou alors une parente a été atteinte d'un CS ou d'un cancer de l'ovaire ou de plusieurs cancers différents ou un parent de sexe masculin a été atteint de CS (INCA, 2010).

A travers ce travail nous avons tenté de mettre en évidence le rôle important de certains micronutriments notamment les vitamines A, E, et D dans la protection contre le CS sachant que ces vitamines sont des antioxydants pouvant atténuer le degré puissant du stress oxydatif.

Le CS ne dépend pas seulement des facteurs cités auparavant, plusieurs études montrent qu'il est en relation avec l'alimentation. Nous nous sommes intéressés au profil vitaminique en particulier. Nos résultats montrent que l'estimation de la consommation alimentaire en vitamines A, C, et D sont significativement faibles chez les femmes avec un CS comparées aux témoins, alors que la vitamine E ne varie pas. (Voir annexe).

De plus, notre étude s'est intéressée à la détermination du profil vitaminique au niveau sanguin. Nos résultats montrent que le taux des vitamines A et E plasmatique et de la vitamine D sérique chez les femmes atteintes de CS est significativement faible par rapport à

celui des femmes témoins. Ceci ne fait que confirmer que ces micronutriments ont un pouvoir antioxydant assez important.

La vitamine E désignant les tocophérols est un antioxydant naturel très puissant (trois fois plus que la vitamine C) et s'oppose à la synthèse de radicaux libres favorisant ainsi la consommation excessive de graisses insaturées et joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique induite par un stress oxydatif (El-Shohemy et al., 2003). Ainsi elle protège l'organisme du vieillissement avec une protection contre les maladies auto-immunes et les cancers (Blan, 2010). Il semble que la vitamine E ne soit anti-cancéreuse qu'à des doses pharmacologiques (au moins 50mg/jour) (Gibault, 2000).

La supplémentation en vitamine E au cours d'un cancer du sein n'influence pas la survie. L'étude de Fink et al, ne retrouve pas de lien significatif entre l'apport en vit E et la réduction du risque de mortalité par cancer du sein, que ce soit en préménopause ou en postménopause (Healt, 2000).

La vitamine A d'origine animale qui se trouve dans les huiles de poissons et le foie sont directement utilisable par l'organisme, ou d'origine végétale sous forme de β carotène ou provitamine A est préalablement transformé en rétinol pour être assimilée. La vitamine A est antioxydante en neutralisant les radicaux libres, elle protège l'œil, favorise la croissance et la résistance des tissus et des os aux infections (Blan, 2010). La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (Geyet al., 1993).

L'incidence des carences en vit D semble sous-estimée chez les patientes atteintes de cancer du sein au même titre que dans la population générale : on estime que près de trois patientes sur quatre sont concernées en phase préménopausique (Crewet al., 2009). Une insuffisance des apports en calcium et en vit D dans la population postménopausique a déjà été montrée (Lindsey et al., 2002).

Ce sont des études écologiques qui ont historiquement émis l'hypothèse d'une relation inverse entre exposition solaire et incidence et mortalité par CS (Grant, 2009 ; Grant, 1990) Or, le statut vitaminique d'un individu est le reflet de la balance entre apports alimentaires vitaminiques et contribution des apports issus de l'exposition solaire (Salamone, 1994 ; Webb, 1990). Cette dernière peut être comprise entre 50 et 90% selon la latitude, la saison et selon les habitudes personnelles d'exposition (Holick et al., 2007). Mais il faut cependant garder à l'esprit que la population étudiée dans notre travail était majoritairement issue de la région de

Tlemcen ou l'exposition solaire est meilleur par rapport à d'autres régions aussi, l'alimentation n'est pas fréquemment enrichie en vitamine D et en calcium. Notre étude, en complément de l'étude alimentaire soutient l'hypothèse d'un rôle bénéfique de la vitamine D dans la cancérogénèse mammaire. Elle montre également qu'une majeure partie de la population étudiée ici n'atteint pas les niveaux recommandés en vitamine D (entre 30 et 60ng/ml). La supplémentation en vitamine D pendant le traitement d'un CS a un bénéfice sur la perte osseuse. Elle peut donc être recommandée en cas d'insuffisance ou de carence mesurée (accord d'experts). Il n'existe toutefois aucune démonstration clinique d'un effet antitumoral de la supplémentation en vit D ni même d'un effet palliatif sur les douleurs osseuses d'origine métastatique (Amir *et al.*, 2010).

De nombreuses études ont montré qu'il est difficile de préciser un aliment ou un nutriment qui puisse être incriminé directement de façon isolée dans l'installation d'un cancer. La prévention nutritionnelle des cancers s'appuie sur des recommandations de comportement et ne cible pas la consommation ou l'éviction d'un aliment en particulier car il peut s'avérer difficile de proposer un consensus et des recommandations de santé publique. Mais on pourrait néanmoins, au vu de nos résultats et de la littérature existante, suggérer dans le cadre de prévention primaire du CS, il s'agit de promouvoir une alimentation diversifiée et équilibrée en recommandant la consommation d'au moins 400 grammes de fruits et légumes par jour, en alternant les viandes rouges et les viandes blanches, des poissons ou des œufs en limitant la consommation des viandes rouges à moins de 500 grammes par semaine et à éviter les suppléments de micronutriments qui peuvent conduire à des apports excessifs (Anses, 2011).

CONCLUSION

Parmi les différents types de cancers, le plus recensé actuellement est le cancer du sein, qui constitue une préoccupation majeure de santé publique en raison de sa propagation quel que soit le statut ménopausique. Une femme sur 10 sera atteinte d'un cancer du sein au cours de sa vie.

Il est rare avant 30 ans mais extrêmement fréquent entre 29 et 65 ans. Le taux de survie est de 5ans après le diagnostic et varie de 80% à 90% selon l'âge et le type de cancer.

L'incidence des cancers du sein croit globalement de 1à 3% par an depuis 30 ans avec une quasi-stabilité de la mortalité, voire même une réduction de celle-ci dans certains pays, grâce aux progrès avancés en matière de dépistage, de diagnostic et aussi de traitement.

A travers notre modeste travail, nous avons tenté de mieux comprendre la relation entre l'alimentation et cancer du sein. Pour cela nous avons essayé de déterminer certains facteurs de risque prédictifs qui induisent cette maladie grave, entre autres les antécédents familiaux, la contraception hormonale qui sont en faveur de ce type de cancer, nous conseillons en effet les femmes prédisposées d'en prendre conscience.

Aussi, l'IMC et le surpoids dont la littérature a bien établie son inculpation dans l'apparition d'un cancer du sein, sachant que ce paramètre étant lui-même un syndrome métabolique complexe mettant en œuvre plusieurs facteurs (insulino- résistance, dislipidémie); bien que cet indice n'a pas été marqué au cours de notre enquête alimentaire effectuée sur les deux population étudiées.

Dans le même contexte nous sommes en accord avec la littérature que la réduction de risque est bien favorisée par une activité physique régulière.

En plus de cela nous avons confirmé l'existence d'une relation étroite entre l'apport des aliments riches en vitamine A et E comme antioxydants et qui ont la capacité de neutraliser les espèces oxygénées actives et piéger les radicaux libres formés suite à un déséquilibre de la balance (Oxydants/Antioxydants) aboutissant au stress oxydatif dont résulte souvent des dommages irréversibles pour la cellule. Il a été montré que les sujets sains consommant une alimentation pauvre en acides gras polyinsaturés mais riche en vitamine E présentaient un ADN mieux protégé contre le stress oxydatif que celui d'autres sujets sains consommant une formulation riche en acides gras polyinsaturés mais pauvre en vitamine E.

Il est important de souligner qu'un apport alimentaire riche en vitamine D et en plus d'une exposition solaire modérée sont recommandés afin de réduire ce risque.

A la lumière de ces connaissances nous suggérons les conseils suivants :

-Pratiquer une activité physique régulière afin de préserver un IMC ou un tour de hanche le plus faible possible.

- Limiter les activités sédentaires.
- Consommer modérément les viandes rouges ou blanches..
- Consommer les aliments d'origine végétale et éviter les charcuteries.
- Consommer au moins cinq portions de légumes et de fruits diversifiés par jour.
- Encourager les mamans à allaiter leurs nourrissons.
- Éviter les irradiations thoraciques inutiles ou dans les conditions non sécurisées (excès de radiographie pulmonaires, mammographie en particulier), de même que les traitements hormonaux non justifiés.

Cet ensemble de mesures permettrait peut être à supprimer l'augmentation d'incidence des cancers du sein constatée dans tous les pays du monde .Ce ci n'empêche pas de signaler que les campagnes de santé publique comme le programme de dépistage que l'Algérie à lancé ces dernières années pourrait réduire le taux de mortalité par cancer du sein qui a chuté de façon significative depuis 25ans grâce au dépistage précoce ,et à l'amélioration du diagnostic et des traitements destinés à cette pathologie.

Il faut informer les patientes qu'il est conseillé de satisfaire les besoins nutritionnels par une alimentation équilibrée et diversifiée sans recourir aux compléments alimentaires.

Aussi porter plus attention aux femmes de moins de 50ans à risque et les femmes de plus de 70ans en bonne santé, notamment à leurs habitudes alimentaires et leur mode de vie.

ANNEXE

Tableau n°9 : Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

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

Résultats : Teneurs en Vitamine A, E, et D chez les femmes témoins et les femmes cancéreuses

Vitamines	Femmes témoins	Femmes cancéreuses
vitamine A (µmol/l)	17.32 ± 2.56	7.30 ± 2.23
vitamine E (µmol/l)	1.03 ± 0.35	1.62 ± 0.70
Vitamine D (ng/ml)	40.03 ± 6.60	12.28 ± 4.40

Chaque valeur représente la moyenne ± l'écart-type. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test de Student après analyse de variance : P<0,01.

Références Bibliographiques

1. **Abbas S, Linseisen J, Chang-Claude J.** Dietary vitamin D and calcium intake and Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. Vitamin D fortification in the United States and Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:469-477.
2. **Achille E, Classe J.M., Dohollou Net al.** Cancer du sein . INCA (institut national du cancer, Janv. 2007).
3. **Afssa (2009).** Etude individuelle nationale des consommations alimentaires 2 (INCA2) (2006-2007).
4. **Afssa-NACR, 2003 ;** Thiebaut et al., 2005 ;ch42 Afssa-NACRe, 2003 ; Thiebaut et al., 2005 ;cf. , 42 dans le rapport des experts .
5. **Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA.** Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *EndocrRelat Cancer* 2001; 8:47-61.
6. **Allred DC, Mohsin SK, Fuqua SA.** Histological and biological evolution of human premalignant breast disease. *EndocrRelat Cancer* 2001;8:47-61.
7. **Amir E, Simmons CE, Freedman OC, et al.** (2010) A phase II trial exploring the effects of high-dose (10,000 IU/day) vitamin D(3) in breast cancer patients with bone metastases. *Cancer* 1.
8. **Ann Epidemiol** 2009;19:446-454.
9. **Annals of Oncology** 20 (Supplement 4): iv10–iv14, 2009.
10. **Annonier C. :** Exploration des seins de la femme. *Paris, Vigot. 1983.*
11. **Arthur Y., Cals M.J., Covi G., Crastes De Paulet A., Cruz-Pastor M., Herbeth B., Laschi-Loquerie., Leclercq m., Mazierejc., Mounie J.,Nicolm., Troupel S ., Vernet M.H.** Actualisation des Données Relatives Aux Tocopherols En Biochimie Clinique. *Ann. Biol. Clin. Paris*, 1994, 52,9-31.
12. **Asselah 2007** www.hal.inserm.fr/docs/00/39/23/86/DOC/BulletinK_art.doc.
13. **Benalia S.2012.**Maladie enregistre une forte prévalence,2012.
14. **Bendib A, Aoudia N. :**Cancer du sein. *Les cahiers de la santé 1998. P16-225.*
15. **Benzaoucha, 2006****Benzaoucha,**cahier de santé cancer en constant progression ,2006.
16. **Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO.** Overweight as an avoidable cause
17. **Berrino F, Palli D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Biomarkers Prev** 18: 42–8. **Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM.** Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 2004; 350:1430-1441.**Birth,** and a family history of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1987;125:769-779.
18. **Blait J.** La prevention du cancer du sein c'est important. *Vivre en santé*, aout 2000,24-31.
19. **Blan M.** Propriétés et usage medical des produits de la ruche.2010, 55-56.
20. **Boules N.**Oncogénèse –Cancérogénèse.2012.

21. **Boulogne-Billancourt** (<http://www.e-cancer.fr>).
22. **Boyd N.F., Rommens J .M., Vogt K., Lee V., Yaffe M.J., & Paterson A.D.(2005).** Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol.* 6(10): 798-808.
23. **Br J Nutr 2005; 93:933-942.** Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, vanden Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002; 31:78-85. *Inst* 2005; 97:906-916. metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer* 127: 172–84.
24. **Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group** on.
25. **Burstein HJ, Polyak K, Wong JS, Lester SC, Kaelin CM.** Ductal carcinoma in situ of the. (Institute of medicine, Food and Nutrition Board, EtatsUnis, 2001).
26. **Canada: current status and data needs. Am J ClinNutr** 2004; 80:1710S-1716S.
27. **Catherine Cerisey :** Historique des traitements du cancer par JP Lafrane-service de chirurgie gynécologique de la salpêtrière-2011
28. **Collaborative group on hormonal factors in breast cancer.** *Lancet* 1996) edition 2007 page: 11.
29. **Cosgrove M, Flynn A, Kiely M.** Consumption of red meat, white meat and processed
30. **Crew KD, Shane E, Cremers S, et al. (2009)** High prevalence of vitamin D deficiency despite supplementation in premenopausal women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *J ClinOncol* 27: 2151–6
31. **Cuvelier C., Doctreppe O., Istasse L. Ann. Med.Vet.** 2003,147.
32. **Deschenes F et al.** *J Natl Cancer Nutr.*1991 ; 83 :766-9
33. **Doll R.** The lessons of life: Key note address to the nutrition and cancer conference. *Cancer Res* 1992; 52:2024s-9s.
34. **Druesne-Pecollo N, Latino-Martel P, Norat T, et al. (2010)** Beta-carotene.
35. **Dupont WD, Page DL.** Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first.
36. **Dupont WD, Page DL.** Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first.
37. **Engel P.*, Fagherazzi G.*, Boutten A., Dupré T., Mesrine S., Boutron-Ruault M.C., Clavel-Chapelon F. (*equally contributed).** Serum 25(OH) vitamin D and risk of breast cancer: a nested case-control study from the French E3N cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers &Prev*, 08 septembre 2010.
38. **Fatima Mechta-Grigoriou**1 **Cancers du sein & stress oxydatif** Comment les cellules situées autour de la tumeur créent un terrain propice à la dissémination.
39. **Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM.** Estimates of worldwideburden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893.

40. **Formelli F, Meneghini E, Cavadini E, et al.** (2009) Plasma retinol and Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographic variation in breast cancer Gorham ED, Garland FC, Garland CF. Sunlight
41. **Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE.** Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001; 12:604-12.
42. **Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanich D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ.**
43. **Globan, 2002.**IARC Pub, Lyon, WW.iarc.fr.
44. **Grant WB, Mohr SB.** Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since.
45. **Guy FAGHERAZZI.** Facteurs alimentaires, composantes du syndrome métabolique et risques de cancer du sein et de diabète de type II dans la cohorte E3N le 8 Juin 2011.
46. **Holick MF.** Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
47. **Holmes MD.** Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up.
48. **Hormonal Factors in Breast Cancer.** *Contraception* 1996;54:1S-106S.
49. **INC : INSTITUT NATIONAL DU CANCER (2007) :** Institut National du Cancer et Réseau Nacre, 2007 rapport alcool et risque de cancer 60 pages
50. **INCa (2009)** Nutrition et prévention des cancers : des connaissances.
51. **INCA « Cancers- Il y a des moyens pour agir »** (édité par l'Institut national du cancer), rubrique « Qu'es-ce qu'un cancer ? ». 2008.
52. **Institut of Medecin, Food Nutrition Board.** Dietary Reference intakes for Vitamin A, Vitamin k. Etats Unis., 2001. Section sur la vitamine A, books. Nap. Edu (consulté en Février 2011(: pages 82-161). *Int J Cancer* 2008;122:2071-2076.
53. **Ishitani K, Lin J, Manson JE, Buring JE, Zhang SM.** Caffeine consumption and the risk
54. **J Clin Oncol ,** supplementation and cancer risk: a systematic review and the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence, 2004.
55. **Jean Philippe Brettes, Carole Mathelin, Béatrice Gairard, Jean Pierre Bellocq, Cancer du sein, Edition Masson 2007,** Chapitre II, page : 13,14
56. **Johnson KC, HU J, Mao Y.** Passive and active smoking and breast cancer risk in *Cancer Causes Control* 2000; 11:211-21.
57. **Kabat GC, Cross AJ, Park Y, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Rohan TE, Sinha R.** Meat intake and meat preparation in relation to risk of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Int J Cancer* 2009; 124:2430-2435.
58. **Kaur JS.** Migration patterns and breast carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1203-6.
59. **Key et al. (2001) KEY TJ , Banks E.** Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;;133-40.
60. **Kherbouche M, Hassaine A , Touileb Y, Belhafed H, Amrani N, Taibi A :** Le cancer du sein Etude descriptive et rétrospective des cas enregistrés entre l'année 2008 et l'année 1011. Sous la direction de Dr Settouti A médecin spécialiste gynécobstétrique au Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen ; service de maternité

61. **Kirschner MA, Samojlik, Drejka M, et al.** Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* Lancet 1990, 70:473-9.
62. **Kuchuk NO, van Schoor NM, Pluijm SM, et al.** Vitamin D Status, Parathyroid Function. Bone Turnover and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis in Global Perspective. *J Bone Miner Res* 2008
63. **L. Abid J. Afr. Cancer (2009) 1:98-103 DOI 10.1007/s12558-009-0019-y** ARTICLE DE SYNTHÈSE / REVIEW ARTICLE Épidémiologie des cancers en Algérie : problématique des registres des cancers Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers L. Abid Reçu le 25 janvier 2009 ; accepté le 27 février 2009.
64. **Lancet 2001;-Familial breast: Collaborative reanalysis of individual data from 52 Epidemiological study in breast cancer 2001, 358:1389-1399. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, Lancet 1996-1997.**
65. **Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C.** Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91:260-263.
66. **Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM.** Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Arch Intern Med* 2007; 167:1050-1059.
67. **Lindsey AM, Gross G, Twiss J, et al. (2002)** Postmenopausal survivors of breast cancer at risk for osteoporosis: nutritional intake and body size. *Cancer Nurs* 25: 50–6
68. **L'Institut national du cancer, l'Inca Institut national du Cancer et Réseau Nacre, 2007** Rapport alcool et risque de cancer 60 pages.
69. **Mahnane A., Hamedi Cherif M., (2012).** Epidémiologie de cancer du sein en Algérie, Société Algérienne d'Oncologie Mammaire. 18 février.
70. **Martel P, Bachmann P, Chauvin F, et al. (2009)** Recommandations pour la pratique clinique : Nice–Saint-Paul-de-Vence 2009 « cancers du sein » et « soins de support » : nutrition. *Oncologie* 11: 711–28
71. **McAfee AJ, McSorley EM, Cuskelly GJ, Moss BW, Wallace JM, Bonham MP, Fearon McKenna MJ.** Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am J Med* 1992; 93:69-77.
72. **MM, Nieters A, Linseisen J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Tountas Y, Montella M, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C.** Vitamin D intake and breast cancer risk: a case-control study in Italy. *Ann Oncol* 2009; 20:374-378.
73. **Monsnier J-F., Lavergne A. et Emie J.F.** généralités sur les tumeurs, 2005.
74. **Nagel G, Lienseisen J, VanGils CH et al.** Dietary beta-carotene vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition EPIC) *Cancer Res Treat.* 2010 Feb. 119(3):753-65.
75. **NE, Khaw KT, Key TJ, San Joaquin M, Hemon B, Saracci R, Kaaks R, Riboli E.**
76. **Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, Overvad K, Olsen A, Peeters PH, Engeset D, Lund E, Skeie G, Ardanaz E, Gonzalez C, Navarro C,** of breast cancer in a large prospective cohort of women. *Arch Intern Med, of cancer in Europe. Int J Cancer* 2001;91:421-430.
77. **Packer L.,** Protective role of vitamin E in biological systems, *Am. J. Clin. Nutr.*, 1991, 53, p. 1050S.

78. **Pincemail J, Defraigne JO and Limet R.** Oxidative stress in clinical situation: factor, *Europ J Anaesth.* 1996, 13:219-234.
79. **Pincemail J., Lecomte J., Collart E., Castiaux JP. Defraigne JO.** Stress oxydatif, antioxidant et exercice physique. *Medecine interne.* 2003; 8:56.
80. **Pr A. Benider** **Registre de cancer du Grand Casablanca** **Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE.** Increased cell division cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50:7415-7421. *Prev Med* 1990;19:614-622.-Prognosis of postmenopausal breast cancer patients. *Cancer Epidemiol*
81. **Preston-Martin S, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Henderson BE.** Increased cell division as a cause of human cancer. *Cancer Res* 1990; 50:7415-7421.
82. **Quiros JR, Sanchez MJ, Berglund G, Mattisson I, Hallmans G, Palmqvist R,** Day-Recurrence-free survival in women with a history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001: 23- 6631.
83. **Rementet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P et al.,** Cancer incidence and mortality over the period 1978-2000. *Rev EPIDEMIOLOG Sante publique* 2003;51:3-30.
84. **Robien K, Cutler GJ, Lazovich D. Vitamin D intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study.** *Cancer Causes Control* 2007; 18:775-782.
85. **Rock CL, Demark-Wahnefried W (2002)** Nutrition and survival after premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Nutr Cancer.* **Rock CL, Flatt SW, Natarajan L, et al. (2005)** Plasma carotenoids and .as a target for breast cancer prevention. *J Nutr* 2003; 133:2425S-2433S.
86. **Rosner B, Colditz GA, Willett WC.** Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139:819-835.
87. **Rossi M, McLaughlin JK, Lagiou P, Bosetti C, Talamini R, Lipworth L, Giacosa Alamone LM, Dallal GE, Zantos D, Makrauer F, Dawson-Hughes B.** Contributions of vitamin D intake and seasonal sunlight exposure to plasma 25-hydroxyvitamin D concentration in elderly women. *Am J Clin Nutr* 1994; 59:80-86.
88. **Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH.** Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000:17-37.
89. **Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC.** Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.*
90. **Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE.** Meat consumption and risk of breast
91. **Telama R., Yang X., Viikari J. , et al.** Physical activity from childhood to adulthood: a 21-year Tracking Study. *Am J Prev Med.* 2005; 28:267-73.
92. **Tjonneland A, Clavel F, Boutron-Ruault MC, Kesse E, Boeing H, Bergmann, 2000.**
93. **WCRF Systematic literature review report : The Associations between Food, Nutrition (1997).**
94. **Webb AR, Pilbeam C, Hanafin N, Holick MF.** An evaluation of the relative contributions of exposure to sunlight and of diet to the circulating concentrations of hydroxyvitamin D in an elderly nursing home population in Boston. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1075-1081.

96. **Welsh J, Wietzke JA, Zinser GM, Byrne B, Smith K, Narvaez CJ.** Vitamin D-3 receptor.
97. **Welsh J.** Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1721S-1724S.
98. **Welsh J.** Vitamin D and breast cancer: insights from animal models. *Am J Clin Nutr.*
99. **Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM.** Associations of Weight, Weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non Hispanic women. *Ann Epidemiol* 2001; 12:435-44.
100. **William Jacotet coll.** Breast Cancer Research Treatment, 6 mai 2012.
101. **Wooster R, Weber BL.** Breast and ovarian cancer [archive]. *N Engl J Med* 2003;348:2339-47.
102. **World Cancer Research Fund/American institute for cancer:** a global perspective. Washington, DC: American institute for cancer Research, 1997.
103. **yaker 2004**
<http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2010/1/437fcaec-95aa-4bd8-8b7e-208aadb0b4.pdf>.
104. **Yoshikawa T., Yamamoto Y., Naito Y.,** Free radicals in chemistry, *Biology and Medicine*, Ed. Oica International, Londres, **2000**.