

**THESE**

pour le

DIPLÔME D'ETAT

DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

***Elise TERRIEN***

-----  
Présentée et soutenue publiquement le 5 Juin 2007

**La Nutrition et la prévention  
du cancer du sein**

Président : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie

Membres du jury : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences  
en Toxicologie

M. Jean MENANTEAU, Chargé de Recherche  
INSERM U 601

Mme Stéphanie DURAND, Docteur en Pharmacie

# TABLE DES MATIÈRES

<b>Figures</b> .....	1
<b>Tableaux</b> .....	2
<b>Abréviations</b> .....	4
<b>Introduction</b> .....	5
<b>1<sup>ère</sup> PARTIE : La physiopathologie du sein</b> .....	7
I - Physio-anatomie .....	7
II - Développement et rôle du sein .....	11
III - Physiopathologie du cancer du sein .....	11
III – 1. Processus de cancérisation .....	12
III – 2. Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse .....	13
III – 3. Clinique du cancer du sein .....	15
IV - Epidémiologie .....	17
<b>2<sup>ème</sup> PARTIE : Modulations génétiques et épigénétiques du cancer du sein</b> .....	20
A - Facteurs individuels .....	21
I - Polymorphisme génétique .....	21
I – 1. L'implication des gènes dans le cancer du sein. ....	21
I – 2. Estimation du risque de cancer du sein .....	22
II - Statut hormonal .....	23
II – 1. Les contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein .....	23
II – 2. L'impact de la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS) sur le cancer du sein .....	27
II – 3. Influence de la densité mammaire .....	30
III - Influence de la maternité .....	32
III – 1. La grossesse en relation avec le risque de cancer du sein .....	32
III – 2. L'allaitement en relation avec le risque de cancer du sein .....	35
B - Facteurs nutritionnels et cancer du sein .....	37
I - Facteurs de risque nutritionnels et liés à l'hygiène de vie .....	37
I – 1. Le tabagisme .....	37
I – 2. Le surpoids et l'obésité .....	43
I – 3. La consommation d'alcool .....	47
I – 4. les viandes et charcuteries .....	54
II - Facteurs alimentaires protecteurs .....	60
II – 1. Les huiles et poissons .....	60
II – 2. Consommation de fruits et légumes .....	72
II – 3. Consommation de phyto-oestrogènes .....	83
II – 4. Le calcium et la vitamine D .....	88
<b>Conclusion</b> .....	90
<b>Bibliographie</b> .....	92
<b>Résumé de la thèse :</b> .....	105

## **FIGURES**

<u>Figure 1</u> : Anatomie d'un sein en coupe	13
<u>Figure 2</u> : Glandes mammaires saines	15
<u>Figure 3</u> : Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse	18
<u>Figure 4</u> : Incidence des cancers du sein en France en 2000	23
<u>Figure 5</u> : Taux d'incidence du cancer du sein par pays	24
<u>Figure 6</u> : Evolution de la mortalité pour les principales causes de cancer en France	25
<u>Figure 7</u> : Schéma des gènes BRCA1 et BRCA2	29
<u>Figure 8</u> : Le risque de développer un cancer du sein chez la femme	30
<u>Figure 9</u> : Métabolisme de l'oestradiol et de l'éthyniloestradiol	34
<u>Figure 10</u> : Prévalence de l'utilisation du THS entre 1994 et 2004	37
<u>Figure 11</u> : BMI et femmes pré ménopausées : Risques Relatifs dans des études épidémiologiques rapportées dans une méta-analyse.	54
<u>Figure 12</u> : BMI et femmes post ménopausées : Risques Relatifs dans des études épidémiologiques rapportées dans une méta-analyse.	55
<u>Figure 13</u> : Traduction graphique du Risque Relatif de cancer du sein selon le type de viande blanche consommé.	69
<u>Figure 14</u> : Métabolisme des AGPI	78
<u>Figure 15</u> : Traduction graphique du Risque Relatif de cancer du sein selon le mode de cuisson du poisson.	84
<u>Figure 16</u> : Evaluation du Risque Relatif de cancer du sein dans 8 pays par rapport leur consommation en légumes.	90
<u>Figure 17</u> : Evaluation du risque relatif de cancer du sein dans 8 pays par rapport à leur consommation de fruits.	91
<u>Figure 18</u> : Exemple de métabolisme des lignanes.	106

## TABLEAUX

<u>Tableau I</u> : Facteurs dont la cancérogénicité pour l'homme est établie.	21
<u>Tableau II</u> : Evaluation du risque de cancer du sein en fonction d'une prise plus u moins récente de contraceptifs oraux.	32
<u>Tableau III</u> : Effets du THS sur la sensibilité de la mammographie de dépistage.	40
<u>Tableau IV</u> : Influence du taux de progestérone pendant la grossesse sur le risque relatif de cancer du sein.	43
<u>Tableau V</u> : Risque Relatif de cancer du sein selon l'exposition au tabac en 2002 en Allemagne.	50
<u>Tableau VI</u> : Risque Relatif de cancer du sein selon l'exposition au tabac en 2005 au Japon.	50
<u>Tableau VII</u> : Classification de la morphologie des personnes en fonction de l'IMC.	53
<u>Tableau VIII</u> : Risque Relatif en relation à l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein.	59
<u>Tableau IX</u> : Risque Relatif en relation à l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein lié à la consommation d'acide folique.	64
<u>Tableau X</u> : Risque Relatif de cancer du sein hormono-dépendant associé à la consommation de viande rouge.	67
<u>Tableau XI</u> : Méta-analyse de 9 études prospectives de cohorte sur le cancer du sein et la consommation de viande.	68
<u>Tableau XII</u> : Risque Relatif de cancer du sein selon le type de viande blanche consommé. 69	
<u>Tableau XIII</u> : ANC en acides gras. 75	
<u>Tableau XIV</u> : Risques Relatifs de cancer du sein et apport en acide linoléique. 80	
<u>Tableau XV</u> : Risques Relatifs de cancer du sein et apport en acide alpha-linolénique 81	
<u>Tableau XVI</u> : Risque Relatif de cancer du sein selon la consommation de fruits et/ou légumes. 89	
<u>Tableau XVII</u> : Etudes prospectives de cohorte sur les fibres et le risque de cancer du sein. 93	
<u>Tableau XVIII</u> : Effet d'une supplémentation en vitamine C sur le risque de cancer du sein. 95	
<u>Tableau XIX</u> : Principales sources alimentaires en folates. 97	
<u>Tableau XX</u> : Les caroténoïdes et leurs principales sources. 99	
<u>Tableau XXI</u> : Concentrations médianes en micronutriments chez les cas et témoins de la cohorte entre 1974 et 1994. 100	
<u>Tableau XXII</u> : Concentrations en micronutriments et risque de cancer du sein. 101	
<u>Tableau XXIII</u> : Risque Relatif de cancer du sein en fonction des aliments et	

de leur mode de cuisson. 103

Tableau XXIV : Vue d'ensemble d'études épidémiologiques sur les lignanes et le risque de cancer du sein. 107

Tableau XXV : Vue d'ensemble d'études épidémiologiques sur les Isoflavones t le risque de cancer du sein. 108

## **ABREVIATIONS**

ADN : acide désoxyribonucléique  
AGMI : acides gras mono-insaturés  
AGS : acides gras saturés  
AGPI : acides gras poly-insaturés  
BMI : body mass index  
dL : décilitre  
ER : récepteurs aux oestrogènes  
FSH : hormone folliculostimulante  
g : gramme  
hCG : hormone chorionique gonadotrope  
HTLV : Human T-cells Lymphoma Virus  
IC : intervalle de confiance  
IGF-1 : insulin-like growth factor  
IMC : indice de masse corporelle  
kg : kilogramme  
LH : hormone lutéinisante  
m<sup>2</sup> : mètre carré  
mg : milligramme  
ml : millilitre  
µg : microgramme  
ng : nanogramme  
OR : odds ratio  
PR : récepteurs à la progestérone  
RR : risque relatif  
THS : traitement hormonal substitutif  
VHB : virus de l'hépatite C

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est aujourd'hui le plus fréquent des cancers féminins en Europe de l'Ouest, en Amérique et au Japon. En France, il représentait environ 42 000 nouveaux cas en 2000 et 12 000 décès, soit environ 20 % des décès par an.

Cette maladie plurifactorielle constitue un problème majeur de santé publique. Le fait de pouvoir faire la parallèle entre la progression du cancer du sein et le développement économique indique que des facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle parmi les causes de cancer du sein.

Si le lien entre une nutrition saine et la prévention du risque de cancer des voies digestives est aujourd'hui clairement établi, il apparaît important d'accorder également une place à l'alimentation dans la prévention d'autres cancers dont le cancer du sein, au même titre que d'autres facteurs environnementaux.

L'alimentation présente un fort potentiel puisqu'une modification des habitudes alimentaires permettraient d'éviter une partie des décès par cancer du sein. Cependant, le rôle de l'alimentation n'est pas encore entièrement établi avec certitude.

Dans le cadre très général des plans nutrition et santé et nutrition et cancer, le pharmacien doit constituer un relais d'information de santé publique, en transmettant sur le terrain un certain nombre de messages simples de prévention sur la nutrition

Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle essentiel en écoutant les patients et en leur donnant des conseils alimentaires simples dans lesquels alimentation et santé peuvent concorder avec alimentation et plaisir. L'officiel explique ainsi que le maintien d'une nutrition saine est indispensable à court et à long terme pour la modulation du risque de cancer.

Si elle ne constitue qu'un des éléments de la prévention du cancer du sein, l'alimentation intervient à plusieurs titres dans la carcinogenèse mammaire.

L'objectif de ce travail est d'effectuer une synthèse bibliographique et de souligner le rôle préventif ou inducteur de différents éléments de notre alimentation vis-à-vis de la cancérogenèse mammaire. De nombreux travaux ont été consacrés aux relations entre alimentation et cancer, mais leurs résultats ne s'accordent pas toujours et le sujet reste encore à approfondir.

Dans un premier temps, nous ferons des rappels physiologiques du sein et des rappels physio-pathologiques du cancer du sein.

Dans un deuxième temps, nous développerons les principaux facteurs individuels responsables du cancer du sein ou susceptibles de l'être. Puis nous accorderons une place importante aux facteurs nutritionnels, soit comme éléments de prévention du cancer du sein ou comme facteurs favorisant la prévalence de cette pathologie.

# 1<sup>ERE</sup> PARTIE : LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SEIN

Avant d'évoquer les facteurs prédisposant au développement du cancer du sein, il paraît important de mentionner quelques rappels concernant la physio-anatomie du sein et la cancérogenèse mammaire.

## I - PHYSIO-ANATOMIE

Le sein est un organe glandulaire qui repose sur les muscles pectoraux. Le développement des seins est le premier signe de la puberté féminine, il se fait sous influence hormonale. De plus, la glande mammaire réagit aux variations hormonales au cours du cycle menstruel.

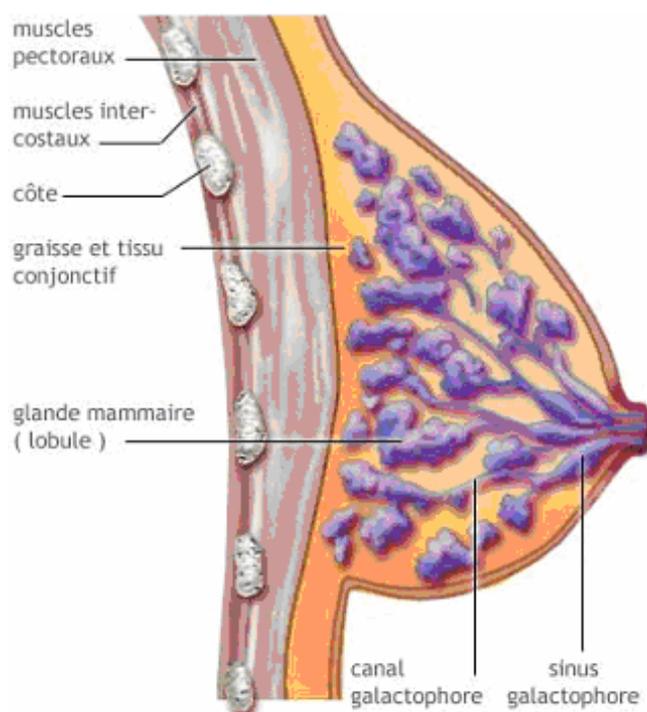


Figure 1 : Anatomie d'un sein en coupe (148)

### **La peau**

Le revêtement cutané du sein est épais à la périphérie et devient mince au voisinage de la plaque aréolo-mamelonnaire. La solidarité de la peau avec la glande est d'autant plus intime que l'on s'approche du mamelon. C'est un élément de stabilité primordial.

L'épaisseur et la tonicité de la peau sont variables. Elle est quelquefois épaisse, élastique, adhérente à la glande. C'est le cas surtout de la jeune femme chez qui la peau joue un rôle effectif de suspension. Elle est souvent plus mince, nettement séparée de la glande, sans tonicité.

Le revêtement cutané du sein est centré par le mamelon entouré par l'aréole, l'ensemble constituant la plaque aréolo-mamelonnaire.

### **Le mamelon**

La papille, de forme cylindrique ou conique, mesure environ 1 cm de hauteur et de largeur. Il est pigmenté comme l'aréole. Son extrémité présente environ 15 ou 20 pores des canaux galactophores. Le sillon péri-mamillaire sépare le mamelon de l'aréole.

### **L'aréole**

C'est un disque cutané pigmenté centré par le mamelon. Elle peut être plus ou moins ovale. Sa surface est parsemée de petits reliefs constitués par de volumineuses glandes sébacées (tubercules de Morgani), et de petites glandes mammaires (tubercules de Montgomery) situées sous l'aréole et visibles au cours de la grossesse.

### **Le muscle aréolaire**

Il s'agit d'un petit muscle lisse annexé à l'aréole et au mamelon. Il est constitué principalement de fibres circulaires adhérentes à la face profonde de l'aréole. Elles s'entrelacent autour des canaux galactophores. Le muscle aréolaire est épais à la base du mamelon et plus mince à sa périphérie.

### Le tissu graisseux

La glande mammaire se développe à partir de la plaque aréolo-mamelonnaire dans le tissu graisseux sous-cutané.

### La glande mammaire

La glande mammaire est discoïde, aplatie d'avant en arrière et de contour irrégulier. C'est en regard du mamelon que son épaisseur est la plus grande. Elle est constituée de lobes et de canaux galactophores entourés de tissu conjonctif dense dans lequel cheminent les vaisseaux.

Les acini sont groupés de façon très dense autour d'un canal alvéolaire (canal galactophore du 3<sup>ème</sup> ordre). Plusieurs canaux alvéolaires se réunissent et forment un canal lobulaire (canal de 2<sup>ème</sup> ordre) qui draine un lobule. Plusieurs canaux lobulaires se réunissent à leur tour pour former un canal galactophore de premier ordre et l'ensemble des lobules qu'il draine forme un lobe glandulaire. Chaque galactophore converge vers le mamelon sous lequel il présente une dilatation, le sinus galactophore. (1)

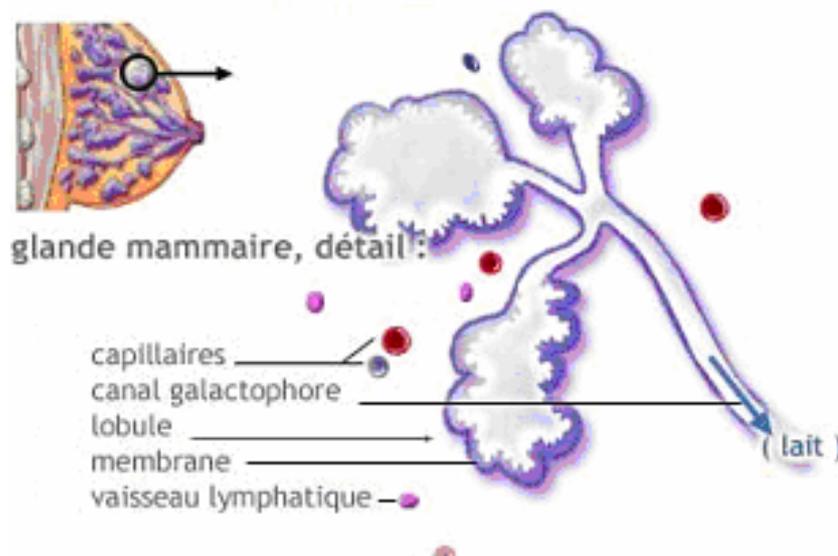


Figure 2 : Glandes mammaires saines (148)



## II - DEVELOPPEMENT ET ROLE DU SEIN

Le développement des seins est un des signes de la puberté chez la jeune fille. Ce développement s'effectue grâce à l'action de nombreuses hormones. Ce sont les oestrogènes, la progestérone et les hormones hypophysaires (FSH, LH, prolactine).

Pendant le cycle menstruel, la glande mammaire subit des modifications et notamment augmente de volume sous l'effet des oestrogènes. Au moment de la ménopause, suite à une diminution de la fabrication hormonale, le volume des seins diminue.

Le rôle principal du sein est de fabriquer le lait. La préparation lactée se fait pendant la grossesse grâce à deux hormones, les oestrogènes et la progestérone (sécrétées par l'ovaire et le placenta) favorisant ainsi le développement des glandes mammaires mais également l'agrandissement des mamelons. (149)

## III - PHYSIOPATHOLOGIE DU CANCER DU SEIN

La surveillance de cet organe doit être régulière, tout d'abord par la femme elle-même environ tous les six mois (auto examen des seins) afin de détecter des lésions bénignes (kystes, nodules bénins), puis par un gynécologue. Dans le cadre du suivi de la femme, la mammographie est une radiographie du sein qu'il est nécessaire de pratiquer environ tous les 2 à 3 ans surtout à partir de 45 ans.

Les pathologies mammaires sont nombreuses :

- Cancer du sein
- Intertrigo
- Abscess du sein
- Crevasse
- Mastose
- Tumeur bénigne du sein
- Maladie de Paget du sein...

Aujourd'hui, sur tout le territoire, les femmes entre 50 et 74 ans sont invitées à bénéficier, tous les deux ans, d'une mammographie gratuite et fortement conseillée. (149)

Le développement de la tumeur cancéreuse résulte de mécanismes biologiques impliquant divers mécanismes aboutissant à une cellule cancéreuse aux caractéristiques particulières suivantes :

- la perte d'inhibition de contact
- l'indépendance par rapport aux facteurs de croissance
- l'immortalité (151)

Différents facteurs exogènes ou endogènes peuvent conduire à développer un cancer du sein. On peut trouver plusieurs localisations du cancer : les tumeurs se développent principalement soit au niveau du canal galactophore, soit au niveau des lobules producteurs de lait.

### *III – 1. Processus de cancérisation*

Le cycle cellulaire régit la division cellulaire normale. La division cellulaire est régulée par l'expression de nombreux gènes : les oncogènes et les antioncogènes.

Les oncogènes sont des fragments d'ADN dont l'altération est capable de transformer une cellule normale en cellule cancéreuse. Ce sont des homologues des gènes cellulaires, dits proto-oncogènes, physiologiquement impliqués dans le contrôle des processus de maturation, de division et de différenciation cellulaire.

Les anti-oncogènes, aussi appelés gènes suppresseurs de tumeurs, codent pour des protéines qui sont des éléments clés du « freinage » exercé en permanence par la cellule pour contrôler sa division, sa maturation et sa différenciation normales. Leur inactivation peut aussi être responsable de la croissance tumorale.

La survenue dans un organisme d'une tumeur cancéreuse est liée à l'émergence d'un clone cellulaire échappant aux lois qui régissent la prolifération et la cohabitation cellulaire normales. L'anomalie responsable de la transformation cancéreuse est donc transmissible par division cellulaire et consiste en une altération majeure de l'information génétique, c'est à dire une mutation de l'ADN.

Les étapes de la carcinogenèse sont :

- Initiation : une cellule devient immortelle

Des facteurs carcinogènes, physiques, chimiques, viraux ou génétiques vont entraîner une altération des oncogènes et des anti-oncogènes conduisant à une accumulation de mutations irréversibles. Les cellules normales deviennent tumorales.

- Promotion : à partir de la cellule altérée, une multiplication cellulaire anarchique donne un clone de cellules qui acquiert les caractéristiques qui vont lui permettre de créer un cancer. Ce processus est long et peut durer plusieurs années. Il sera influencé par de nombreux facteurs dont certains facteurs alimentaires qui, s'ils ont des effets délétères, se comportent le plus souvent comme des agents de promotion plutôt que d'initiation.

- Progression : invasion locale, lymphatique et métastatique

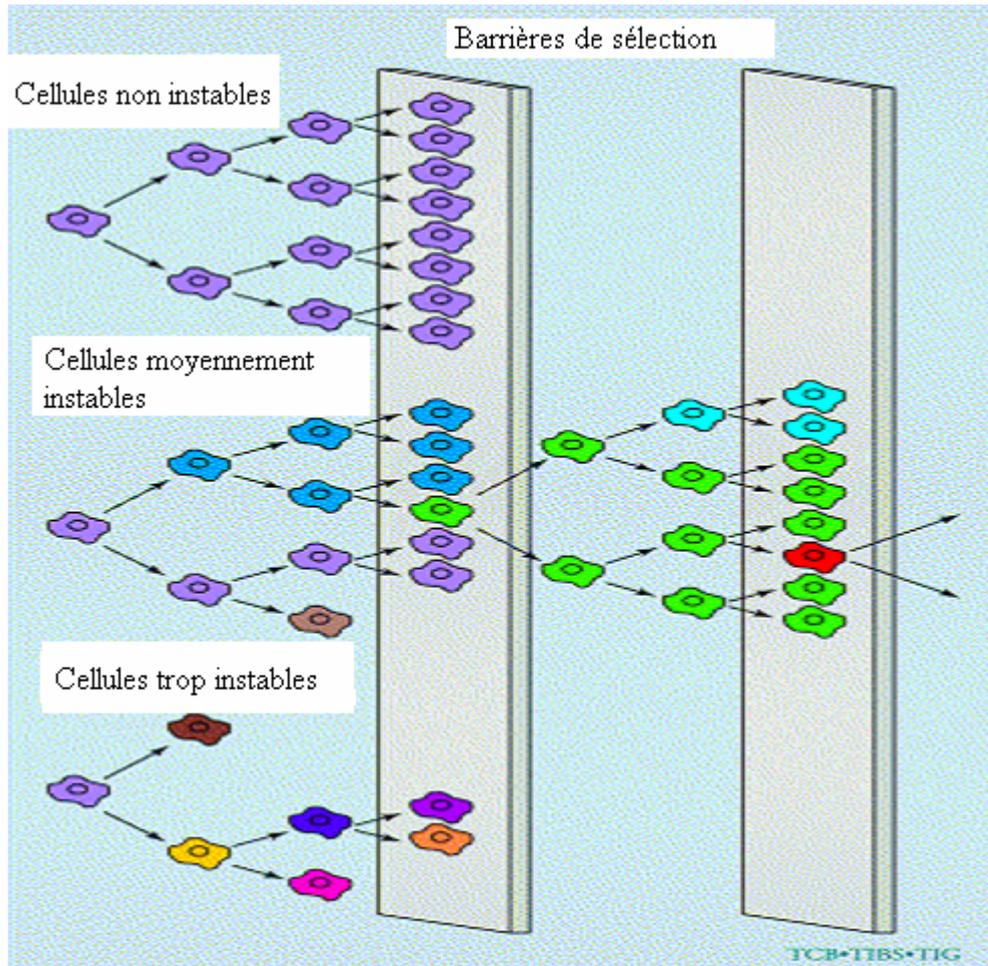


Figure 3 : Transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse (2)

L'angiogénèse est un mécanisme de néo-vascularisation prenant naissance à partir d'un réseau capillaire préexistant.

Elle est particulièrement importante et indispensable au cours de nombreux processus physiologiques tels que le développement embryonnaire, l'implantation du placenta, la cicatrisation, ou le développement cyclique de l'endomètre. Elle peut aussi prendre un aspect pathologique lorsque l'on parle d'angiogénèse tumorale, favorisant la croissance des tumeurs (apport d'oxygène, de nutriments, et de facteurs de croissance, évacuation des déchets cellulaires), et le développement des métastases.

### III – 2. Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse

Les mécanismes d'activation des oncogènes sont multiples :

- L'intégration virale : l'insertion de l'ADN viral au niveau d'un gène régulateur aboutit à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride ; ou l'insertion au hasard du virus qui possède ses propres séquences activatrices peut provoquer la transformation cancéreuse. Par exemple le virus de l'hépatite B (VHB), ou les virus HTLV I et II (Human T-cells Lymphoma Virus) peuvent provoquer ces transformations.

- l'amplification génique : l'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvent

alors sous forme intégrée dans un chromosome. Par exemple les proto-oncogènes *C-myc* et *N-myc* sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

- le réarrangement structural : des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

- La délétion : les délétions, qui aboutissent le plus souvent à une perte de fonction, peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

D'autre part, des mécanismes d'inactivation des anti-oncogènes comme des mutations ponctuelles, des délétions, ou insertions peuvent contribuer au développement de la tumeur cancéreuse.

Les altérations somatiques présentes dans le cancer du sein sont :

- Activations d'oncogènes par mécanismes d'amplification :

*Myc* : *Myc* est exprimée essentiellement pendant la période de transition G0 – G1 du cycle cellulaire, il active certains gènes et en inhibent d'autres. Son inhibition favorise la différenciation cellulaire et à l'inverse, une concentration importante de ce gène active l'apoptose.

*Cerb B2* : récepteur tyrosine kinase. Il n'a pas de ligand spécifique décrit. Son action s'exercerait par sa faculté de dimérisation avec d'autres récepteur de la même famille. Ce gène est fréquemment amplifié dans certains cancers dont celui du sein. (150)

*Cycline D1* : l'expression de la cycline D1 est stimulée par des mitogènes permettant ainsi l'entrée de la cellule dans le cycle cellulaire en phase G0. La cycline D1 est surexprimée dans beaucoup de cancers.

- inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs :

*BRCA1* et *BRCA2* : ces deux gènes sont des abréviations de « BREast Cancer » qui signifie cancer du sein. Ils sont impliqués dans les cancers du sein familiaux.

*p53* : le gène *p53* sert au bon fonctionnement du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S. La fonction première de la protéine *p53* est d'agir en tant que facteur de transcription. Elle fonctionne en se fixant de manière spécifique sur les régions régulatrices de gènes dont elle contrôle l'expression. la *p53* activera la transcription d'un grand nombre de gènes. L'ensemble de ce programme pourra conduire à deux résultats, soit l'arrêt du cycle cellulaire soit l'apoptose. (152)

*Rb* : la protéine codée pour ce gène agit pour restreindre la prolifération, favoriser la différenciation et éventuellement pousser vers l'apoptose. Le gène est fréquemment inactivé dans les cellules tumorales. La protéine interagit avec de nombreuses cibles, par ses propriétés biochimiques, en les maintenant dans son état inactif. (150)

- instabilité générale du génome traduisant des erreurs de répllication de l'ADN.(151)

Les facteurs influençant toutes ces perturbations mécanistiques sont diverses. (Tableau I). Les stratégies de prévention primaires dépendent en premier lieu du type d'exposition qui peut être professionnel, médical ou général (environnement dont la nutrition, comportement...).

Facteurs d'exposition	Localisation
Alfatoxines	Foie
Agents alkylants	Vessie, Leucémies
Aluminium	Poumon, Vessie
Amiante	Poumon, Plèvre, Péritoine
Amines aromatiques	Vessie
Arsenic	Foie, Poumon, Vessie
Benzène	Leucémies
Boissons alcoolisées	Bouche, Pharynx, Larynx, Œsophage, Foie, <b>Sein</b>
Caoutchouc	Leucémies, Vessie
Chrome	Poumon
Contraceptifs oraux combinés	Foie
Contraceptifs oraux séquentiels	Endomètre
Fonderie fer et acier	Poumon
Hydrocarbures polycycliques	Peau, Larynx, Bouche, Poumon, Rein, Vessie
Oestrogènes post ménopause	Endomètre
Oestrogènes (exposition <i>in utero</i> )	Vagin, Col, Testicule

**Tableau I : Facteurs dont la cancérogénicité pour l'Homme est établie. (151)**

Les facteurs étiologiques du cancer du sein ne sont pas tous connus à l'heure actuelle. Parmi ceux dont on connaît l'existence, on trouve d'abord les facteurs génétiques en rapport avec les gènes BRCA1 et BRCA2. Ces cancers surviennent volontiers à un âge précoce. Des facteurs hormonaux et liés à la maternité sont représentés par l'influence de la grossesse, l'allaitement, les contraceptifs oraux, la prise de traitement hormonal substitutif. L'obésité et les facteurs alimentaires semblent aussi être impliqués dans l'étiologie du cancer du sein mais certains points restent à ce jour encore à éclaircir.

L'apparition d'un clone cellulaire malin procède heureusement de l'accumulation, dans une cellule, d'une succession dans le temps de multiples événements indépendants, pouvant conduire à des altérations cellulaires. (3)

### III – 3. Clinique du cancer du sein

Le cancer du sein, aussi appelé carcinome mammaire, est défini par la présence de cellules cancéreuses qui forment une tumeur solide dans le sein. La tumeur se développe soit à partir de lobules qui produisent le lait (carcinome lobulaire), soit à partir des canaux qui conduisent

le lait vers le mamelon (carcinome canalaire). Plus rarement, la tumeur se forme à partir d'un autre tissu présent dans le sein (muscle, graisse...).

Les cellules cancéreuses peuvent rester localisées exclusivement dans les canaux ou les lobules de la glande mammaire sans jamais dépasser la membrane basale et donc ne jamais envahir la profondeur des tissus. Il s'agit alors d'un cancer non invasif, très localisé, dit « in situ ». Leur pronostic est excellent si le cancer est enlevé en totalité.

Le cancer peut être infiltrant et donc atteindre d'autres organes par voie sanguine ou lymphatique, on parle alors de métastases. Lorsque les cellules franchissent la membrane délimitant le canal ou le lobule, le cancer est dit « invasif ». Il peut alors se disséminer dans tout l'organisme. (4)

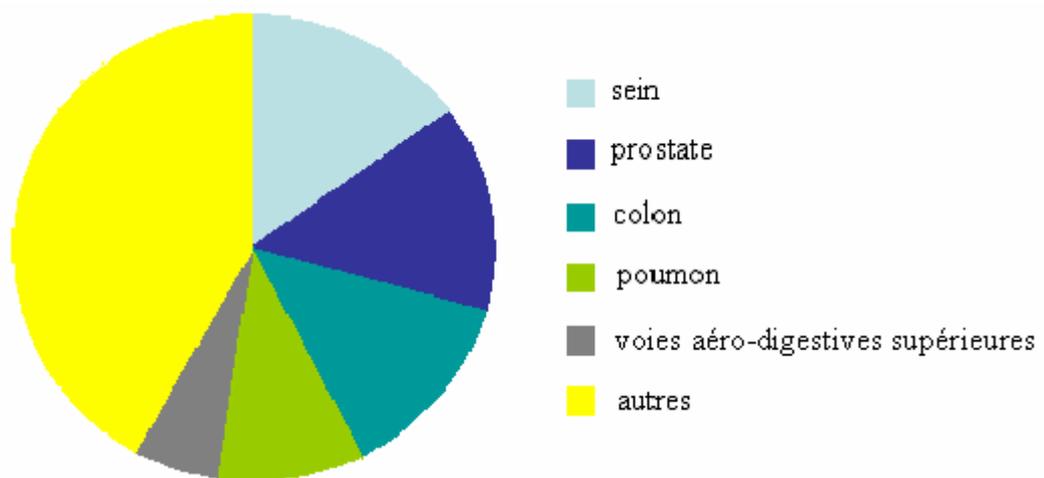
#### IV - EPIDEMIOLOGIE

Les cancers sont une cause majeure de mortalité dans le monde.

Le cancer est à l'heure actuelle un important problème de santé publique. En effet, 150 000 personnes décèdent de cette maladie en France chaque année, soit 27% de la totalité des décès, et on estime qu'un homme sur trois et une femme sur quatre mourront d'un cancer.

Les cancers les plus fréquents sont les cancers du sein, de la prostate, du colon-rectum, et du poumon. (Figure 4)

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer.



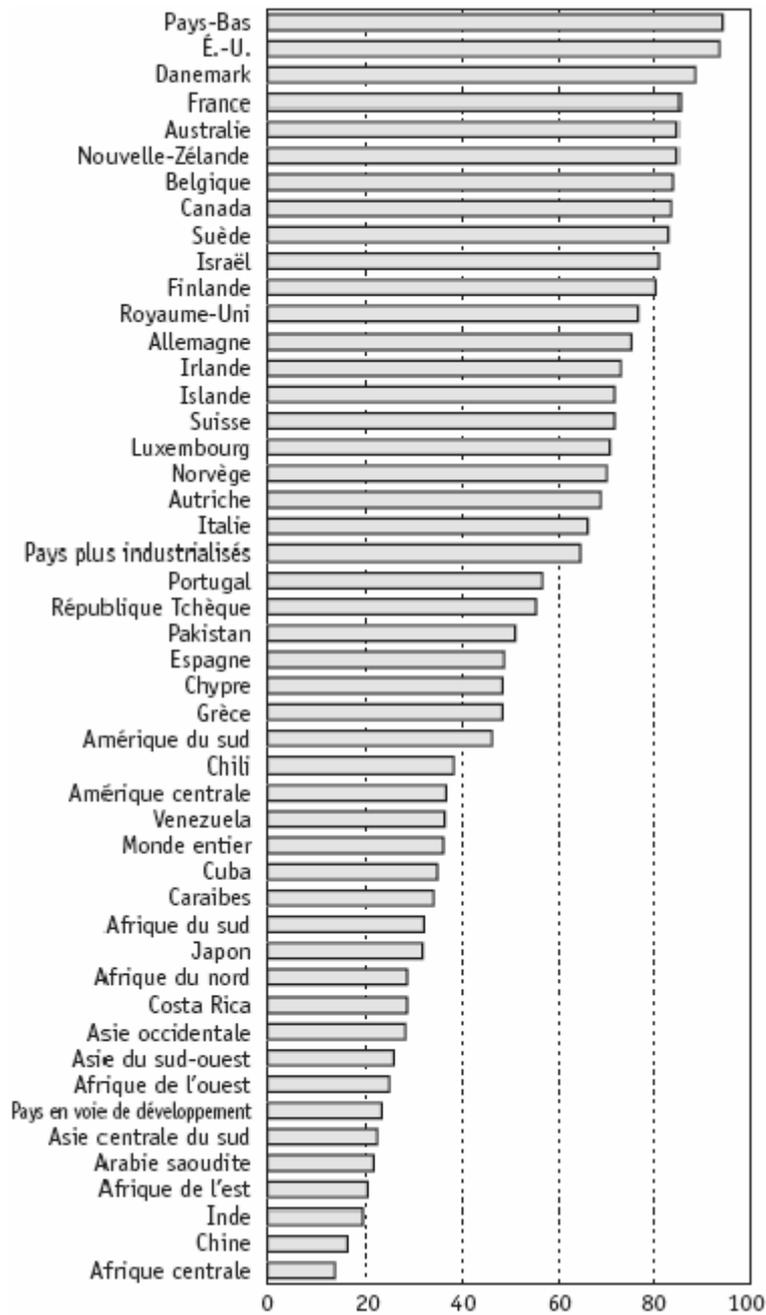
**Figure 4 : Incidence des cancers en France en 2000 (153)**

Chaque année, dans l'Union Européenne, ce sont presque 2,8 millions de nouveaux cas de cancer qui sont observés et celui-ci est responsable de 1,9 million de décès, occupant ainsi la seconde place dans l'ensemble des causes de décès.

Chaque année, environ 270 000 nouveaux cas de cancer. Cette maladie est située au deuxième rang des causes de mortalité après les maladies cardio-vasculaires. C'est la première cause de décès prématuré (avant 65 ans) et la première cause de mortalité chez l'homme. (154)

Aujourd'hui, en France, comme dans de nombreux pays à niveau de vie élevé, le cancer du sein est, chez la femme, le cancer le plus fréquent.

À l'échelle planétaire, l'incidence du cancer du sein semble plus forte dans les pays industrialisés, et les taux les plus élevés sont constatés en Europe de l'Ouest, aux États-Unis et au Canada. (Figure 5).



**Figure 5 : Taux d'incidence du cancer du sein par pays (estimations de 2000) (5, 155)**

Chez les femmes les cancers du sein sont les plus fréquents en France, suivis de ceux du colon-rectum. (Figure 6)

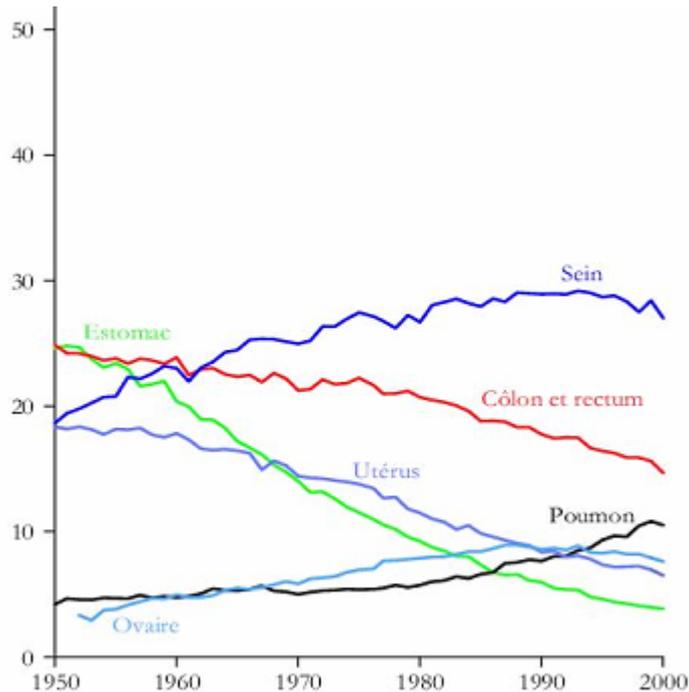


Figure 6 : Evolution de la mortalité pour les principales causes de cancer en France (6)

Le cancer du sein est diagnostiqué chez environ 210 000 européennes chaque année et tue environ 74 000 de ces femmes. En France, on diagnostique chaque année environ 42 000 nouveaux cas et l'on dénombre 11 000 décès. (6)

Le plus fréquent est l'adénocarcinome canalaire infiltrant, il représente 75 % des cancers du sein. Le carcinome lobulaire infiltrant représente 4 à 11 % des cancers infiltrants. Le carcinome intralobulaire « in situ », de découverte souvent fortuite, représente environ 5 %. (151)

L'incidence des cancers du sein croît globalement de 1 à 3% par an depuis 30 ans. Cependant cette croissance s'atténue en France, en Italie, et en Angleterre ; et l'on observe une diminution récente en Islande et en Suède.

La réduction de la mortalité constatée semble être attribuée aux progrès thérapeutiques. Le diagnostic précoce et le dépistage peuvent aussi expliquer une part de la diminution de la mortalité, et les différences observées entre les pays.

La survie à 5 et à 10 ans s'est considérablement améliorée ; les deux facteurs, diagnostic précoce et traitement, ont joué un rôle certain.(7)

Comme pour la majorité des cancers, le risque d'en être atteinte augmente avec l'âge. Moins de 10% des cancers du sein surviennent avant 40 ans ; l'incidence augmente ensuite régulièrement jusqu'à l'âge de 65 ans. Ces données justifient la tranche 50/74 ans retenue pour le dépistage organisé du cancer du sein, reposant sur une mammographie tous les deux ans.(8)

La mammographie conventionnelle est la seule méthode à avoir fait preuve d'efficacité dans la réduction de la mortalité spécifique due au cancer du sein chez les femmes de plus de 50 ans.

A côté de ce moyen de prévention intéressant et essentiel, la prévention du cancer par la maîtrise de notre alimentation et de notre environnement constitue une mission importante de la lutte contre son apparition et son développement. Depuis de nombreuses années, les chercheurs contribuent à promouvoir un développement des mesures de prévention grâce à des équipes qui travaillent sur les grands facteurs de risque des cancers.

Le cancer du sein est une maladie hétérogène avec des variations d'une femme à l'autre. Plusieurs facteurs de risque sont connus en ce qui concerne le cancer du sein, d'autres facteurs sont mis en cause mais leur importance reste à préciser.

**2<sup>EME</sup> PARTIE :**  
**MODULATIONS**  
**GENETIQUES ET**  
**EPIGENITIQUES DU**  
**CANCER DU SEIN**

Il ne s'agit pas pour nous d'établir une analyse exhaustive des facteurs impliqués dans la genèse du cancer du sein mais d'évoquer dans leur globalité les facteurs de risques et les facteurs de prévention du cancer du sein et d'insister plus particulièrement sur l'implication des facteurs nutritionnels.

## A - FACTEURS INDIVIDUELS

On connaît un peu mieux aujourd'hui les facteurs qui précèdent à l'apparition des cancers du sein. En plus d'un terrain génétique, d'autres éléments augmentent l'incidence de cette pathologie.

### *I - Polymorphisme génétique*

Dans certains cas, il existe un risque familial de cancer. Plusieurs personnes d'une même famille sur plusieurs générations peuvent être touchées. Le cancer du sein peut ainsi atteindre plusieurs femmes d'une même famille.

Les scientifiques ont identifiés certains gènes dont la mutation transmissible augmente les risques de développer certains cancers. Ces gènes s'appellent gènes de prédisposition. (9)

#### **I – 1. L'implication des gènes dans le cancer du sein.**

Les gènes sont des éléments qui contiennent des informations. Ils constituent l'ADN (Acide DésoxyriboNucléique), support du patrimoine génétique, contenu dans le noyau de chacune des cellules de l'organisme.

Nos cellules se divisent en permanence. Normalement, ce processus de division cellulaire est contrôlé par des gènes spécialisés qui produisent le nombre exact et le type de nouvelles cellules nécessaires.

Parfois, après plusieurs modifications différentes dues à des agressions sur les cellules, le contrôle des gènes se dérègle et une cellule peut alors commencer à se diviser de façon tout à fait incontrôlée et devenir le point de départ d'un cancer.

Cependant, si une personne naît avec un gène défectueux, il y a plus de risque pour qu'elle développe un cancer et ce, à un âge plus précoce. (10)

Parmi les 30 à 40 000 gènes qui constituent notre patrimoine génétique de chaque individu, deux gènes importants sont actuellement identifiés comme jouant un rôle dans l'apparition et le développement du cancer du sein : ils sont appelés les gènes BRCA1 et BRCA2 (Figure 7). Ils sont localisés respectivement sur les chromosomes 17 et 13. Ils interviennent également dans l'apparition du cancer de l'ovaire.

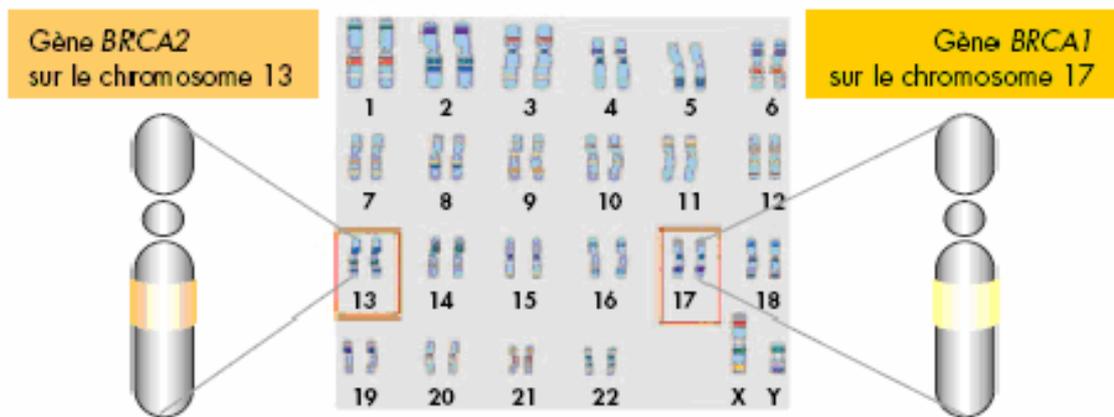


Figure 7 : Schéma des gènes BRCA1 et BRCA2. (11)

## I – 2. Estimation du risque de cancer du sein

Le graphique ci-dessous (figure 8) permet de comparer le risque de développer un cancer du sein au cours de la vie pour les femmes de la population générale (courbe verte) et pour celles ayant une prédisposition héréditaire, c'est-à-dire qui sont porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* muté (courbe bleue).

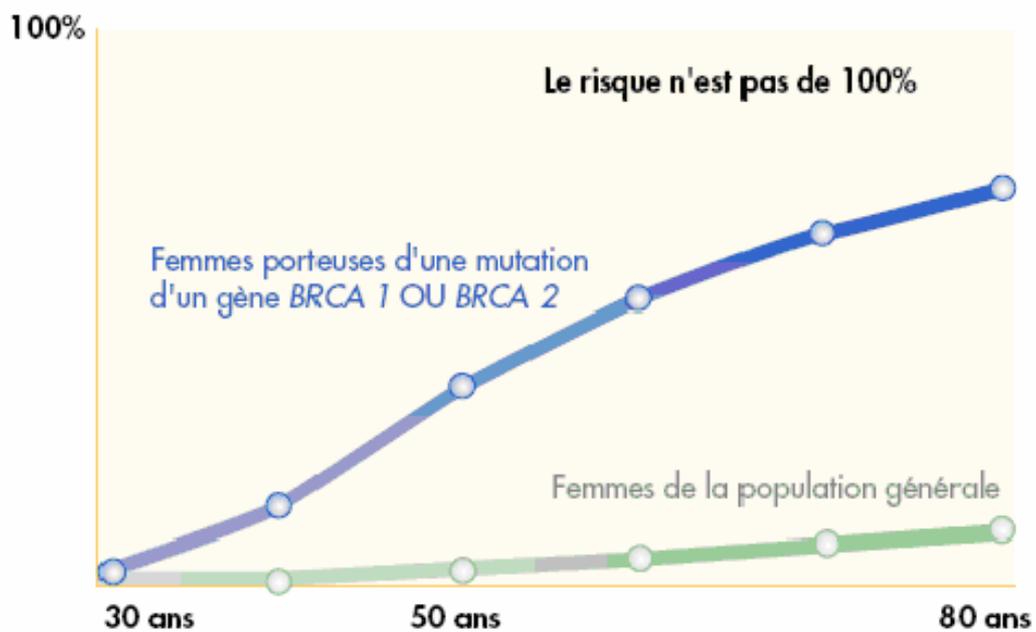


Figure 8 : Le risque de développer un cancer du sein chez la femme. (11)

La courbe verte montre que le risque de développer un cancer du sein pour les femmes de la population générale est faible avant la ménopause. Il augmente à partir de 50 ans pour atteindre environ 10 % à 80 ans. En d'autres termes, sur 100 femmes de la population générale, 10 d'entre elles environ pourront avoir un cancer du sein avant l'âge de 80 ans.

La courbe bleue montre que :

- pour les femmes porteuses d'une mutation d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2*, le risque de développer un cancer du sein est déjà élevé avant l'âge de 50 ans ;
- pour les femmes porteuses d'un gène *BRCA1* ou *BRCA2* muté, le risque de cancer du sein au cours de la vie n'est pas de 100 % à 80 ans. Autrement dit, certaines femmes porteuses d'un gène altéré atteindront l'âge de 80 ans sans avoir de cancer du sein.(2)

## ***II - Statut hormonal***

### **II – 1. Les contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein**

#### ***a) La prise de contraceptifs oraux***

Les contraceptifs oraux combinés associent le plus souvent un œstrogène à un progestatif. Ils inhibent l'ovulation par un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de gonadotrophines au niveau hypophysaire.

Les premières pilules associaient un œstrogène dosé à 0.15 mg à un progestatif dosé à 10 mg. Dans la majorité des pays, cela fait plus d'une décennie que les pilules fortement dosées ne sont plus utilisées.

Aujourd'hui, la plupart des pilules commercialisées contiennent 0.05 mg ou moins d'un œstrogène, l'éthinylœstradiol, et jusqu'à 0.06 mg de progestatif.

Le schéma posologique est, classiquement, de un comprimé par jour pendant 21 jours sur 28. (12)

### **b) Risques de la contraception orale**

La prise d'un contraceptif oral durant plusieurs années augmente-t-elle le risque de développer un cancer du sein ? Depuis longtemps, les études se succèdent sans pouvoir apporter une réponse définitive.

Les résultats sont discordants : en octobre 2000, une étude souligne le risque des premières pilules chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein. Après avoir étudié 426 familles au sein desquelles on comptait des victimes de cette maladie entre 1944 et 1952, les auteurs ont conclu que pour leurs sœurs et leurs filles, prendre une contraception orale multipliait par 3 le risque de cancer du sein. Ce risque était multiplié par 11 chez les femmes ayant cinq parentes touchées par un cancer du sein. Ces effets de la pilule étaient encore plus nets pour les femmes qui l'avaient prise avant 1975, c'est à dire pour celles qui ont pris des contraceptifs oraux fortement dosés. (13)

Dans la majorité des pays, cela fait plus d'une décennie que les pilules fortement dosées ne sont plus utilisées. Dans le cas où elles seraient toujours disponibles, ces résultats confirmeraient la nécessité pour les femmes ayant une mère ou une sœur atteinte par un cancer du sein de choisir une autre méthode contraceptive.

D'autres études publiées en 2002 contredisent ce risque.

D'une part, des chercheurs américains ont interrogés plus de 9000 femmes âgées de 35 à 64 ans. Représentantes des premières générations de femmes ayant utilisées ce mode de contraception, 4575 femmes atteintes du cancer du sein diagnostiqué entre 1994 et 1998 et 4682 femmes en bonne santé ont participé à l'enquête. 77 % du premier groupe et 79 % du second groupe prenaient ou avaient pris le pilule. Après avoir analysé les résultats, celles qui avaient pris une pilule quelle qu'elle soit ne présentaient pas un risque plus important de développer un cancer du sein (Risque relatif : 1.0 ; IC 95% : 0.8 à 1.3). (14)

Une autre étude de 2002 (15) a étudié l'impact des contraceptifs oraux sur le risque familial de cancer du sein. Les résultats (tableau II) n'ont pas trouvé d'effet significatif global de l'utilisation de contraceptif oral, mais une augmentation du risque chez les récentes consommatrices d'une pilule, c'est-à-dire chez les femmes qui ont utilisé une pilule contraceptive dans les 15 dernières années de leur vie.

		Odds Ratio
Utilisation de contraceptif oral	Jamais	1
Années depuis la dernière utilisation	0 - 4	1,99
	5 - 9	2,05
	10 - 14	1,69
	> ou = 15	0,69

**Tableau II : Evaluation du risque relatif de cancer du sein en fonction d'une consommation plus ou moins récente de contraceptifs oraux. (15)**

Les femmes qui consomment actuellement un contraceptif oral ont un risque relatif de cancer du sein approximativement doublé dans les 4 prochaines années.

Une femme qui prenait un contraceptif oral durant les 15 dernières années de sa vie a un risque significativement plus important d'avoir un cancer du sein que les femmes qui n'en ont pas consommées depuis les 15 dernières années..

Les femmes qui n'ont plus pris de contraception orale depuis plus de 15 ans ont une diminution du risque de cancer du sein par rapport à celles qui n'en ont jamais pris.

Dans cette étude, on a aussi une idée du risque de la prise de pilule chez les femmes ayant un risque familial de cancer du sein. Les résultats montrent que pour les femmes qui portent la mutation sur le gène BRCA1, il est estimé que le risque de cancer du sein est doublé. (15)

Un article récent de 2006 (16) va dans le même sens quant à un risque augmenté de cancer du sein d'environ 25% chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux. Cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation de sorte que, 10 ans après l'arrêt de contraceptif oral, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste.

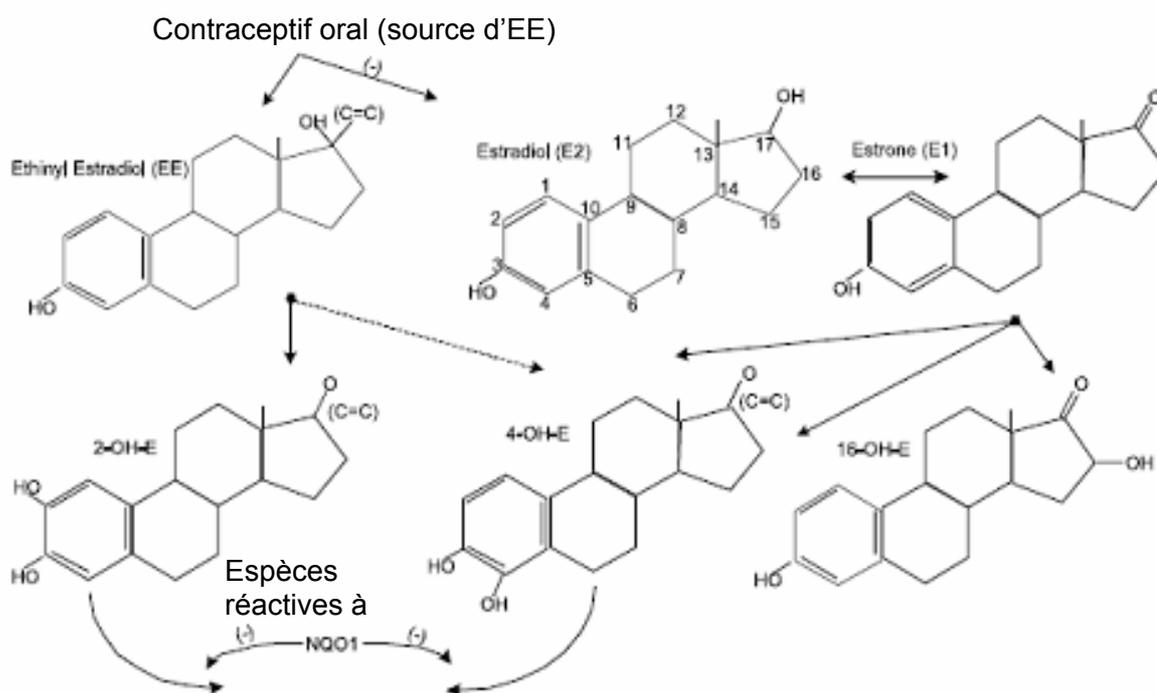
En revanche, l'utilisation des ces médicaments tard dans la vie reproductive entraîne une augmentation relative du risque de cancer du sein au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront seront important.

Ces récentes analyses tendent à conclure que la prise de contraceptifs oraux augmentent à cours terme le risque de cancer du sein, mais ce risque est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées, et il ne varie pas de manière significative selon la durée d'utilisation. On constate cependant que ce risque diminue avec le temps, à partir du moment où la femme arrête son contraceptif oral.

### ***c) Mécanismes***

La plupart de contraceptifs oraux contiennent l'éthinylestradiol, un puissant œstrogène de synthèse.

Les métabolismes de l'oestradiol et de l'éthinylestradiol sont proches (figure 9) mais ce dernier a une affinité supérieure pour les récepteurs aux oestrogènes et une persistance dans l'organisme plus longue que l'oestradiol.



**Figure 9: Métabolisme de l'œstradiol et de l'éthinylœstradiol (17)**

Les métabolites de l'éthinylœstradiol sont aussi plus persistant dans l'organisme que ceux de l'œstradiol. Ainsi, les contraceptifs oraux pourraient augmenter le risque de cancer du sein du fait d'une plus longue exposition aux récepteurs aux oestrogènes. (17)

Les cellules qui possèdent des récepteurs à ces hormones, dans le sein par exemple, y sont exposés pendant trois semaines sur quatre chaque mois, au lieu de dix à quatorze jours pour les oestrogènes sécrétés naturellement par l'ovaire. De plus, les concentrations de ces hormones de synthèse sont beaucoup plus fortes que celles des hormones naturelles pour les plus anciennes pilules mais les plus récentes ont des concentrations en éthinylœstradiol faible.

De nombreuses controverses sur le lien entre la prise de contraceptifs oraux et l'augmentation des risques de cancer du sein existent encore à ce jour. La prise de la pilule aurait un effet protecteur sur le cancer de l'ovaire. Attention toutefois à l'association tabac/pilule qui accentue gravement le risque de trouble cardio-vasculaire. (18)

## **II – 2. L'impact de la prise d'un traitement hormonal substitutif (THS) sur le cancer du sein**

### ***a) Qu'est ce que le THS ?***

Le traitement hormonal substitutif est utilisé pour soulager les effets secondaires de la ménopause (bouffées de chaleur, troubles de l'humeur, sécheresse vaginale, ...) ainsi que pour prévenir et traiter l'ostéoporose ; il supprime les symptômes de la carence oestrogénique. Le THS peut associer la prise d'oestrogènes avec des progestatifs, ou les oestrogènes peuvent être prescrit seuls.

Ses bénéfices sont démontrés, mais il est par ailleurs susceptible d'augmenter le risque d'autres maladies. (19)

### ***b) Risques du THS de la ménopause***

L'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause s'est développée de façon importante entre 1980 et 2000. Beaucoup d'études ont comparé les caractéristiques des cancers du sein apparaissant sous THS à celles des cancers du sein des femmes ne prenant pas de THS. Les résultats sont hétérogènes et souvent contradictoires d'une étude à l'autre.

Au cours des 10 dernières années, les études ont plutôt été en faveur d'une augmentation du risque de cancer du sein associée à la prise d'un THS.

En effet, une méta-analyse d'Oxford publiée en 1997 permet de conclure à un risque de cancer du sein invasif plus élevé chez les utilisatrices d'un THS que chez les non-utilisatrices. (RR = 1,14)

L'excès de risque de cancer du sein augmente avec la durée de traitement, diminue à l'arrêt du traitement et disparaît presque complètement 5 années après l'arrêt.

Par ailleurs, cette méta-analyse montre l'augmentation du risque de cancer du sein pourrait être plus élevée avec l'association oestrogène-progestatif qu'avec l'utilisation d'un oestrogène seul. (20)

Les résultats de l'étude MWS (21) sur les THS confirment et précisent les risques de cancer du sein associés à ces traitements. Cette vaste étude anglaise a été menée de 1996 à 2001 auprès de plus d'un million de femmes ménopausées, dont l'âge se situe entre 50 et 64 ans. Les résultats montrent une augmentation de l'incidence du cancer du sein chez les femmes qui ont bénéficié d'un THS avec un risque relatif de 1,3 pour la thérapie à base d'oestrogènes seuls, et de 2 pour celle à base d'oestro-progestatifs.

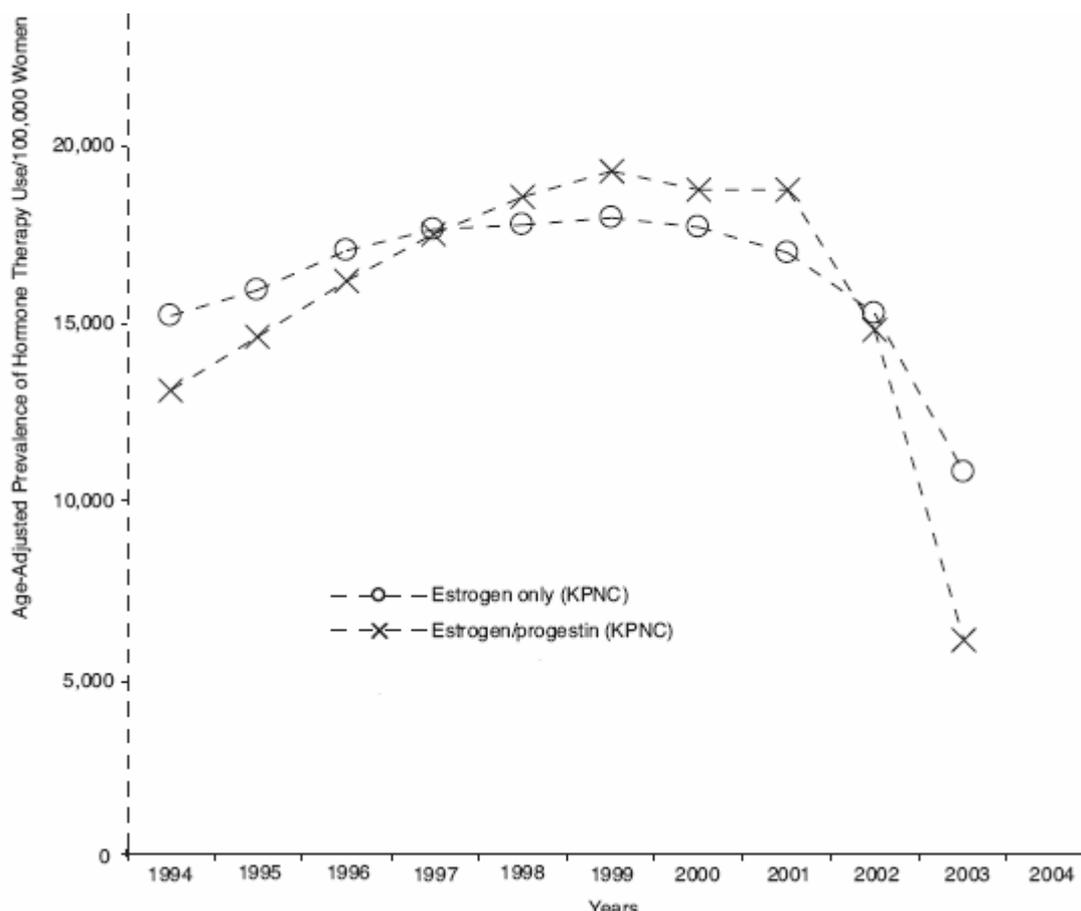
Pour 1000 femmes prenant pendant 10 ans une combinaison d'un oestrogène et d'un progestatif on voit apparaître 19 cas supplémentaires de cancer du sein, et 5 pour les THS à base uniquement d'oestrogènes. (21)

L'augmentation du risque de cancer du sein est de 12 cas supplémentaires par an pour 10000 femmes traitées pendant 5 ans par oestro-progestatif.

Cette étude est comparable aux résultats de l'étude américaine WHI (22) publiée en 2002. En effet, dans cette étude, l'augmentation du risque de cancer du sein correspondrait à un nombre supplémentaire de 8 cas pour 10000 femmes traitées pendant un an par rapport à 10000 femmes non traitées.

Mais en 2002, à la suite de cette publication de l'étude américaine WHI qui confirmait que le THS augmentait le risque de cancer du sein (Figure 10) , jusqu'à 46% des femmes américaines sous hormones ont arrêté le traitement. (23)

Une étude menée en Californie et publiée en novembre 2006 présente des chiffres montrant une baisse du nombre de nouveaux cas de cancer du sein pour 2003 et une confirmation en 2004.



**Figure 10 : Prévalence de l'utilisation du THS entre 1994 et 2004. (23)**

L'analyse porte sur le nombre de tumeurs mammaires entre 1994 et 2003 chez les femmes de 50 à 74 ans. Les résultats montrent que les taux de cancer du sein a diminué de 11 % entre 2001 et 2003 si l'on se réfère aux données des registres des cancers en Californie. De plus, en 2004, le taux de cancers du sein est encore plus bas qu'en 2003.

Les auteurs des recherches aux Etats-Unis estiment que la chute depuis 2002 du nombre de femmes prenant un THS pourrait expliquer cette décreue. (23)

Les dernières études les plus récentes portant sur la prise du THS et ses effets sur le sein restent majoritairement en faveur d'une augmentation du risque de cancer du sein.

L'impact en terme de santé publique de l'augmentation du cancer du sein associée à la prise de THS est important puisque ce cancer est le plus fréquent des cancers chez la femme et que le THS est fréquemment utilisé : en France, plus du tiers des femmes ménopausées de moins de 65 ans en font usage. (19)

Les derniers résultats de 2005 confirment les précédents, à savoir que l'utilisation d'un THS sous forme combinée œstrogène et progestatif augmente le risque de cancer du sein, avec un risque relatif de 1,076. Dans cette étude, on a divisé en deux groupes selon l'utilisation du THS en continu ou sous forme cyclique avec une période d'arrêt de la prise du THS pendant une semaine par mois. Il semblerait que l'utilisation du THS en continu entraîne une augmentation du risque de cancer du sein de façon un peu plus importante (risque relatif : 1,103) , par rapport à une utilisation cyclique (risque relatif :1,089).

Vu l'augmentation du risque de cancer du sein associée à l'utilisation du THS, il faut être prudent dans l'administration de ces préparations hormonales et il est très important avant de débiter un THS de mettre en balance pour chaque femme l'effet escompté et les risques possibles.

Cependant, ces dernières nouvelles sur une diminution récente des cancers du sein outre Atlantique sont plutôt rassurantes mais d'autres hypothèses peuvent être envisagées quant à l'impact de l'arrêt du THS sur une diminution si rapide de la fréquence du cancer du sein, et la surveillance des cancers dans les années à venir devrait permettre de mieux préciser les causes de cette évolution favorable.

## **II – 3. Influence de la densité mammaire**

### ***a) La densité mammaire***

L'apparence du sein féminin vu en mammographie varie considérablement d'un sujet à l'autre, en raison des proportions relatives différentes en graisses, tissu conjonctif et épithélium glandulaire, se combinant pour créer un type morphologique caractéristique de la densité mammaire. (24)

D'après les études sur les jumeaux monozygotes et dizygotes, l'origine de cette hyperdensité mammaire est probablement génétique et héréditaire. (25)

### ***b) Hormones et densité mammographique***

Dans une étude publiée en 2006, il n'y a aucune association entre la densité mammaire et les hormones stéroïdes, mais il faut noter que les hormones ont été mesurées approximativement 10 ans avant la mesure de la densité mammographique.

Ces données contredisent d'autres articles récents : Boyd *et al.* (26) ont conclu en 2006 que les hormones endogènes ou exogènes influencent la densité mammographique des femmes du même âge, ceci par des modifications de tissus stromal ou endothélial du sein.

### ***c) Ménopause et densité mammographique***

Dans cette même étude, une association inverse entre l'âge et la densité mammaire a été rapportée parmi les femmes en pré ménopause et les jeunes femmes en post ménopausées. Au contraire, parmi les femmes âgées post ménopausées, la densité des seins croît avec l'âge. Mais cette dernière observation concernant les femmes âgées reste à confirmer et à approfondir. (27)

Chez les femmes ménopausées, la prise de THS peut augmenter la densité mammaire, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie, comme le montre le tableau III.

1 <sup>er</sup> auteur, année	Intervalle/dépistage	Sensibilité mammographie	
		Sans THS % (IC 95 %)	Avec THS % (IC 95 %)
Cohen, 1997	2	82 (79-86)	71 (60-81)
Kavanagh, 2000	1	93 (91-96)	84 (77-90)
	2	80 (76-84)	64 (57-72)
Laya, 1995	1	94 (80-99)	69 (38-91)
Litherland, 1999	1	96 (95-97)	90 (86-94)
	3	76 (73-78)	60 (53-68)
Rosenberg, 1998	1	83 (76-90)	68 (58-77)
Séradour, 1999	3	93 (90-95)	71 (60-82)

**Tableau III : Effet du THS sur la sensibilité de la mammographie de dépistage.**

Cette diminution de sensibilité augmente le seuil de la taille de détection, rendant de ce fait le diagnostic moins facile.

Récemment, il a été montré que les femmes dont les apports en vitamine D et en calcium étaient élevés, avaient une densité mammaire moindre que celles dont les apports étaient faibles, en particulier chez les femmes pré ménopausées. (29)

L'échographie complémentaire augmente significativement la détection des petits cancers. Son utilité en complément de la mammographie dans le dépistage du cancer du sein semble être confirmée.

### ***III - Influence de la maternité***

#### **III – 1. La grossesse en relation avec le risque de cancer du sein**

L'âge tardif de la première grossesse est un facteur de risque reconnu de cancer du sein. Classiquement, le risque est plus élevé chez les femmes qui n'ont jamais eu de grossesse menée à terme, cependant, il y a aussi des preuves selon lesquelles il pourrait y avoir une augmentation transitoire des cancers du sein au cours des 3 ou 4 années qui suivent une grossesse. (30)

Par contre, une première grossesse tardive augmente le risque à court et à long terme. Dans une étude prospective étudiant 694 657 femmes, si l'âge de la première grossesse était entre 30 et 34 ans, le risque était 48 % plus élevé que chez les femmes avec une première grossesse avant 30 ans, et les femmes de plus de 35 ans avaient un risque de 56 % plus élevé d'avoir un cancer du sein que les femmes chez qui la première grossesse avait lieu avant 30 ans. (31)

#### ***a) Les modifications des tissus mammaires pendant la grossesse et leurs effets sur le risque de cancer du sein.***

Les modifications se produisent en deux étapes caractéristiques pendant la grossesse.

Le premier stade est caractérisé par une augmentation de la prolifération des éléments distaux des canaux galactophores. Les cellules épithéliales n'augmentent pas seulement en nombre, mais ils augmentent aussi en taille principalement par l'extension du cytoplasme.

Les changements mammaires qui caractérisent la deuxième moitié de la grossesse sont surtout la continuation et l'accentuation de l'activité sécrétoire. Les acini formés à la deuxième étape de la grossesse marquent la fin de la différenciation de la glande mammaire.

Les facteurs qui sont responsables de la prolifération des cellules du sein pendant la grossesse pourraient aussi déclencher la prolifération des cellules tumorales, augmentant principalement le risque de cancer du sein de façon transitoire juste après la grossesse.

Inversement, la différenciation cellulaire terminale, qui a lieu tard dans la grossesse, a un effet protecteur et entraîne une réduction de la susceptibilité du tissu mammaire à la transformation maligne à long terme. (31, 30)

***b) Les facteurs hormonaux qui affectent le tissu mammaire chez la femme enceinte et leurs effets sur le risque de cancer du sein.***

A côté des hormones sexuelles endogènes, d'autres hormones dont la production est augmentée au cours de la grossesse peuvent causer des modifications des tissus mammaires et avoir ainsi un impact sur le risque de cancer du sein.

Par exemple, l'IGF-1, insulin-like growth factors, est, d'un point de vue physiologique, un médiateur majoritaire intervenant dans la production des hormones. Il est connu pour intervenir dans l'accélération de la progression des états pré-cancéreux en lésions malignes invasives. L'IGF-1 pourrait stimuler la prolifération des cellules du sein et ainsi faciliter l'initiation et la promotion du cancer du sein.

Par contre, l'hCG, hormone chorionique gonadotrope pourrait protéger contre le développement ultérieur du cancer du sein en favorisant l'apoptose, la différenciation, et en inhibant la prolifération. (31)

Cependant, les effets des hormones sexuelles, oestrogènes et progestérone, sont aussi reconnus. Les taux d'oestrogènes et de progestérone augmentent avec l'évolution de la grossesse, les seins sont donc exposés à des concentrations croissantes de ces hormones, surtout pendant le dernier trimestre.

Les taux de production de progestérone et les concentrations plasmatiques montrent une croissance nette dans les dernières semaines de grossesse.

Pendant la grossesse, les oestrogènes stimulent la prolifération et la croissance des canaux galactophores, alors que des concentrations élevées de progestérone induisent le développement et la différenciation des lobules, effets qui sont potentiellement protecteurs.

Dans une étude de l'influence des taux d'hormones stéroïdes sur le dernier trimestre de grossesse et les conséquences sur le risque de cancer du sein, les taux élevés de progestérone étaient associés à une plus faible incidence de cancer du sein. La relation était plus forte pour les cancers du sein diagnostiqués avant 50 ans.

Progesterone (ng/ml)	OR	
	diagnostic avant 50 ans	diagnostic après 50 ans
< 124,25	1	1
124,25 à 1997,11	0,54	0,86
197,11 à 269,97	0,41	0,79
>269,97	0,3	0,87

**Tableau IV: Influence des taux de progestérone pendant la grossesse sur le risque relatif de cancer du sein. (32)**

La progestérone semble avoir un rôle prédominant dans la différenciation de la glande mammaire à la fin de la grossesse et par conséquent, elle a une influence protectrice sur le risque de cancer du sein dans la années suivantes. (32, 31)

De plus, des recherches expérimentales et épidémiologiques ont indiquées que la prolactine peut avoir un effet promoteur et peut agir dans la croissance locale cellulaire. Ces taux élevés de prolactine pendant la grossesse peuvent donc être un facteur de risque spécialement après des naissances à un âge tardif de la mère, où les taux de prolactine plasmatique sont plus élevés chez ces femmes après 35 ans.

***c) Influence de la grossesse chez les personnes prédisposées au cancer du sein***

Une étude menée par des chercheurs de l'Institut Curie, a montré que chaque grossesse menée à terme pouvait réduire le risque de cancer du sein, particulièrement chez les femmes à risque et après 40 ans. Les chercheurs français se sont intéressés cette fois aux femmes prédisposées génétiquement (porteuses des gènes BRCA 1 et BRCA 2). L'étude a montré que chaque naissance après 40 ans faisait baisser de 14 % la menace d'apparition d'une tumeur mammaire. Ceci à condition toutefois qu'il ne s'agisse pas de leur premier enfant. L'âge de la première grossesse semble aussi jouer un rôle. Chez les porteuses du gène BRCA 1, avoir le premier enfant dans la trentaine, diminue également le risque (risque relatif : 0,58). Chez les porteuses du BRCA 2, avoir le premier enfant dans la vingtaine augmente le risque (risque relatif : 1,97). Mais chez les deux, les enfants en plus après quarante ans faisaient automatiquement baisser les risques (BRCA 1 et BRCA 2). (33) Finalement, on peut conclure qu'il existe une augmentation transitoire des risques de cancer du sein dans les trois à quatre années qui suivent un accouchement. Le risque à long terme

pour les femmes ayant donné naissance à au moins un enfant reste toutefois inférieur à celui pour les nullipares. (34)

### **III – 2. L'allaitement en relation avec le risque de cancer du sein**

Le lait maternel est la meilleure source de nutriments pour un bébé et l'allaitement offre des avantages indéniables à la fois pour la mère et pour l'enfant.

#### ***a) Les effets de l'allaitement sur le sein***

Des études ont retrouvé une augmentation du risque de cancer du sein en pré-ménopause chez les femmes qui n'ont pas allaité. Toutefois, les études évaluant l'impact du non-allaitement sont difficiles à faire dans les pays occidentaux, en raison de la prévalence souvent relativement basse de l'allaitement et de sa durée limitée. (35)

Une étude américaine a étudié les femmes ménopausées de 50 à 79 ans. 47 % des femmes cas avaient allaité au moins 2 semaines, contre 48 % des femmes témoins. Le risque relatif était de 0.87 lorsque la femme avait allaité pendant au moins 2 semaines. Ce risque relatif était de 0.73 chez les femmes qui avaient allaité pendant 2 ans et plus, ce qui donne à croire que le risque de cancer du sein est inversement corrélé à la durée totale d'allaitement.

L'âge au moment de l'allaitement était significativement corrélé au risque de cancer du sein. Le nombre total d'enfants allaités semblait ne pas avoir d'impact sur ce risque, ainsi que l'utilisation de médicaments supprimeurs de la lactation. (35)

L'allaitement réduit le risque de cancer invasif du sein, particulièrement s'il est prolongé et même chez les patientes porteuses de la mutation BRCA1. Différents mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans cette réduction de risque : diminution du nombre des cycles ovulatoires, différenciation cellulaire de l'épithélium mammaire pendant la lactation, excrétion d'agents carcinogènes par le lait. (34)

Une analyse de 5 études de cohorte et 42 études cas-témoins ont été réalisées dans 30 pays. Dans le groupe cancer du sein et le groupe témoin, respectivement, 71% et 79% des femmes avaient allaité. La durée moyenne totale d'allaitement chez ces femmes a été de 9,8 mois dans le groupe cancer du sein et de 15,6 mois dans le groupe témoin. Le RR de cancer du sein a diminué avec l'augmentation de la durée de l'allaitement (diminution du RR de 4,3% par période d'allaitement de 12 mois, IC à 95% de 2,9% à 5,8%). Chaque naissance non suivie

d'allaitement a augmenté le RR de cancer du sein de 7% (IC de 5% à 9%). L'effet global de l'allaitement n'a pas varié en fonction du pays (développé *versus* en voie de développement). (20, 21)

### ***b) Hypothèse du mécanisme de protection***

Sur une base strictement biologique, il est plausible que l'allaitement puisse contribuer une réduction du risque d'apparition et de progression d'un cancer du sein. L'allaitement au sein réduit le nombre d'ovulations proportionnellement à sa durée et à son intensité et maintient un niveau d'œstrogènes plus bas que celui que l'on observe au cours du cycle menstruel. La lactation déclenche plusieurs modifications histologiques et fonctionnelles importantes à l'intérieur du sein. L'allaitement au sein peut mobiliser les carcinogènes endogènes et exogènes présents parmi les cellules épithéliales lobulaires et canalaire. (36)

L'allaitement semble donc bien avoir un impact sur le risque de cancer du sein. Toutefois, étant donné que la durée moyenne de l'allaitement dans les pays occidentaux est courte, cet impact reste peu significatif.

## B - FACTEURS NUTRITIONNELS ET CANCER DU SEIN

Nous venons de voir que la genèse d'un cancer fait intervenir un grand nombre de paramètres qui, associés, constituent un terrain plus ou moins à risques. Parmi ces facteurs, les facteurs environnementaux et en particuliers nutritionnels sont aujourd'hui pris au sérieux. Ceux-ci sont en mesure de moduler les facteurs de risques dans un sens ou dans l'autre.

Il est important, dès le plus jeune âge, de construire des comportements alimentaires et environnementaux favorables, d'éviter certaines situations à risques et les excès de certains aliments. En effet, il existe un certain nombre de constituants naturels de l'alimentation qui protègent des effets cancérigènes, et d'autres qui favorisent le processus de la cancérogenèse.

Dans leur ensemble, les études épidémiologiques publiées sur la relation entre alimentation et cancer du sein ne permettent pas de tirer des conclusions fermes sur l'augmentation du risque ou sur un effet protecteur possible. Mais au fur et à mesure que les divers mécanismes sont de mieux en mieux connus, il est devenu possible de mieux comprendre quel est l'impact des facteurs alimentaires et comment ceux-ci sont capables d'interférer avec les différentes étapes du processus tumoral. L'étude de l'effet des facteurs alimentaires sur les mécanismes de cancérogenèse dépend essentiellement de l'existence de modèles expérimentaux. Quelques unes des principales hypothèses actuelles de recherche concernant le mode d'action des facteurs alimentaires sur les mécanismes de la cancérogenèse sont les suivantes :

- la protection de la molécule d'ADN.
- la lutte contre les effets délétères des radicaux libres lors de la phase d'initiation, et de la promotion.
- l'activation d'oncogènes et/ou l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs.
- la régulation des mécanismes de prolifération et de différenciation cellulaire. (37)

Nous allons essayer de mieux comprendre les bénéfices et les risques de ces facteurs sur la genèse du cancer du sein.

### ***I - Facteurs de risque nutritionnels et liés à l'hygiène de vie***

#### I – 1. Le tabagisme

Le tabagisme cause 30 % des décès attribuables au cancer. Il est à l'origine d'environ 87 % des cas de cancer du poumon. Nous savons également que le tabagisme actif et passif (secondaire) contribue à l'apparition d'autres cancers et notamment le cancer du sein.

### *a) Les constituants chimiques du tabac*

La fumée de tabac contient plus de 4 000 produits chimiques, dont certains ont des propriétés cancérigènes, cytotoxiques et mutagènes et certains auraient même des propriétés anti-oestrogéniques. On a ainsi constaté que la ménopause survient à un âge plus jeune et que la concentration en oestrogènes dans l'urine est moins élevée durant la phase lutéale du cycle menstruel, chez les femmes qui fument. (38)

Les chercheurs pensent que le tabagisme influence le métabolisme des oestrogènes. (39)

Environ 60 constituants de la cigarette sont connus comme cancérigènes, dont plusieurs pourraient induire des tumeurs mammaires chez l'animal. Des études chez l'homme ont démontrées que les constituants du tabac pouvaient atteindre les tissus mammaires. La consommation et l'activation métabolique des carcinogènes mammaires comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et le 4-aminobiphényl sont souvent plus importantes chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Aussi est-il probable que ces carcinogènes issus du tabac puissent atteindre les tissus mammaires. Certains HAP présents dans la cigarette peuvent être métabolisés en époxydes, carcinogènes puissants sur le sein. (40)

### ***b) La sensibilité des seins au tabac***

La sensibilité des seins aux substances cancérigènes est à son maximum au moment de l'apparition des premières menstruations. A la puberté, les seins consistent principalement en des lobules primitifs en développement, et ce n'est qu'après la première grossesse menée à terme qu'il y a différenciation complète des seins. Les cellules mammaires qui proviennent des cellules épithéliales peu différenciées sont plus sujettes à des transformations malignes que les lobules bien différenciés. Donc, la sensibilité aux substances chimiques cancérigènes est plus élevée entre l'apparition des premières règles et la première grossesse menée à terme. (38)

Il peut s'écouler 20 ans avant qu'on puisse déceler une tumeur du sein. Par conséquent, si une femme reçoit ce diagnostic dans la trentaine, le développement de la tumeur a débuté durant son adolescence. De plus, l'élimination ou la réduction de

l'exposition à la fumée du tabac durant la petite enfance peut diminuer les risques d'apparition d'un cancer du sein à un âge plus avancé chez la femme. (41)

### ***c) Effets du tabac sur le risque de cancer du sein***

Une étude de 2000 (41) a évalué les risques de cancer du sein associés au tabagisme actif et passif.

Après avoir comparé 1420 femmes atteintes d'un cancer du sein et un nombre égal de femmes non atteintes, l'étude a permis de conclure que l'exposition à long terme à la fumée de tabac augmentait de plus de 100 % le risque de cancer du sein à la pré ménopause et de 30 % à la post ménopause. Chez les femmes qui fument à l'heure actuelle, le risque de cancer du sein est de 90 % plus élevé à la pré ménopause et de 60 % plus élevé à la post ménopause.

Deux études de 2002 (42) et 2005 (43) ont évalué le risque d'avoir un cancer du sein chez des femmes allemandes et japonaises, respectivement, qui ont été exposées au tabagisme actif ou passif au cours de leur vie.

L'étude de 2002 chez les femmes allemandes compare les femmes de 50 ans : les anciennes fumeuses, les fumeuses actuelles, les fumeuses passives, avec les femmes qui n'ont jamais été exposées au tabac ni de manière active ni de manière passive (Tableau V)

<b>Exposition au tabac</b>	<b>Risque relatif</b>
Anciennes fumeuses	1,2
Fumeuses actuelles	1,5
Fumeuses passives	1,6

**Tableau V : Risque relatif de cancer du sein selon l'exposition au tabac en 2002 en Allemagne. (42)**

L'étude de 2005 chez les femmes japonaises compare les femmes de 40 à 59 ans : les anciennes fumeuses, les fumeuses actuelles, les fumeuses passives, avec

les femmes qui n'ont jamais été exposées au tabac ni de manière active ni de manière passive (tableau VI).

<b>Exposition au tabac</b>	<b>Risque relatif</b>
Anciennes fumeuses	1,9
Fumeuses actuelles	1,2
Fumeuses passives	1,2

**Tableau VI : Risque relatif de cancer du sein selon l'exposition au tabac en 2005 au Japon. (43)**

Ces études ont révélé un risque accru de cancer du sein associé au tabagisme passif et actif. Les résultats indiquent que le risque de cancer du sein est plus élevé chez les femmes qui ont été exposées régulièrement à la fumée de tabac, même si elles n'ont jamais fumé elles-mêmes. Plus la durée d'exposition est longue, plus le risque est élevé.

#### ***d) Risques chez les femmes en pré ménopause et en post ménopause***

En 2002, l'équipe de Band *et al.* (38) a analysé séparément les femmes pré et post ménopausées. Toutes les femmes étaient âgées de moins de 75 ans.

Les résultats montrent que :

- chez les femmes pré ménopausées ayant eu au moins une grossesse et chez qui la consommation de tabac a débuté moins de 5 ans après l'apparition des premières menstruations, la probabilité de cancer du sein est augmentée (OR = 1,69) ;

- chez les femmes pré ménopausées ayant eu au moins une grossesse chez qui la consommation de tabac a commencé avant la première grossesse, la probabilité de cancer du sein est augmentée (OR = 1,47) ;

- chez les femmes pré ménopausées n'ayant jamais été enceintes, la probabilité de cancer du sein est beaucoup plus élevée chez les femmes fumant 20 cigarettes et plus par jour (OR = 7,08) ;

- Chez les femmes post ménopausées ayant eu au moins une grossesse menée à terme et ayant commencé à fumer après leur première grossesse, le risque de cancer du sein est diminué (OR = 0,58) ;

- Un effet protecteur appréciable a été observé chez les femmes en post-ménopause dont l'IMC avait augmenté depuis l'âge de 18 ans et qui avaient commencé à fumer après leur première grossesse à terme (OR = 0,49).

Cette étude (38) est importante car elle examine les mécanismes biologiques qui interviennent dans le développement des seins et elle tient compte des périodes critiques d'exposition. Ainsi, l'hypothèse d'effets anti-oestrogénique du tabac a été posée. Les taux d'oestrogènes endogènes diminuent après la ménopause et ces hormones proviennent alors principalement de la transformation des androgènes surrénaliens dans les tissus adipeux. Les constituants de la cigarette inhibent l'aromatisation des androgènes en oestrogènes. Chez les femmes post ménopausées, les taux d'oestrogènes sont donc directement liés à l'obésité et il est possible qu'un effet anti-oestrogénique (39, 44) potentiel soit perceptible durant cette période, en particulier chez les femmes dont l'indice de masse corporelle changerait.

De plus, dans l'étude (43) chez les femmes japonaises, le risque relatif observé chez les femmes qui fument est de 3,9 en pré ménopause alors qu'il est seulement de 1,1 chez les femmes en post ménopause.

De la même façon, le risque relatif chez les femmes exposées au tabagisme passif est de 2,6 en pré ménopause et 0,67 en post ménopause.

Les données épidémiologiques sur le tabagisme et le risque de cancer du sein ne concordent pas. Cette incohérence des résultats viendrait de l'opposition qui s'exerce entre les effets cancérigènes et les effets anti-oestrogéniques du tabac.

Les résultats laissent croire que la consommation de tabac pourrait avoir, chez les femmes en pré-ménopause, un effet néfaste et donc augmenterait le risque de cancer du sein, alors que chez les femmes en post-ménopause, la tabac diminuerait le risque de cancer du sein. Ces dernières informations confirment les conclusions des chercheurs américains (44) qui concluent que chez un petit nombre de femmes dont le gène BRCA1 ou BRCA2, qui prédispose normalement à la maladie, est muté, le risque de cancer du sein est approximativement deux fois moins élevé que chez les non-fumeuses. (38)

Ces résultats ne doivent pas pousser les femmes à commencer à fumer ou à continuer à fumer, les autres effets nocifs du tabac étant considérables, en particulier pour d'autres types de cancers comme le cancer du poumon. Toutefois, ces recherches peuvent-elles mener au développement de substances qui réduiraient le risque de cancer du sein, sans les inconvénients que comporte le tabagisme ?



## I – 2. Le surpoids et l'obésité

L'obésité peut engendrer des complications comme les accidents cardiovasculaires, le diabète de type II et parfois des cancers hormono-dépendants, caractéristiques des populations occidentales à haut niveau d'apport énergétique.

### **a) Définitions**

L'obésité s'apprécie selon le poids corporel, le poids en relation avec la taille ou par la distribution de la graisse corporelle.

La mesure la plus communément acceptée du surpoids est l'indice de masse corporelle (IMC), que l'on obtient en divisant le poids corporel (en kg) par le carré de la taille (m<sup>2</sup>), (Tableau VII)

<b>IMC</b>	<b>Description</b>
<20	poids insuffisant
20 - 24,9	poids idéal
25 - 29,9	surpoids
30 - 39,9	obésité
> ou = 40	obésité morbide

**Tableau VII : Classification de la morphologie des personnes en fonction de l'IMC. (45)**

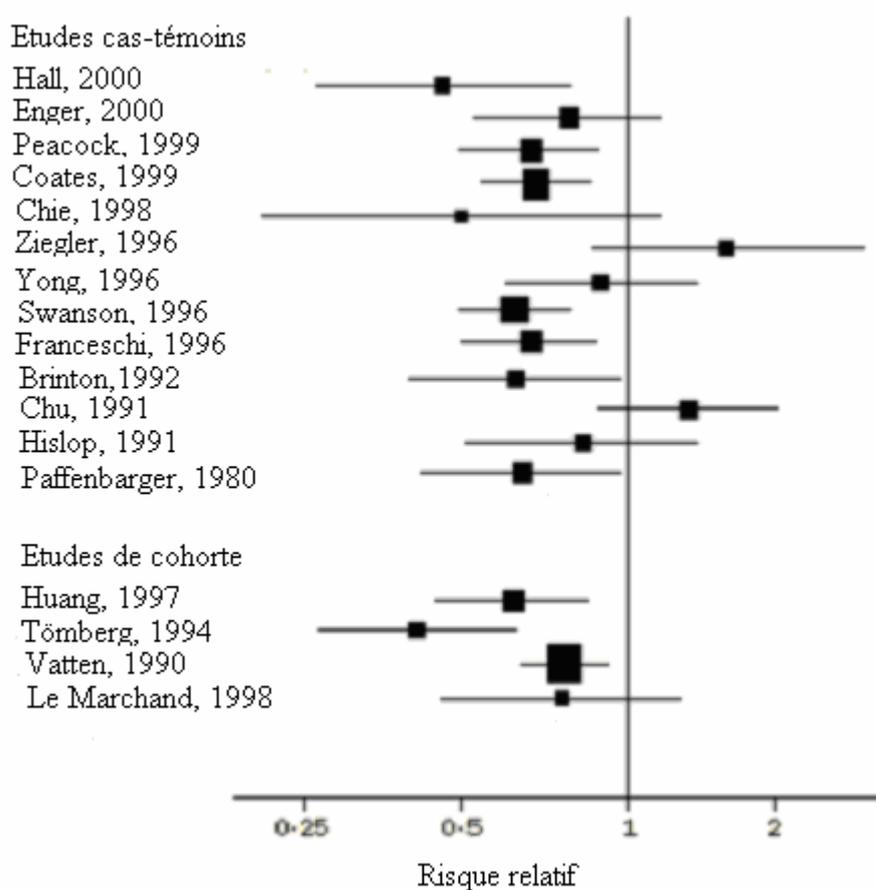
On définit une obésité centrale ou viscérale par le rapport taille/hanches : chez l'homme la limite est de 0,95, chez la femme la limite est de 0,80.

Plus de 30 % des cancers du sein dans les sociétés industrialisées seraient attribuées à un échec de prévention du risque de la prise de poids. Si l'énergie accumulée reste plus élevée que l'énergie dépensée, le poids du corps sera augmenté, et il en résultera ainsi un surpoids ou une obésité. (45)

### **b) Obésité et risque de cancer du sein**

Le risque de cancer du sein est positivement corrélé avec une augmentation des concentrations en oestrogènes libres circulants.

De nombreuses études successives (Figure 11) à ce sujet ont établi d'importantes différences entre les femmes pré et post ménopausées. Des études cas-témoins et des études de cohorte ont montré que les femmes en pré ménopause ont un risque réduit de cancer du sein si elles ont un IMC élevé ou si elles prennent du poids pendant leur vie adulte, mais ceci semble vrai pour un IMC ne dépassant pas 28kg/m<sup>2</sup>.



**Figure 11 : BMI et femmes pré ménopausées : Risques relatif dans des études épidémiologiques rapportées dans une méta-analyse. (46)**

Chez les femmes en post ménopause, de nombreuses études (Figure 12) ont montré une augmentation du risque de cancer du sein avec l'IMC.

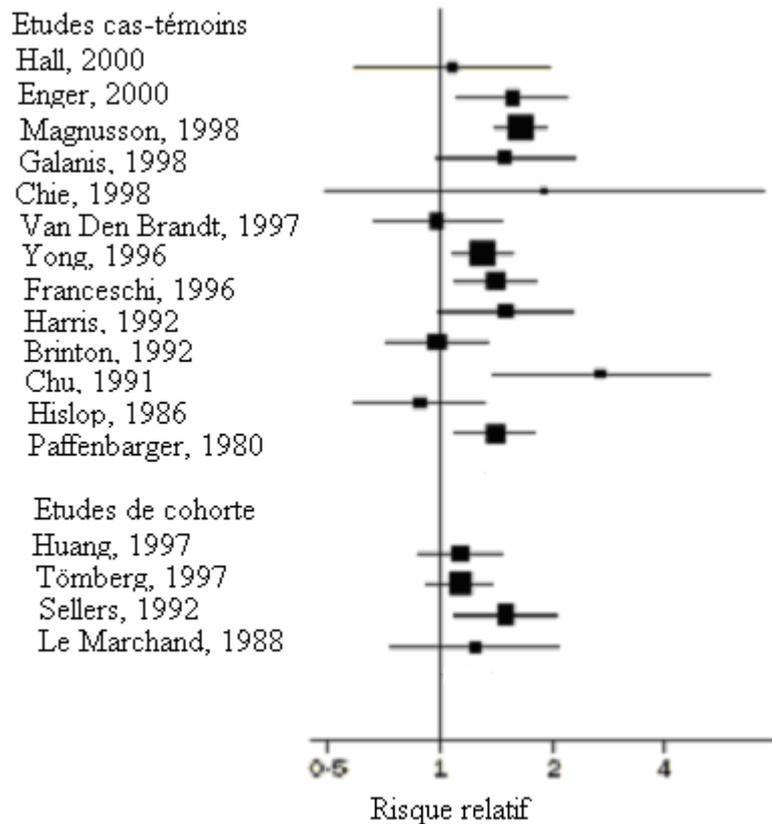


Figure 12 : BMI et femmes post ménopausées : Risques relatif dans des études épidémiologiques rapportées dans une méta-analyse. (46)

### c) Mécanismes responsables

L'excès pondéral ou l'obésité correspond à une augmentation du nombre et de la taille d'adipocytes matures remplis de graisse. Ces adipocytes contiennent l'enzyme aromatase, qui convertit les androgènes surrénaliens en oestrogènes.

Avant la ménopause, les androgènes proviennent des ovaires. Après la ménopause, la source androgénique est pratiquement uniquement d'origine surrénalienne. Par aromatisation des androgènes dans les adipocytes, on aboutit à une augmentation des taux d'oestrogènes circulants, grâce à cette aromatase. Les taux d'oestrogènes circulants de la personne obèse dépendent de la présence et de l'activité de cet enzyme.

Ainsi, chez les femmes obèses, le tissu adipeux métabolise de façon excessive les androgènes circulants normaux d'origine cortico-surrénalienne en oestrogènes. (47) Des concentrations élevées d'oestrogènes semblent accroître le risque de cancer du sein en post ménopause surtout chez les femmes qui ont des concentrations élevées d'oestrogènes libres (48). Ces hormones sexuelles libres peuvent entrer dans les cellules et sont ensuite capable de stimuler fortement la croissance cellulaire, d'inhiber l'apoptose, d'accroître l'angiogénèse, ainsi que de favoriser la croissance sélective des cellules pré-néoplasiques et néoplasiques. (46)

Dans le cadre de la vaste étude américaine (49) Nurses Health Study, 87143 infirmières ménopausées furent suivies pendant 26 ans. Les résultats ont montré qu'une prise de poids de 25 kilos ou plus après 18 ans augmentait les risques de développer un cancer du sein après la ménopause de 45% par rapport aux femmes ayant su garder la ligne toutes ces années. Ce risque serait le plus important chez les femmes n'ayant pas pris de THS. A l'inverse, les femmes ayant perdu 10 kilos ou plus après la ménopause ont 60% moins de risque de développer un cancer du sein comparé aux femmes ménopausées du même âge en surpoids..

Certes, l'étude n'est pas la première à démontrer qu'une prise de poids constitue un important facteur de risque du cancer du sein ; elle est en revanche la première à prouver qu'une perte de poids après la ménopause permet de diminuer ce risque. Ces résultats montrent qu'il n'est jamais trop tard pour réduire les risques de cancer du sein en perdant du poids.

#### ***d) Impact de l'obésité chez les femmes ayant une prédisposition génétique au cancer du sein.***

Une équipe du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (50) a effectué une étude auprès de 137 Québécoises francophones – toutes ayant une prédisposition génétique au cancer du sein - en collaboration avec le Centre de recherche sur la santé des femmes du Women's College Hospital, à Toronto.

Selon les résultats obtenus, les femmes qui, après l'âge de 18 ans enregistrent un gain de poids supérieur à 16 kg, avaient 4,6 fois plus de risque de développer le cancer du sein que les femmes qui prenaient moins de 5,5 kg. Du moins, pour les femmes porteuses d'une anomalie de l'un ou l'autre de deux gènes, appelés BRCA1 et BRCA2.

L'âge où est acquis le maximum de kilos au cours de la vie a un impact sur le risque de souffrir d'un cancer du sein. Ainsi, si le poids le plus grand est atteint après 43 ans, le risque est trois fois plus élevé que s'il est enregistré avant 34 ans.

Le facteur de l'âge serait d'ailleurs l'une des données les plus consistantes de cette étude, selon les chercheurs. Ce qui les conduit à souligner l'importance d'éviter le gain de poids après la ménopause chez les femmes à risque.

L'effet des calories, à partir de la ménopause, pourrait être attribuable à une interaction entre les acides gras et les oestrogènes. Entre autres, les tissus adipeux pourraient avoir un effet accru sur la production et la circulation des oestrogènes à cette étape de la vie.

En tenant compte de toutes les principales sources d'énergie (lipides, glucides, protéines, sucres et alcool), les chercheurs ont pu établir que l'absorption de plus de 2 339 kilocalories (kcal) par jour accroît de près de trois fois le risque de cancer du sein comparativement à une absorption se situant entre 1 724 kcal et 2 339 kcal.

L'obésité devient un réel problème de santé publique, nécessitant une prise en charge adaptée et une réduction de l'excès de poids qui passe avant tout par une éducation nutritionnelle et une lutte contre la sédentarité, dès le plus jeune âge.

Pour de nombreuses personnes, il est recommandé de maintenir un poids au moins dans la limite du poids idéal pour réduire leur risque de cancer du sein. Et pour les personnes qui sont déjà en surpoids, il est conseillé, dans la mesure du possible, de réduire leur poids de 5 à 10 %.

### I – 3. La consommation d'alcool

Même si l'alcool n'est pas proprement un aliment, il figure souvent comme un élément étroitement associé à nos habitudes alimentaires.

L'association de la consommation d'alcool avec une augmentation du risque de cancer du sein est étudiée depuis les deux dernières décennies. L'alcool est maintenant reconnu comme étant une substance pouvant être en cause dans la majoration du risque de cancer du sein. Une consommation régulière d'au moins 3 verres d'alcool par jour, soit 30g d'alcool, est associée à un risque du cancer du sein augmenté de 20 %. (48).

Même si des pistes sont évoquées, des recherches sont nécessaires afin de découvrir les mécanismes par lesquels l'alcool influence le risque du cancer du sein. De telles informations aideraient ainsi les chercheurs à déterminer si l'alcool entraîne seul les effets ou si c'est par sa combinaison à d'autres facteurs que les risques du cancer du sein sont influencés.

#### ***a) Des arguments en faveur d' un risque potentiel de cancer du sein***

A ce jour, plus de 50 études ont été effectuées concernant le lien existant entre la consommation d'alcool et le cancer du sein. La plupart de ces études mettent généralement à jour une relation linéaire entre l'alcool et le cancer du sein : plus on boit d'alcool, plus on court de risques de voir se développer un cancer du sein.

En 2002, une évaluation de ces études épidémiologiques (51) a mis en évidence une augmentation du risque de 7,1% pour les femmes qui consommaient chaque jour au moins 10 grammes d'alcool. La différence du risque de cancer du sein selon les différents types d'alcool n'a pas été réalisée.

Par rapport aux femmes abstinentes, le Risque Relatif (RR) de cancer du sein était de 1,32 pour une consommation moyenne de 35-44 g alcool/jour, soit 3 ou 4 verres par jour, et de 1,46 pour une consommation moyenne de 45g d'alcool ou plus par jour, soit plus de 4 ou 5 verres par jour.(18)

Une étude prospective publiée en 2005 (52) a travaillé sur les résultats de 537 femmes diagnostiquées avec un cancer du sein afin d'établir la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein (Tableau VIII).

La plupart de celles (86%) qui consommaient de l'alcool dans cette étude buvaient moins de 20 grammes d'alcool par jour, soit moins de 2 verres par jour, et seulement 3% des femmes buvaient 40 grammes d'alcool ou plus par jour, soit plus de 4 verres par jour.

Consommation d'alcool	Cas	Nb. de personnes dans l'étude	Risque relatif
Abstinentes	171	56267	1,00
Anciennes buveuses	16	5553	1,03
1 - 19 g/jour	286	91274	1,12
20 - 39 g/jour	43	17720	0,87
> 40g/jour	21	5313	1,41

**Tableau VIII : Risque relatif en relation à l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein. (52)**

Comparées à des femmes abstinentes pour l'alcool, le risque relatif de cancer du sein chez celles consommant 40 grammes d'alcool ou plus par jour, soit plus de 4 verres par jour, est de 1,41. (52)

Un Groupe de Travail (53) a passé en revue, en février 2007, les publications épidémiologiques sur la possible association entre la consommation d'alcool et le cancer sur 27 localisations anatomiques.

Plus d'une centaine d'études épidémiologiques qui cherchaient à évaluer l'association entre consommation d'alcool et cancer du sein chez la femme ont mis en évidence de façon régulière et concordante une augmentation du risque parallèle à l'augmentation de la consommation. Une analyse d'ensemble de 53 études portant sur plus de 58 000 femmes atteintes d'un cancer du sein a montré qu'une consommation quotidienne de 50 g d'alcool est associée à un risque relatif d'environ 1,5 (intervalle de confiance à 95%, 1,3-1,6), par rapport au risque des non-buveuses. Même pour une consommation régulière de 18 g d'alcool par jour, il existe une augmentation modeste mais statistiquement significative du risque relatif.

### ***b) Alcool et statut hormonal***

L'impact de l'alcool sur l'augmentation des hormones sexuelles féminines fournit une explication plausible d'une relation entre l'alcool et la cancérogenèse mammaire. L'hypothèse d'une relation entre l'exposition cumulative au cours de la vie aux oestrogènes, en particulier l'oestradiol, et le

risque de cancer du sein est connue. Mais la femme n'a pas les mêmes taux d'hormones sexuelles selon qu'elle soit en période d'activité génitale ou de ménopause, on pourrait donc penser que le risque de cancer du sein associé à la consommation d'alcool n'est pas le même selon le statut hormonal de la femme. Cette idée semble peu probable.

En effet, l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein est mise en évidence de la même façon pour les femmes en pré- ou en post-ménopause. (51)

Pour les femmes en pré ménopause, la consommation d'alcool a été associée à des concentrations élevées d'œstradiol, d'œstrone, d'androstènedione, ou de testostérone. En comparaison aux femmes abstinentes d'alcool, une ingestion modérée d'alcool chez les femmes en pré ménopause pourrait réduire la fréquence et la régularité des cycles menstruels, augmentant ainsi l'exposition cumulative aux oestrogènes endogènes. (55) De plus, des taux sanguins du métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde, sont significativement plus élevés pendant la période du cycle menstruel où les taux d'œstradiol sont élevés chez les femmes qui boivent de l'alcool. (54) Ceci pourrait être dû à une stimulation des cytochromes P450 qui transforment l'éthanol en son métabolite toxique en plus grande quantité.

L'acétaldéhyde formé est un métabolite possiblement responsable de l'effet cancérigène et mutagène de l'alcool. En effet, il se lie à l'ADN des cellules humaines et entraîne donc des altérations de cet ADN. (51)

Concernant les femmes post ménopausées, on peut distinguer deux cas ; les femmes qui prennent un THS et les femmes qui n'en prennent pas.

Chez les femmes qui ne prennent pas de THS, la prise d'alcool peut accroître modérément les taux sanguins d'oestrogènes ou d'androgènes. Cette exposition aux hormones conduit à un risque de cancer du sein, mais moindre par rapport aux femmes qui boivent de l'alcool et utilisent un THS. (54)

Chez les femmes qui prennent un THS, on retrouve un effet prononcé de la consommation d'alcool sur les taux sanguins d'œstradiol. Les concentrations sériques d'œstradiol sont 4 fois plus élevées par rapport à des femmes ne

prenant pas de THS. Dans une étude à ce sujet, (56) il a été rapporté une augmentation d'œstradiol sérique de 22% chez des femmes qui buvaient 0,75 gramme d'alcool par kilogramme de poids corporel et utilisant un dispositif transdermique à l'œstradiol. Dans une seconde étude, (57) il a été observé que les femmes en post ménopause prenant une substitution orale d'œstradiol et consommant 15,6 grammes d'alcool par semaine augmentaient de 3,3 fois leur concentration d'œstradiol sérique par rapport à des femmes abstinentes de l'alcool et utilisant aussi un THS par voie orale. L'explication possible de cette différence serait que chez ces femmes consommatrices d'alcool, la clairance de l'œstradiol serait altérée.

En résumé, ces données suggèrent que l'augmentation des oestrogènes endogènes ainsi que des androgènes chez des femmes qui consomment de l'alcool est d'importance suffisante pour considérer que l'alcool est un élément majeur contribuant au mécanisme biologique liant l'alcool au risque de cancer du sein.

LENZ *et al.* (58) ont examiné la relation entre la consommation d'alcool et risque de cancer du sein chez les femmes en post-ménopause.

Ils ont montré que l'âge auquel les patientes commencent à boire est un élément important à prendre en considération et il apparaît que les patientes qui ont commencé à boire avant l'âge de 40 ans présentent un risque de cancer du sein 2,5 fois plus important, les différents types de boissons alcoolisées n'ayant pas été séparés.

En conclusion, les femmes qui boivent de l'alcool et utilisent un THS par voie orale sont actuellement les plus à risque de cancer du sein car présentant des taux circulants d'oestrogènes les plus élevés. (54) On peut donc dire que la consommation d'alcool semble encore plus néfaste chez les femmes en post ménopause utilisant un THS. (51)

Il paraît donc important d'évaluer les besoins d'une femme à la ménopause avant de lui mettre en place un THS afin d'anticiper ces situations à risque chez les femmes consommatrices régulières d'alcool.

### ***c) Mécanismes d'action de l'alcool sur le risque de cancer du sein***

Plusieurs voies biologiques possibles sur la façon dont l'alcool influence le risque du cancer du sein ont été suggérées. De nombreux chercheurs analysent les effets de l'alcool sur les taux d'hormones dans le corps, en particulier les oestrogènes. Les oestrogènes sont importants pour assurer un développement normal du système reproductif et on croit que l'exposition aux oestrogènes a une influence sur les risques du cancer du sein. Cette augmentation du taux

d'œstrogènes total dans le corps serait dû soit à une hausse de la production d'œstrogènes, soit à une diminution de la décomposition des oestrogènes. (156)

L'alcool n'est pas décrit comme une substance cancérigène par elle-même, mais elle agirait comme un cocarcinogène en influençant sur des processus physiologiques associés aux stades d'initiation et de promotion du cancer. L'éthanol pourrait stimuler l'étape d'initiation de la cancérogénèse:

- par stimulation de cytochromes P450 qui interviennent dans la transformation de substances cancérigènes inactives en métabolites, comme l'acétaldéhyde, capables de se lier à l'ADN cellulaire et de l'endommager. Le métabolite hautement réactif de l'éthanol, l'acétaldéhyde, agit aussi en favorisant l'inhibition des processus de réparations de l'ADN induit par des carcinogènes. L'acétaldéhyde est génotoxique et peut se lier et interférer avec la fonction d'autres macromolécules importantes.(52)

- par inhibition de la phase II de détoxification des molécules au niveau hépatique. En effet, l'alcool a des effets considérables sur le foie, un organe qui contribue à éliminer de matières potentiellement nuisibles au corps. Si le foie est incapable de fonctionner correctement, cela peut empêcher l'élimination d'oestrogènes ou d'agents pouvant potentiellement causer le cancer.

De plus, il a été observé que l'éthanol stimule la prolifération des récepteurs positifs aux oestrogènes au niveau des cellules cancéreuses du sein humain. Ceci contribue aussi à augmenter les taux circulants d'œstradiol associé à la consommation d'alcool.(59) Cependant, la relation entre le statut en récepteurs aux oestrogènes(ER) associé aux récepteurs à la progestérone(PR) reste non éclairci.

En effet, la consommation d'alcool supérieur à 10g par jour associée au risque augmenté de développer une tumeur avec des récepteurs aux oestrogènes positifs donne les résultats suivants :

- Risque relatif = 1,35 pour les tumeurs ER+ PR+

- Risque relatif = 2,36 pour les tumeurs ER+ PR-

Un certain nombre d'études animales démontrent que des taux importants de prolactine circulante ont été retrouvés chez les animaux ayant ingérés de l'alcool. (54)

Enfin, des déficits nutritionnels, en particulier des carences en folates, causées soit par une alimentation déséquilibrée, soit par une destruction de l'acide folique par l'acétaldéhyde, pourraient intervenir dans le processus cancérogène.

#### ***d) L'impact de l'acide folique avec l'alcool sur le risque de cancer du sein.***

L'acide folique est un élément nutritif qui est principalement présent dans les légumes à feuilles vertes ou qui peut être absorbé comme supplément vitaminé.

Le risque de cancer du sein lors d'une consommation régulière d'alcool diminue lorsque la femme ingère journallement suffisamment d'acide folique (> 600 µg par jour)

alors que les ANC (apports nutritionnels conseillés) sont de 300 à 400 µg par jour. Une alimentation riche en acide folique compense l'effet du risque de cancer lors d'une consommation modérée d'alcool. Les femmes qui consomment régulièrement de l'alcool (2 - 3 verres par jour) et qui veillent simultanément à un apport suffisant en acide folique, ne présentent aucune augmentation au niveau du risque de cancer du sein par rapport aux femmes qui ne boivent pas d'alcool. (60)

Le tableau IX montre la relation qui existe entre la consommation d'alcool et la supplémentation en acide folique. Les valeurs de l'acide folique de 200, 330, et 400 µg par jour étaient recommandées chez des femmes en âge de procréer.

Acide folique			
Consommation d'alcool	200µg/jour	330µg/jour	400µg/jour
Abstinent	1,00	1,00	1,00
Ancien buveur	1,06	1,03	1,02
1 - 19 g/jour	0,93	1,12	1,23
20 - 39 g/jour	0,94	0,85	0,81
> 40g/jour	2,00	1,08	0,77

**Tableau IX : Risque relatif en relation à l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du sein lié à la consommation d'acide folique. (52)**

En comparaison à des femmes abstinentes de l'alcool qui consommaient 200 µg par jour d'acide folique, le risque relatif est deux fois plus élevé pour les femmes qui consomment la plus grande proportion d'alcool, mais le risque relatif passe à 0,77 pour ces femmes qui consomment 40g par jour d'alcool et 400 µg par jour d'acide folique.

Cependant, les risques relatifs pour les femmes qui consomment des quantités d'alcool plus faibles (< 40g/jour) ne sont pas élevés.

Bizarrement, ces deux études concluent aux mêmes résultats : une carence en acide folique n'a aucun impact sur le risque de cancer du sein, mais c'est la combinaison avec une consommation modérée d'alcool qui influence le risque. Ceci est vrai chez les personnes alcoolique qui sont carencées en acide folique.

Une méta-analyse récente (61) étudiant le risque de cancer du sein et la prise de folates confirme ces précédents résultats. Une consommation importante de

produits riches en folates est associée à une diminution significative du risque de cancer du sein chez les femmes consommatrices d'alcool (risque relatif : 0,51), mais pas chez les femmes abstinentes de l'alcool (risque relatif : 0,95) Les auteurs concluent ainsi que les folates auraient un effet protecteur contre le cancer du sein à forte doses uniquement s'il y a ingestion d'alcool.

Une ingestion d'acide folique pourrait protéger contre l'augmentation du risque de cancer du sein associé à une consommation d'alcool chez les buveuses de grandes quantités d'alcool.

Cependant, chez des personnes ne consommant pas d'alcool, et donc qui sont susceptibles de ne pas avoir de carence en acide folique, la supplémentation en cette vitamine doit rester modérée et ne pas dépasser certaines doses qui pourraient au contraire avoir un effet néfaste. Nous détailleront ce propos ultérieurement.

L'alcool est un facteur de risque établi de cancer du sein. Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour. Les femmes ayant un cancer du sein, et consommant au moins une boisson alcoolique par jour, ont une durée de survie diminuée de 15 à 40% comparativement à celles qui ne boivent pas d'alcool.

Ce risque est lié, entre autre, à la façon dont l'alcool affecte la production et le transport des oestrogènes dans l'organisme. Les femmes qui consomment de l'alcool doivent savoir où s'arrêter en ce qui concerne leur consommation sachant que le risque de cancer du sein augmente d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour, soit environ 10g. par jour. (62)

## I – 4. les viandes et charcuteries

Les viandes rouges sont parmi les aliments souvent associés à une augmentation du risque de cancer, en particulier le cancer du côlon.

Cependant, une étude récente (63) vient de démontrer que les effets négatifs de ces viandes ne se limitent cependant pas à ce cancer, mais qu'elles constituent également un facteur de risque majeur pour le développement du cancer du sein.

### **a) Consommation de viande associée au risque de cancer du sein**

On peut diviser les cancers du sein en deux grands types, caractérisés par l'absence ou la présence de récepteurs aux oestrogènes. Ainsi, certains types de cancers du sein ne possèdent pas de récepteurs aux oestrogènes et sont appelés ER-, alors que d'autres en expriment de grandes quantités et sont appelés ER+, ce type de cancer est dit hormono-dépendant.

De 1991 à 2003, des chercheurs ont examiné pendant 12 ans la relation entre la consommation de viandes rouges et la fréquence du cancer du sein chez près de 100 000 femmes âgées de 26 à 46 ans. Leur consommation de viande rouge a été notée et tout démarrage de cancer du sein a été dépisté.

Les résultats ont été les suivant : 1021 femmes ont été victimes de cancer du sein dont 512 étaient de type « à récepteurs hormonaux positifs ». (Tableau X )

<b>Portion de viande rouge</b>	<ou= à 3/sem.	3 à 5 / sem.	>5/sem. <1/j.	1 à 1,5 / jour	>1,5/jour
<b>Risque relatif chez ER+</b>	1	1,14	1,42	1,2	1,97

**Tableau X : Risque relatif de cancer du sein hormono-dépendant associé à la consommation de viande rouge. (63)**

Ils ont scindé cet échantillon en 5 catégories suivant leur consommation de viande rouge. Ainsi, ils ont trouvé que les femmes qui mangeaient plus de 1,5 part de viande rouge par jour couraient 50% plus de risque de développer un cancer du sein hormono-dépendant que les femmes qui en consommaient moins de 3 fois par semaine. (63)

Une méta-analyse de 12 études (73) cas-témoins et de 5 études de cohorte ont mis en évidence un risque augmenté de cancer du sein associé à une consommation élevée de viande (Risque relatif : 1,18). Le risque associé à la consommation de viande rouge était plus élevé (risque relatif : 1,54) pour 7 de ces études par rapport au risque observé pour la consommation de viande totale. Par contre, aucune association significative n'a été mise en évidence pour la consommation de volaille. (Risque relatif : 0,94).

Par contre, une méta-analyse de 9 études prospectives de cohorte (64) sur la consommation de viande et le risque de cancer du sein a conclu (Tableau XI) en 2002 qu'il n'y avait aucune corrélation significative entre le cancer du sein et la consommation de viande rouge ou de viande blanche.

	<i>Risque relatif</i>
viande totale	1,08
viande rouge	0,94
viande blanche	1,02

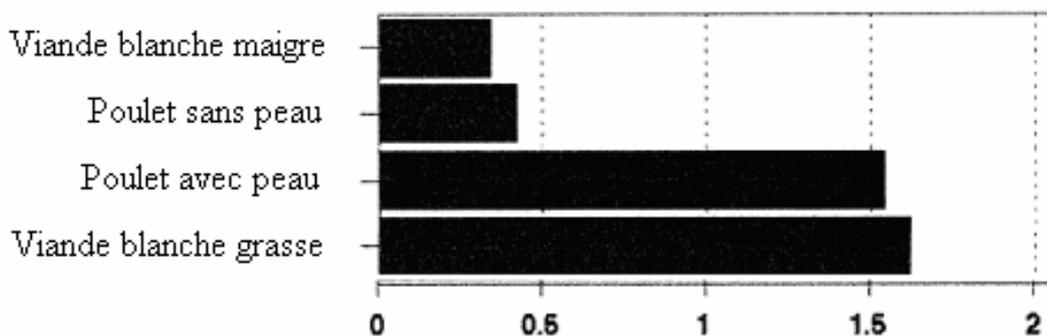
**Tableau XI : Méta-analyse de 9 études prospectives de cohorte sur le cancer du sein et la consommation de viande (64)**

Sur les études qui ont évalué le risque entre la consommation de viande et le risque de cancer du sein au cours des 15 dernières années, 4 (65, 66, 67, 68) ont conclu à une absence d'association significative alors que 4 autres (69, 70, 71, 72) ont rapporté une relation directe. Les résultats de CHO et MISSMER permettent de dire qu'une faible consommation de viandes rouges peut réduire significativement le risque de cancer du sein. D'une part, on voit que l'effet protecteur est mis en évidence chez des femmes jeunes, d'autre part, c'est la consommation de viande rouge qui est plus à risque d'être en cause que la viande blanche.

### ***b) Consommation de viande blanche et risque de cancer du sein***

Une étude cas – témoins (74) conduite entre 1999 et 2001 a étudié les associations possibles entre consommation de viande blanche et risque de cancer du sein. 111 femmes atteintes de cancer du sein ont été comparées dans cette étude à 222 femmes en bonne santé qui constituaient les témoins.

Les différentes parties consommées des viandes blanches ont été analysées (Figure 13) : volaille avec la peau, volaille sans la peau, autre viande blanche maigre, et autre viande blanche grasse. (Tableau XII)



**Figure 13 : Traduction graphique du Risque relatif de cancer du sein selon le type de viande blanche consommé. (74)**

Type de viande	Risque relatif
volaille avec peau	1,54
volaille sans peau	0,42
autre viande blanche maigre	0,34
autre viande blanche grasse	1,62

**Tableau XII : Risque relatif de cancer du sein selon le type de viande blanche consommé. (74)**

Les différents items étudiés mettent en évidence deux cas significativement opposés. D'une part, la consommation de volaille et de viande blanche maigre et/ou sans la peau est associée à un effet protecteur contre le risque de cancer du sein. D'autre part, la consommation de volaille et de viande blanche grasse et/ou avec la peau est associée à un risque élevé de cancer du sein. (74)

Ceci caractérise vraisemblablement la présence ou non des graisses animales saturées dans ces aliments. Ce qui amène à la conclusion suivante : la présence dans les aliments de ces graisses saturées augmente le risque de cancer du sein.

### **c) Un lien avec la présence de graisses saturées**

L'équipe de Sheila Bingham (75) de l'Université de Cambridge ont suivi, entre 1993 et 1997, 13 070 femmes âgées de 45 à 74 ans. En plus des traditionnels questionnaires de fréquence alimentaire, les femmes ont dû noter en détail pendant 7 jours le contenu de leur assiette. 168 cas de cancers ont été recensés chez les participantes.

Si les questionnaires alimentaires ne donnaient pas de corrélation significative entre cancer du sein et aucun type de graisse, les agendas alimentaires détaillés rendaient d'autres conclusions. Un lien avec les graisses saturées a été mis en évidence. Les plus fortes consommatrices auraient même deux fois plus de risque de cancer du sein.

Selon le Dr Cho (76), d'autres composés pourraient finalement être en cause : des carcinogènes présents dans la viande rouge, des hormones solubles dans le lait, etc. Même si le coupable reste à identifier, certains facteurs de risque bien connus du cancer du sein sont modifiables : le surpoids, l'obésité, la sédentarité, l'alcool et des carences en végétaux.

L'étude E3N-Epic (77) a étudié le lien entre la consommation de graisses et le cancer du sein. La consommation de graisses a été décrite par les quantités journalières d'aliments et de nutriments, calculées à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire. Parmi les 65 879 femmes incluses pour cette étude et au cours d'un suivi moyen de 3,4 ans, 838 ont développé un cancer du sein. L'apport énergétique moyen était de 2 073 kcal, les AGS représentaient 15 % de l'apport calorique sans alcool. Une association positive a été trouvée entre consommation de graisses et risque de cancer du sein : l'excès de risque était estimé à 37 % pour les femmes du dernier quartile d'apport lipidique comparé au premier (RR 1,37).

Une analyse combinée des données de 12 enquêtes cas-témoins (78) a montré une association positive avec le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées pour l'apport lipidique total et l'apport en AGS (RR de 1,46 et 1,57 respectivement). Une autre méta-analyse, portant sur 16 enquêtes cas-témoins (79), a trouvé des risques de 1,21 pour l'apport lipidique, et de 1,36 pour l'apport en AGS. Cette même méta-analyse fondée sur 7 enquêtes de cohorte (79) indiquait des risques relatifs de 1,03 pour l'apport lipidique total, et de 0,95 pour l'apport en AGS. De même, une méta-analyse plus récente (80) ne montrait aucun excès de risque significatif (pour l'apport lipidique, RR : 1,05).

Cependant, certains auteurs ne retrouvent pas encore cette association : selon une publication récente (81), il n'existe pas de lien entre la consommation lipidique (moyenne sur l'ensemble de la période) et le risque de survenue d'un cancer du sein. Le risque relatif pour une augmentation de 5 % de la ration lipidique est de 0,98, ce qui indique même une diminution légère de 2 %, mais cet effet n'est pas significatif.

Aujourd'hui, on manque d'explications sur le lien entre certaines graisses et la survenue du cancer féminin le plus répandu.

L'inconstance des résultats ne permet pas de rejeter l'existence d'une association faible à modérée entre consommation de graisses et cancer du sein. Et, même si la consommation de graisses n'a pas un rôle significatif dans l'étiologie du cancer du sein, son effet néfaste avéré pour des pathologies aussi fréquentes que les maladies cardio-vasculaires doit faire poursuivre les efforts en matière d'éducation nutritionnelle.

#### ***d) Hypothèses de mécanismes en cause***

Ils existe plusieurs raisons pouvant expliquer le caractère cancérigène de la viande rouge :

➤ Premièrement, le traitement thermique des matrices alimentaires est à l'origine de nombreuses réactions chimiques de dégradation entraînant la disparition de composés initiaux thermo-sensibles et la synthèse de nouveaux composés. Les réactions d'interaction entre les différents constituants de la matrice alimentaire induites par le chauffage sont nombreuses et difficile à anticiper.

Les traitements thermiques peuvent ainsi entraîner des effets positifs : disparition des toxines, augmentation de la digestibilité ; et des effets négatifs : disparition des vitamines, de protéines et acides gras essentiels, et apparition de composés toxiques.

La viande cuite ou encore présente dans les charcuteries est une source de molécules cancérigènes, notamment les amines hétérocycliques, les benzopyrènes, ainsi que les hydrocarbures polycycliques aromatiques.

En effet, ces produits toxiques sont produits par la cuisson à haute température et par le fumage. Les amines hétérocycliques sont produits au cours du brunissement de la viande. Des benzopyrènes sont formés et contaminent la viande grillée. Les hydrocarbures se retrouvent dans la partie calcinée et croustillante à la surface de la viande.

Tous ces composés augmentent la croissance de tumeurs mammaires chez les animaux de laboratoire et pourraient donc participer à la croissance des tumeurs du sein chez les humains.(63)

➤ Deuxièmement, puisque la viande contient beaucoup de graisses saturées et que ces graisses sont depuis longtemps soupçonnées de soutenir la croissance du cancer du sein, il est également possible que la consommation abondante de viande entraîne un surplus de ces matières grasses et une augmentation du risque de cancer du sein.(82)

Enfin, en ce qui concerne la viande rouge, elle est une source exceptionnelle de fer héminique, c'est-à-dire lié à la molécule d'hémoglobine. Ce fer est très bien assimilé par nos cellules et il est essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Mais il pourrait cependant participer à la croissance des cellules cancéreuses lorsqu'il est présent en trop grandes quantités.(82)

Aucun aliment seul ne peut causer ou prévenir un cancer. Les plus récentes recherches suggèrent que la consommation élevée d'aliments à haute teneur en gras peut augmenter le risque de cancer du sein. Aussi, les conclusions vont en faveur d'un risque accru de cancer du sein associé à la consommation de viande rouge. Or on sait que les teneurs en graisses des viandes rouges sont généralement plus importantes que celles des viandes blanches. Donc, on peut penser que le risque

de cancer du sein est en partie influencé par nos consommations en graisses saturées.

De plus, diverses études ont mis en évidence les propriétés mutagènes de molécules produites lors de la cuisson de la viande. L'exposition à ces molécules augmente en fonction de la quantité de viande consommée. Leur implication dans le développement du cancer du sein n'est pas complètement prouvée bien qu'elle soit possible.

## ***II - Facteurs alimentaires protecteurs***

Les facteurs alimentaires n'ont pas toujours un effet néfaste sur notre santé. Certains aliments, consommés en quantité suffisantes auraient plutôt un impact positif sur la prévention du cancer du sein Mais comme pour les facteurs de risque, toute la difficulté reste dans l'imputabilité.

### **II – 1. Les huiles et poissons**

Depuis quelques années, les bénéfices nutritionnels d'une consommation régulière de poisson et de certaines huiles ont été étudiés. En effet, la consommation des produits de la pêche et de différentes huiles méritent d'être davantage considérés. Précurseurs et dérivés oméga-3 sont crédités de multiples effets bénéfiques dans le domaine de la santé, et particulièrement en prévention des maladies cardio-vasculaires. Pour ce qui est du domaine du cancer du sein, les acides gras peuvent-ils contribuer à une prévention nutritionnelle ?

#### ***a) Les lipides de l'alimentation***

Contrairement aux glucides, les lipides sont une grande famille très hétérogène de composés. Les principaux lipides alimentaires sont des triglycérides : ils comportent un glycérol et trois acides gras.

On classe les acides gras (AG) selon leur insaturation et la longueur de la chaîne :

- AG à chaîne courte (4 à 6 carbones)
- AG à chaîne moyenne ( 8 à 10 carbones)
- AG à chaîne longue (12 à 24 carbones) (83)

Parmi les acides gras, on distingue classiquement les acides gras saturés, les acides gras insaturés, eux-mêmes subdivisés en acides gras mono-insaturés et en acides gras poly-insaturés. Parmi les poly-insaturés, on distingue entre autres les familles suivantes : les oméga 3 et les oméga 6.(tableau XIII)

#### **AG saturés : sans double liaison**

Les plus fréquemment rencontrés sont l'acide palmitique en C 16 (il représente 30 % des AG alimentaires) et l'acide stéarique en C 18 (surtout chez les animaux). Ils sont généralement apportés dans l'alimentation par les graisses d'origine animale (83). Ils peuvent aussi être synthétisés par l'organisme.

#### **AG insaturés :**

❖ Monoinsaturés : ils présentent une double liaison pour les AG monoinsaturés type acide oléique, en C 18. Cet acide oléique représente environ 40 % des AG alimentaires. Il est présent dans les graisses végétales et les graisses animales fluides.

❖ Polyinsaturés : Ils comportent 2 à 6 doubles liaisons. Ils sont sensibles à l'oxydation et sous l'influence de la chaleur ils se transforment en acides gras saturés. On les divise en deux familles selon la position de la double liaison :

- La famille des oméga 6 : le chef de file de cet ensemble est l'acide linoléique présent dans les huiles de maïs, de tournesol, de pépin de raisin.

- La famille des oméga 3 : essentiellement représentée par l'acide  $\alpha$ -linoléique que l'on retrouve dans les huiles de colza, de noix, de poisson.(158)

En kcal/j		AGS	AGMI	AGPI (AL)	AGPI(ALN)	AGPI (à longue chaîne)
Homme (2200)	g/j	19,5	49	10	2	0,5
	% AET	8	20	4	0,8	0,2
Femme (1800)	g/j	16	40	8	1,6	0,4
	% AET	8	20	4	0,8	0,2

**Tableau XIII : ANC en acides gras (84)**

### ***b) Consommation d'AGMI et effets sur la cancérogenèse mammaire***

Sur 20 études cas-témoins portant sur l'apport en AGMI, (158), 4 études d'imputabilité (85,86, 87, 88) suggèrent une association positive, c'est-à-dire un risque de cancer du sein 2 voire 3 fois plus important chez les femmes ayant les apports les plus élevés en AGMI ou acides oléique par rapport aux femmes ayant les apports les moins élevés. Et 3 autres études d'imputabilité (89, 90, 91) seulement suggèrent une association négative, c'est-à-dire un risque de cancer du sein diminué de 20 à 70 % avec un apport important en AGMI ou acide oléique. Une des études (89) cas-témoins conduite en Italie a révélé une diminution du risque de cancer du sein avec l'augmentation de la consommation d'acides gras insaturés provenant d'huiles alimentaires. Or l'huile d'olive représente environ 80 % des huiles alimentaires consommées en Italie, ce qui conduit à penser que la consommation de cette huile exerce un effet protecteur.

Mais cette réduction de risque n'est valable que si le profil alimentaire global est du type méditerranéen, avec plus de fruits, de légumes, de sources de fibres, de protéines animales comme les œufs, le poisson, le fromage. Si ce profil est de type occidental, avec moins de fruits, de légumes et plus de sources d'acides gras saturés, les apports en AGMI, à l'inverse, sont corrélés à une augmentation du risque de cancer.

Les analyses les plus récentes portant sur 8 études de cohorte (92) sont également en faveur de l'absence d'association entre cancer du sein et AGMI totaux.

De nombreuses études réalisées donnent des résultats qui restent discordant concernant l'acide oléique : sur 10 études cas-témoins, 3 études d'imputabilité (93, 94, 95) montrent une association significative négative avec une consommation importante d'huile d'olive : dans une grande étude cas-témoins menée en Grèce, le risque de cancer du sein était réduit de 25 % parmi les femmes consommant de l'huile d'olive plus d'une fois par jour. (95)

4 autres (96; 97; 77; 98) sont en faveur d'une association négative mais non significative, seule une étude portugaise (99) détecte une association positive avec un risque de cancer du sein.

Une revue détaillée de 3 études (100) étudiant la relation entre le cancer du sein et la consommation d'huile d'olive a conclu à un effet bénéfique de l'huile d'olive , modeste cependant, avec un risque relatif de 0,79.

L'effet protecteur de l'acide oléique observé contre le cancer du sein dans les pays méditerranéens mais non trouvés ailleurs serait dû à d'autres constituants de l'huile d'olive ou à un comportement , alimentaire et non alimentaire, plus sain associé à une consommation d'huile d'olive.

Dans les pays non méditerranéens, les associations mises en évidence indiquent un risque augmenté de cancer du sein par rapport à un apport élevé en acide oléique. Ces associations peuvent cependant refléter l'effet d'une consommation importante de viande rouge, notamment le bœuf, source principale d'AGMI dans ces pays. Cela suggère que l'acide oléique n'a pas de lui-même un effet protecteur sur l'incidence du cancer du sein.

Inversement, dans les études où l'apport d'acide oléique apparaît associé à une augmentation de risque de cancer du sein, cette association positive pourrait refléter l'effet d'une consommation importante de viande rouge.

### ***c) Rôles physiologiques des AGPI***

Une carence en oméga 6 entraîne un ralentissement de la croissance et du développement, une altération de l'intégrité de la peau et des reins, des problèmes de reproduction, de régulation des lipides sanguins.

Les oméga 3 sont reconnus comme indispensables pour le développement des cellules nerveuses. Ils jouent un rôle majeur dans la réponse rétinienne, les fonctions cognitives, la régulation des triglycérides sanguins, l'agrégation plaquettaire.

En ce qui concerne la reproduction, les oméga 3 comme les oméga 6 contribuent à la fertilisation, à l'implantation et au développement du fœtus.

Le rôle des oméga 3 est particulièrement critique au moment où le fœtus construit son cerveau.

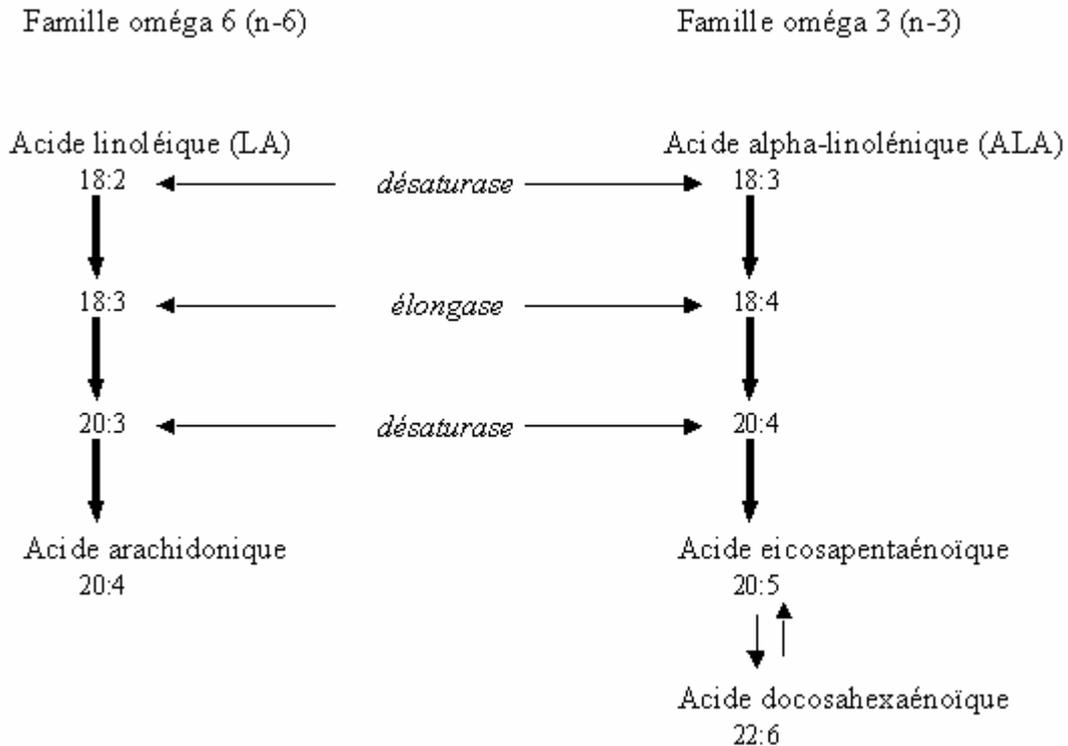
Les fonctions physiologiques des membranes cellulaires dépendent de leur composition en acides gras. (157)

#### ***d) Métabolisme des AGPI***

L'acide linoléique et l'acide  $\alpha$ -linoléique sont des acides gras essentiels, c'est-à-dire que l'homme ne sait pas en faire la synthèse et qu'il doit les trouver dans l'alimentation. (Figure 14)

L'intérêt de ces deux familles d'AGPI oméga 6 et 3 ne se limite pas à leur caractère essentiel, comme le montre leur métabolisme et leurs effets physiologiques.

L'acide linoléique et l'acide  $\alpha$ -linoléique présents dans les huiles végétales et certains poissons ne sont pas des substances actives. In vivo, ces acides gras sont transformés en AGPI à longue chaîne. Les enzymes qui, dans le corps humain, procèdent à l'élongation ou à la désaturation des acides gras s'appellent respectivement des élongases et des désaturases. Elles se trouvent dans les cellules du foie.(157)



**Figure 14 : Métabolisme des AGPI (101)**

Par ces transformations, l'acide linoléique donne principalement l'acide arachidonique et l'acide  $\alpha$ -linoléique donne l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Ces précurseurs sont convertis par oxydation, dans l'organisme, en trois familles d'eicosanoïdes :

- les prostaglandines (PG),
- les leucotriènes (LT),
- les thromboxanes (TX).

Les conversions sont déclenchées par deux enzymes :

- la cyclo-oxygénase pour les PG et TX,
- la lipo-oxygénase pour les LT.

Les oméga 6 et 3 sont transformables en eicosanoïdes de séries distinctes mais par les mêmes enzymes, d'où une compétition entre les deux familles.(157)

Selon la nature des lipides, les effets observés peuvent être en faveur d'une augmentation ou d'une diminution du risque de cancer .

Les résultats des études épidémiologiques portant sur la relation entre acides gras alimentaires et risque de cancer, montrent que les données actuellement disponibles sont encore une fois divergente.

### **e) Les effets des AGPI totaux sur l'incidence du cancer du sein**

Les effets des acides gras poly-insaturés (AGPI) ne sont pas complètement élucidés. Les études basées sur l'estimation des apports alimentaires donnent des résultats contradictoires. Les études basées sur les biomarqueurs et utilisant la teneur en AG dans le tissu adipeux, sont en faveur d'un rôle protecteur des oméga-3 vis-à-vis du cancer du sein (112). En revanche, les études utilisant la teneur en AG dans le sérum et les globules rouges, donnent des résultats controversés. (102)

Parmi 8 études de cohorte (77, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109), une seule (109) trouve une association significative, avec un risque multiplié par 3 pour les apports les plus élevés en AGPI totaux.

Aucune méta-analyse publiée à ce jour n'a montré d'association des AGPI totaux avec le risque de cancer du sein.

En cancérogenèse mammaire, les expérimentations animales sont concordantes pour suggérer que les acides gras ont un effet sur la tumeur dépendant de la dose et de la nature des acides gras apportés. Les AGPI n-6 stimulent en général la croissance tumorale tandis que leurs homologues n-3 semblent l'inhiber ou s'opposer aux effets stimulant des acides gras n-6. (158 ;159)

### **f) Acide linoléique, AGPI n-6 et cancer du sein**

Parmi les études d'analyse de consommation s'appuyant sur des questionnaires alimentaires (110), 4 études cas-témoins sur 5 suggèrent un risque négatif avec un apport élevé d'acide linoléique. (Tableau XIV)

<i>Etude</i>	<b>Sous-groupe</b>	<b>Risque relatif</b>
Martin-Moreno, 1994	pré-ménopause	1,46
	post-ménopause	1,20
Franceschi, 1996	?	0,69
Witte, 1997	pré-ménopause	0,30
De Stephani, 1998	?	0,72
Nkondjock, 2003	?	0,90

**Tableau XIV : Risques relatifs de cancer du sein et apport en acide linoléique  
(110)**

De même que 2 études de cohorte sur 4, avec un risque relatif estimé à 0, 13 pour l'une (111) et une diminution de risque de 10 % pour l'autre. (106).

Une étude de cohorte (109) a étudié la relation entre cancer du sein et AGPI n-6 totaux dont l'acide linoléique est le principal élément, cette étude montre un risque de cancer du sein multiplié par 3 pour les consommations les plus élevées. L'apport de 16 à 23% d'huile de maïs dans le régime, comparé à un apport de 5 à 10 % a augmenté de 2 à 3 fois l'incidence de tumeurs mammaires induites, suggérant l'existence d'un seuil entre 10 et 16%, soit 20 à 33 % sous forme d'huile de l'énergie totale apportée.

En ce qui concerne l'apport en acide linoléique conjugué, deux études discordantes (112, 108) basée sur des données de consommation alimentaire ont été publiées, la première trouvant un risque significativement diminué (risque relatif :0,3) et la seconde un risque augmenté avec un risque relatif à 1,24.

Les études portant sur les biomarqueurs sont aussi discordantes : une étude cas-témoins (112) analysant l'acide linoléique conjugué du sérum trouve un risque diminué de 80% en post ménopause alors qu'une autre étude (113) utilisant le tissu adipeux mammaire suggère un excès de risque de plus de 80%.

Les études portant sur des données alimentaires recueillies par questionnaires alimentaires (102) seraient plutôt en faveur d'un effet protecteur sur le risque de cancer du sein, ce qui apparaît en contradiction avec les études expérimentales. Ces résultats sont renforcés par les études basées sur les dosages sériques et érythrocytaires, montrant plutôt une diminution du risque associé à un niveau élevé d'acide linoléique.(158)

### ***g) Acide alpha-linolénique, AGPI n-3 et cancer du sein***

Beaucoup de vertus ont été attribuées aux AGPI de la famille des oméga-3. Devant le manque d'homogénéité de ces données, des investigateurs ont récemment essayé de clarifier les résultats publiés sur ce thème.

Deux études cas-témoins et 2 études de cohorte (110) (Tableau XV) ont estimé l'apport en acide  $\alpha$ -linoléique à l'aide d'un questionnaire alimentaire et trouvent un risque diminué d'environ 30% pour trois d'entre elles.(158)

<b>Etude cas-témoins</b>	<b>Sous-groupe</b>	<b>Risque relatif</b>
Franceschi, 1996	?	0,69
De Stephani, 1998	?	3,24
<b>Etude de cohorte</b>	<b>Sous-groupe</b>	<b>Risque relatif</b>
Holmes, 1999	?	0,75
Voorrips, 2002	post-ménopause	0,7

**Tableau XV : Risques relatifs de cancer du sein et apport en acide alpha-linolénique (110)**

L'étude restante montre au contraire un risque augmenté. (85) (Tableau XV)

Les résultats des études basées sur les prélèvements biologiques apparaissent également contradictoires. Sur 8 études, 2 utilisant le tissu adipeux mammaire (114, 115) font apparaître une réduction du risque de cancer du sein, tandis que les études utilisant les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires ne montrent pas d'association.

Une explication valable pour l'acide linoléique comme pour l'acide alpha-linolénique peut-être que la composition en acides gras du tissu adipeux et des phospholipides ou du sérum reflète les profils alimentaires sur des périodes de temps différentes. En effet, l'analyse du tissu adipeux fournit une mesure de l'alimentation sur le long terme puisque la demi-vie des acides gras y est estimée à 2 ans alors que la concentration des acides gras des phospholipides est fortement déterminée par l'alimentation des derniers mois ou semaines.

L'étude, conduite à partir de 2001 (116) a permis d'apporter des arguments de plus en plus convaincants en faveur du rôle protecteur des acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 à chaînes longues dans le cancer du sein. Il s'agissait en 2004-2005 d'examiner au niveau de la population « cas » (atteinte d'un cancer du sein) les relations éventuelles, d'une part entre la consommation d'AGPI de ces patientes et certains facteurs de pronostic des cancers du sein, tels que la taille de la tumeur, les récepteurs hormonaux, la présence de ganglions et/ou de métastases, le type histologique, le caractère inflammatoire et le grade, d'autre part entre le niveau de ces AGPI dans les membranes des globules rouges des patientes et ces mêmes facteurs de pronostic.

Les premières observations montrent que le niveau d'AGPI présents dans les érythrocytes des patientes varie avec la taille de la tumeur cancéreuse : plus la tumeur est importante, plus le niveau d'AGPI est faible.

Les acides gras polyinsaturés oméga-3 sont contenus majoritairement dans le poisson, les graines de lin et leur huile. Ces oméga-3 ont divers effets bénéfiques sur l'organisme. Plusieurs études associent les oméga-3 à une diminution du risque de développer certains cancers, dont celui du sein. Ces observations appellent des études complémentaires sur les estimations des taux des divers tissus, et sur les mécanismes spécifiques impliqués. (110)

Comme pour l'acide oléique, l'origine animale ou végétale des aliments contributeurs et l'ensemble des habitudes alimentaires pourrait expliquer une partie des divergences.

### ***h) Consommation de poisson et cancer du sein***

En ce qui concerne les AGPI n-3 à longue chaîne provenant essentiellement de la consommation de poisson et d'huiles de poisson, l'incidence du cancer du sein a été rapportée dans 4 études. Une de ces 4 études démontre une relation croissante du risque de cancer du sein (Risque relatif : 1,47) ; une autre démontre un risque réduit de cancer du sein (Risque relatif : 0,77) ; et les 2 autres études n'ont mis aucune relation en évidence entre le risque de cancer du sein et la consommation de poisson. (117)

Une revue de 7 études prospectives de cohorte (118) donnent des conclusions limitées sur le sujet. Ces études étaient des études de consommation, et on observe donc des différences entre les régions. 4 études ont été menées aux Etats-Unis, et aucune de ces 4 études n'a montré de corrélation entre la consommation de poisson et la prévention du risque de cancer du sein.

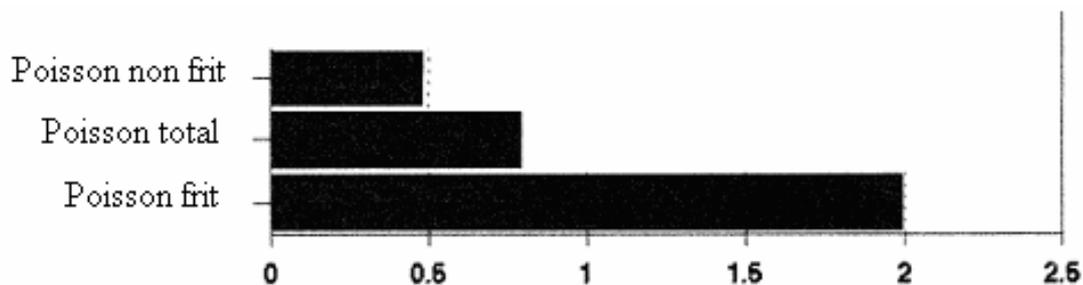
Seulement une étude norvégienne a détecté un risque réduit de cancer du sein quand les femmes consommaient du poisson au moins 5 fois par mois.

Une étude japonaise n'a trouvé aucun impact de la consommation de poisson frit ou bouilli sur la prévention du cancer du sein. (64)

L'incidence relative de chacun des AGPI n-3 spécifiquement du DHA (acide docosahexaénoïque), EPA (acide eicosapentaénoïque) était rapporté dans 2 études de cohorte et une étude cas-témoins à l'aide de questionnaire alimentaire. Seule une étude trouve un excès de risque de 6% pour un apport élevé en EPA et de 4% pour un apport élevé en DHA. (103). Cette même étude trouve un risque relatif de 1,09 pour un apport important d'AGPI n-3 en provenance de poisson.

Les acides gras d'origine marine, composé principalement de DHA et EPA, qui sont présents dans les poissons d'eau froide et dans les huiles de poisson, jouent un rôle protecteur dans l'étiologie du cancer lors des expérimentations animales. Parmi l'analyse des études sur la consommation de poisson ou des huiles de poisson, la moitié d'entre elles ont rapporté une réduction significative du risque de cancer du sein.(101)

Une étude cas-témoins (74) a distingué la consommation de poisson frit et de poisson non frit. (Figure 15)



**Figure 15 : Traduction graphique du Risque relatif de cancer du sein selon le mode de cuisson du poisson. (74)**

Les résultats indiquent un risque augmenté pour le poisson frit et un risque diminué pour le poisson non frit, ce qui suggère qu'un mode de cuisson favorisant la formation d'amines hétérocycliques ou l'addition de matières grasses sont des éléments défavorables dont il faut tenir compte. (74)

Les analyses concernant la consommation de poissons sont donc très discordantes, et on voit de grandes disparités selon les régions, ce qui sous-entend que le comportement alimentaires dans son ensemble aurait un impact protecteur ou non, plus que la consommation de poisson isolément.

#### ***i) Mécanismes d'action des acides gras poly-insaturés n-3***

Les études (101) expérimentales in vitro permettent de mieux comprendre les mécanismes d'action des ces acides gras au niveau cellulaire et moléculaire. Suivant la nature et la quantité d'acides gras consommés, des modifications métaboliques sont observés in vivo, comme l'attestent les modifications de certains paramètres sanguins.

Différents facteurs sont évoqués pour expliquer les mécanismes d'action des acides gras et notamment l'effet protecteur des acides gras oméga 3 :

##### ***1- l'inhibition de l'acide arachidonique :***

Le principal mécanisme par lequel les AGPI n-3 pourraient réduire le risque de cancer est d'inhiber la biosynthèse de l'acide arachidonique. Cet effet peut s'effectuer à différents niveaux. Premièrement, une consommation élevée d'acides gras oméga 3 entraîne leur intégration dans les phospholipides des membranes, où ils remplacent partiellement les précurseurs de l'acide arachidonique. Cette substitution supprime la synthèse de l'acide arachidonique au profit de l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Secondairement, les acides gras n-3 ont une plus grande affinité que les acides gras n-6 pour les enzymes, désaturases et élongases. Ainsi, une consommation élevée des acides gras n-3 réduit la désaturation et l'élongation de l'acide linoléique en acide arachidonique et donc diminue la production de l'acide arachidonique et ses dérivés.

## **2- l'influence de l'activité des facteurs de transcription, de l'expression des gènes, et de la transduction du signal :**

Le principal facteur de transcription par lequel les acides gras sont régulés est le PPAR  $\alpha$ , un membre de la famille des PPARs, qui comprend aussi les PPAR  $\gamma$  et les PPAR  $\delta$ . Ces facteurs de transcription activés par des ligands étaient les premiers facteurs de transcription découverts et qui sont impliqués dans la régulation du métabolisme des lipides ainsi que l'homéostasie. Ils sont récemment apparus comme agissant aussi dans la prolifération et la différenciation cellulaire, ainsi que dans la réponse inflammatoire.

Le ligand préférentiel des PPAR  $\gamma$  sont les AGPI, dont l'acide linoléique, l'acide  $\alpha$ -linoléique, l'acide arachidonique, l'EPA.

Les PPAR  $\alpha$  peuvent être activés par différents acides gras saturés et insaturés, dont l'acide palmitique, l'acide oléique, l'acide linoléique, l'acide arachidonique.

Les activateurs connus des PPAR  $\delta$  sont l'acide dihomogammalinoléique, l'EPA, et les prostaglandines D3.

Les PPAR  $\alpha$  et  $\gamma$  ont des propriétés anti-inflammatoires et pourraient contribuer à inhiber la cancérogenèse. Les PPAR  $\delta$  agirait comme inducteur de la prolifération cellulaire et comme promoteur de la progression dans certains types de cancers dont le cancer du sein.(101)

Les acides gras insaturés peuvent également servir de substrats aux cyclo-oxygénases et lipo-oxygénases ou bien interférer avec ces enzymes dans la formation des eicosanoïdes.

De nombreuses études indiquent que les AGPI n-6 favorise la cancérogenèse mammaire par régulation positive des COX-2, et que les AGPI n-3 exercent un effet anti-tumoral par inhibition de l'expression des COX-2. Une surexpression de COX-2 a été détectée dans certains types de cancers dont le cancer du sein.

Les eicosanoïdes formés exercent de nombreux effets, en particulier la modulation de l'angiogenèse, de la prolifération cellulaire et de l'apoptose.(101)

- Les acides gras insaturés peuvent agir par d'autres voies de signalisation en modulant, par exemple, l'activité de certaines kinases dont les protéines kinases C. (101, 102)

- Les acides gras insaturés peuvent également moduler l'expression de protéines régulatrices du cycle cellulaire et de l'apoptose, de facteurs angiogéniques ou de gènes onco-suppresseurs tels que BRCA-1 et BRCA-2.(101, 102)

### **3- L'altération du métabolisme des œstrogènes**

Les PG-E2 dérivés de l'acide arachidonique sont impliqués dans la stimulation de l'activité de l'aromatase p450, qui convertit les stéroïdes C-19 en oestrogènes. Par contre, les PG-E3, produit du métabolisme de l'EPA, n'active pas l'aromatase p450. Ainsi, une consommation élevée d'EPA, qui entraîne une production importante de PG-E3 et une production faible de PGE2, est responsable d'une production décroissante d'œstrogènes et donc réduit la croissance cellulaire induite par les oestrogènes.

### **4- L'augmentation ou la diminution de la production de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène.**

Les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène produits dans les cellules peuvent altérer les AGPI et former des lipides peroxydés, qui génèrent des métabolites potentiellement mutagènes. L'auto-oxydation des acides gras par l'air ambiant est proportionnel aux nombres de doubles liaisons de la molécule. Celle-ci peut être la cause de dommages moléculaires en particulier à l'ADN. (119)

Bien que différents mécanismes potentiels aient été identifiés, l'implication de ces voies d'action et les effets décrits in vivo reste à déterminer.

La précision dans l'estimation des consommations en lipides, en différents types d'acides gras est un facteur clé dans la qualité de ces observations. Elle dépendra du questionnaire utilisé, tout autant que des informations disponibles quant à la composition des aliments vecteurs, y compris à la suite de traitements technologiques ou culinaires.

En définitive, les données les plus concordantes concernant l'action des acides gras sur la cancérogenèse proviennent des études expérimentales réalisées sur des modèles animaux, principalement des rongeurs. Ainsi, ces études montrent que les acides gras polyinsaturés de la famille n-6 favorisent le développement tumoral, alors que ceux de la famille n-3 exercent un effet protecteur. Toutefois, les contradictions qui existent entre les données expérimentales et les données épidémiologiques peuvent s'expliquer par le fait de pouvoir tester des apports élevés en acides gras, d'utiliser des régimes simplifiés, de suivre le développement exacerbé de la tumeur chez l'animal,...

## II – 2. Consommation de fruits et légumes

Une consommation élevée de fruits et légumes est généralement considéré comme une alimentation saine. Des effets prophylactiques ont été démontrés contre l'hypertension, l'obésité et les maladies coronariennes. De plus, de nombreuses études épidémiologiques montrent que les fruits et légumes jouent un rôle dans la prévention du cancer (64), en particulier les cancers des voies aéro-digestives. Cependant, concernant le cancer du sein, une association avec la consommation de fruits et légumes est possible mais les conclusions ne sont pas définitives et il est important de différencier chaque catégorie, leur mode de préparation et les micronutriments qu'ils renferment.

### ***a) Impact général de la consommation de fruits et légumes sur le risque de cancer du sein***

Dans une méta-analyse (120) de 16 études cas-témoins et 3 études de cohorte, une diminution de 25 % du risque de cancer du sein a été trouvé chez les femmes qui consommaient de grandes quantités de légumes par rapport à celles qui en consommaient de faibles quantités. De même, une diminution de 6% du risque de cancer du sein a été trouvée chez les femmes qui consommaient de grandes quantités de fruits par rapport à celles qui en consommaient de faibles quantités.(121)

Une méta-analyse publiée en 2001 (92) a étudié 7300 cas de cancer du sein parmi 8 études de cohorte. Les résultats rendus étaient en majorité insignifiants. Aucune association significative n'a été mise en évidence, ni avec la consommation totale de fruits et légumes, ni avec les différents groupes botaniques. Les auteurs avaient concluent à l'époque que la consommation de fruits et légumes au cours de la vie adulte d'avaient pas d'impact important sur le risque de cancer du sein. (122)

Depuis, les conclusions plus récentes à ce sujet n'ont pas beaucoup changé.

En 2005, les résultats d'une vaste étude européenne (121) sur la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer du sein ont été rendus. Plus de 280 000 femmes entre 25 et 70 ans ont participé à cette étude dans 8 pays européens. Les participantes ont été suivies entre 1992 et 2002 pour l'incidence du cancer du sein.

Les résultats (tableau XVI) ne permettent pas de conclure à une association significative entre la consommation de fruits et de légumes et le risque de cancer du sein.

	Risque relatif
Consommation de légumes	0,98
Consommation de fruits	1,09
Consommation de jus de fruits et légumes	1,05

***Tableau XVI : Risque relatif de cancer du sein selon la consommation de fruits et/ou légumes (121)***

Le risque relatif de chacun des 8 pays est présenté sur la figure 16 pour la consommation de légumes et figure 17 pour la consommation de fruits.

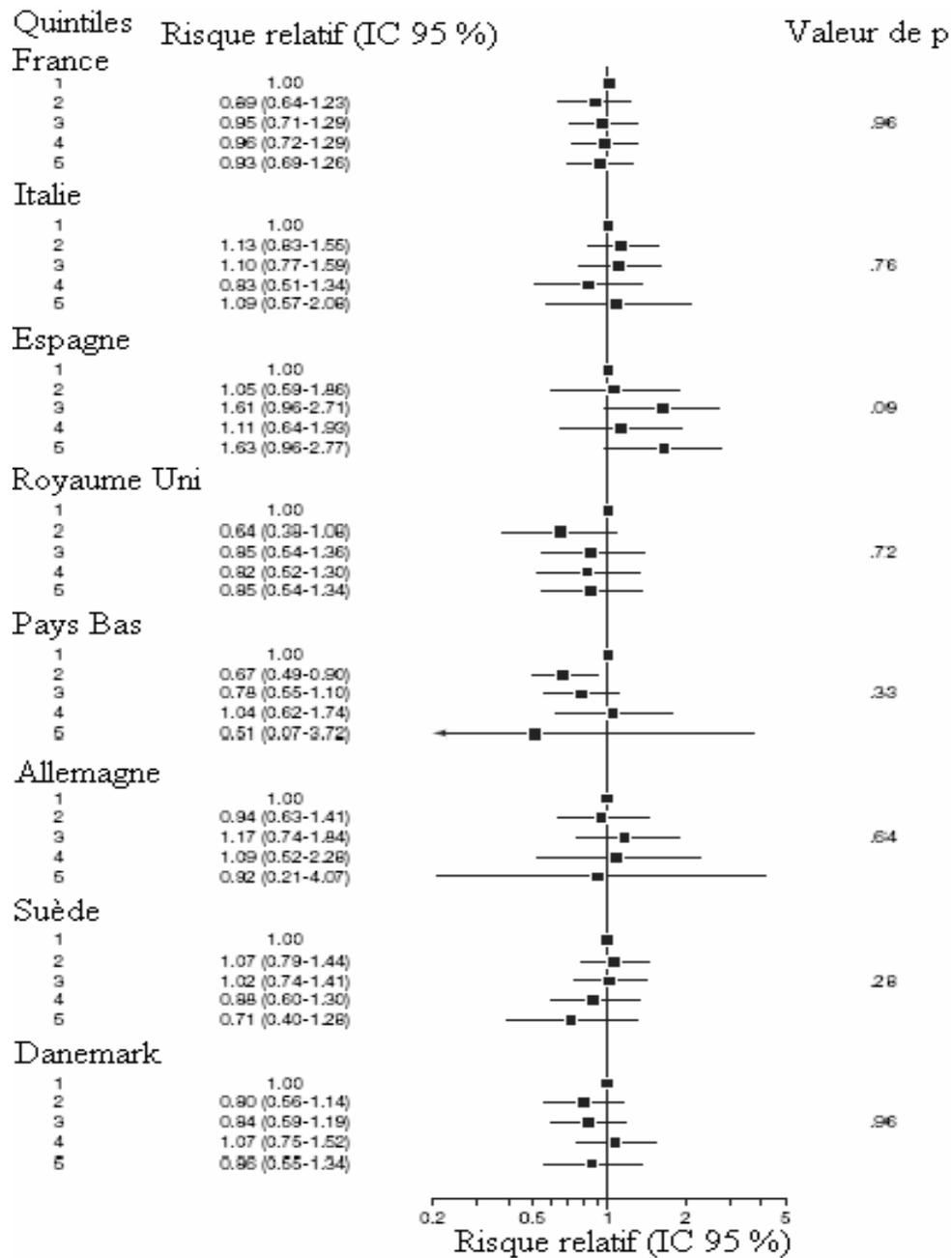


Figure 16 : Evaluation du risque relatif de cancer du sein dans 8 pays par rapport à leur consommation en légumes (121)

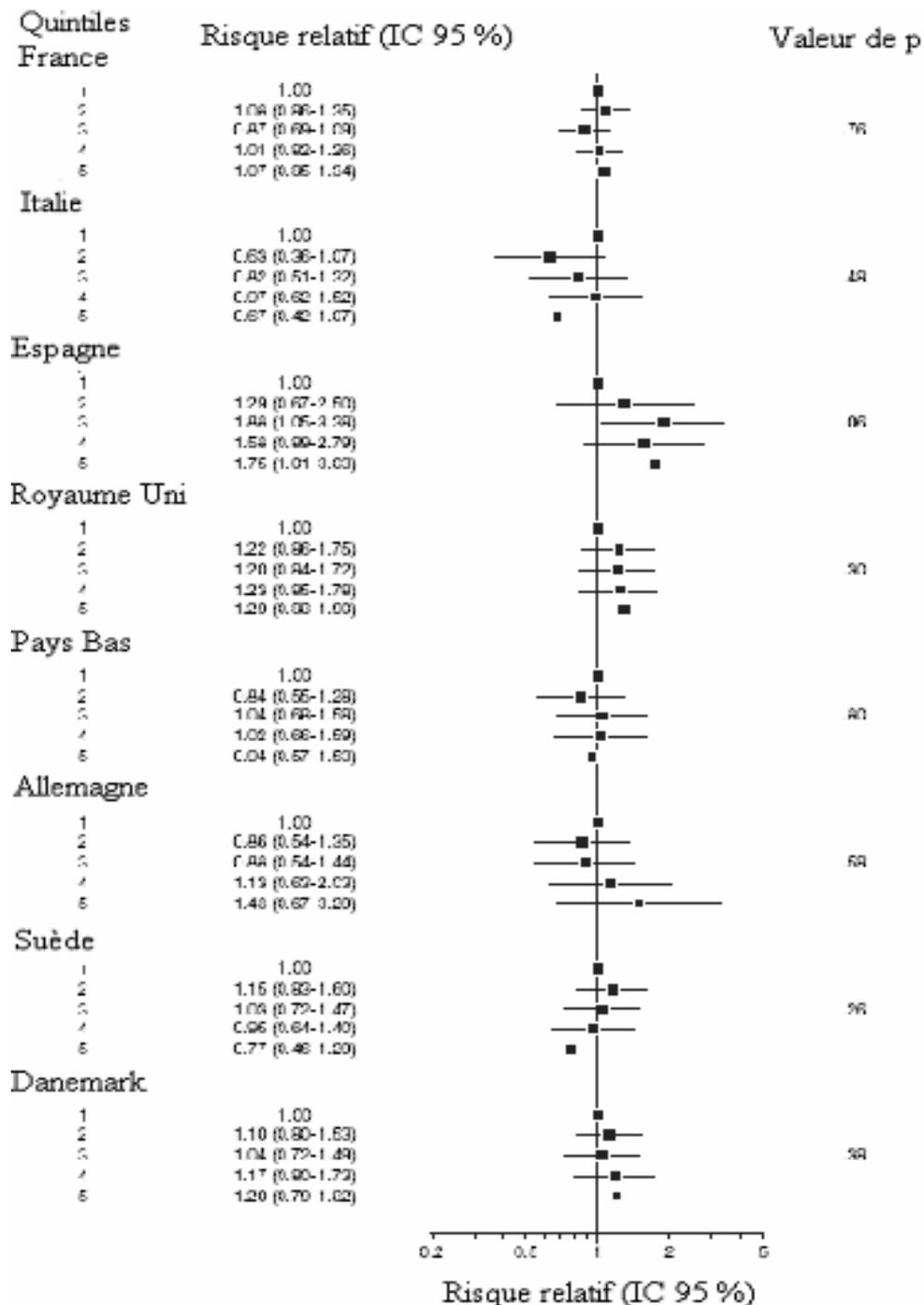


Figure 17 : Evaluation du risque relatif de cancer du sein dans 8 pays par rapport à leur consommation en fruits (121)

Le seul pays qui met en évidence une légère tendance d'effet protecteur de fruits et légumes sur le risque de cancer du sein est la Suède. Par ailleurs, on observe un risque légèrement augmenté en Espagne.

Pour le moment, les données de cette étude confirment les résultats de la méta-analyse de SMITH-WARNER *et al.* (92), qui concluent que les effets protecteurs de l'ingestion de fruits et légumes sur le risque de cancer du sein ne sont pas évidents sur les femmes en général.

Ceci n'exclue pas le fait que des effets protecteurs puissent être observés au sein de certains sous-groupes de femmes comme celles qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein (123), ou qui ont une tumeur positive aux récepteurs aux oestrogènes (ER+) (124).

De plus, les hypothèses selon lesquelles certains nutriments spécifiques des fruits et légumes auraient des effets protecteurs contre le risque de cancer du sein sont à étudier.

### **b) Les fruits et légumes : sources de fibres**

Les fibres alimentaires sont des analogues de glucides, résistants à la digestion et à l'absorption, ils constituent les parois cellulaires des végétaux. Lors de leur ingestion, ils atteignent le côlon sans subir de transformation, et, à ce niveau, ils subissent une transformation partielle ou totale.

On trouve principalement des fibres alimentaires dans :

- les céréales : 10 à 12 % de fibres alimentaires (poids sec)
- les fruits : 8 à 10 %
- les légumes : 15 à 30 %
- les légumes secs : > 20 % (126)

La relation entre la consommation de fibres alimentaires et le risque de cancer du sein est encore aujourd'hui incertaine. Les études prospectives de cohorte sur ce sujet sont divergentes (Tableau XVII)

<b>Etude</b>	<b>Risque relatif</b>
Graham et al., 1992	1,07
Kushi et al., 1992	0,99
Willett et al., 1992	1,02
Rohan et al., 1993	0,68
Kushi et al., 1995 ER+ et PR+	0,92
Récepteurs inconnus	1,04

**Tableau XVII : Etudes prospectives de cohorte sur les fibres et le risque de cancer du sein (64)**

Le mécanisme est basé sur une hypothèse intestinale, fondée sur l'effet des fibres et de la flore colique sur l'excrétion des oestrogènes.

En effet, les fibres favorisent l'excrétion des oestrogènes soit par adsorption physico-chimique, soit en agissant sur la qualité de la flore colique. Une flore colique riche en bêta-galactosidase déconjuguera les oestrogènes excrétés dans la lumière colique. Ainsi déconjugés, ils vont ré-entrer dans la circulation sanguine et seront éliminés par voie urinaire. Au contraire, une flore colique dépourvue de bêta-galactosidase, induite par la consommation de fibres, essentiellement solubles, favorisera l'élimination fécales des oestrogènes.

Ce mécanisme a été démontré en comparant les dosages des oestrogènes fécaux et urinaires de femmes omnivores ou végétariennes et, chez l'animal, en évaluant l'effet sur la cancérogénèse mammaire d'une alimentation riche en fibres solubles ayant induit une flore

colique dépourvue de bêta-galactosidase. Cette hypothèse biologique constitue un argument solide pour soutenir un effet protecteur des fibres dans le cancer du sein. (125)

Il a aussi été démontré que les fibres s'opposent au développement du syndrome d'insulino-résistance (127), dont on sait qu'il est un facteur de risque du cancer du sein.(98)

Un effet possible de certains aliments riches en fibres pourrait être élucidé. Mais il y a un manque d'études spécifiques et une approche générale apparaît inappropriée en vue de la multitude de fibres chimiquement différentes et des aliments contenant des fibres. (64)

### ***c) Les fruits et légumes : sources de micronutriments antioxydants intéressants***

Les fruits et les légumes sont des sources riches en micronutriments .

Les vitamines C et E, les caroténoïdes et les polyphénols font l'objet d'hypothèses selon laquelle il participeraient à la réduction du risque de cancer du sein par leur pouvoir antioxydant. De même, la vitamine B9 préviendrait cette maladie par son action dans la modulation des la synthèse de l'ADN et de l'ARN.

### ***La vitamine C***

La vitamine C, vitamine hydrosoluble, aussi appelée acide ascorbique, est un nutriment essentiel, c'est à dire que les êtres humains sont incapables de la synthétiser et qu'elle doit être apportée par l'alimentation. (128)

La vitamine C est impliquée dans la production de certains neurotransmetteurs, dans certaines réactions métaboliques, dans la neutralisation des radicaux libres et facilitant l'absorption du fer par le tube digestif. Les apports nutritionnels conseillés en vitamine C sont de 110 à 120 mg chez l'adulte.

Les principales sources alimentaires de la vitamine C sont les légumes et les fruits crus. Cette vitamine est facilement oxydable et très sensible à la chaleur et aux rayons UV. (128)

Les bienfaits de la vitamine C sur le risque de cancer du sein ne sont pas encore bien élucidés. Une étude de 2003 (129) a étudié l'effet d'une supplémentation en vitamine C à différentes doses sur le risque de cancer du sein. (Tableau XVIII).

Vitamine C ingérée (mg/jour)	Risque relatif
80	1,00
122	0,97
164	1,00
234	0,96
572	0,96

***Tableau XVIII : Effet d'une supplémentation en vitamine C sur le risque de cancer du sein.(129)***

Les résultats n'ont pas permis de conclure à une protection évidente contre le risque de cancer du sein lorsque les femmes consomment des quantités élevées (572 mg/ jour) de vitamine C.(129)

Une étude plus récente (130) confirme ces résultats en concluant à une absence d'association entre la supplémentation en vitamine C de 100mg par jour et le risque de cancer du sein, avec un risque relatif de 1,06.

L'hypothèse selon laquelle, dotée d'un pouvoir antioxydant permettant de lutter contre le stress oxydatif et les radicaux libres, elle agirait de façon bénéfique sur la prévention du cancer du sein, n'est pas encore évident, et des recherches sont encore nécessaires pour arriver à ces conclusions. Cependant, la vitamine C est essentielle au bon fonctionnement de l'organisme et doit être apportée par notre alimentation.

### ***La vitamine E***

La vitamine E est en fait le nom de toute une famille comprenant les alpha, bêta, gamma et delta tocophérols ainsi que les alpha, bêta, gamma, et delta tocotriénols.

La vitamine E est un nutriment essentiel, liposoluble, impliqué dans de nombreux systèmes biologiques incluant les mécanismes de défense contre l'oxydation, les systèmes cardiovasculaires et neuromusculaires ainsi que la régulation de la croissance cellulaire.

L'alpha-tocophérol a longtemps été reconnu comme un important anti-oxydant. La recherche a maintenant montré que la famille complète de vitamine E est beaucoup plus efficace. Les différentes formes de vitamine E ont des effets anti-radicalaires complémentaires.

Ensemble, elles peuvent agir contre un spectre beaucoup plus large de radicaux libres que le seul alpha-tocophérol.

Des travaux de laboratoire indiquent que les tocotriénols peuvent affecter la croissance et/ou la prolifération de certains types de cellules cancéreuses humaines. Des études *in vitro* et sur animaux de l'action des tocotriénols sur les cellules cancéreuses montrent que les tocotriénols inhibent beaucoup plus efficacement la croissance des cellules cancéreuses que les tocophérols.

Concernant le cancer du sein, différentes études *in vitro* ont ainsi évalué la capacité des tocotriénols à inhiber la croissance de cellules cancéreuses humaines du sein. Différents types de cellules de cancer du sein ont été identifiées selon qu'elles avaient ou non des récepteurs à oestrogènes dans leurs membranes cellulaires. Les tocotriénols inhibent la croissance des cellules cancéreuses du sein avec et sans récepteurs à oestrogènes.(131)

Un groupe de recherche américains (132) confirment ces résultats montrant que les tocotriénols ralentissent la croissance des cellules humaines de cancer du sein. Cette étude a montré que les tocotriénols et le delta-tocophérol d'origine naturelle induisaient la mort de ces cellules cancéreuses.

La vitamine E regroupe un ensemble de composés qui diffèrent par leur structure chimique et leur activité biologique. Ensemble, ils peuvent protéger les cellules des effets carcinogènes. Des recherches complémentaires sur les fonctions des différentes formes de vitamines E sont nécessaires pour comprendre plus spécifiquement leurs effets protecteurs sur la prévention du cancer du sein.

## La vitamine B9

La vitamine B9, comme toutes les vitamines du groupe B, est hydrosoluble. La vitamine B9 est aussi appelée acide folique pour la forme synthétisée servant de supplément, et folate pour celle présente naturellement dans les aliments.

La vitamine B9 joue un rôle essentiel dans la production du matériel génétique (ADN, ARN) et des acides aminés nécessaires à la croissance cellulaire. Elle est nécessaire à la production de nouvelles cellules, ce qui la rend particulièrement importante dans les périodes de croissance rapide comme l'enfance, l'adolescence, la grossesse. (128)

Plusieurs aliments constituent une source intéressante de folate, notamment les abats, les légumineuses et les légumes à feuilles vertes. (Tableau XIX)

Aliments	Portions	Folates (microgrammes)
Abats de volailles	100g	345 - 770
Foie d'agneau ou de veau	100g	331 - 400
Légumineuses cuites	100g	229 - 368
Epinards	125mL	139
Asperges	125mL	134
Graines de lin	60mL	108
Brocoli	125mL	89

**Tableau XIX : Principales sources alimentaires en folates (126)**

Concernant le risque de cancer du sein, l'association inverse possible entre la prise de folate et la prévention du risque de cancer du sein est aujourd'hui sans réponse définitive. Une étude épidémiologique (133) a établi une corrélation entre un apport alimentaire élevé en folate et un risque réduit de développer ce cancer, mais d'autres études récentes (134, 135, 136) n'ont pas permis d'observer un tel lien. En revanche, un apport élevé en folate semble exercer un effet protecteur contre le cancer du sein chez les femmes qui consomment de l'alcool.

Une équipe de chercheurs de Toronto (134) ont récemment rapporté pour la première fois un effet potentiellement nocif de la consommation de folate sur le risque de cancer du sein. Dans cette étude, le risque de développer un cancer du sein était significativement augmenté de 20% chez les femmes dont la supplémentation en acide folique était supérieure ou égale à 400 µg par jour comparé à celles qui n'avaient pas eu de supplémentation.

Une méta-analyse publiée en 2006 (135) a été conduite pour résumer les données d'études d'observation sur ce sujet.

Un total de 13 études cas-témoins et 9 études de cohortes ont été incluses dans cette méta-analyse. Le risque relatif trouvé est de 0,91 pour les études cas-témoins, et de 0,99 pour les études de cohorte pour une supplémentation en folates de 100µg par jour. Les auteurs ont conclu à une absence d'association entre un éventuel déficit en folates provenant de l'alimentation et le risque de cancer du sein.

Une autre méta-analyse publiée en janvier 2007 (136) a confirmé ces résultats en concluant aussi que le relation entre le risque de cancer du sein et la supplémentation en folates n'étaient pas évidentes.

En effet, les résultats des études prospectives ont conduit à un risque relatif de 1,01 pour une supplémentation en folates de 200µg par jour.

Ces dernières études remettent en cause les conclusions plus anciennes sur le bien-fondé de la consommation d'aliments riches en folates associée à un risque de cancer du sein. On constate que la supplémentation n'apporte aucun bénéfice et même qu'elle pourrait être néfaste à des doses trop élevées.

### **Les caroténoïdes :**

Les caroténoïdes sont les pigments qui donnent leur couleur à de nombreux aliments d'origine végétale. Ils sont surtout présents dans les légumes verts et les fruits de couleur orangée et vert. Le bêta-carotène et les autres caroténoïdes sont considérés comme des vitamines puisqu'ils se transforment dans l'organisme en vitamine A. (128)  
Ils existent différentes catégories de caroténoïdes. La plupart sont de teinte orange, bien que la xanthophylle soit de teinte vert foncé. Les sources de quelques-uns des caroténoïdes les plus répandus sont illustrés dans le tableau ci-dessous. (Tableau XX )

<b>Type de caroténoïdes</b>	<b>Principale source</b>
Bêta-carotène	Carotte, patate douce, potiron, melon, abricot, mangue, épinards
Alpha-carotène	Carotte, avocat, potiron
Xanthophylle	Légumes verts
Lycopène	Tomate, pastèque, pamplemousse rose
Cryptoxanthine	Mangue, poivron rouge, potiron, orange

**Tableau XX : Les caroténoïdes et leurs principales sources (150)**

Une étude épidémiologique sur 20 ans, publiée en 2002 rend des résultats sur l'ingestion des caroténoïdes dans une cohorte de femmes. Les chercheurs ont mesuré les taux sanguins de différents micronutriments. Les résultats sont plutôt positifs.

Les concentrations médianes de ces micronutriments sont présentées dans le tableau XXI. D'une manière générale, les femmes témoins ont des concentrations sanguines en alpha-carotène, bêta-carotène, lycopène et caroténoïdes totaux plus importantes que chez les cas de cancer du sein. (137)

Micronutriments	Concentrations médianes (µg/dl)	
	Cas	Témoins
Alpha-carotène	1,6	1,7
Bêta-carotène	11,6	13,0
Lycopène	28,6	32,7
Caroténoïdes totaux	72,2	78,4

**Tableau XXI : Concentrations médianes en micronutriments chez les cas et témoins de la cohorte entre 1974 et 1994. (137)**

L'association entre les concentrations en micronutriments et le risque de cancer du sein est développée dans le tableau XXII.

Une relation significative dose – réponse est observée pour les bêta-carotènes, le lycopène, et les caroténoïdes totaux. Les femmes qui consommaient les plus grandes concentrations de ces trois micronutriments ont approximativement moitié moins de risque de développer un cancer du sein par rapport aux femmes qui en consomment de faibles quantités.

<i>Micronutriments</i>	<i>Risque relatif</i>
<i>Bêta-carotène (µg/dl)</i>	
< 7,3	1
7,3 - 11,2	0,79
11,3 – 15,5	0,67
15,6 – 22,1	0,63
> 22,2	0,41
<i>Lycopène (µg/dl)</i>	
< 20,1	1
20,1 - 28,7	0,78
28,8 - 37,6	0,53
37,7 - 49,2	0,48
> 49,3	0,55
<i>Caroténoïdes mélangés (µg/dl)</i>	
<51,4	1
51,5 - 71,7	1,04
71,8 - 91,6	0,85
91,7 - 121,5	0,85
> 121,6	0,55

**Tableau XXII : Concentrations en micronutriments et risque de cancer du sein (137)**

D'après ces résultats, il existe un lien direct entre un faible taux sanguin de bêta-carotène, lycopène, et caroténoïdes mélangés et l'apparition d'un cancer du sein.

### **Les polyphénols**

Si la richesse en antioxydants des fruits et légumes est aujourd'hui reconnue, en particulier pour la vitamine C et les caroténoïdes, en revanche, leur richesse en polyphénols est encore souvent ignorée.

Les polyphénols sont présents dans la plupart des légumes et surtout dans les fruits, à des teneurs qui peuvent atteindre 500 mg pour 100 gr dans des fruits comme la pomme, le raisin ou les cerises. On reconnaît les polyphénols dans les fruits par la présence de tanins qui donnent l'astringence à la pellicule des fruits et aux pépins de raisins, et les anthocyanes sont responsables de la couleur des fruits rouges (cerise, cassis, fraise...).

Si les légumes contiennent de plus faibles quantités de polyphénols ( 25 à 100 mg pour 100g), la quercétine présente dans l'oignon a été particulièrement étudiée. Globalement, l'homme ingère chaque jour avec ses aliments environ un gramme de polyphénols, soit 10 fois plus que de vitamine C et 100 fois plus que de caroténoïdes. Et on estime que les fruits et légumes contribuent pour la moitié de ces apports. (137)

#### **d) Le mode de préparation des fruits et légumes**

Une étude récente a analysé les données publiées au cours des 10 dernières années et examine si les légumes crus et cuits peuvent affecter différemment le risque de cancer. Pour le risque de cancer du sein, les études ont suggéré une relation inverse avec la consommation de légumes crus et cuits.

Les mécanismes par lesquels la cuisson modifierait la relation entre les légumes et le risque de cancer sont multiples : le changement de biodisponibilité des nutriments, la destruction des enzymes digestives et le changement de structure des aliments et des micronutriments. Parmi les conséquences négatives, la cuisson des légumes peut diminuer la biodisponibilité des nutriments hydrosolubles et sensibles à la chaleur, telle la vitamine C.

Néanmoins, la cuisson pourrait avoir aussi des effets bénéfiques : ainsi, la teneur en lycopène et l'activité antioxydante de la tomate peuvent augmenter après la cuisson, en dépit de la diminution de son contenu en vitamine C. Les niveaux plasmatiques de carotène ont augmenté de 94 % chez des sujets consommant des carottes et des épinards cuits, alors que cette élévation n'était que de 30 % chez ceux qui ont consommés ces mêmes légumes crus. (138)

Les résultats d'une étude cas-témoins allemande de 2002 avaient conduit à conclure que les constituants des légumes crus ainsi que leurs micronutriments étaient liés à une diminution du risque de cancer du sein. (Tableau XXIII)

En effet, la consommation de légumes crus, de légumes crus et cuits associés, et de céréales était inversement proportionnel au risque de cancer du sein. (139)

	<b>Risque relatif</b>
Légumes crus	0,51
Légumes totaux (crus + cuits)	0,62
Céréales	0,57

**Tableau XXIII : Risque relatif de cancer du sein en fonction des aliments et de leur mode de cuisson (139)**

D'une part, le contenu des fruits et légumes, riches en micro-constituants antioxydants, d'autre part, le mécanisme de la cancérogenèse suggère fortement que l'effet des fruits et légumes porte en partie sur la réduction du stress oxydatif et, plus généralement, sur la détoxification des carcinogènes xénobiotiques.

Les antioxydants de fruits et légumes ont donc fait les premiers, l'objet de recherches intenses et parmi eux les caroténoïdes et la vitamine C et les légumes verts qui étaient le plus fréquemment retrouvés comme protecteurs.

Ces facteurs semblent être impliqués dans l'initiation du cancer du sein. Il existe des données probantes plus cohérentes en regard des liens entre les apports en micronutriments et le cancer du sein.

## II – 3. Consommation de phyto-oestrogènes

### a) les phyto-oestrogènes

Les phyto-oestrogènes sont des composés non stéroïdiques issus des végétaux ayant une activité oestrogénique démontrée. Ce sont des polyphénols présentant une analogie structurale avec l'œstradiol. Leur ressemblance avec les oestrogènes permet à ces substances de se fixer sur les récepteurs cellulaires spécifiques de ce type d'hormones. (128)

Dans les pays d'Asie, comme le Japon, l'incidence du cancer du sein est approximativement d'un tiers plus faible que dans les pays occidentaux. Cette observation a, depuis quelques années, suscité plusieurs hypothèses dont le fait que leur consommation en phyto-oestrogènes est très élevée, soit 10 à 50 g par jour, contre 1 à 3g aux Etats-Unis.

Les phyto-oestrogènes sont principalement classés en deux catégories : les isoflavones que l'on retrouve principalement dans le soja ; et les lignanes que l'on trouve principalement dans les céréales, les graines de lin, les baies, le thé et dans de nombreux légumes. (122)

Afin d'exercer leurs effets positifs sur la santé, les phyto-oestrogènes comptent sur une flore intestinale intacte, qui convertit les précurseurs des plantes en substances bénéfiques : équol des isoflavones et enterolactones des lignanes. Les antibiotiques peuvent entraver cette conversion. Mais même sans antibiotique, la capacité à excréter l'équol ou les isoflavones après ingestion de soja varie considérablement selon les personnes : seulement 50 à 70% de la population sont équol producteurs.

Pour la relation nutrition et cancer du sein, les phyto-oestrogènes apparaissent en théorie particulièrement intéressant puisque *in vitro* et *in vivo* ils peuvent exercer une activité oestrogénique et anti-oestrogénique, interférer avec la biodisponibilité des œstrogènes endogènes et afficher d'autres effets anti-cancéreux sans rapport avec les oestrogènes, par exemple l'inhibition de l'angiogénèse, l'induction de l'apoptose et l'inhibition d'enzymes de synthèse de l'œstrogène (comme l'aromatase). Des expériences animales ont montrées à plusieurs reprises des effets protecteurs sur le cancer.

Les phyto-oestrogènes pourraient jouer un rôle dans la prévention d'un certain nombre de cancers dépendant des hormones sexuelles. Les indicateurs d'une activité protectrice sont les observations suivantes :

- une forte excrétion de phyto-oestrogènes dans les urines est accompagnée d'un niveau élevé en SHBG ;

- une forte excrétion de phyto-oestrogènes dans les urines est accompagnée d'une plus faible incidence de certains cancers, par exemple le cancer du sein chez les femmes asiatiques et le cancer de la prostate chez les hommes asiatiques ;

- une alimentation pauvre en lignanes est corrélée à un risque accru de cancer du sein ;

- Les personnes atteintes d'un cancer du sein excrètent peu d'isoflavonoïdes ;

- Le soja et les graines de lin augmentent certains taux d'hormones au contraire du son de blé.(64)

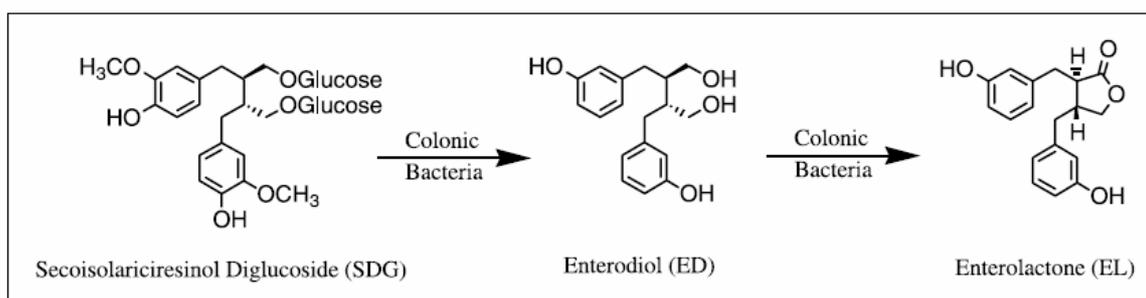
Puisque le cancer du sein est dépendant des hormones, il est logique de se demander si l'exposition à des oestrogènes de l'environnement est rapportée à une hausse de l'incidence

du cancer du sein. Des substances fortement oestrogéniques font parties de notre alimentation quotidienne, cela suscite des questions à propos de leur pertinence pathogénétique .

L'épidémiologie du cancer du sein en relation avec une consommation de phyto-oestrogènes a été récemment revue. (141) et les opinions, basées sur les études des populations, suggèrent que l'exposition à des concentrations relativement élevées de phyto-oestrogènes (60g/jour) pourrait avoir un effet protecteur sur le cancer du sein à long terme. Cependant, une supplémentation en phyto-oestrogènes sur une courte période pourrait avoir des effets prolifératifs sur le tissu mammaire chez les femmes ayant une tumeur mammaire, ceci dû à la croissance des cellules cancéreuses positives aux récepteurs oestrogéniques. (142)

### **b) Les lignanes**

Les lignanes sont inactifs tels quels, ils sont métabolisés dans le colon en entérolactones actifs (Figure 18). (140) Ils sont abondants dans le seigle et les graines de lin et à un moindre degré dans les fruits (cerise, pomme, poire) et certains légumes (carotte, oignon, céleri, fenouil).



**Figure 18 : Exemple de métabolisme des lignanes (140)**

La relation entre les lignanes et le cancer du sein est étudiée depuis le début des années 80. Après un an d'étude, les concentrations de lignanes excrétés dans leurs urines étaient comparées avec celles de femmes atteintes du cancer du sein. Les femmes malades ont tendance à excréter de plus petites concentrations de lignanes que le groupes de végétariennes. (141)

Trois études prospectives, mesurant les taux d'entérolactones dans les urines ou dans le sérum ont donné des résultats suivants (Tableau XXIV) :

Etude	Nb. de cas/témoins	Risque relatif	Observations de l'étude
Ingram (Lancet, 1997) Australie	144/144	0,4	femmes en pré- et post-ménopause
Tonkelaar den (CEBP, 2001) Finlande	88/268	1,4	femmes en post-ménopause
Pietinen (CEBP, 2001) Finlande	194/208	0,4	femmes en pré- et post-ménopause

**Tableau XXIV : Vue d'ensemble d'études épidémiologiques sur les lignanes et le risque de cancer du sein (143)**

Dans la première de ces trois études, l'excrétion urinaire d'entérolactones est associée à un risque réduit de cancer du sein. De même, la troisième étude conclut aussi à un risque diminué de cancer du sein associé aux taux sériques élevés d'entérolactones. Par contre, la seconde étude ne soutient pas cet effet protecteur des entérolactones sur le risque de cancer du sein, mais on constate qu'il existe dans cette étude une différence entre le nombre de cas et le nombre de témoins. (143)

De nombreux mécanismes d'action sont suggérés, dont une réduction des niveaux d'hormones bioactives dû à la présence de lignanes dans ces aliments. Cependant, le lien direct entre la consommation de lignanes et le risque de cancer du sein est difficile à établir, ceci est dû au manque de données sur la composition de ces constituants dans une large variété d'aliments. (141)

### **c) Les isoflavones**

Les isoflavones sont constitués par la génistéine, la daidzéine ; ces molécules sont transformés dans l'intestin en leur métabolite actif, l'équol. L'équol est la forme la plus active à partir des phyto-oestrogènes.

*In vitro*, la génistéine à des faibles concentrations stimule la croissance des cellules cancéreuses mais les inhibe à des concentrations élevées. Cependant, quand l'œstradiol est présent, la génistéine ne peut pas induire la prolifération cellulaire. Des études ont été effectuées avec la génistéine qui a un effet agoniste /antagoniste sur les cellules sensibles aux oestrogènes. (144)

Un des mécanismes par lequel les isoflavones de soja pourraient réduire le risque de cancer du sein est en agissant sur les niveaux d'hormones sexuelles endogènes et le cycle menstruel.

Aucune évidence directe indiquant que les isoflavones ingérés pourraient protéger une femme contre le cancer du sein. Une ingestion modérée de soja serait probable de ne pas causer de tort, des effets négatifs ne peuvent pas être exclu, mais sont peu probable de survenir étant donné la consommation importante de soja des femmes dans certains pays d'Asie où les graines de soja constituent l'aliment principal. (141)

Quatre grandes études analysant le rapport entre l'excrétion urinaire des isoflavones et le risque de cancer du sein ont rapporté les résultats suivants (Tableau XXV) :

<b>Etude</b>	<b>Nb. De cas/témoins</b>	<b>Risque relatif</b>	<b>Observations de l'étude</b>
Ingram (Lancet, 1997) Australie	144/144	0,3	femmes en pré- et post-ménopause
Zheng (CEBP, 1999) Chine	60/60	0,5	femmes en pré- et post-ménopause
Tonkelaar den (CEBP, 2001) Finlande	88/268	0,8	femmes en post-ménopause

**Tableau XXV : Vue d'ensemble d'études épidémiologiques sur les isoflavones et le risque de cancer du sein (143)**

La première large étude cas témoins qui a mesuré l'excrétion urinaire des isoflavones a été publiée en 1997. Elle incluait un mélange de femmes en pré- et en post-ménopause. Les résultats ont montré des effets protecteurs des isoflavones sur le risque de cancer du sein.

Depuis, cette étude cas-témoins a été comparé avec d'autres études plus récentes. Notamment l'étude de 1999 qui a conclut à un risque réduit de 50% de cancer du sein chez les femmes qui consommaient des isoflavones par rapport à celles qui n'en consommaient pas.

La seule étude qui n'a pris en compte que des femmes en post-ménopause est celle de 2001 (143). L'excrétion urinaire d'isoflavones pendant 9 années d'études a ainsi permis de conclure à une réduction du risque de cancer du sein associé à des taux élevés en génistéine.

Il est important de considérer tous les constituants des aliments qui agissent en synergie, et qui, incluent les acides gras, les protéines animales et végétales, les fibres, qui jouent aussi un rôle essentiel. Il faut donc rester prudent dans les conclusions à donner.

Jusqu'à présent, 13 études ont trouvé une relation entre la consommation de produits à base de soja et le risque de cancer du sein, mais toutes ces études ne rendent pas des résultats significatifs.

De plus, de nombreux mécanismes sont encore à élucider pour arriver à des sources sûres. (144)

#### ***d) Le temps d'exposition***

Le temps d'exposition hormonal et diététique a des conséquences importantes pour le risque de cancer du sein. Il y a trois périodes dans la vie de la femme pendant lequel son épithélium mammaire subit une croissance et est plus sensible aux oestrogènes : la vie foétale, la puberté, et la grossesse.

Chez les rongeurs, l'exposition maternelle pendant la grossesse aux constituants oestrogéniques, dont les constituants alimentaires, accroît le risque de cancer du sein parmi les descendances femelles. Ainsi, certains cancers du sein peuvent être pré-engagés au cours de la vie foétale par une exposition à des taux élevés d'oestrogènes pouvant imprégner la glande mammaire d'une manière qui augmente plus tard la susceptibilité au cancer du sein. Des expositions oestrogéniques en période de prépuberté réduit paradoxalement le risque de cancer du sein, peut être au travers de la différenciation des structures de la glande mammaire qui sont connues pour être des sites de transformation maligne. La glande

mammaire d'un animal exposé à l'œstradiol ou la genistéine pendant la prépuberté contient peu de bourgeons terminaux et plus de lobules alvéolaires. Ces changements sont accompagnés d'altérations de l'expression des ER $\alpha$  et ER $\beta$ .

La grossesse est liée à des changements dans le risque de cancer du sein avec une première grossesse tôt réduisant le risque et une grossesse tardive augmentant ce risque. Des taux plus élevés d'œstrogènes pendant la grossesse augmentent le risque de cancer du sein chez la mère. Le tissu mammaire des mères plus âgées lors de la première grossesse sont plus probable d'avoir acquis des cellules malignes qui sont stimulées par les niveaux élevés d'hormones. Ces résultats indiquent aussi que les œstrogènes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses positives aux récepteurs aux œstrogènes, leur effet sur le sein normal dépend du temps d'exposition.

Les conclusions sur la consommation de produits à base de soja et des phyto-œstrogènes restent à confirmer mais il semblerait que leur ingestion soit sans risque chez la femme n'ayant pas de pathologie du sein ou d'antécédents, mais sa consommation chez des personnes ayant une maladie bénigne ou maligne du sein reste à éviter.

## **II – 4. Le calcium et la vitamine D**

### ***a) Besoins et sources***

Le calcium est un élément chimique présent dans la nature et dans le corps humain, où il est indispensable à la solidité osseuse et au fonctionnement des cellules musculaires et nerveuses.

99% du calcium est stocké dans les os, dont il assure la solidité, sous forme de phosphate et de citrate de calcium. Il intervient dans le fonctionnement des muscles, en particulier du myocarde, et dans la commande des muscles par les nerfs. Le calcium joue aussi un rôle dans la perméabilité des membranes cellulaires aux ions, dans la réception des messages hormonaux par les cellules et dans l'activation des enzymes.

Le calcium est essentiellement contenu dans les produits laitiers. Ils apportent de 60 à 80 % du calcium total consommé. (128)

Le calcium et la vitamine D sont des facteurs diététiques métaboliquement liés.

La vitamine D est une vitamine liposoluble nécessaire à l'absorption intestinale du calcium et à sa fixation sur les os.

La vitamine D présente dans l'organisme a une double origine : endogène, par transformation dans la peau du cholestérol sous l'influence des rayons ultra-violet, et exogène, par l'alimentation. Les aliments les plus riches en vitamine D sont le foie des maigres (huile de foie de morue), les poissons gras, le jaune d'œuf, le lait entier et les produits laitiers non écrémés. (128)

### ***b) L'implication du calcium et de la vitamine D dans le risque de cancer du sein***

Des études expérimentales ont montré que l'augmentation des apports en vitamine D et en calcium pourrait s'avérer une stratégie de prévention du cancer du sein. Leurs effets seraient dus à leur participation dans la régulation de la prolifération, différenciation cellulaires, ainsi que dans l'apoptose au niveau des cellules mammaires. (145)

On sait déjà que la densité mammaire est fortement associée au risque de cancer du sein, les femmes ayant des seins très denses à la mammographie ont un risque plus élevé de cancer du sein que les femmes avec des seins moins denses.

Or les femmes dont les apports en vitamine D et en calcium étaient élevés avaient une densité mammaire moins élevée que celles dont les apports étaient faibles, en particulier chez les femmes préménopausées. (146)

Avant la ménopause, le calcium et la vitamine D pourraient contribuer à prévenir le cancer du sein. Les résultats de l'enquête menée au Québec auprès de 777 femmes péréménopausées et de 783 femmes postménopausées arrivent aux conclusions suivantes : La densité mammaire étant considérée comme une mesure fiable du risque de contracter le cancer du sein, un apport quotidien de 1000 mg de calcium et de 400 UI de vitamine D est lié à une réduction de 8,5% de la densité mammaire. Soulignons à titre comparatif que le tamoxifène, un anti-oestrogénique de synthèse employé en prévention chez les femmes à haut risque, entraîne une diminution de 6,4% de la densité mammaire au bout de 4 ans et demi.

Parmi les sources alimentaires de calcium et de vitamine D, on compte le lait et les poissons gras. Pour obtenir les quantités requises, il faudrait consommer 2 à 3 verres de lait par jour, et 150 g. de poisson gras. La vitamine D facilite l'absorption du calcium. Ajoutée au lait, elle se trouve naturellement dans le jaune d'œuf (en petite quantité) et les poissons gras comme le saumon, le hareng ou la sardine (en grande quantité). Les sardines en boîte qui ont encore leurs arêtes remplacent avantageusement le lait, car elles contiennent aussi du calcium. (147)

Les sources alimentaires de vitamine D sont peu nombreuses. Les chercheurs ne recommandent pas spécifiquement le lait, mais ils hésitent à recommander les suppléments; certaines vitamines prises de façon excessive pourraient se révéler nuisibles.

En revanche, la vitamine D et le calcium sont sûrs. C'est pourquoi les chercheurs concluent que l'augmentation de la consommation de ces deux substances «pourrait représenter une stratégie non risquée et peu coûteuse dans la prévention du cancer du sein». (147)

# Conclusion

Le cancer du sein est une préoccupation majeure de santé publique. C'est une maladie hétérogène avec des variations d'une femme à l'autre. Il atteint environ une femme sur onze et est responsable de 18% des décès par cancer chez la femme. Le nombre de cas diagnostiqués augmente de 2% par an mais le nombre de décès par cancer du sein n'augmente que de 1%.

L'objectif de ce travail était de déterminer le rôle préventif ou inducteur des différents aliments vis-à-vis de la cancérogenèse mammaire.

De nombreux travaux ont été consacrés, depuis trente ans, aux relations entre alimentation et cancer, mais les résultats ne s'accordent pas toujours.

Il existe suffisamment de preuves permettant d'affirmer que la susceptibilité génétique joue un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risques où les preuves semblent satisfaisantes, on relève la densité mammographique et la consommation de boissons alcoolisées.

D'autres facteurs sont définis comme des facteurs possibles, probables de risque ou protecteurs du cancer du sein.

En ce qui concerne les aliments, l'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine incluant les fruits et les légumes, les produits laitiers, la viande, les vitamines, les fibres et les phyto-œstrogènes a fait l'objet de nombreuses études. D'une manière générale, les résultats restent discordants. Il semble que la matière grasse totale pourrait augmenter le risque et que cette augmentation du risque serait attribuable en grande partie aux graisses saturées.

Les acides gras oméga-3 que contiennent les huiles de poisson pourraient diminuer le risque de cancer du sein, tandis que la consommation d'acides gras oméga-6, qui se trouvent dans les huiles végétales, ne semble pas reliée avec le risque de cancer du sein.

Certaines données semblaient indiquer que la consommation de protéines animales entraînerait une augmentation du risque. Il est possible que la consommation de viande augmente le risque, tandis que la volaille ne serait peut-être pas reliée avec le risque de cancer du sein et que le poisson pourrait permettre de diminuer le risque.

Il existe des données probantes plus cohérentes en regard des liens entre les apports en micronutriments et le cancer du sein. Il a été constaté que les caroténoïdes, la  $\beta$ -carotène en particulier, et la vitamine C, pourraient diminuer le risque de cancer du sein. Il ne semble y avoir aucun lien entre le risque de cancer du sein et le rétinol et la vitamine E.

Il y a des preuves assez uniformes et solides que la consommation de légumes et de fruits diminue le risque de cancer du sein, et que les réductions du risque les plus marquées sont entraînées par l'apport de légumes.

Bien que selon des données probantes préliminaires, le soja ait un effet protecteur, ces preuves sont trop rares pour qu'on puisse se prononcer à ce sujet. Le rôle des phytoestrogènes est inconnu, notamment, des preuves indirectes préliminaires relatives à cet élément majeur des aliments au soja laissent croire qu'il aurait un effet protecteur.

De nombreux mécanismes biologiques complexes ont été décrits dans des hypothèses posées pour expliquer de quelle façon les facteurs alimentaires peuvent influencer sur le risque de cancer du sein, mais aucun de ces mécanismes n'a été confirmé.

Le cancer du sein apparaît ainsi comme une maladie multifactorielle.

Les facteurs nutritionnels ont vraisemblablement un rôle dans la genèse de ce cancer comme élément de promotion ou au contraire comme frein de cette étape de promotion mais la multiplicité des voies de régulation et de contrôle cellulaire rendent les mécanismes complexes. La présence de cofacteur d'induction ou protecteur renforce la difficulté à conclure.

# ***Bibliographie***

1. ESPIE M., GORINS A. Le sein : du normal au pathologique. Editions ESKA, 48-51.
2. CAHILL et al. Trends in cells biology. 1999, 9, M57 – M60.
3. TRILLET-LENOIR V., LIGNEAU B. Mécanisme de l'oncogénèse.
4. FITOUSSI A., RIXE O. Cancer du sein. 2003, 38-40.
5. GLOBOCAN. Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, IARC. 2000.
6. HILL C., DOYON F. La fréquence des cancers en France en 2000 et son évolution depuis 1950. Bulletin du Cancer. 2005, 92(1), 7 – 11.
7. PICKAERT A-P., MARTEL P., WISEMAN M., STONE E. Alimentation, nutrition et prévention des cancers, une perspective mondiale : application au contexte français. 2002.
8. SANCHO-GARNIER H., ANDERSON A., BIEDERMANN A., LYNGE E., SLAMA K., STELLA DE SABATA M., RAJESWARAN L. Prévention des cancers: Stratégies d'actions à l'usage des ONG européennes. UICC 2005, 17-32.
9. JERNSTROM H., JOHANNSSON O., LOMAN N., BORG A., OLSSON H. Reproductive factors in hereditary breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 1999, 58, 295 – 301.
10. PIESARD Cours d'oncologie 2003 – 2004, Faculté de pharmacie, Nantes.
11. NOGUES C., FRICKER J-P., BLANDY C. Le risque familial de cancer du sein et/ou de l'ovaire. 2002.
12. PIESARD, GRIMAUD. Cours de « Reproduction et Hormones » 2002 – 2003, Faculté de pharmacie, Nantes.
13. GRABRICK D.M., HARTMANN L.C., CERHAN J.R. risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. JAMA. 2000, 284(14), 1791 – 1798.

14. MARCHBANKS et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002, 346, 2025 – 2032.
15. HEIMDAL K., SKOVLUND E., MOLLER P. Oral contraceptives and risk of familial breast cancer. *Cancer Detection and Prevention*. 2002, 26, 23 – 27.
16. BERNSTEIN L. The risk of breast, endometrial and ovarian cancer in users of hormonal preparations. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006, 98(3), 288 – 296.
17. FOWKE J.H., SHU X.O., DAI Q; et al. Oral contraceptive use and breast cancer risk: modification by NAD(P)H: quinone oxoreductase (NQO1) genetic polymorphisms. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2004, 13(8), 1308 – 1315.
18. PUDDU M., TAFFOREAU J. Opportunité du dépistage du cancer du sein chez les femmes de 40 à 49 ans. *Institut scientifique de santé publique*. 2005, 32 – 34.
19. FOURNIER A., HILL C., CLAVEL-CHAPELON F. Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risque de cancer du sein. *Bulletin du Cancer* ; 2003, 90(10), 821 – 831.
20. BERAL V., BANKS E., REEVES G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet*, 2002, 360(9337), 942 – 944.
21. BERAL V. et al. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003, 362(9382), 419 –427.
22. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002. 288(3), 321 – 333
23. CLARKE C.A., GLASER S.L., URATSU C.S. et al. Recent declines in hormone therapy utilization and breast cancer incidence: clinical and population-based evidence. *Journal of Clinical Oncology*. 2006, 24(33), 49-50.
24. KOLB T.M., LICHY J., NEWHOUSE J.H. Comparaison de la performance de la mammographie de dépistage, de l'examen clinique et de l'échographie mammaire et des facteurs qui les influencent : analyse de 27825 évaluations de patientes. *Radiology*. October 2002, 225, 165 – 175.
25. TRISTANT H., BOKOBSA J., LEVY L., SUISSA M. La densité mammaire est-elle héréditaire, Est-elle un facteur de risque, 26<sup>ème</sup> journée de la SFSPM. novembre 2004, 73 – 82.

26. BOYD NF., MARTIN LJ., YAFFE M., MINKIN S. Mammographic density: a hormonally responsive risk factor for breast cancer. *J. Br. Menopause Soc.* 2006, 12(4), 186 – 193.
27. MODUGNO F., NGO DL., ALLEN GO., KULLER LH., NESS RB., VOGEL VG., COSTANTINO JP., CAULEY JA. Breast cancer risk factors and mammographic breast density in women over age 70. *Breast Cancer Research and Treatment*; 2006, 97, 157 – 166.
28. SANCHO-GARNIER H. Caractéristiques pronostiques des cancers du sein apparaissant sous traitement hormonal substitutif (THS). 26es journées de la SFSPM, Nancy, novembre 2004.
29. BRISSON J., BERUBE S., DIORIO C. La densité mammaire: un biomarqueur pour mieux comprendre et prévenir le cancer du sein. *Bulletin du cancer*, 2006. 93 (9), 847 – 855.
30. WAARD F., THIJSSSEN J.H.H. Hormonal aspects in the causation of human breast cancer : Epidemiological hypotheses reviewed, with special reference to nutritional status and first pregnancy. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2005, 97, 451 – 458.
31. CAMPAGNOLI C., ABBA C., AMBROGGIO S., PERIS C. Pregnancy, progesterone and progestins in relation to breast cancer risk. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2005, 97, 441 – 450.
32. PECK J.D., HULKA B.S., POOLE C., SAVITZ D.A., BAIRD D., RICHARDSON B.E. Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2002, 11, 361 – 368.
33. ANDRIEU N., GOLDFAR D.E., EASTON D.F. et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *JNCI.* 2006, 98(8), 535 - 544.
34. FREUND C., MIRABEL L., ANNANE K., MATHELIN C. Breastfeeding and breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005, 33(10), 739 – 744.
35. NEWCOMB P.A., EGAN K.M., TITUS-ERNSTOFF L. Lactation in relation to postmenopausal breast cancer . *American Journal of Epidemiology.* 1999, 150(2), 174 – 182.
36. HELEWA M., LEVESQUE P., PROVENCHER D. Cancer du sein, grossesse et allaitement. *Directives cliniques de la SOGC.* Février 2002.
37. RIBOLI E., DECLOITRE F., COLLET-RIBBING C. et al. Alimentation et cancer : Evaluation des données scientifiques.
38. BAND P.R., LE N.D., FANG R., DESCHAMPS M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *The Lancet.* 2002, 360(9339), 1044 – 1049.

39. MANJER J., JANZON L. Covariance of breast cancer incidence with smoking-, oestrogen- and diet-related cancers in pre- and postmenopausal women in Sweden. *Medical Hypotheses*. 1999. 52(6), 561 – 568.
40. HECHT SS. Tobacco smoke carcinogens and breast cancer. *Environmental Molecule Mutagene*. 2002, 39 (2-3), 119 – 126.
41. JOHNSON K.C., HU J., MAO Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. *Cancer Causes and Control*. 2000, 11, 211 – 221;
42. KROPP S., CHANG-CLAUDE J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *American Journal of Epidemiology*. 2002, 156(7), 616 – 26.
43. HANAOKA T., YAMAMOTO S., SOBUE T., SASAKI S., TSUGANE S. Active and passive smoking and breast cancer risk in middle-aged, *International Journal of Cancer*. Mar 2005, 114(2), 317 – 322.
44. FURBERG A.S., VEIEROD M.B., WIILSGARD T. et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *JNCI*. 2004, 96(15), 1152 - 1160.
45. THOMPSON H.J., ZHU Z., JIANG W. Weight control and breast cancer prevention: are the effects of reduced energy intake equivalent to those of increased energy expenditure ? *American Society for Nutritional Sciences*. 2004.
46. BIANCHINI F., KAAKS R., VAINIO H. Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncology*. Sept. 2002. 3, 565 – 574.
47. BRETTE J.P., YOUSSEF C., MATHELIN C. Obésité et sensibilité mammaire. 26<sup>ème</sup> journées de la SFSPM, Nancy. Novembre 2004.
48. KEY T.J., ALLEN N.E., SPENCER E.A., TRAVIS R.C. Nutrition and breast cancer. *The Breast*. 2003. 12, 412 – 416.
49. ELIASSEN A.H., COLDITZ G.A., ROSNER B; et al. *JAMA*. 2006. 296(2), 193 – 201.
50. NKONDJOCK A., ROBIDOUX A., et al. Diet, Lifestyle and BRCA-related breast cancer risk among French-Canadiens. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2006. 98, 285-294.
51. BOFFETTA P., HASHIBE M. Alcohol and cancer. *Lancet oncology*. 2006, 7, 149 – 156.

52. BAGLIETTO L., ENGLISH D.R., GERTIG D.M., HOPPER J.L., GILES G.G. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ*. 2005, 331,807.
53. BAAN R. et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncology*. 2007. 8(4), 292 – 293.
54. SINGLETARY K.W., GAPSTUR S.M. Alcohol and breast cancer. *JAMA*. 2001 Nov., 286, vol. 17, 2143 – 2151.
55. COOPER G., SANDLER D., WHELAN E., et al. Association of physical and behavioural characteristics with menstrual cycle patterns in women 29-31 years of age. *Epidemiology*. 1996, 7, 624 – 628.
56. GINSBERG E., WALSH B., GAO X. et al. The effects of acute ethanol ingestion on estrogen levels in postmenopausal women using transdermal estradiol. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1995. 2, 26 – 29.
57. GINSBURG E., MELLO B., MENDELSON J. et al. Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA*. 1996, 276, 1747 – 1751.
58. LENZ S.K., GOLDBERG M.S., LABRECHE F., PARENT M.E., VALOIS M.F. Association between alcohol consumption and postmenopausal breast cancer : Results of a case-control study in Montréal, Québec, Canada. *Cancer Causes and Control*. 2002, 13, 701 – 710.
59. SUZUKI R., YE W., RYLANDER-RUDQVIST T., et al. Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a prospective cohort study. *JNCI*. 2005, November 2, Vol. 97, No. 21, 1601 – 1608.
60. Alcool, vin et cancer du sein. *Cancer Causes and Controls*. 2001, vol. 12, 895 – 902.
61. LARSSON S.C., GIOVANNUCCI E., WOLK A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *JNCI*. 2007 Jan.3. 99(1), 64 – 76.
62. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64534 women with breast cancer and 131348 women without breast cancer. *British Journal of cancer*. 2002, 87, 1234 – 1245.
63. CHO E., CHEN Y., HUNTER D.J. et al. Red meat intake and risk of breast cancer among premenopausal women. *Arch. Inter. Med*. 2006, 166, 2253 – 2259.

64. HANF V., GONDER U. Nutrition and primary prevention of breast cancer : foods, nutrients and breast cancer risk. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology*. 2005, 123, 139 – 149.
65. MATOS E.L., THOMAS E.B., SOBEL N., VUOTO D. Breast cancer in Argentina: case-control study with special reference to meat eating habits. *Neoplasma*. 1991, 38, 357 – 366.
66. AMBROSONE C.B., FREUDENHEIM J.L., SINHA R., et al. Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (NAT2) genetic polymorphisms. *International Journal of Cancer*. 1998, 75, 825 – 830.
67. MILLS P.K., BEESON W.L., PHILLIPS R.L., FRASER G.E. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh-day Adventists. *Cancer*. 1989. 64, 582 – 590.
68. GERTIG D.M., HANKINSON S.E., HOUGH H., et al. N-acetyltransferase 2 genotypes, meat intake, and breast cancer risk. *International Journal of Cancer*. 1999, 80, 13 – 17.
69. DESTAFANI E., RONCO A., MENDILHARSU M., et al. Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer : a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 1997. 6, 573 – 581.
70. VATTEN L.J., SOLVOLL K., LOKEN E.B. Frequency of meat and fish intake and risk of breast cancer in a prospective study of 14 500 Norwegian women. *International Journal of Cancer*. 1990. 46, 12 – 15.
71. TONIOLO P., RIBOLI E., SHORE R.E., PASTERNAK B.S. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology*. 1994. 5, 391 – 397.
72. GAARD M., TRETLI S., LOKEN E.B. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25 892 Norwegian women. *International Journal of Cancer*. 1995. 63, 13 – 17.
73. MISSMER S.A., SMITH-WARNER S.A., SPIEGELMAN D., et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2002, 21, 78 – 85.
74. RONCO A.L., DE STEFANI E., FABRA A. White meat intake and the risk of breast cancer : a case-control study in Montevideo, Uruguay. *Nutrition Research*. 2003, 23, 151 – 162.
75. BINGHAM S., LUBEN R., WELCH A. et al. Are imprecise methods obscuring a relation between fat and breast cancer? *Lancet*. 2003, 362, 212 – 214.

76. MCTIERNAN A. Behavioral risk factors in breast cancer: can risk be modified? *The Oncologist*. 2003. 8, 326 – 334.
77. Anne C.M. THIEBAUT, Françoise CLAVEL-CHAPELON. Consommation de graisses et cancer du sein : les résultats préliminaires de la cohorte E3N-Epic. *Bulletin du Cancer*, 2001. 88 (10), 954 – 958.
78. HOOMEGAE G.R., HIROHATA T., HISLOP T.G., et al. Dietary factors and risk of breast cancer : combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 561-9.
79. BOYD N.F., MARTIN L.J., NOFFEL M., et al. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1993 ; 68 : 627-36.
80. HUNTER D.J., SPIEGELEMAN D., ADAMI H.O., et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 356-61.
81. KIM E.H., WILLETT W.C., COLDITZ G.A., et al. Dietary fat and risk of postmenopausal breast cancer in a 20-year follow-up. *Am J Epidemiol* 2006 ;164:990-997.
82. BELIVEAU R. Une cause importante de cancer du sein. *Journal de Montréal*. 27 novembre 2006.
83. NAZIH Cours de Biochimie 2002 – 2003. Faculté de Pharmacie.
84. MARTIN A. coordonnateur (2001). Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Tec & Doc, 3<sup>e</sup> édition, Paris.
85. DE STEFANI E., DENEIO-PELLEGRINI H., MENDILAHARSU M., RONCO A. Essential fatty acids and breast cancer : a case-control study in Uruguay. *International Journal of Cancer*. 1998, 76, 491 – 494.
86. LONDON S.J., SACKS F.M., STAMPFER M.J. et al. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *JNCI*. 1993, 85, 785 – 793.
87. QI X.Y., ZHANG A.Y., WU G.L., PANG W.Z. The association between breast cancer and diet and other factors. *Asia Pac. J. Public Health*. 1994, 7, 98 – 104.
88. SHUN-ZHANGY., RUI-FANG L., DA-DAO X., HOWE G.R. A case-control study of dietary and nondietary risk factors for breast cancer in Shanghai. *Cancer Res*. 1990, 50, 5017 – 5021.
89. FRANCESCHI S., FAVERO A., DECARLI A ;et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet*. 1996, 347, 1351 – 1356.

90. LANDA M.C., FRAGO N., TRES A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur. J. Cancer Prev.* 1994, 3, 313 – 320.

91. WITTE J.S., URSIN G., SIEMIATYCKI J., et al. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res. Treat.* 1997, 42, 243 – 251.

92. SMITH-WARNER S.A., SPIEGELMAN D., YAUN S.S. et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA.* 2001. 285, 769 – 776.

93. LA VECCHIA C., NEGRI E., FRANCESCHI S., et al. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control.* 1995, 7, 461 – 464.

94. MARTIN-MORENO J.M., WILLETT W.C., GORGOJO L., et al. Dietary fat, olive oil intake ,and breast cancer risk. *International Journal of Cancer.* 1994, 58, 774 – 780.

95. TRICHOPOULOU A., KATSOEYANNI K., STUVER S., et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *JNCI.* 1995, 87, 110 – 116.

96. LEVI F., LA VECCHIA C., GULIE C., NEGRI E. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr. Cancer.* 1993, 19, 327 – 335.

97. MORALES SUAREZ-VARELA M., JIMENEZ-LOPEZ M.C., ALMENAR-CUBELLS D. Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia. *Nutr. Hosp.* 1998, 13, 325 – 329.

98. TONIOLO P., RIBOLI E., CHARREL M., CAPP A.P. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *JNCI.* 1989, 81, 278 – 286.

99. AMARAL T., DE ALMEIDAM.D., BARROS H. Diet and postmenopausal breast cancer in Portugal. *IARC Sci. Publi.* 2002, 156, 297 – 299.

100. LIPWORTH L., MARTINEZ M.E., ANGELL J. et al. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Prev. Med.* 1997, 26, 181 – 190.

101. LARSSON S.C., KUMLIN M., INGELMAN-SUNDBERG M., WOLK A. Dietary long-chain n-3 acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American journal of clinical nutrition.* 2004. 79, 935 – 945.

102. RAZANAMAHEFA L., BERTA J.L., GERBER M., DEMARQUOY J., FOREST C., JUSTE C., BOUGNOUX P. Lipides et cancer. *EUROCANCER* 2003. John Libbey Eurotext. 2003, 257 – 260.

103. SAHADATIAN-ELAHI M., TONIOLO P., FERRARI P. et al. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2002, 11, 1353 – 1360.
104. VAN DEN BRANDT P.A., VAN'T VEER P., GOLDBOHN R.A., et al. A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res*. 1993, 53, 72 – 82.
105. WOLK A., BERGSTROM R., HUNTER D., et al. A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch. Inter. Med*. 1998, 158, 41 – 45.
106. HOLMES M.D., HUNTER D.J., COLDITZ G.A., et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA*. 1999, 281, 914 – 920.
107. PALA V., KROGH V., MULTI P., et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer : a prospective Italian study. *JNCI*. 2001, 93, 1088 – 1095.
108. VORRIPS L.E., BRANTS H.A.M., KARDINAAL A.F.M., et al. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am. J. Clin. Nutr*. 2002, 76, 873 – 882.
109. WIRFALT E., MATTISSON I., GULLBERG B., et al. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of w- fatty acids (Sweden). *Cancer Causes and Control*. 2002, 13, 883 – 893.
110. THIEBAUT A.C., CHAJES V., CLAVEL-CHAPELON F., GERBER M. Unsaturated fatty acids intake and breast cancer risk : epidemiological data. *Bulletin du Cancer*. 2005, 92(7), 658 – 669.
111. VELIE E., KULLDORFF M., SCHAIRER C. et al. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *JNCI*. 2000, 92(10), 833 – 839.
112. ARO A., MANNISTO S., SALMINEN I. Et al. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutrition and Cancer*. 2000, 38(2), 151 – 157.
113. CHAJES V., LAVILLONNIERE F., FERRARI P. et al. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2000, 11, 672 – 673.

114. KLEIN V., CHAJES V., GERMAIN E. et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2000, 36(3), 335 – 340.
115. MAILLARD V., BOUGNOUX P., FERRARI P. et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *International Journal of Cancer*. 2002, 98, 78 – 83.
116. GERBER M. et al. *Eur.J. Lipid. Sci. Technol.* 2005, 107, 540 – 559.
117. MACLEAN C.H., NEWBERRY S.J., MOJICA W.A., KHANNA P., ISSA A.M., SUTTORP M.J., LIM Y.W., TRAINA S.B., HILTON L., GARLAND R., MORTON S.C. Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk. *JAMA*. January 25, 2006. 295,4, 403 – 415.
118. TERRY P.D., ROHAN T.E., WOLK A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers : a review epidemiologic evidence. *Am. J. Clin. Nutr.* 2003, 77, 532 – 543.
119. MARNETT L.J. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*. 2002, 181 – 182 : 219 – 222.
120. GANDINI S., MERZENICH H., ROBERTSON C., BOYLE P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *European Journal of Cancer*. 2000. 36, 636 – 646.
121. VAN GILS C.H. et al. Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *JAMA*. January 12, 2005. 293, 183 – 193.
122. KEY T.J., SHARP G.B., APPLEBY P.N. et al. Soya foods and breast cancer risk : a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br. Journal of Cancer*. 1999, 81, 1248 – 1256.
123. ZHANG S., HUNTER D.J., FORMAN M.R., et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *Journal of National Cancer Institute*. 1999. 91, 547 – 556.
124. GAUDET M. Micronutrimrnts et microconstituants végétaux protecteurs dans le cancer du sein. *Bulletin du cancer*, 2001, 88(10), 943 – 953.
125. GAUDET M.M., BRITTON J.A., KABAT G.C., STECK-SCOTT S. et al. Fruits, vegetables, and micronutrimnts in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2004. 13(9), 1485 – 1494.
126. OLIVIER C. Cours de Nutrition. Faculté de Nantes

127. STOLL B.A. et al. Breast cancer: The obesity connection. *British Journal of Cancer*. 69, 799 – 801.
128. Vitamine C. – Vitamine B9. - Caroténoïdes. - Polyphénols. - Vitamine C. - Calcium. – Vitamine D. LAROUSSE MEDICAL. Edition 2004.
129. CHO E., SPIEGELMAN D., HUNTER D.J. et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2003, 12, 713 – 720.
130. NISSEN S.B., TJONNELAND A., STRIPP C. Et al. Intake of vitamins A, C, and E from diet and supplements and breast cancer in postmenopausal women.
131. YU W. et al. Induction of apoptosis in human breast cancer cells by tocopherols and tocotrienols *Nutrition and Cancer*. 1999, 33, 26 – 32.
132. KLINE K., YU W., SANDERS B.G. Vitamin E and breast cancer. *Journal of Nutrition*. 2004, 134, 3458S – 3462S.
133. SHRUBSOLE M.J., GAO Y.T., CAI Q. et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake, and breast cancer risk : results from the Shanghai Breast Cancer Study.
134. KIM Y.I. Does folate intake increase the risk of breast cancer? *Nutr. Rev.* 2006. 64(10), 468 – 475.
135. LEWIS S.J., HARBORD R.M., HARRIS R., SMITH G.D. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intake or levels and breast cancer risk.
136. LARSSON S.C., GIOVANNUCCI E., WOLK A. Folate and risk of breast cancer : a meta-analysis.
137. SATO R., HELZLSOUER K.J., ALBERG A.J. et al. Prospective study of carotenoids, tocopherols, and Retinoid concentrations and risk of breast cancer. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2002, 11, 451 – 457.
138. LILLI B., LINK AND JOHN D. POTTER Raw versus cooked vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2004, 13, 1422 – 1435.
139. ADZERSEN K.H., JESS P., FREIVOGEL K.W. et al. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micrnutrients, and breast cancer risk : a case-control study in Germany. 2002, 46 (2), 131 – 137.

140. THOMPSON L.U., MIN CHEN J., LI T., STRASSER-WEIPPL K., GOSS P.E. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2005. 11(10), 3828 – 3835.
141. ADLERCREUTZ H. Phytoestrogens and breast cancer. *Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2003. 83, 113 – 118.
142. RICE S., WHITEHEAD S.A. Phytoestrogens and breast cancer – promoters or protecters? *Endocrine-Related Cancer*. 2006, 13, 995 – 1015.
143. PEETERS P.H.M., KEINAN-BOKER L., VAN DER SCHOUW Y.T., GROBBEE D.E. Phytoestrogens and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2003. 77, 171 – 183.
144. USUI T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocrine Journal*. 2006. 53(1), 7 – 20.
145. CUI Y., ROHAN T.E. Vitamin D, Calcium, and breast cancer risk : a review. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2006, 15 (8), 1427 – 1437.
146. BRISSON J., BERUBE S., DIORIO C. La densité mammaire : un biomarqueur pour mieux comprendre et prévenir le cancer du sein. *Bulletin du Cancer*. 2006, 93 (9), 847 – 855.
147. BERUBE S., DIORIO C., MASSE B. et al. Vitamin D and calcium intakes from food or supplements and mammographic breast density. *Cancer Epidemiology Biomarker and Prevention*. 2005. 14(7), 1653 – 1659.

148. Anatomie du sein en coupe. - Glandes mammaires saines. [www.medisite.fr](http://www.medisite.fr) (consultation : juillet 2006)
149. Développement et rôle du sein. - Physiopathologie du cancer du sein. [www.vulgaris-medical.com](http://www.vulgaris-medical.com) (consultation : juillet 2006)
150. Le gène cerb-B2. – Le gène Rb. [www.wikipedia.fr](http://www.wikipedia.fr) (consultation : février 2007)
151. Le développement de la tumeur cancéreuse. - Facteurs dont la cancérogénicité pour l'Homme est établie. [www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html](http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.11.html) - 33k (consultation : octobre 2006)
152. Le gène p53  
[bioinfo.unice.fr/enseignements/EPU\\_2005/2005\\_UET1/RAPPORT\\_FINAL\\_IMPRESSION3\\_3\\_02\\_2006.pdf](http://bioinfo.unice.fr/enseignements/EPU_2005/2005_UET1/RAPPORT_FINAL_IMPRESSION3_3_02_2006.pdf) (consultation : juillet 2006)
153. Incidence des cancers en France en 2000. [www.invs.sante.fr](http://www.invs.sante.fr) (consultation : juillet 2006)
154. Epidémiologie du cancer. [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net) (consultation : juillet 2006)
155. Taux d'incidence du cancer du sein par pays [www.iarc.fr](http://www.iarc.fr) (consultation : juillet 2006)
156. Mécanismes d'action de l'alcool sur le risque de cancer du sein  
[www.envirocancer.cornell.edu](http://www.envirocancer.cornell.edu) (consultation : septembre 2006)
157. Polyacides gras. [www.estetik.com/datamed/Anti\\_Aging/2006/Acides%20gras.pdf](http://www.estetik.com/datamed/Anti_Aging/2006/Acides%20gras.pdf) (consultation : décembre 2006)
158. Acides gras monoinsaturés, Acides gras insaturés n-3 et n-6 et effets sur la cancérogenèse mammaire. [www.inra.fr/reseau-nacre/comite/Synthese\\_afssa\\_Nacre.pdf](http://www.inra.fr/reseau-nacre/comite/Synthese_afssa_Nacre.pdf) (consultation : décembre 2006)
159. Acides gras insaturés n-3 et n-6. [www.afssa.fr/Ftp/Afssa/25503-25504.pdf](http://www.afssa.fr/Ftp/Afssa/25503-25504.pdf) (consultation : décembre 2006)

---

Nom – Prénoms : TERRIEN Elise

Titre de la Thèse : La Nutrition et la prévention du cancer du sein

---

### **RESUME DE LA THESE :**

Le cancer du sein est actuellement le plus fréquent des cancers de la femme. Toutes générations confondues, une française sur dix risque d'en être atteinte au cours de son existence.

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle. Dans le déterminisme du cancer du sein intervient à la fois des facteurs biologiques individuels : il existe un polymorphisme génétique aboutissant à des cancers familiaux de survenue précoce ; et des facteurs liés aux comportements individuels et à l'environnement : le tabac, la consommation d'alcool, les habitudes alimentaires sont entre autres des facteurs qui font l'objet de nombreuses études.

Près de 30% des cancers humains sont probablement liés à l'alimentation et à la nutrition.

Ainsi, un régime alimentaire riche en produits végétaux, la consommation modérée d'alcool, le maintien d'un poids équilibré et la pratique d'une activité physique régulière pourraient réduire d'environ 30 à 50 % le risque de cancer du sein.

**MOTS CLES** : CANCER, SEIN, ALIMENTATION, FACTEURS INDUCTEURS, FACTEURS PREVENTIFS

---

#### **JURY**

**PRESIDENT** : M. Jean-Marie BARD, Professeur de Biochimie  
Faculté de Pharmacie de Nantes

**ASSESEURS** : M. Christophe OLIVIER, Maître de Conférences en Toxicologie  
Faculté de Pharmacie de Nantes  
M. Jean MENANTEAU, Chargé de Recherche  
INSERM U 601, Nantes  
Mme Stéphanie DURAND, Docteur en Pharmacie  
Rue de la Source, 44210 PORNIC

---

Adresse de l'auteur : 1, allée des Pierres Rousses  
44320 ARTHON-EN-RETZ