

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE : 2017

THESE N° : 20

ALIMENTATION ET CANCER DU SEIN

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mme. Fakhita LAZREQ
Né le 15 Juillet 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Cancer du sein, Alimentation, Facteurs de risques, Régime méditerranéen.

JURY

Mme. A. KHARBACH

Professeur de Gynécologie -Obstétrique

PRESIDENT

Mr. A. BAIDADA

Professeur de Gynécologie -Obstétrique

RAPPORTEUR

Mr. B. RHRAB

Professeur de Gynécologie -Obstétrique

JUGES

Mr. A. LAKHDAR

Professeur de Gynécologie -Obstétrique

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا

ما علمتنا إنك أنت

العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمُ

سورة البقرة: الآية: 31



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNIAOUI Mohamed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie

Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIK ABDELAH*

Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif

Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie



Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAoui Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*

Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire

Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*

Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne



Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
O.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie



Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naïma
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRIS Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





DEDICACES



À Allah

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenu

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde

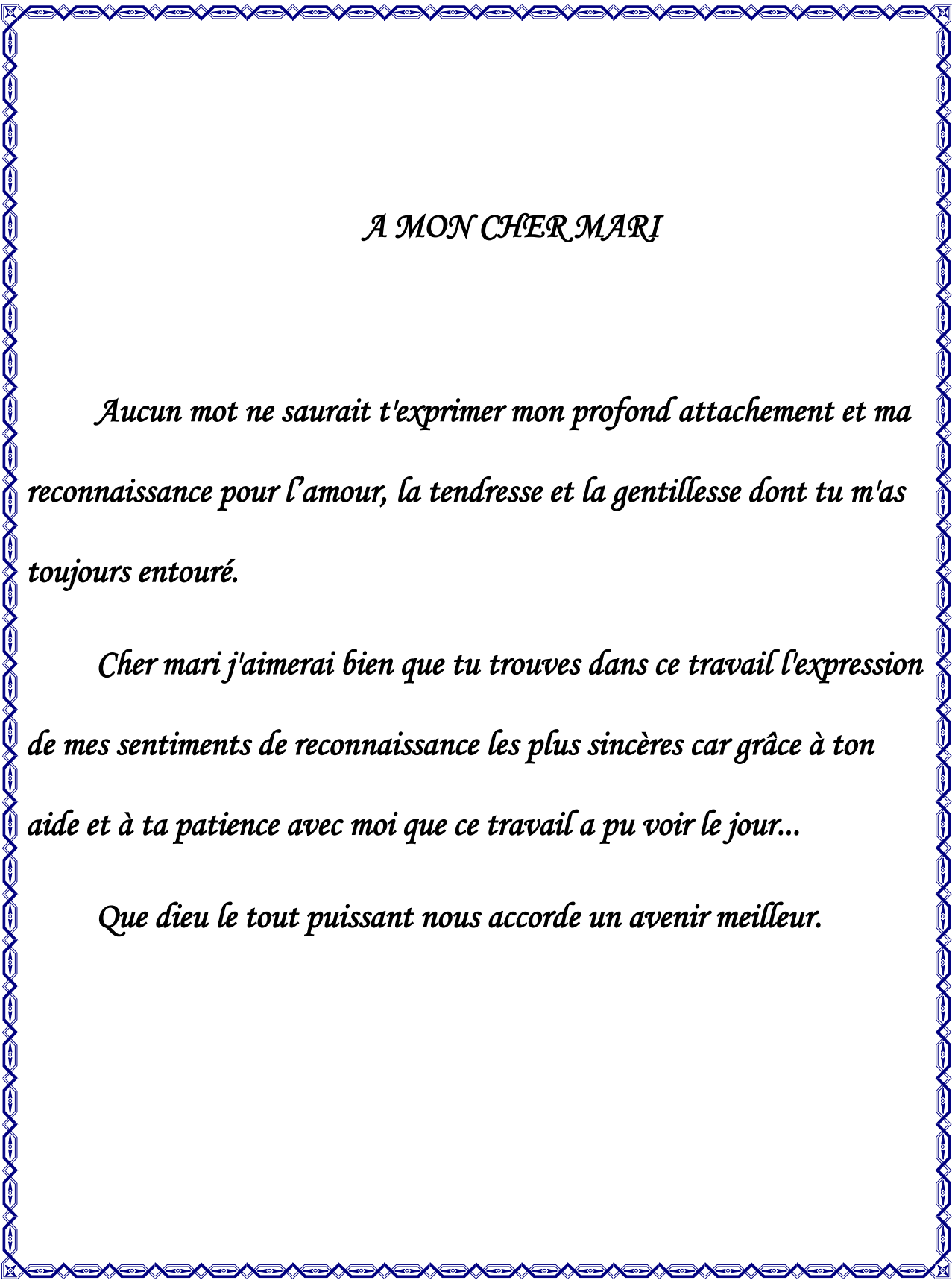
À MES CHERS PARENTS

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez.

Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.



A MON CHER MARI

Aucun mot ne saurait t'exprimer mon profond attachement et ma reconnaissance pour l'amour, la tendresse et la gentillesse dont tu m'as toujours entouré.

Cher mari j'aimerais bien que tu trouves dans ce travail l'expression de mes sentiments de reconnaissance les plus sincères car grâce à ton aide et à ta patience avec moi que ce travail a pu voir le jour...

Que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

A MON FRÈRE ET À MA SŒUR :

Pour leur encouragement et leur patience...

Aux familles LAZREQ, KABBAL et KARTITE,

À MES AMIS DE TOUJOURS :

Aida, Zineb, Soumaya, Sara, Fatima Zahra, Nora,

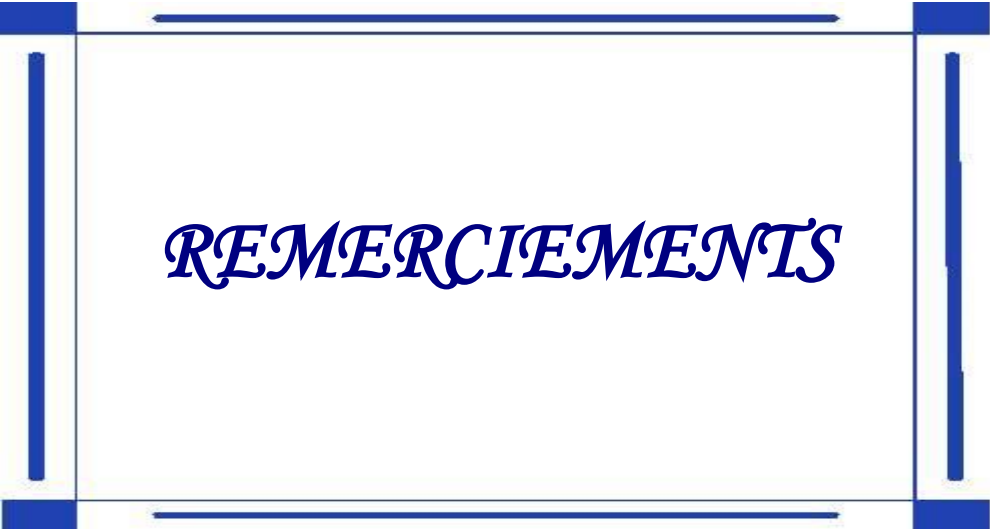
Mouna et Salma ...

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

*À MES CHÈRES ONCLES, TANTE, LEURS ÉPOUX ET
ÉPOUSES À MES CHÈRES COUSINS COUSINES :*

*Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus
profond et mon affection la plus sincère.*

*À TOUTES LES PERSONNES QUI ONT PARTICIPÉ À
L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUE J'AI
OMIS DE CITER*



REMERCIEMENTS

A notre maître, et président de thèse :

Pr. KHARBACH AICHA

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Et chef du service Maternité 3

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait et nous
sommes extrêmement reconnaissants de l'honneur de vous voir
présider ce jury.*

*En acceptant de présider ce jury, vous nous accordez un très
grand honneur.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos
qualités scientifiques et humaines.*

A notre maître, et rapporteur de thèse :

Pr. BAIDADA Aziz

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

Et chef du service Maternité 1

A l'hôpital maternité de Rabat.

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect que nous vous portons.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce travail et de le diriger avec pertinence malgré vos obligations.

Vous nous avez toujours réservés le meilleur accueil.

Votre encouragement, votre amabilité et votre gentillesse Méritent toute admiration. Et votre sérieux, votre compétence et votre dévouement nous ont énormément marquée.

Ce travail est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde gratitude.

Nous espérons avoir été à la hauteur de votre confiance et de vos attentes.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos

A notre maître et juge de thèse :

Pr. RHRAB Brahim

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous
voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un
très grand honneur.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos
qualités scientifiques et humaines.*

A notre maître et juge de thèse :

Pr. LAKHDAR Amina

Professeur de Gynécologie-Obstétrique

A l'hôpital maternité de Rabat.

*Nous vous remercions d'avoir répondu à notre souhait de vous
voir siéger parmi nos membres de jury.*

*En acceptant d'évaluer notre travail, vous nous accordez un
très grand honneur.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse
considération et notre profonde admiration pour toutes vos
qualités scientifiques et humaines.*



SOMMAIRE

INTRODUCTION :	1
-----------------------	----------

PREMIÈRE PARTIE : ÉPIDÉMIOLOGIE ET PRINCIPES DE CANCÉROGÈNESE 4

I.	Les facteurs de risques du cancer du sein :	5
1.	Histoire familiale et mutations génétiques :	6
2.	Facteurs hormonaux :	9
2.1.	Menstruations précoces et ménopause tardive	9
2.2.	Facteurs liés à la reproduction :	9
2.3.	Allaitement :	10
2.4.	Contraception :	10
2.5.	Traitement hormonal substitutif (THS) :	11
3.	Densité mammographique (DM) :	12
4.	Facteurs environnementaux et Modes de vie :	15
4.1.	Radiations ionisantes :	15
4.2.	Produits chimiques :	16
4.3.	Surcharge pondérale et Obésité :	20
4.4.	Activité physique :	21
4.5.	Alcool :	21
4.6.	Tabagisme :	21
4.7.	Alimentation	22
II.	Incidence et mortalité du cancer du sein	24
1.	Incidence :	24
1.1.	Dans le monde :	24
1.2.	Au Maroc :	26
2.	Mortalité :	32
2.1.	Dans le monde :	32
2.2.	Au Maroc :	33
III.	Principes de cancérogenèse :	36
1.	Le cycle cellulaire et sa régulation	39
2.	Le rôle des estrogènes dans l'initiation du cancer du sein	45

DEUXIÈME PARTIE : 48

ALIMENTATION ET CANCER DU SEIN. 48

I.	Sucres et cancers du sein :	51
1.	Rappel :.....	51
2.	Mécanisme d'actions des glucides :	53
2.1.	Insuline et IGF 1 :.....	53
2.2.	Hormones stéroïdiennes :	56
II.	contaminants alimentaires et cancer du sein :	59
1.	Mécanisme d'action des contaminants alimentaires :	60
2.	Aliments en cause : Viandes et produits carnés :	64
2.1.	Viandes rouges :	65
2.2.	Charcuterie :	67
2.3.	Volailles :	69
3.	Perturbateurs endocriniens ou Xénohormones :	70
3.1.	Mécanisme d'action des xénohormones	71
3.2.	Différentes classes de Xénohormones.....	75
3.2.1.	Phytoestrogènes.....	75
3.2.2.	Organochlorés :(OCs).....	78
a)	<i>DDT et ses métabolites</i>	81
b)	<i>Toxaphène</i>	82
c)	<i>Hexachlorobenzène</i>	83
d)	<i>Dioxines et furannes</i>	83
3.2.3.	Constituants des plastiques.....	84
III.	Étude de la consommation alimentaire au Maroc :	85
1.	Consommation en sucres et produits sucrés :	87
2.	Consommation des viandes et produits carnés	90
1.1.	La viande rouge :	90
1.2.	Charcuterie halal	93
1.3.	Volaille.....	93
3.	L'utilisation de pesticides au Maroc.....	94

TROISIÈME PARTIE : LE RÉGIME MÉDITERRANÉEN 97

I.	Le régime méditerranéen et le risque de cancer du sein.....	101
II.	L'effet protecteur des composants du régime méditerranéen contre le cancer du sein 106	
1.	Poissons :	106
2.	Acide folique / Folates :	107
3.	Les caroténoïdes :	108
4.	Flavonoïdes :	109
5.	L'huile d'olive.....	110
III.	Consommation au maroc des aliments faisant partie du régime méditerranéen : ...	111

CONCLUSION : 113

RÉSUMÉS : 114

BIBLIOGRAPHIE 118

Liste des figures

Figure 1 : Facteurs de risques génétiques et non génétiques du cancer du sein.....	5
Figure 2: Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux.....	8
Figure 3: Association entre densité mammaire et le risque relatif de cancer du sein .	14
Figure 4 : Diagramme montrant l'incidence du cancer du sein au niveau de chaque région mammaire dans les pays occidentaux.	18
Figure 5: Schéma du dysfonctionnement adipeux	20
Figure 6 : Changement de l'incidence du cancer chez les personnes d'origine japonaise après leur immigration à Hawaii.....	23
Figure 7 : Nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2008 (2 sexes).	25
Figure 8 : Incidences mondiales des cancers chez la femme en 2012.	25
Figure 9 : Nombre de nouveaux cas de cancers au Maroc en 2008.	26
Figure 10: Nombre de nouveaux cas de cancers au Maroc en 2014.	27
Figure 11: Le taux d'incidence par âge pour les cancers du sein, du col de l'utérus, du côlon, de l'ovaire et de la thyroïde et du LNH chez la femme. Rabat, 2006-2008	31
Figure 12: Nombre de décès parmi les femmes dans le monde en 2012.	32
Figure 13 : Taux de mortalité par différent cancer chez les femmes marocaines.	33
Figure 14 : Schéma des étapes de la cancérogenèse	38
Figure 15 : Les différentes phases du cycle cellulaire.	39
Figure 16: Les kinases cyclines-dépendantes (CDK) contrôlent le cycle cellulaire.....	40
Figure 17 : Division cellulaire, cancer et protéine P53.	41
Figure 18 : Exemples de facteurs diététiques qui augmentent le risque de cancer du sein.....	42
Figure 19: Mécanisme d'action de l'indole 3 carbinol sur le cycle cellulaire.....	44
Figure 20: Hormones sexuelles et enzymes de la stéroïdogénèse ciblés par les perturbateurs endocriniens	73
Figure 21: Comparaison des principaux phytoestrogènes avec l'estradiol	76
Figure 22: Carte mondiale des taux d'incidence selon l'âge du cancer du sein en 2008	102

Liste des tableaux

Tableau 1: Risque de cancer en fonction de la mutation génétique	6
Tableau 2: Catégories de la classification BIRADS de la densité mammaire .	12
Tableau 3: Incidence du cancer du sein pour (100 000 habitants) chez les femmes à rabat entre 2005 et 2008.....	28
Tableau 4: Incidence du cancer du sein chez les femmes Région du grand Casablanca entre 2004 et 2007	28
Tableau 5: Taux d'incidence standardisée selon l'âge à Rabat comparé à d'autres pays d'Afrique du Nord et d'Europe	30
Tableau 6 : Évolution de la mortalité par cancer du sein au Maroc en % entre 2001 et 2013 chez les femmes.....	34
Tableau 7: Comparaison entre la composition des différents sucres.....	52
Tableau 8: Principales études épidémiologiques associant l'ingestion de viande et le risque de cancer du sein.....	66
Tableau 9: Etudes épidémiologiques sur la relation entre les organochlorés et le cancer du sein	80
Tableau 10: Évolution de la consommation alimentaire au Maroc entre 2001 et 2014	89
Tableau 11: Formes de consommation hebdomadaire de viande rouge dans la population marocaine.	92
Tableau 12: Études de cohorte et cas-témoins examinant l'association entre l'adhésion au régime méditerranéen et le risque de cancer du sein.....	105

Liste des abréviations :

AR : Récepteur des androgènes.

BPA : Bisphénol A.

CDK : Kinases dépendantes des cyclines.

DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène.

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane.

DES : Diéthylstilbestrol.

DM : Densité Mammaire.

ER : Récepteur Des Oestrogènes.

HAC : Amines hétérocycliques.

HAP: Hydrocarbures aromatiques.

HR : Hazard ratio.

HSD : Hydroxy-stéroïde déshydrogénases.

IARC : INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.

OC : Organochlorés.

OR : Odds Ratio.

PATO: Produits d'altération thermo-oxidative.

PCB : Bisphényles Polychlorés.

POPs : Pollutants organiques persistants.

PPARg : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma.

Prb: Protéine rétinoblastome.

RCR : Registre des cancers de Rabat.

RCRC : Registre des cancers de la région du grand Casablanca.

RR : Risque relatif.

THS : Traitement hormonal substitutif.



Introduction :

Au Maroc, la pathologie cancéreuse représente la deuxième cause de décès prématuré [1], le centre de recherche sur le cancer (IARC) prévoit une augmentation de sa fréquence de 60 % entre 2012 et 2030 [2].

Représentant la majeure partie des cancers de la femme à travers le monde, le cancer du sein constitue un réel problème de santé publique.

Le nombre de nouveaux cas observés ne cesse d'augmenter dans les pays en voie de développement notamment au Maroc du fait d'une plus longue espérance de vie, de l'augmentation de l'urbanisation et de l'adoption des modes de vie occidentaux, sans oublier l'impact du dépistage qui augmente le nombre de nouveaux cas par an. [3]

En effet, pour un diagnostic précoce du cancer du sein, plusieurs pays ont orienté leurs politiques de santé vers un programme comprenant systématiquement un dépistage précoce afin d'améliorer l'issue de la maladie et les chances de survie.

Au Maroc, un programme national de dépistage précoce du cancer du sein, qui est une composante du plan national de prévention et de contrôle du cancer (PNPCC) 2010-2019, a été élaboré par le ministère de la santé en partenariat avec la Fondation Lalla Salma de prévention et de traitement du cancer, puis intégré dans les activités de la santé reproductive.

De multiples facteurs sont susceptibles d'intervenir dans l'apparition et le développement d'un cancer du sein. La majorité reste mal connue en dehors des rares cancers héréditaires. Cependant, les médecins ainsi qu'une partie de la population interrogent les causes des cancers à travers la considération des rythmes et habitudes de vie d'où l'incrimination du rôle joué par les facteurs nutritionnels comme facteurs de risque ou de protection [4].

Le but de cette étude est non seulement d'essayer d'identifier les facteurs de risques alimentaires pouvant être incriminés dans la survenue du cancer du sein chez les femmes, mais aussi de les comparer à ceux de la population marocaine en ciblant essentiellement 3 facteurs liés à l'alimentation à savoir : le sucre, les viandes ainsi que les xénohormones.

Il serait aussi important de savoir si une intervention nutritionnelle peut être envisagée dans l'action préventive.

Première partie : Épidémiologie Et **Principes de cancérogénèse**

I. Les facteurs de risques du cancer du sein :

Ce sont les divers facteurs influençant la carcinogenèse mammaire. La connaissance de ces facteurs de risque peut devenir un moyen de prévention et réduire le risque de développer un cancer du sein. Ces facteurs sont classés en facteurs génétiques et non génétiques (*Figure 1*)

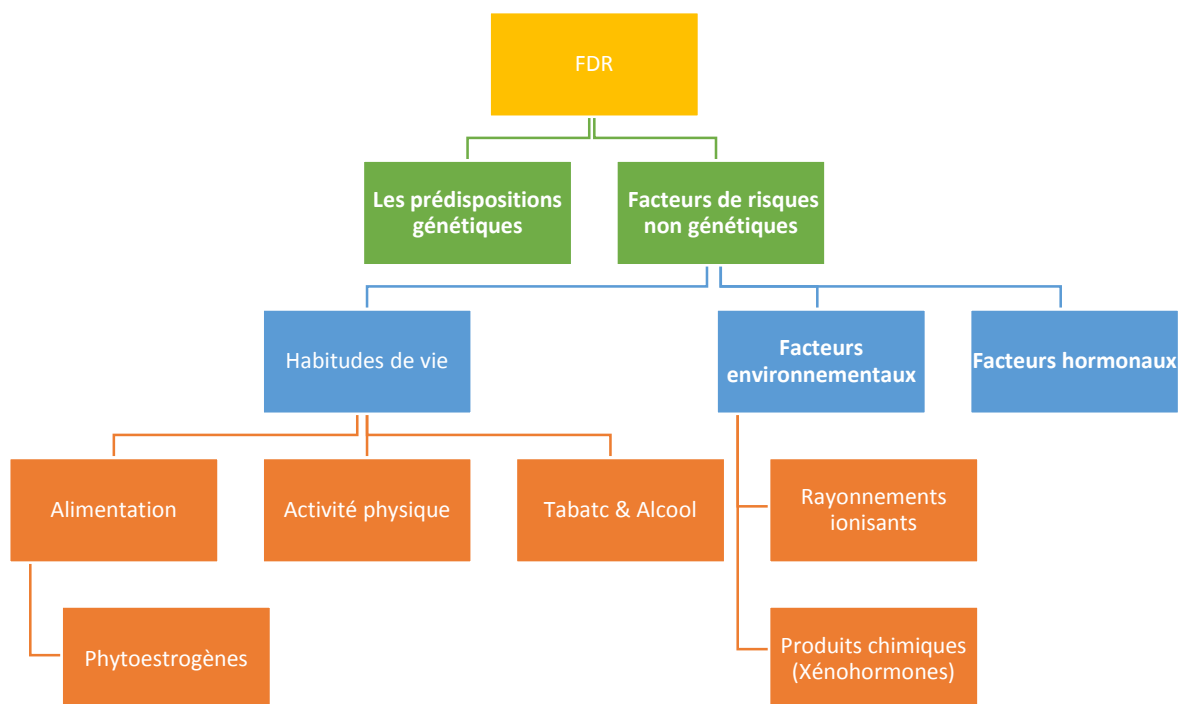


Figure 1 : facteurs de risques génétiques et non génétiques du cancer du sein

1. Histoire familiale et mutations génétiques :

1.1. Les prédispositions génétiques :

Seul un faible pourcentage des cas de cancer du sein s'inscrivent dans un contexte de prédispositions génétiques héréditaires, soit 5 à 10 % des cas.

Les principaux gènes responsables sont BRCA1 et BRCA2, localisés sur le chromosome 17 pour BRCA1 et le chromosome 13 pour BRCA2.

Ces gènes ont une forte pénétrance : leurs allèles à risque ont une fréquence très faible (inférieure à 0,1 %) dans la population générale ; ils confèrent des risques relatifs de cancer mammaire très élevés (supérieurs ou égaux à 5) ; leur mode de transmission est habituellement autosomique dominant [5]. La HAS estime qu'environ 2 femmes sur 1 000 sont porteuses d'une mutation du BRCA1 ou du BRCA2 [6].

	BRCA1	BRCA2
Risque de cancer du sein < 70 ans	51 à 75	33 à 54
Risque de cancer de l'ovaire < 70 ans	22 à 51	4 à 18
Risque de cancer du sein < 45 ans	25 à 40	7 à 20
Risque de cancer de l'ovaire < 45 ans	10	1
Risque annuel de cancer du sein controlatéral	4 à 6	2 à 4
Risque de cancer de l'ovaire associé à un cancer du sein	24	8

Tableau 1: Risque de cancer en fonction de la mutation génétique (en %)
D'après [5]

1.2. Antécédents familiaux :

Une forme d'agrégation familiale peut être évoquée en présence d'antécédents de cancer mammaire dans l'anamnèse familiale, sans pour autant retrouver les critères habituels des formes héréditaires (jeune âge au diagnostic, antécédents de cancer ovarien, lien du premier degré entre les personnes affectées, atteinte bilatérale, cancer du sein chez un homme, etc.). Ces formes représentent 15 à 20 % de l'ensemble des cancers du sein. En général, dans ce contexte, les cancers surviennent plus tardivement et touchent moins de femmes que dans les situations héréditaires présentant un mode de transmission autosomique dominant [5].

Le sur-risque de cancer du sein augmente avec le nombre d'antécédents familiaux de cancer du sein invasif et avec la précocité de l'âge au diagnostic.

Le risque absolu de survenue de cancer du sein dans les 10 ans a été estimé à 2,5 % à 40 ans et à 3,5 % à 60 ans chez les femmes ayant un antécédent familial de 1er degré. Ces chiffres augmentent avec le nombre d'antécédents familiaux de 1er degré, en effet chez les femmes ayant 2 antécédents familiaux de 1er degré il est estimé à 5,2 % à 40 ans et 5,6 % à 60 ans [6].

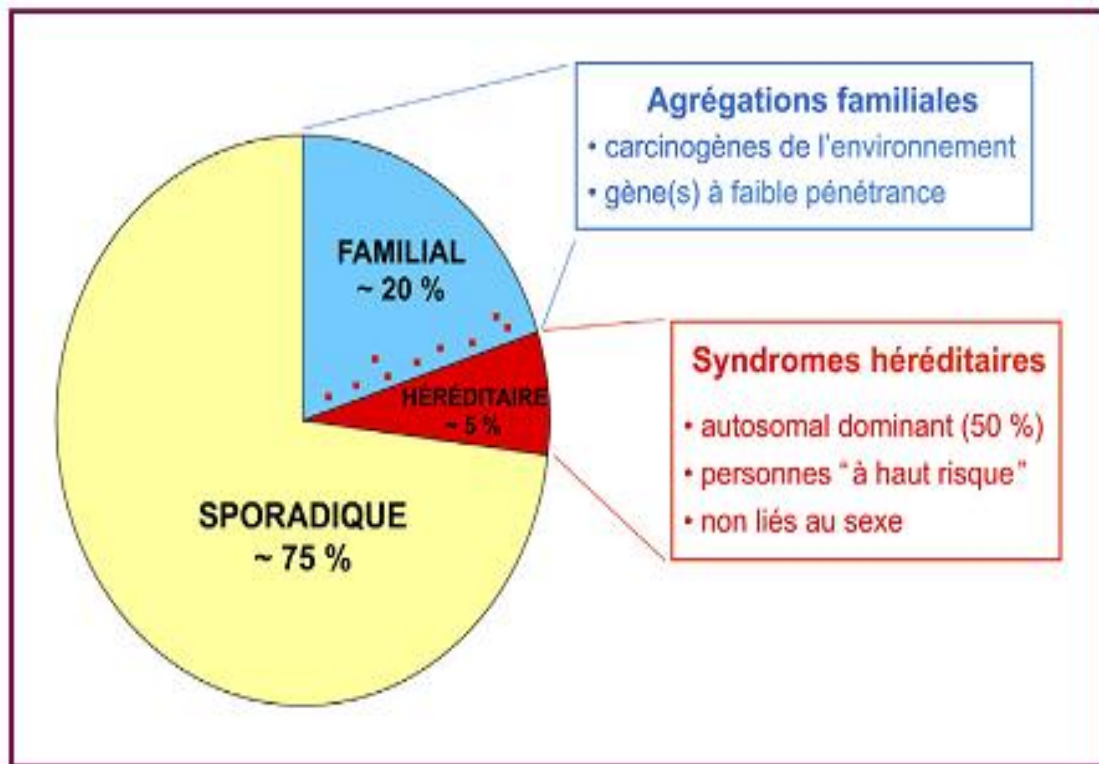


Figure 2: Différentes formes de cancer du sein en lien avec les antécédents familiaux. [6]

2. Facteurs hormonaux :

2.1. Menstruations précoces et ménopause tardive

De nombreuses études montrent que la survenue des premières règles avant l'âge de 12 ans, ainsi qu'une ménopause après 50 ans augmentent le risque de cancer du sein [7,8].

Dans ces conditions, il y a généralement plus de cycles menstruels qui se produisent au cours de la vie. La production d'estrogènes atteint un pic au cours du cycle ovulatoire et plus le nombre de cycle est élevé, plus grande est l'exposition des tissus mammaires à cette hormone durant la vie de la femme. Les concentrations d'estrogènes mesurées sont plus élevées après les premières règles [9], et des études suggèrent que lorsqu'elles arrivent tôt, cela favorise une plus grande exposition aux estrogènes pendant toute la vie de la femme [10,11].

2.2. Facteurs liés à la reproduction :

La naissance du premier enfant à un âge tardif augmente le risque de cancer du sein [12]. Les femmes qui ont eu au moins un enfant (grossesse à terme) ont 25% moins de risques de développer un cancer du sein que celles qui n'ont pas eu d'enfants. Le risque pour ce cancer est 50% plus faible chez celles qui ont donné naissance à cinq bébés ou plus comparativement aux femmes nullipares [13].

2.3. Allaitement :

L'allaitement comme facteur protecteur est sujet à discussion [14]. Néanmoins, il semble que l'allaitement diminue le risque de l'ordre de 4 % lorsqu'il est prolongé plus de 12 mois, ce qui évolue vers la baisse de la durée [15].

La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'œstrogènes et une augmentation de la production de prolactine, qui sont supposées diminuer l'exposition cumulative aux œstrogènes chez la femme. Par conséquent, la lactation réprimerait l'apparition et le développement du cancer du sein [15,16].

2.4. Contraception :

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25 % chez les femmes utilisant couramment les contraceptifs oraux comparativement à celles qui n'en ont jamais consommé [17]. Cependant, cet accroissement de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que, 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation et est indépendant du type d'œstrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Cependant, plus les contraceptifs oraux seront utilisés tardivement, plus le nombre de cas de cancer du sein qui en résulteront sera important [15].

2.5. Traitement hormonal substitutif (THS) : [15]

Cette hormonothérapie constituée par des estrogènes parfois prescrits en combinaison avec des progestatifs, procure beaucoup d'avantages physiologiques dont un soulagement des symptômes de la ménopause, une prévention de l'ostéoporose et une prévention des problèmes cardiovasculaires.

Cependant C'est aux alentours de la ménopause représentant l'âge où les risques de cancer du sein sont les plus élevés qu'est utilisé le THS. Ce risque augmente avec la durée d'utilisation et diminue dès l'arrêt du traitement.

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) avait estimé, dans son rapport, publié en 2007, sur le risque de cancer en France en 2000, que la fraction attribuable des cancers du sein liés au THS était de 18,8 % chez les femmes âgées de 45 à 75 ans [6,18].

Le risque relatif de cancer du sein a été estimé à 1,42 chez les femmes recevant un traitement estrogénique seul, contrairement aux femmes recevant un traitement hormonal substitutif combiné chez le RR était de 1,77 [6,19].

Un des mécanismes par lesquels le THS influence le risque de cancer du sein est qu'il retarde les effets de la ménopause.

3. Densité mammographique (DM) :

3.1. Rappel

La DM représente la variation dans la composition du tissu mammaire. Le sein est composé de tissu épithélial qui forme les canaux et les lobules de la glande mammaire, de tissu conjonctif qui sert de support au tissu glandulaire et de tissu graisseux. Les tissus conjonctif et épithélial sont radio-opaques et apparaissent blancs à la mammographie alors que le tissu graisseux est radio-transparent et apparaît foncé (noir, gris) [20].

L'apparence radiographique du sein à la mammographie varie d'une femme à l'autre. Plus la proportion du sein occupée par les tissus épithélial et conjonctif est grande plus le sein est considéré dense [21].

Cette DM peut être exprimée de façon quantitative (en % ou en cm²), semi-quantitative ou qualitative (Classification de BI-RADS) selon la mesure utilisée.

Type de sein	BIRADS 2003		BIRADS 2013
Pratiquement entièrement graisseux	< 25%	1	a
Zones dispersées de tissu fibro-glandulaire	25% < < 50%	2	b
Denses de manière hétérogène	50% < < 75%	3	c, ce qui peut masquer de petites masses
Extrêmement denses	>75%	4	d, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie

Tableau 2: Catégories de la classification BIRADS de la densité mammaire
[22]

3.2. Densité mammographique et cancer du sein :

La DM est non seulement associée à la quantité des cellules (épithéliales et conjonctives), mais aussi à une augmentation de la prolifération des cellules du sein [23,24]. Par conséquent, lors d'une DM élevée, l'accélération de la prolifération cellulaire accroît le risque de mutation ce qui augmente le risque de cancer du sein [20].

De nombreuses études ont confirmé le lien entre la DM et le risque de cancer du sein. La plus importante est une méta-analyse publiée en 2006 incluant 14 000 cas de cancer du sein et 226 000 témoins [25], concluant que la DM est un des plus importants facteurs de risque non modifié par l'âge, le statut ménopausique ou l'ethnicité.

En effet, le risque de cancer du sein augmente avec le niveau de densité des tissus mammaires en mammographie. Pour les femmes ayant des seins denses de plus de 75%, le risque est multiplié de quatre à six fois [15,23,26].

En ce qui concerne l'incrimination des facteurs alimentaires dans l'augmentation de la DM, plusieurs études ont permis de s'orienter vers une association positive entre la consommation d'aliments solides ou de boissons contenant du sucre ajouté.

En effet, les femmes qui consommaient plus de trois portions de boissons contenant du sucre ajouté par semaine avaient une DM moyenne 3% plus élevée que celles qui n'en consommaient pas [27-29].

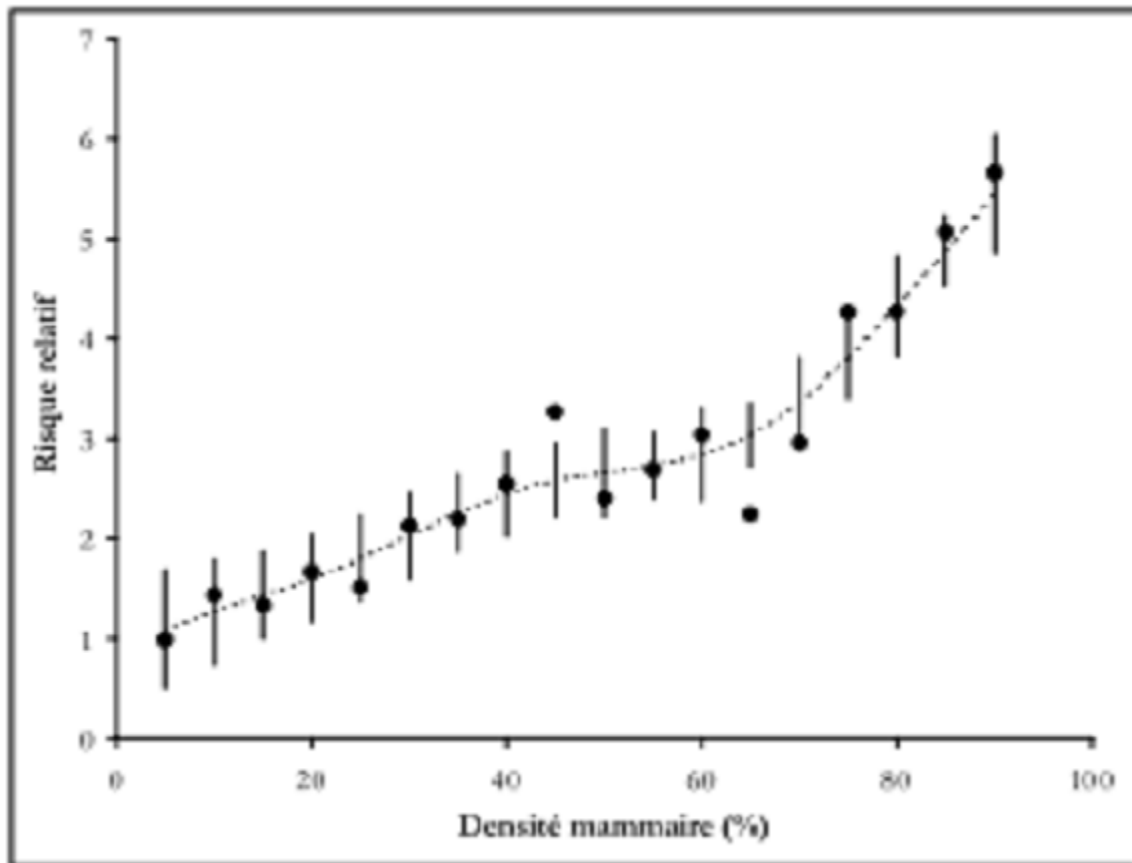


Figure 3: Association entre la densité mammaire et le risque relatif de cancer du sein [20]

4. Facteurs environnementaux et Modes de vie :

Les habitudes de vie ainsi que les facteurs environnementaux influencent l'incidence de plusieurs cancers, dont le cancer du sein. Il est important de connaître ces facteurs puisqu'ils sont modifiables par des comportements que la majorité des femmes peuvent facilement adopter.

4.1. Radiations ionisantes :

Les radiations ionisantes augmentent le risque de cancer du sein dans la mesure où elles endommagent l'ADN et ses constituants.

Un suivi intensif de plusieurs groupes de population a montré que le sein est l'un des organes les plus sensibles aux effets des radiations [9].

Il a également été montré que l'effet des radiations ionisantes, chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans, est associé à un risque de cancer du sein multiplié par trois, pour une exposition évaluée à 1 Gy. Le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique ou pour des expositions multiples à intensité totale égale [15,30].

4.2. **Produits chimiques :**

Plus de 200 carcinogènes chimiques mammaires ont été identifiés en mesurant leur capacité à induire intensivement des cellules ou tissus malins.

Bien que les carcinogènes soient capables d'induire une tumeur maligne cellulaire, les co-cancérogènes sont capables d'induire une pré-malignité cellulaire ou d'améliorer la malignité cellulaire. Des études portant sur des co-cancérogènes, à faible dose, capables d'induire chroniquement une pré-malignité cellulaire, ont été négligées dans des études antérieures sur le développement et la prévention du cancer du sein

4.2.1. **Sels d'Aluminium :**

La population humaine est exposée à l'aluminium par de nombreuses façons dans la vie quotidienne dont les plus importantes sont :

Le régime alimentaire : Pratiquement toutes les denrées alimentaires contiennent de l'aluminium naturellement. Mais les aliments peuvent contenir des quantités d'aluminium plus importantes en raison de l'ajout d'additifs alimentaires ou de la contamination par les emballages et ustensiles de cuisine contenant ce métal [31].

L'application cutanée de produits de soins personnels : L'utilisation des sels d'aluminium en tant qu'anti-transpirant est très répandue dans le domaine cosmétique et plus particulièrement au niveau des déodorants [32]. Ils sont également retrouvés en plus faible quantité dans les dentifrices, les rouges à lèvres, les teintures capillaires et les après- shampooings [33].

Les sels d'aluminium utilisés dans les anti-sudorifiques réussissent à prévenir les mauvaises odeurs, non seulement par l'empêchement de sécrétion de sueur, mais aussi par leur capacité antimicrobienne.

L'aluminium est connu pour avoir un profil génotoxique capable de provoquer des altérations génétiques et épigénétiques. C'est pour cette raison que l'on soupçonne l'implication de ces sels dans le cancer du sein puisque leur application se fait sous les aisselles, donc à proximité des cellules mammaires [34].

Les sels d'aluminium réussissent à rentrer dans l'organisme car ils pénètrent bien la peau et, lors du rasage, certaines microfissures créées, les abrasions cutanées, ainsi que l'irritation de l'épilation [35] favorisent sa pénétration. Ces sels agissent sur les cellules mammaires par un double mécanisme : En plus de ses modifications sur l'ADN, l'aluminium a été démontré comme pouvant exercer un effet sur les récepteurs d'œstrogène [36,37].

Plusieurs chercheurs ont démontré que la concentration en aluminium chez des patients atteints de cancer du sein possédait des teneurs en aluminium plus importantes dans les tissus du sein proches des aisselles que dans le reste du corps. Une autre étude menée chez des patientes atteintes de cancer du sein, a montré que ceux qui ont utilisé plus d'anti transpirant ont été diagnostiqués de cancer du sein à un âge plus précoce [38].

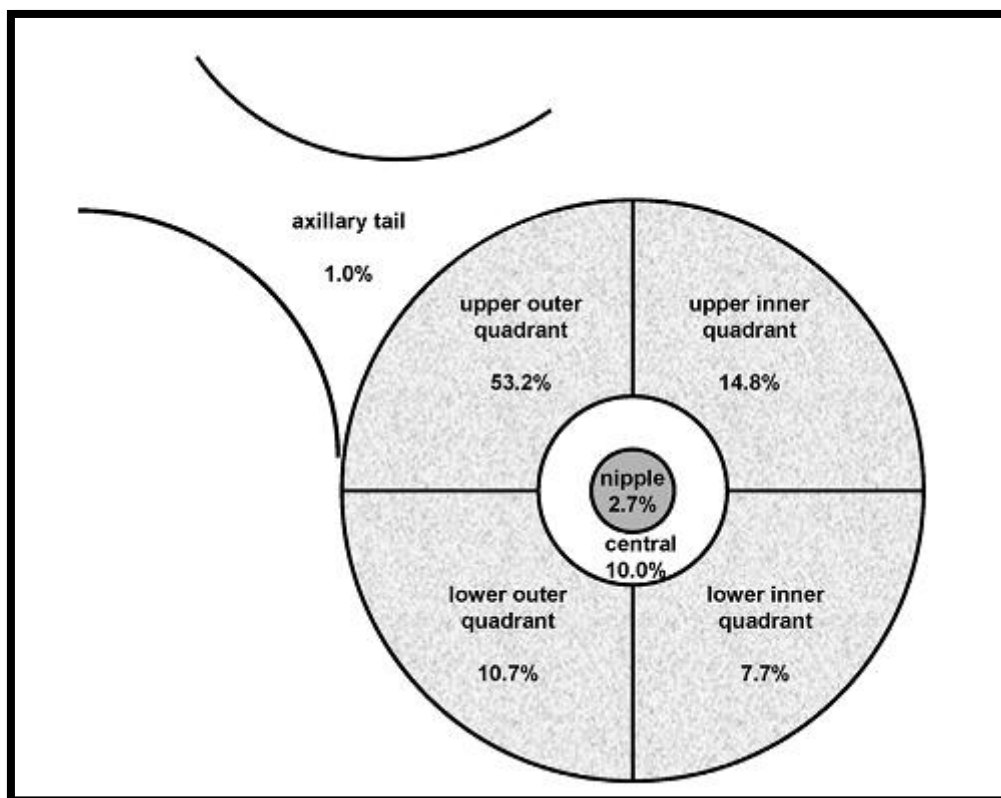


Figure 4 : Diagramme montrant l'incidence du cancer du sein au niveau de chaque région mammaire dans les pays occidentaux.

[16]

4.2.2. Triclosan et Triclocarban :

Le triclosan et le triclocarban sont des agents antimicrobiens qui ont été largement utilisés au niveau des produits de soins personnels, de produits ménagers et industriels au cours des 40 dernières années [39].

Dans sa structure chimique, le triclosan présente des similitudes à la fois avec l'hormone thyroïdienne (T4) et avec plusieurs perturbateurs endocriniens connus, y compris les bisphényles polychlorés (PCB), le diéthylstilbestrol (DES) et le bisphénol A (BPA). Le triclocarban a des propriétés chimiques similaires à celles de plusieurs pesticides et produits pharmaceutiques [40].

Bien qu'il y ait eu peu de travaux sur les effets directs du triclosan ou du triclocarban sur le développement du système mammaire ou sur le risque de développer un cancer du sein, des recherches considérables démontrent que ces deux composés exercent des effets sur les systèmes hormonaux, et la santé. En fonction de la concentration du produit chimique testé, le triclosan et le triclocarban exercent une combinaison complexe d'effets œstrogéniques et anti-œrogéniques, androgéniques et antiandrogéniques [39-42].

Dans une étude américaine, Shilpa Sood et al ont démontré, pour la première fois, que l'exposition chronique au triclocarban à des concentrations nanomolaires réalisables physiologiquement ont entraîné une carcinogenèse progressive des cellules mammaires. Cette transformation tumorale est induite par une augmentation de la prolifération cellulaire et des lésions de l'ADN [43] .

Ces résultats suggèrent que le potentiel cancérigène du triclocarban devrait être sérieusement pris en compte dans les études épidémiologiques afin de révéler l'importance de cette substance dans le développement de cancer du sein sporadiques.

4.3. Surcharge pondérale et Obésité :

Un excès de risque de cancer du sein chez les femmes en surcharge pondérale est connu depuis une trentaine d'années. L'excès est observé chez les femmes ménopausées. À l'inverse, en période d'activité génitale, la surcharge pondérale pourrait réduire le risque de cancer du sein. Le risque de cancer paraît plus lié à l'augmentation de la masse grasseuse centrale qu'à l'augmentation de l'IMC. La surcharge pondérale aggrave par ailleurs le pronostic des cancers du sein et augmente le risque de récurrence quel que soit le statut ménopausique [44].

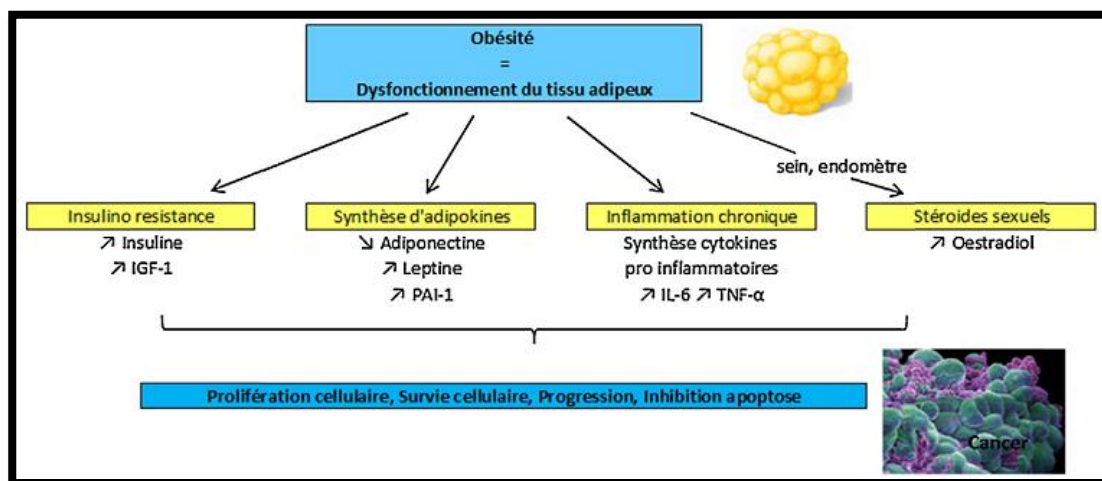


Figure 5: Schéma du dysfonctionnement adipeux d'après van der Wall et al in Obesity and cancer : the role of dysfunctional adipose tissue (2009)

4.4. Activité physique :

L'activité physique modérée (30 à 60 minutes au moins 4 fois par semaine) diminue le risque de cancer du sein d'environ 35 %, en particulier chez les femmes ménopausées [7].

Chez les femmes ménopausées, cette protection par l'exercice physique est partiellement causée par un plus faible Indice de Masse Corporelle (IMC) et une répercussion sur le métabolisme des estrogènes.

4.5. Alcool :

Ce risque augmente d'environ 7 % pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour [45] . 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 [46].

4.6. Tabagisme :

La fumée du tabac est une importante source de substances carcinogènes. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit, d'autres aucun risque, d'autres ont rapporté une augmentation de risque associé au tabagisme même passif. Le tabagisme conduit à une diminution des concentrations circulantes d'estrogènes et est une source de substances aux propriétés anti-oestrogéniques ce qui expliquerait une diminution des risques. [47]

4.7. Alimentation

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 ont fait l'objet de nombreuses études [7].

D'une manière générale, les résultats restent discordants [48] , ce qui a plutôt été confirmé c'est l'influence de l'obésité et de la balance énergétique.

Par ailleurs, la restriction de l'apport énergétique durant l'enfance ou avant la première grossesse réduit le risque de cancer du sein de 23 % à 76 % [49].

Cependant le rôle primordial d'abord de l'alimentation puis les autres facteurs environnementaux est évident avec l'étude des populations émigrant d'une zone à faible incidence vers une zone à forte incidence d'un cancer donné.

En comparant les taux d'incidence du cancer du sein ainsi que d'autres cancers dans des populations de mêmes caractéristiques génétiques, vivant dans des environnements différents on note que l'incidence de certains cancers devient comparable à celle des pays hôtes.

Ainsi les enfants de couples qui ont émigré d'Asie vers les États Unis ou l'Europe. Ces individus ne montrent plus un taux élevé de cancer de l'estomac, comme en Asie, mais ils sont soumis à un risque élevé de cancer du côlon et du sein caractéristique des pays Occidentaux. (Figure 6)

Notre travail tentera de clarifier cette relation en s'intéressant aux principaux aliments, dans le but d'apporter de nouvelles connaissances pouvant aider à la prévention du cancer du sein.

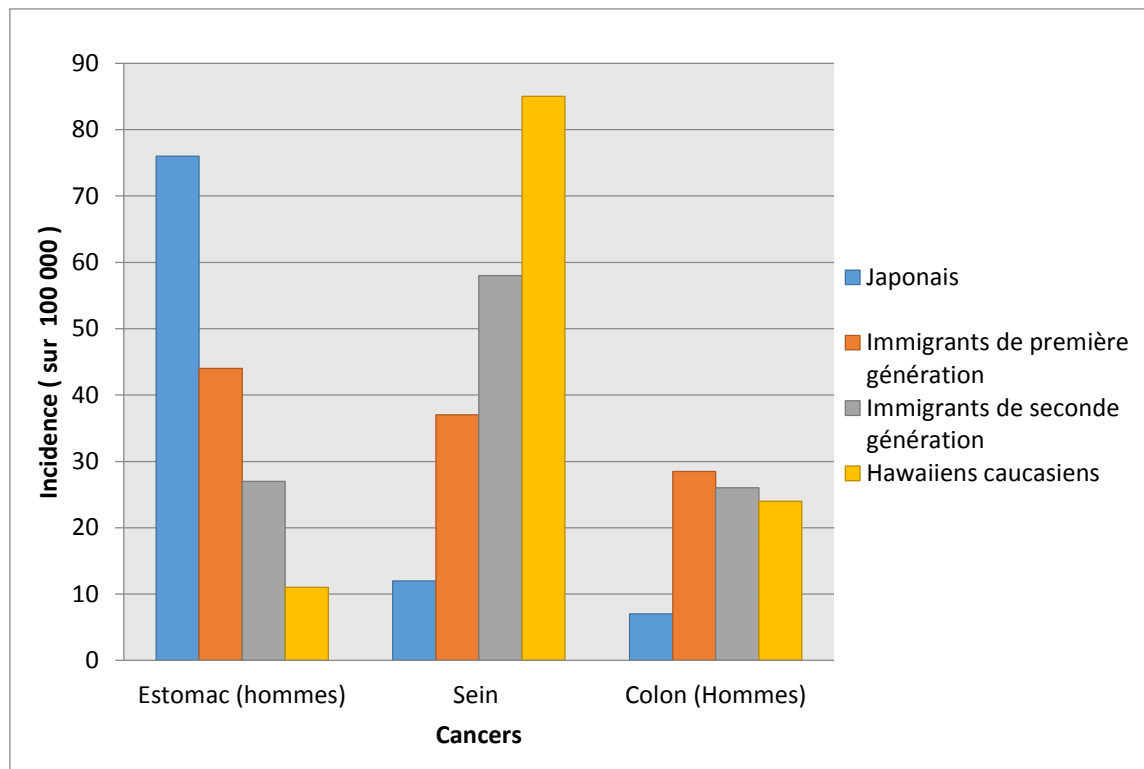


Figure 6 : Changement de l'incidence du cancer chez les personnes d'origine japonaise après leur immigration à Hawaii [4]

II. Incidence et mortalité du cancer du sein

1. Incidence :

Le taux d'incidence est calculé en rapportant l'incidence à la taille de la population considérée, toujours sur une période donnée

1.1. Dans le monde :

Le cancer du sein est le deuxième cancer le plus fréquent dans le monde et, de loin, le cancer le plus fréquent chez les femmes

Il représente environ 25 % des cancers féminins avec une prévalence plus élevée dans les pays développés.

Le registre du Centre International de Recherche sur le Cancer, GLOBOCAN, dans son édition de 2012 a noté 1.671.149 nouveaux cas de cancer du sein. (*Figure 8*) contre 1.389.000 nouveaux cas en 2008 (*Figure 7*) [50].

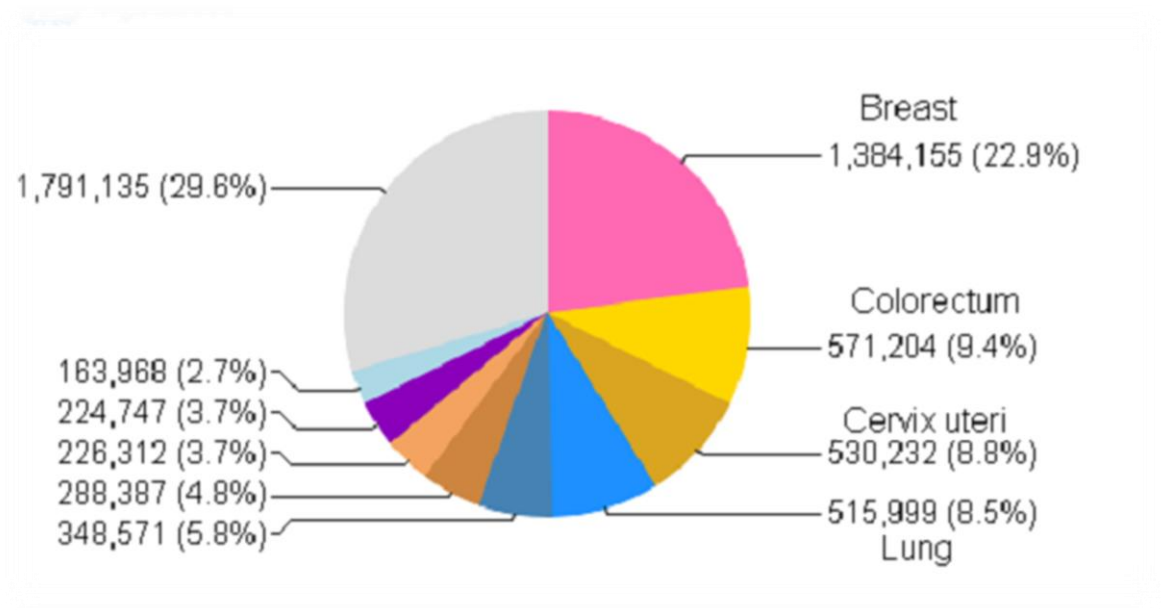


Figure 7 : Nombre de nouveaux cas de cancers dans le monde en 2008 (2 sexes). [32]

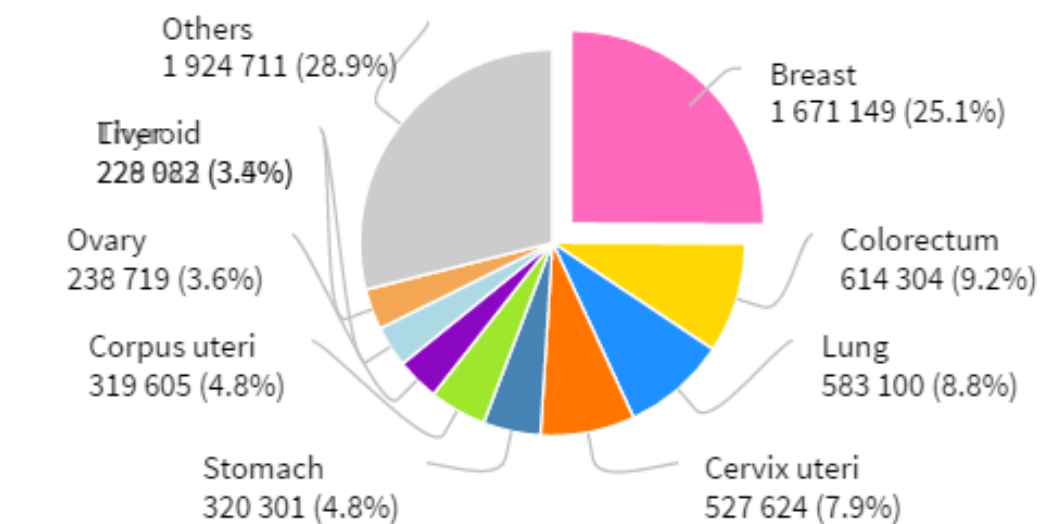


Figure 8 : Incidences mondiales des cancers chez la femme en 2012. [2]

1.2. Au Maroc :

Le cancer du sein est également le premier cancer de la femme marocaine. Selon les registres (*Globocan*) de l'année 2008 et celui de l'année 2014 (*OMS, profils des pays pour le cancer 2014*), on note une augmentation remarquable du taux d'incidence qui est passé de 5396 (représentant 19,6 % des cancers chez la femme) à 6650 nouveaux cas (représentant 36.6 % des cancers chez la femme) (Figures 9 et 10) [51].

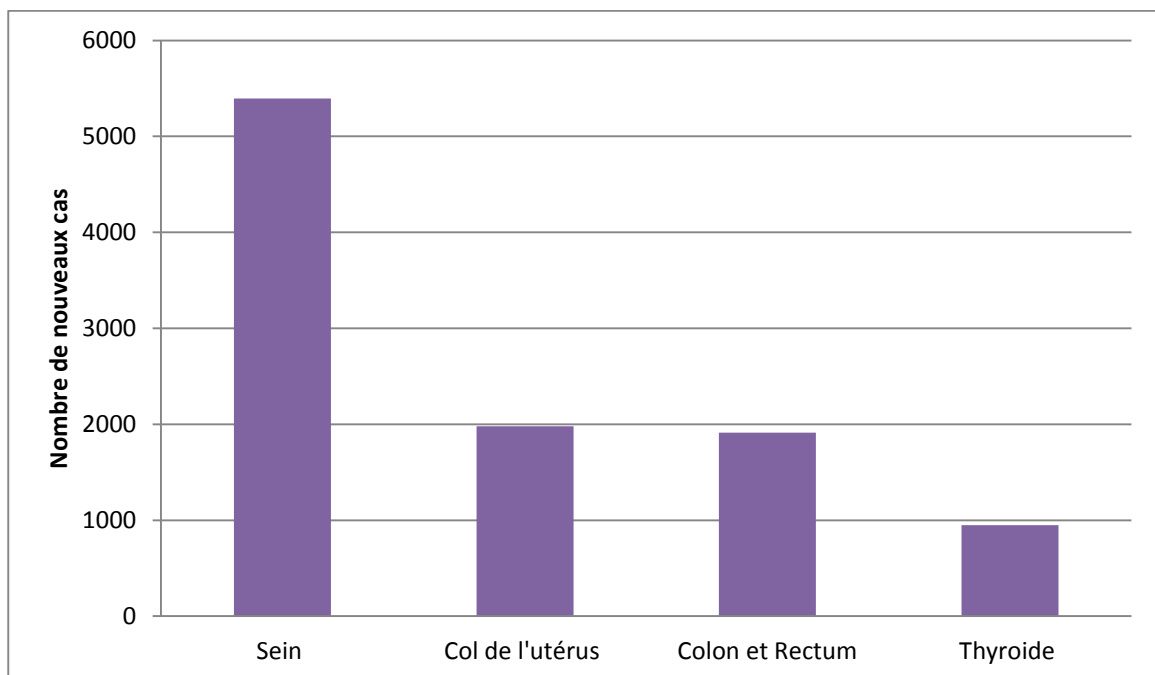


Figure 9 : Nombre de nouveaux cas de cancers au Maroc en 2008.

[32]

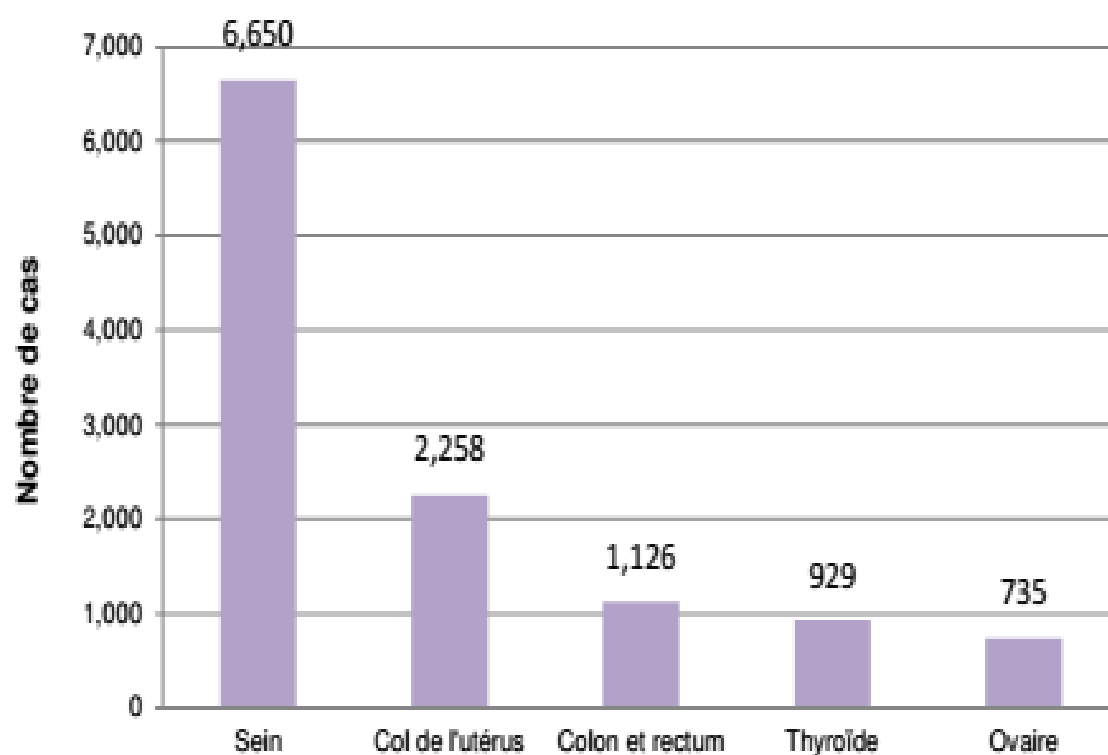


Figure 10: Nombre de nouveaux cas de cancers au Maroc en 2014.

[47]

Selon les registres nationaux disponibles pour Rabat ainsi que de la région du grand Casablanca (Tableau 3 et 4) on note une augmentation considérable du taux d'incidence du cancer du sein jusqu'à ce qu'il représente aujourd'hui 2/5 des cancers féminins.

	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>
Nombre de nouveaux cas	127	158	182
Incidence brute /100 000 Habitant	38.8	47.9	54.7
Incidence standardisée sur la population mondiale /100 000 Habitant	35.58	43.1	48.1

Tableau 3: Incidence du cancer du sein pour (100 000 habitants) chez les femmes à rabat entre 2005 et 2008 (source: RCR 2006-2008).

	<u>2004</u>	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>
Nombre de nouveaux cas	662	666	690	763
Incidence brute /100 000 Habitant	36.14	35.9	36.6	39.9
Incidence standardisée sur la population Mondiale /100 000 Habitant	35.04	35.1	38.6	36.4

Tableau 4: Incidence du cancer du sein chez les femmes Région du grand Casablanca entre 2004 et 2007 (source : RCRC 2004 et 2005-2007).

Cette augmentation d'incidence du cancer du sein au Maroc au cours des deux dernières décennies, peut être expliquée par un changement de mode de vie et des habitudes alimentaires associés au changement dans certains facteurs de reproduction.

Entre autres , on cite l'augmentation de l'âge moyen au premier mariage (passant de 17,5 ans en 1960 À 26,6 ans en 2010) , augmentation de l'âge à la première grossesse, diminution de l'indice de fécondité synthétique (de 7,2 en 1962 à 2,3 en 2009) ainsi que la diminution de l'allaitement [52-55].

Ce taux d'incidence est plus proche des taux moyens déclarés par les registres du cancer en Afrique du Nord et dans d'autres pays en développement mais reste inférieur aux taux observés en Europe et en Amérique du Nord (Tableau5) [55].

Ville, Pays (Années)	Incidence du cancer du sein
Benghazi, Libya (2004)	23.3
Setif, Algeria (2006-2008)	24.8
Tunisia—North (2004-2006)	31.8
Rabat, Morocco (2006-2008)	43.4
Aswan, Égypt. (2008)	63.9
France	118
Royaume-Uni	129
Belgique	147

Tableau 5: Taux d'incidence standardisée selon l'âge à Rabat comparé à d'autres pays d'Afrique du Nord et d'Europe. [55,56]

L'âge médian de survenue de ce cancer est de 50 ans, cependant l'incidence est plus élevée dans les tranches d'âges 45-64 et reste relativement faible dans la tranche d'âge 25-34 ans. Il semble qu'au Maroc, Comme dans de nombreux autres pays africains, le cancer du sein affecte plus de femmes à un âge plus jeune que dans la population européenne et américaine. (Figure 11).

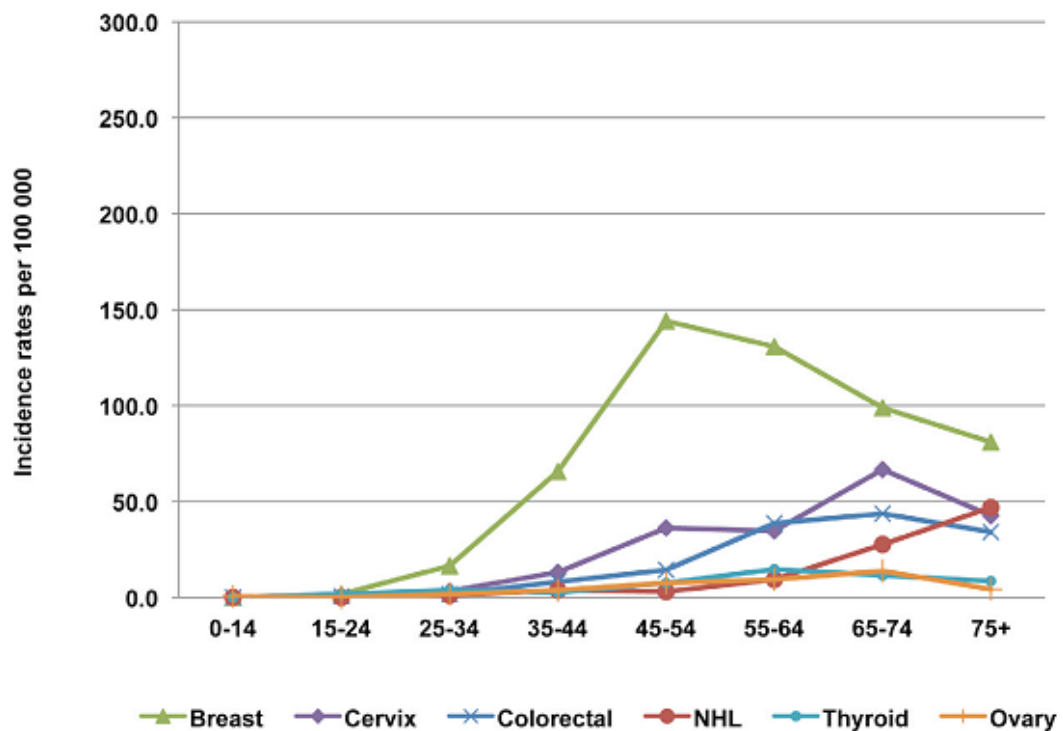


Figure 11: Le taux d'incidence par âge pour les cancers du sein, du col de l'utérus, du côlon, de l'ovaire et de la thyroïde et du LNH chez la femme. Rabat, 2006-2008 [55]

2. Mortalité :

Bien que le nombre estimé de décès par cancer du sein soit inférieur à un tiers des nouveaux cas estimés, le cancer du sein est la cause la plus fréquente de décès par cancer chez les femmes dans pays moins développés et le deuxième chez les femmes dans pays développés.

2.1. Dans le monde :

En 2008 le taux de mortalité par cancer du sein a atteint 458,503 décès soit 13,7 % alors qu'en 2012 ce même taux est arrivé à 521907 cas soit 14,7 % de la mortalité globale par cancer chez les femmes ce qui le met en première position du point de vue de la mortalité. (*Figure 12*)

On note aussi que le cancer du poumon devient de plus en plus meurtrier, ce qui le met en 2^e position après le cancer du sein mondialement.

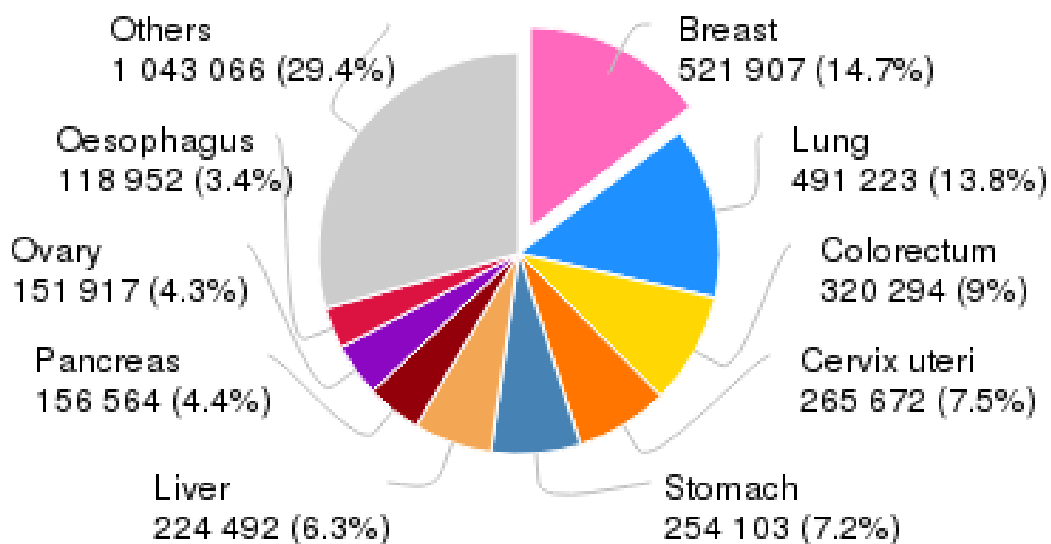


Figure 12: Nombre de décès parmi les femmes dans le monde en 2012. [2]

2.2. Au Maroc :

Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées, mais la mortalité est beaucoup plus élevée dans les pays pauvres, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. En effet, la mortalité par cancer du sein au Maroc est passée de 14,2 % soit 2804 décès en 2008, à 27.8 % de la mortalité globale par cancer, soit 2878 décès en 2012 selon le registre GLOBOCCAN. (Figure 13)

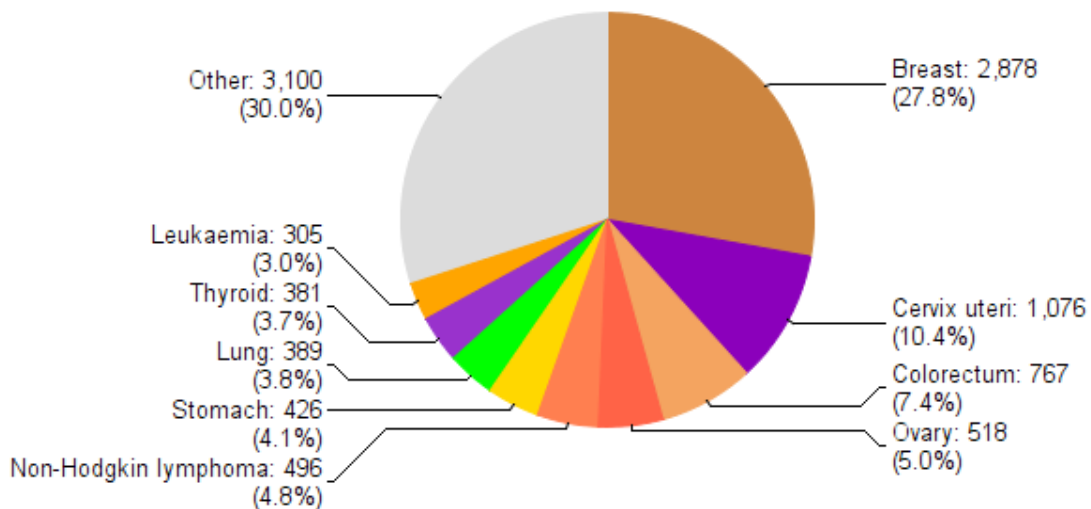


Figure 13 : Taux de mortalité par différent cancer chez les femmes marocaines en 2012. [2]

Cependant, les registres nationaux du ministère de la Santé exprimés dans la santé en chiffre au fil des années représentent le taux de décès par cancer du sein par rapport aux décès des femmes toutes causes confondues. (*Tableau 6*)

En effet, on note une élévation de la mortalité secondaire au cancer du sein, qui est passée de 2.2 % en 2001 à 6.3% de la mortalité toutes les causes confondues en 2013.

Année	2001	2003	2004	2007	2008	2009	2011	2012	2013
Mortalité en %	2.2	1.6	2.5	4.7	5	4.2	4.3	4.6	6.3

**Tableau 6 : Évolution de la mortalité par cancer du sein au Maroc en %
entre 2001 et 2013 chez les femmes.**

Source : Ministère de la santé : Santé en chiffre 2002-2013

Conclusion :

L'incidence du cancer du sein ainsi que le nombre de décès qu'il engendre dans notre pays n'ont pas cessés d'augmenter ces dernières années ce qui met en cause le mode de vie de la population marocaine qui converge de plus en plus vers celui des pays occidentaux.

En effet, depuis le lancement du programme national de dépistage du cancer du sein, nous assistons à une modification de cette incidence dans le sens d'une constatation du rajeunissement évident du cancer du sein chez la femme marocaine avec des formes de plus en plus méchantes vu que le jeune âge est reconnu comme facteur de mauvais pronostic.

III. Principes de cancérogenèse :

Le cancer est une maladie multifactorielle dont la genèse se déroule généralement sur plusieurs années, voire décennies.

En principe, la plupart des cancers résultent de l'interaction gènes-environnement. Ce dernier influence la formation tumorale à travers des éléments cancérogènes, génotoxiques ou non génotoxiques.

Les cancérogènes génotoxiques agissent dans l'initiation de la cancérogenèse conduisant à une altération du génome d'une cellule lui conférant la propriété d'échapper aux régulations cellulaires. C'est seulement les altérations de l'ADN non létale ou non réparée qui seront transmises aux cellules filles.

Les cancérogènes non génotoxiques assurent la phase de promotion tumorale qui peut durer jusqu'à plusieurs années chez l'Homme. Pendant cette phase la cellule initiée va proliférer et va conduire progressivement au développement d'un clone de cellules mutées.

Divers facteurs endogènes (facteurs de croissance et hormones) ou exogènes (toxiques chimiques, facteurs alimentaires, etc.), du fait de leur action répétitive, vont déréguler certains des mécanismes fins qui contrôlent la multiplication cellulaire.

Et ainsi, on va avoir comme résultat des gènes altérés pouvant être schématiquement regroupés en trois grandes catégories :

- Des gènes de suppression tumorale qui se comportent comme des inhibiteurs du cycle cellulaire ; leurs mutations provoquent normalement une perte de fonction ;
- Des proto-oncogènes dont l'action stimulatrice le cycle cellulaire ; une fois mutés, ils peuvent être activés en oncogènes, échappant alors aux systèmes de régulation et stimulant la division cellulaire (gain de fonction) ;
- Et des gènes assurant le maintien de l'intégrité du génome qui réparent les altérations génétiques induites par les agents mutagènes environnementaux ou apparaissant lors de la réplication de l'ADN [5].

Enfin la progression tumorale est une phase complexe qui consiste en l'accumulation de nouvelles anomalies du génome, la vascularisation de la tumeur (angiogenèse) et en l'acquisition de la capacité d'invasion conférant ainsi à la tumeur une plus grande malignité [57].

Pour expliquer l'impact alimentaire sur le contrôle du cycle cellulaire, il est nécessaire de faire un rappel sur le cycle cellulaire.

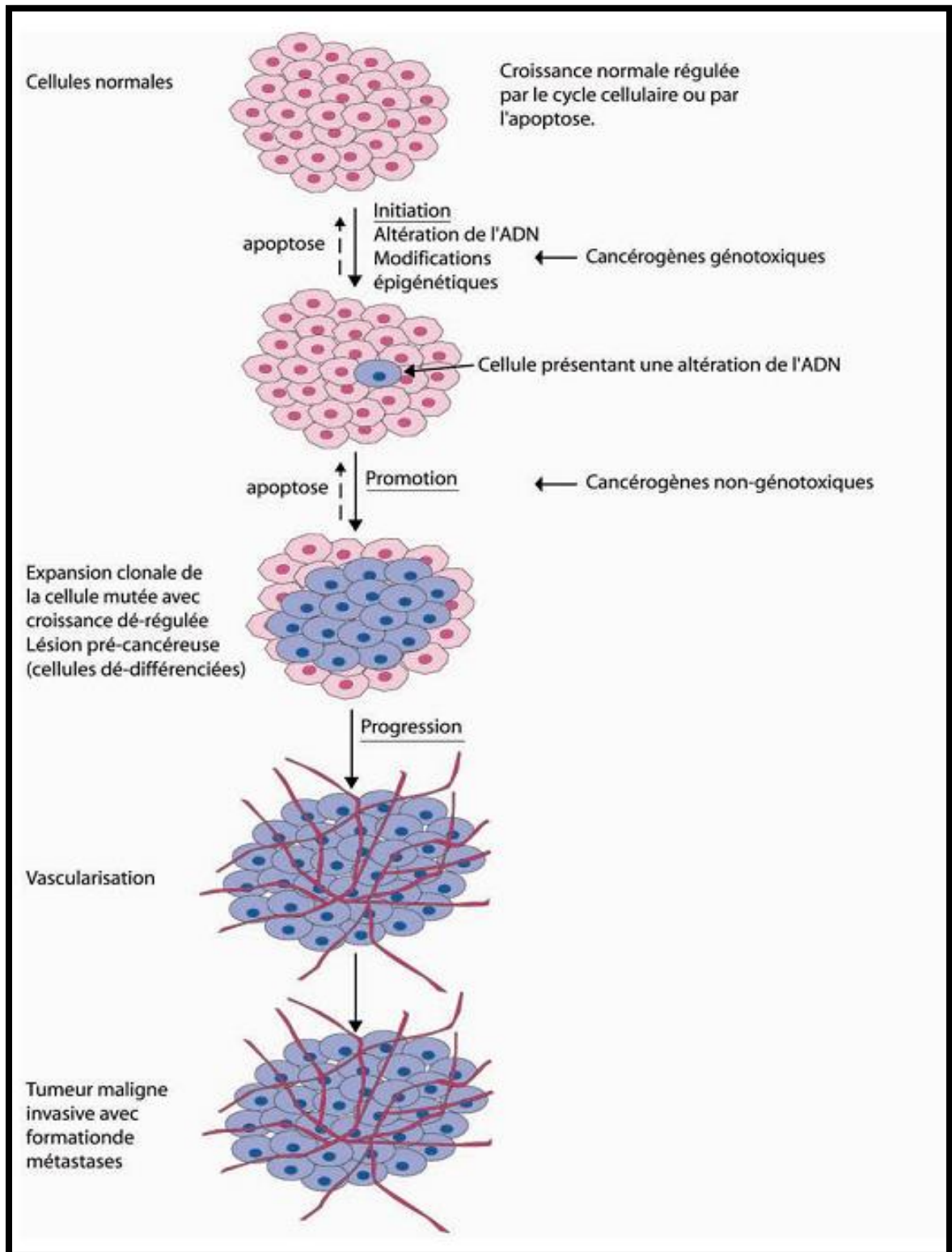


Figure 14 : Schéma des étapes de la cancérogenèse [57]

1. Le cycle cellulaire et sa régulation

Le cycle cellulaire est une série d'événements organisés et contrôlés au cours desquels deux cellules filles identiques à la cellule mère sont générées. Sous l'effet de signaux mitogènes, elles entament la division. Lorsqu'elles ne se divisent pas, les cellules sont dites en quiescence ou phase G0.

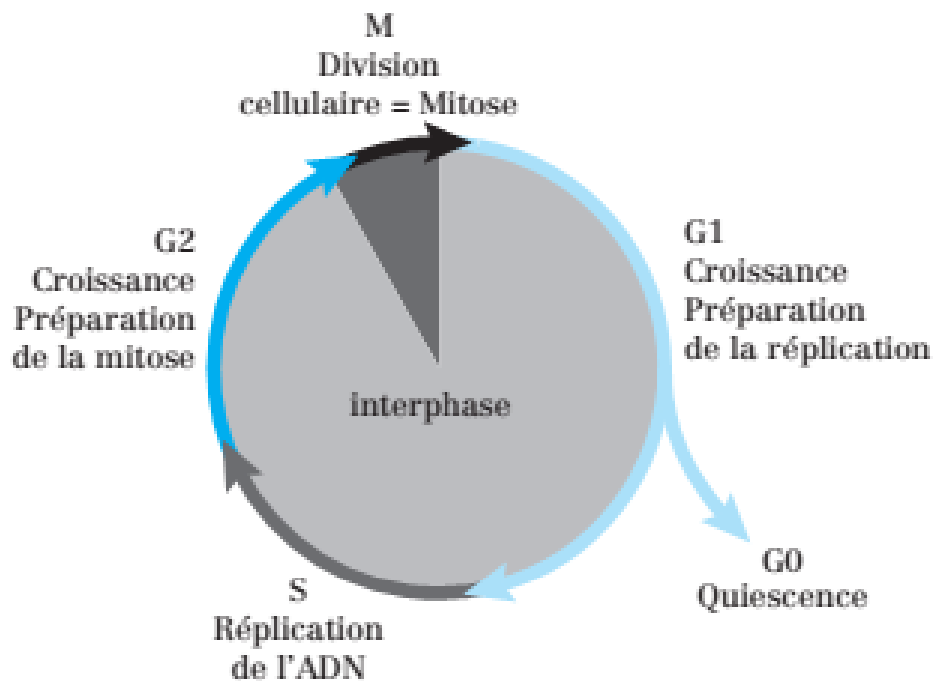


Figure 15 : Les différentes phases du cycle cellulaire. [58]

La progression du cycle dépend de l'équilibre entre les protéines qui activent ou inhibent le cycle. Elle est sous la dépendance des complexes cyclines/Cdk (Cycline dépendante des kinases). Il existe différents complexes cyclines/Cdk en fonction des phases du cycle cellulaire.

Les principales cibles du cycle cellulaire, altérées au cours de la progression tumorale, sont les gènes suppresseurs de tumeur ainsi que les inhibiteurs des complexes cyclines/Cdk.

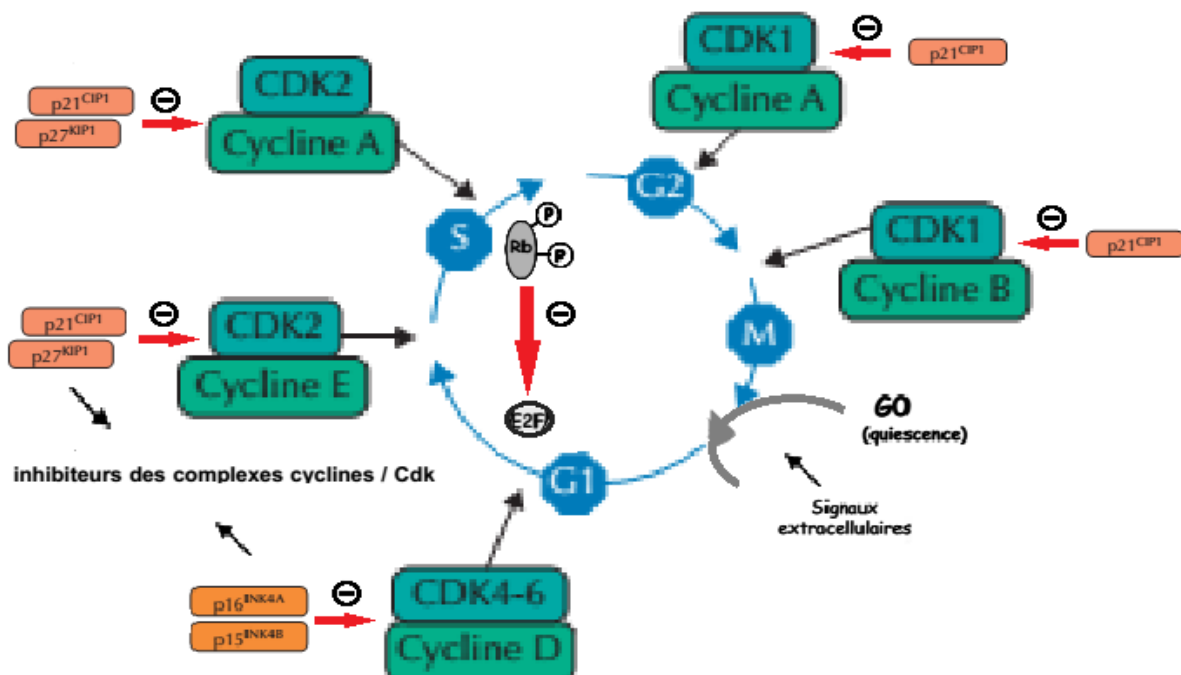


Figure 16: Les kinases cyclines-dépendantes (CDK) contrôlent le cycle cellulaire. [36,59]

Les gènes suppresseurs de tumeurs les plus mis en jeu dans la carcinogenèse mammaire sont les gènes Prb et P 53.

- ✓ L'inactivation de la protéine p53 est observée dans près de 50% des cancers, et aboutit à un déficit en l'inhibiteur p21 des complexes cyclines / Cdk.

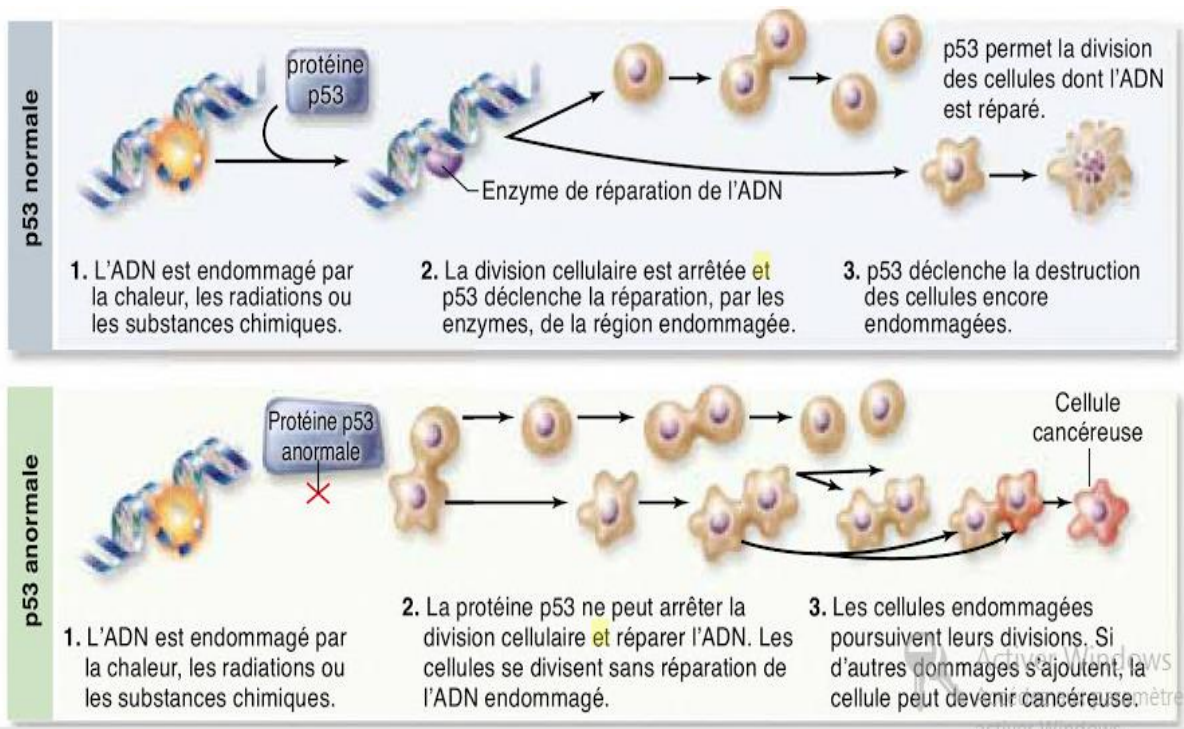


Figure 17 : Division cellulaire, cancer et protéine P53

Source : D'après Peter H Raven et al dans Biologie De Boeck, 2011

- ✓ Le gène Prb code pour une protéine Prb qui représente le "verrou" du cycle cellulaire. Une fois activé par les complexes cyclines / Cdk, il séquestre le facteur E2F, impliqué dans le passage de la phase G1 vers la phase S. Et bloque ainsi le cycle cellulaire. En effet, lors du cancer du sein on note une stimulation excessive des complexes cyclines / Cdk par amplification des gènes de certaines cyclines (D et E) ce qui comme conséquence une phosphorylation excessive de pRB devenant ainsi inactive.
- ✓ Les facteurs alimentaires qui régulent à la hausse la cycline D1 et ERα et régulent négativement le PPARγ et le BRCA1 pourraient jouer un rôle dans l'augmentation du risque de cancer du sein (figure 3). Les facteurs alimentaires qui ont des effets opposés sur ces gènes pourraient réduire le risque de cancer du sein.

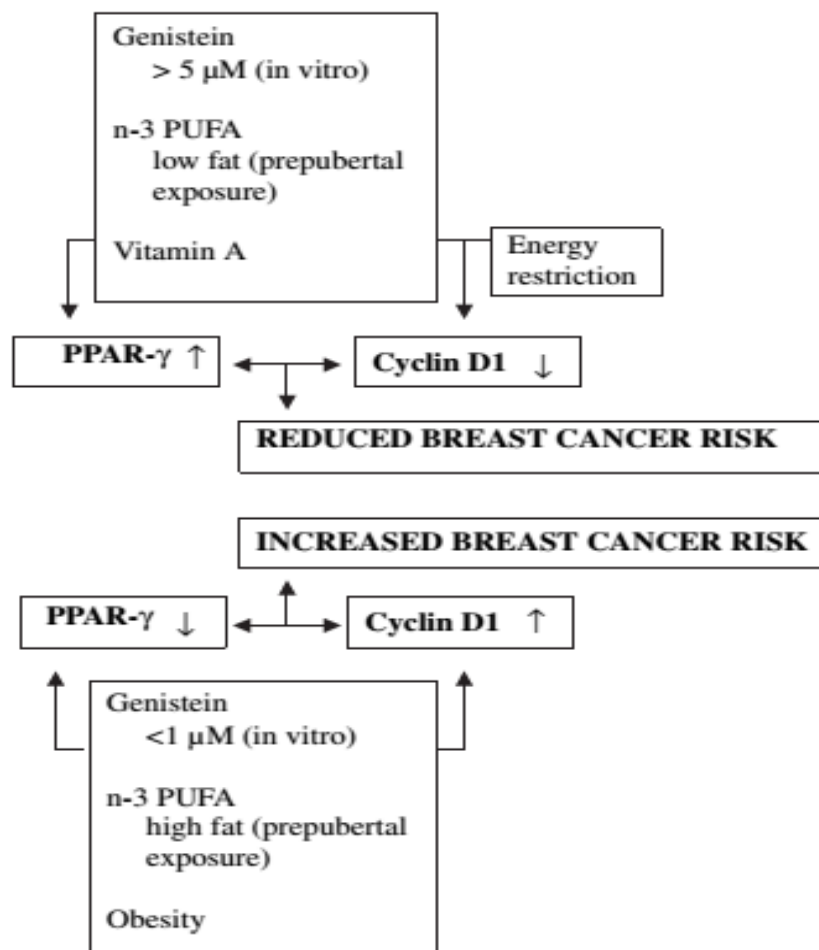


Figure 18 : Exemples de facteurs diététiques qui augmentent le risque de cancer du sein en régulant à la hausse la cycline D1 ainsi qu'en diminuant le PPARγ, et les facteurs alimentaires qui réduisent le risque de cancer du sein en ayant des effets opposés sur l'expression de ces deux gènes.

Source: D'après L Hilakivi-Clarke et al in Nutritional modulation of the cell cycle and breast cancer 2004.

L'expression de la cycline D1 qui joue un rôle majeur dans la progression G1-S dans les cellules mammaires est augmentée par :

- L'exposition aux organochlorés ; [60]
- L'ingestion excessive acides gras polyinsaturés ; [60,61].
- L'obésité ; [61,62].

Et diminuée par :

- Restriction énergétique ; [62,64].
- Consommation de Génistéine (Isoflavone présente dans les fèves et Soja) et de vitamine A ; [62]

La Cycline E à son tour affectée par la consommation de l'Indole -3-Carbinol (I3C), composé actif issu d'un Glucosinolate (renfermé dans le Chourave et d'autres crucifères comme le Brocoli, les Choux et les Choux de Bruxelles) [65].

Le mécanisme consiste en l'inhibition de l'élastase (enzyme responsable du clivage de la Cycline E en isoformes de «bas poids moléculaire», qui ont une plus grande affinité pour CDK 2 que la cycline E). Cette enzyme, hyper exprimée dans 25% des cancers du sein aboutit dans les lignées de cellules épithéliales mammaires à une perte du contrôle du cycle cellulaire et induit des clones tumoraux.

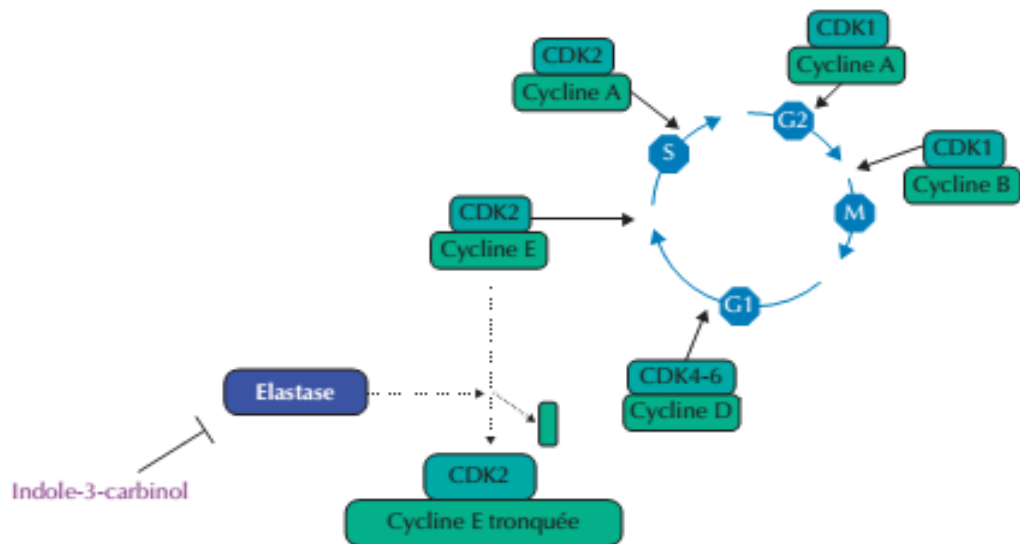


Figure 19: Mécanisme d'action de l'indole 3 carbinol sur le cycle cellulaire [36]

Enfin, en plus de leurs actions sur le cycle, les carcinogènes alimentaires et environnementaux augmentent les niveaux d'œstrogènes circulants, qui ont un effet sur les cellules mammaires.

2. Le rôle des estrogènes dans l'initiation du cancer du sein

Les estrogènes sont nécessaires en effet au développement de la glande mammaire qui démarre au cours de la vie fœtale, se poursuit en période péri pubertaire et lors des phases folliculaires des cycles menstruels et dont la différenciation complète ne survient qu'au cours de la grossesse et l'allaitement du post-partum [66].

L'exposition exagérée aux estrogènes à certaines périodes clefs pourrait perturber ce développement et imprimer une empreinte particulière favorisant la carcinogenèse future [67]. En effet, les œstrogènes jouent un rôle majeur dans la promotion de la prolifération à la fois de l'épithélium mammaire normal et néoplasique.

Le fait que le cancer du sein touche principalement les femmes après la puberté et qu'on assiste à des régressions de cancer après ovariectomie a incité, à juste titre, à donner aux stéroïdes sexuels une part prépondérante dans la genèse et la promotion du cancer du sein [68].

De plus, les patientes victimes d'un cancer ont des taux d'œstrogènes circulants sensiblement plus élevés (15 %) que ce qui est observé chez les femmes indemnes de cette pathologie [69].

Trois principaux mécanismes sont impliqués dans leurs effets cancérogènes :

- ✓ La stimulation de la prolifération cellulaire par leur activité hormonale médiée par les récepteurs,
- ✓ Les effets génotoxiques directs par l'augmentation des taux de mutation à travers l'Activation métabolique médiée par le cytochrome P450
- ✓ L'induction de l'aneuploïdie (anomalie génétique caractérisant une cellule qui ne possède pas le nombre normal de chromosomes.)

Récemment, on a pleinement démontré que les oestrogènes sont cancérogènes dans le sein humain en testant dans un système expérimental l'estrogène naturel 17 β -estradiol (E2) ou ses métabolites. Une transformation néoplasique des cellules épithéliales mammaires humaines a été induite in vitro à un degré au moins semblable à celui induit par le carcinogène chimique benzopyrène (appartenant aux hydrocarbures aromatiques polycycliques) [70].

Les tumeurs induites par E2 présentaient une perte de chromosome 4, des délétions ainsi que des gains dans les chromosomes. L'induction de la transformation complète d'une cellule épithéliale du sein humain in vitro confirme la cancérogénicité de E2, soutenant le concept que cette hormone pourrait agir comme un initiateur du cancer du sein chez les femmes.

Conclusion :

Le cancer du sein est tumeur hormono-dépendante, qui implique dans sa constitution de nombreux cancérogènes environnementaux, notamment alimentaires pouvant agir selon un double mécanisme :

- Soit en provoquant directement des modifications génétiques induisant l'initiation de la tumeur.
- Soit en participant à la promotion de la tumeur pouvant durer plusieurs années.
- Soit en augmentant les taux circulants d'œstrogènes connus pour leurs effets cancérogènes.

Deuxième partie :

Alimentation Et Cancer du sein.

L'incidence plus élevée du cancer du sein chez les immigrants Japonais et leurs descendants aux États-Unis que chez les Japonais dans leur pays, implique l'importance des facteurs environnementaux [71,72].

Des études récentes ont montré qu'un certain nombre de facteurs environnementaux dans la vie précoce peuvent induire des changements dans l'épigénome, qui sont ensuite maintenus de manière stable tout au long de la vie, ce qui suggère que la nutrition en vie intra-utérine peut moduler le risque de cancer du sein en induisant des changements épigénétiques persistants, qui modifient le développement des glandes mammaires ou la structure des décennies avant le déclenchement de la maladie [73].

Depuis 1980, les comparaisons entre les différents pays ont imposé l'idée que les habitudes diététiques étaient à l'origine de 20 % à 30 % des cancers, mais il a fallu plusieurs décennies pour en identifier les causes.

Plus récemment Wynder et Gori [74], ont rapporté le régime comme le facteur environnemental le plus important. Ewertz et al [13], ont également suggéré que les facteurs diététiques étaient plus importants dans le cancer du sein que les facteurs génétiques.

La complexité des relations entre l'apport alimentaire et la pathologie, cependant, ne peut pas être attribuée à un seul nutriment, mais plutôt à de multiples nutriments et aliments. Ainsi, l'exposition correcte doit être mesurée pour comprendre une telle relation. En outre, non seulement les éléments nutritifs, mais aussi les aliments et l'interaction entre eux - sont préoccupants pour ce type d'évaluation [75].

Ces dernières années ont connu la découverte d'un nombre non négligeable de facteurs de risques pouvant influencer le risque de la survenue du cancer du sein. Toutefois, sa complexité ainsi que son origine multifactorielle expliquent la persistance de la problématique étiopathogénique de la cancérogénèse mammaire avec l'orientation de plus en plus vers la recherche et l'incrimination de plusieurs facteurs environnementaux dont alimentation.

L'objectif de ce travail est de ressortir le rôle de l'alimentation comme facteur de risque du cancer du sein par une approche de certaines habitudes alimentaires au Maroc, dont la consommation du sucre qui ressort dans plusieurs essais cliniques surtout dans les pays occidentaux.

I. Sucres et cancers du sein :

1. Rappel :

Les glucides sont la principale source d'énergie du corps et sont divisés en deux types : simples et complexes.

- ✓ Les glucides simples (monosaccharide et disaccharides), sont contenus dans les fruits (fructose), le lait (lactose), le sucre de table (saccharose) ainsi que le miel (fructose et glucose).
- ✓ Les glucides complexes (polysaccharides) se trouvent dans les légumes, les grains entiers et les légumineuses. Ils sont à leurs tours divisés en Polysaccharides assimilables : exemple amidon et Polysaccharides non assimilables : exemple cellulose = fibres alimentaires [76].

D'autre part on distingue 2 types de sucres de table selon le degré de raffinage : sucre blanc ainsi que le sucre complet avec une forme intermédiaire appelée sucre brun (Tableau7). Le raffinage est le processus qui permet la transformation de la canne à sucre et de la betterave en sucre.

Il est bon à savoir que plus un sucre est raffiné, plus il perd de ses minéraux et vitamines. Le sucre en poudre blanc est une forme très raffinée, qui n'apporte donc que des calories.

Composant	Sucre blanc	Sucre brun	Sucre complet
Calories (Kcal)	387	377	250 à 300
Eau (g)	0.02	1.77	-
Hydrates de Carbone	99.98	97.33	75-92%
Calcium (mg)	1	85	110
Cuivre	0	0.298	-
Fer (mg)	0.01	1.91	4 à 40
Magnésium (mg)	0	29	130
Phosphore (mg)	0	22	50
Potassium (mg)	2	346	900
Sodium (mg)	0	39	40
Zinc (mg)	0	0.18	-
Vit C (mg)	0	-	30
Vit A (ug)	-	-	3.8
Vit. B1	0	0.008	10
Vit. B2	0.019	0.007	0.061
Vit. B3	0	0.082	0.9
Vit. B5	0	0.1	0.8
Vit. B6 (mg)	0	0.026	0.065

Tableau 7: Comparaison entre la composition des différents sucres. [77]

2. Mécanisme d'actions des glucides :

L'hypothèse selon laquelle une diète riche en glucides peut augmenter le risque de cancer du sein remonte aux années 1990 [78].

Les glucides sont des composants alimentaires donc considérés comme exogènes à l'organisme. Ces sucres agissent dans la cancérogenèse mammaire par l'intermédiaire de facteurs endogènes principalement des hormones (Insuline et hormones sexuelles) ainsi que des facteurs de croissance (Insuline Growth Factor ou IGF).

Dans l'étude observationnelle Women's Health Initiative (WHI), un bilan biologique hormonal exhaustif a été pratiqué à l'entrée dans l'étude et les corrélations entre les niveaux de départ de ces hormones et le risque subséquent de cancer du sein ont permis de mettre en évidence deux acteurs fortement prédictifs du risque : l'estradiol avec un risque relatif (RR) de 1,59 et l'insuline avec un RR de 2,48 [68,79].

2.1. Insuline et IGF 1 :

Lors de la consommation de glucides, le niveau de glycémie augmente, le pancréas produit de l'insuline. Une fois élevée, l'insuline circulante peut agir soit directement en stimulant les récepteurs de l'insuline dans le tissu mammaire, ou indirectement, par les effets mitogéniques du facteur de Croissance Insuline-Like I (IGF-I) [80].

✓ **Insuline :**

La réponse à l'insuline est accrue dans les états insulino-résistants souvent associés à un excès de poids et au manque d'activité physique.

Cette insulino-résistance résulte de deux grands mécanismes. Le premier est l'augmentation de la libération par les adipocytes d'acides gras libres susceptibles d'altérer de nombreux récepteurs cellulaires dont les récepteurs insuliniques hépatocytaires et musculaires. Le second mécanisme est la conséquence de la sécrétion par le tissu adipeux d'adipocytokines et de cytokines pro-inflammatoires [81].

Chez les gens ayant une insulino-résistance les tissus, les muscles, le tissu adipeux ainsi que le foie, réagissent moins bien à l'effet de l'insuline, notamment en termes d'absorption du glucose du sang vers les tissus. Cette insulino-résistance entraîne à son tour une hyperinsulinémie afin de maintenir une glycémie acceptable [82,83].

En revanche, l'effet de l'hyperinsulinémie dépend du statut ménopausal. En effet, chez les femmes en post-ménopause, obèses et ayant une hyperinsulinémie, on note une augmentation de l'aromatisation des androgènes surrénaliens en oestrogènes ainsi qu'une diminution de la production de SHBG (protéine transporteur des hormones sexuelles), conduisant à des niveaux accrus d'oestrogènes biodisponible [80].

Contrairement aux femmes en pré-ménopause où l'hyperinsulinémie stimule la synthèse des androgènes ovariens transformés en œstrogènes sous l'action de l'aromatase [80,84].

✓ **IGF 1 :**

L'IGF-1 est une hormone circulante synthétisée dans le foie et dans presque tous les autres tissus ; le principal facteur de stimulation de sa synthèse est l'hormone de croissance (GH ou Growth Hormone), elle-même sécrétée par l'hypophyse. Elle sert de médiateur à l'effet de l'hormone de croissance, expliquant le fait qu'une grande taille est un facteur de risque pour le cancer du sein.

Dans les états hyperinsulinémiques, des niveaux d'insuline plus élevés dans la circulation porte augmentent l'IGF biodisponible par 2 mécanismes :

- ✓ Augmentation du nombre de récepteurs de l'hormone de croissance (GHR) et leurs signalisations, élevant ainsi la production d'IGF-I hépatique [83,85].
- ✓ Diminution des IGFBP 1 et 2 (IGF binding proteins) augmentant l'IGF biodisponible.

IGF1 stimule très fortement la prolifération d'un grand nombre de cellules dans différents tissus, en augmentant la mitose et en inhibant l'apoptose. Ainsi, des cellules qui ont déjà cumulé des altérations de l'ADN et des mutations et qui devraient normalement être programmées pour s'éliminer d'elles-mêmes (apoptose) peuvent continuer à vivre et à proliférer [86].

De même que l'insuline, l'IGF-1 inhibe la production hépatique de SHBG, alors que ces hormones peptidiques peuvent toutes deux stimuler la production ovarienne d'hormones stéroïdes.

De plus, l'insuline et l'IGF-1 peuvent tous deux stimuler directement le développement des tumeurs mammaires, via leurs récepteurs spécifiques présents dans le tissu mammaire [85].

Plusieurs études épidémiologiques et méta-analyses ont corrélé des niveaux élevés d'IGF-I avec un risque accru de cancer du sein pré ménopausique. Elles se sont aussi intéressées au déficit en IGF-I, induit par une restriction calorique chez des souris déficientes en p53 pour lesquelles on avait noté une diminution de croissance et de métastases de tumeurs mammaires transplantées [87-89].

2.2. Hormones stéroïdiennes :

Plusieurs études prospectives aux États-Unis, en Italie et en Grande-Bretagne ont montré que des niveaux élevés en hormones stéroïdes endogènes, essentiellement œstrogènes et testostérone, étaient associés à une augmentation du risque du cancer du sein d'un facteur de 3 à 6 [90-92]. Ces études ont également montré que des niveaux bas en globuline se liant aux hormones sexuelles (Sex-Hormone Binding Globulin ou SHBG), et donc des taux élevés d'œstradiol biodisponible non lié à la SHBG, sont aussi associés avec une augmentation du risque du cancer du sein. Ce profil endocrinien est en général associé à l'obésité et à une hyperinsulinémie chronique, dont il est probablement le résultat.

Prises toutes ensemble, ces observations conduisent à l'hypothèse selon laquelle le risque de cancer du sein est augmenté chez les femmes ayant des taux plasmatiques élevés d'insuline, et/ou une augmentation des taux d'IGF-1 biodisponible. L'hyper insulinémie et l'augmentation de la biodisponibilité d'IGF-1 pourraient constituer le lien physiologique entre un mode de vie occidental, la suralimentation, un profil en hormones stéroïdes de type hyper androgène et l'augmentation du risque de cancer du sein.

Conclusion :

La consommation de quantités importantes d'aliments riches en hydrates de carbone raffinés associé à l'obésité ainsi qu'au manque d'activité physique, peut augmenter le risque de cancer du sein en favorisant l'insulinorésistance.

On aura donc une augmentation des taux d'insuline circulante qui va agir par 2 mécanismes (Figure 20) :

Action directe par la fixation sur son récepteur : induisant une synthèse accrue d'androgènes ovariens chez la femme jeune ou aromatisation des androgènes surrénaliens avec diminution de la production hépatique des SHBG chez la femme ménopausée. Par conséquent on aura une augmentation du taux d'œstrogènes biodisponibles qui vont se fixer sur leurs récepteurs mammaires spécifiques.

Action indirecte par augmentation de l'IGF 1 : liée à une augmentation de sa synthèse hépatique ainsi qu'une diminution des taux d'IGFBP-1 et 2 (protéines-1 et -2 se liant à l'IGF ou insulin-like growth factor binding proteins-1 et -2) dans le plasma et dans des tissus, ce qui augmente ainsi la biodisponibilité d'IGF-1 vis-à-vis de ses récepteurs.

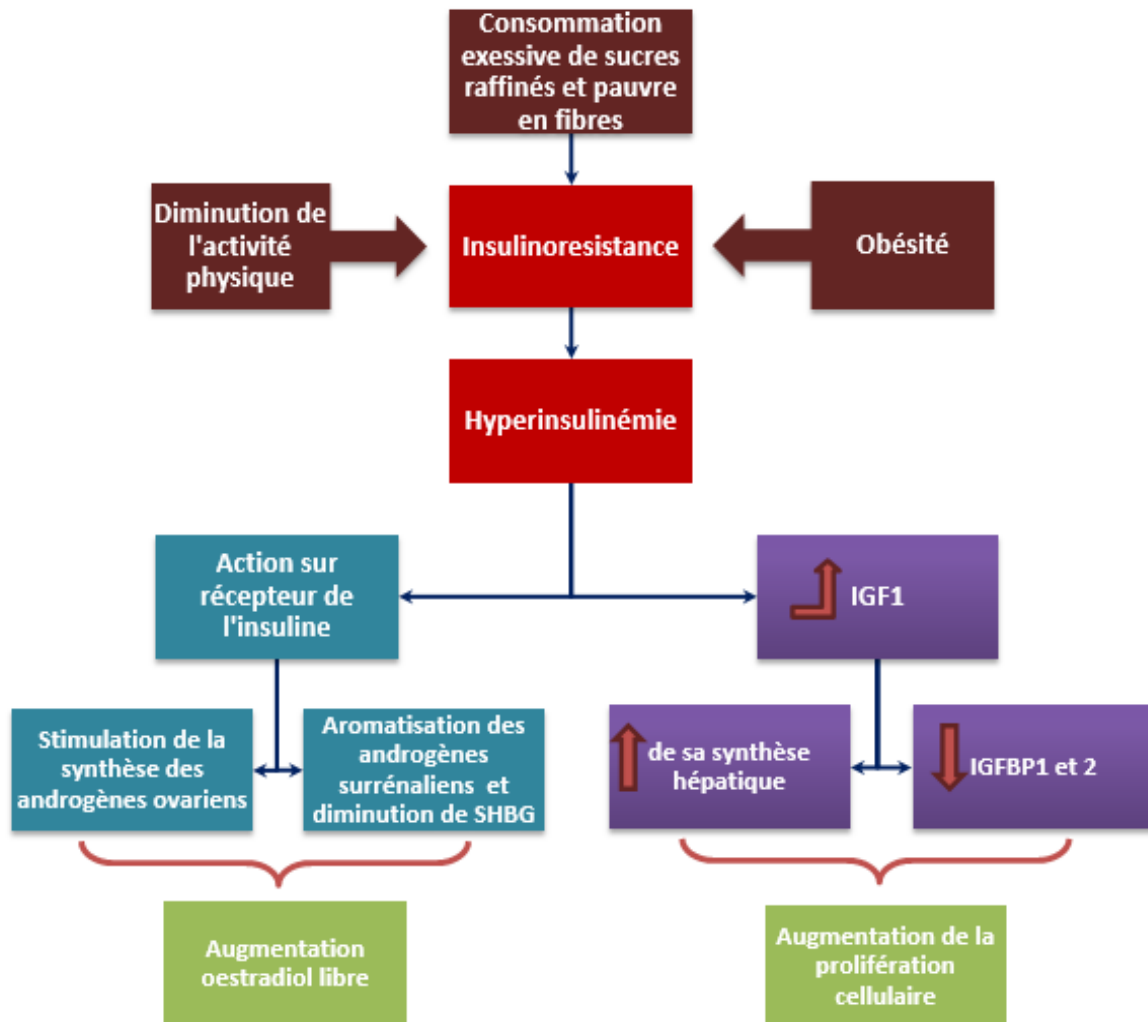


Figure 20 : Schéma montrant comment l'excès d'hydrates de carbone pourrait augmenter le risque de cancer du sein.

II. Contaminants alimentaires et cancer du sein :

Les contaminants alimentaires sont des substances étrangères, non intentionnellement présentes dans les aliments (les additifs alimentaires comme le sel, les édulcorants et les nitrites en sont exclus), provenant de l'environnement ou des traitements subis par les aliments depuis leur production jusqu'à leur consommation ou leur transformation et pouvant éventuellement constituer un risque pour la santé [93].

Par conséquent, on distingue :

- Les cancérigènes résultants d'une transformation de substances présentes dans les aliments appelés cancérigènes par transformation apparaissent généralement au moment de la cuisson (amines hétérocycliques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, produits de Maillard, produits d'altération thermo-oxydative des acides gras, etc.).
- Les cancérigènes en provenance de l'environnement peuvent être d'origine :
 - Agricole (Pesticides)
 - Industriels ou agroalimentaires (PCB, Dioxines, Phtalates ...)
 - Naturels (Mycotoxines, Métaux lourds ...)
 - Liés aux emballages ou au contact des aliments (Bisphénol A, Aluminium)

1. Mécanisme d'action des contaminants alimentaires : [94]

1.1. Amines hétérocycliques

L'alimentation représente la source majeure des amines hétérocycliques. Ces dernières sont formées lors de la cuisson. Plusieurs amines ont été identifiées comme potentiellement mutagènes dans les viandes et les poissons, et elles sont retrouvées en quantité d'autant plus élevée que la température de cuisson s'élève.

Les précurseurs de ces composés sont des composants naturels de la viande : créatinine, acides aminés et sucres.

Les HCA ont maintenant été synthétisés et soumis à des essais sur des animaux à long terme. Les rongeurs nourris aux HCAs, ont développé des cancers dans de nombreux organes, y compris le côlon, le sein et la prostate. Les dérivés des amines hétérocycliques (sous l'effet de cytochromes et enzymes), se lient à l'ADN au niveau des sites riches en base G-C (guanine et cytosine) et conduisent à des mutations [95].

Il existe de nombreux facteurs de variation des teneurs en amines hétérocycliques et de leurs effets :

- La température
- Le type de viande (la peau de poulet est un facteur protecteur)
- Une durée brève de cuisson (< 5 minutes) ne permet pas l'apparition de certaines amines hétérocycliques.

- La teneur en graisses permet de raccourcir la durée nécessaire pour atteindre la température souhaitée.
- La cuisson bouillie ou rôtie induit une température plus basse tandis que la cuisson en friture plate (poêle), au grill ou au barbecue génère plus d'amines hétérocycliques.
- L'adjonction d'épices riches en antioxydants poly phénoliques, l'utilisation d'ail riche en composés soufrés, de tomate riche en caroténoïdes diminue la formation d'amines hétérocycliques.

1.2. Hydrocarbures aromatiques :

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) sont issus de la combustion incomplète de matières organiques telles que les carburants, le bois, le tabac. Ils sont présents dans l'air, l'eau ou l'alimentation.

La principale voie d'exposition aux HAP est l'alimentation : la contamination des aliments peut se faire par dépôt atmosphérique (végétaux), accumulation dans les espèces animales (viandes, poissons), ou lors de la préparation des aliments au charbon de bois surtout lorsqu'ils rentrent en contact direct avec la flamme.

Toutes ces situations conduisent à l'apparition de substances telles que le benzo-(a)-pyrène, le dibenzo-(a)-pyrène, le dibenzo-(a)-anthracène et plus de cent autres composés. Ces molécules hautement cancérogènes confèrent à l'aliment une croûte noire adhérente.

1.3. Produits d'altération des acides gras

Le chauffage des aliments lipidiques, en particulier des huiles, conduit à une altération des acides gras. On note l'apparition d'espèces chimiques nouvelles issues des acides gras insaturés. Les composés néoformés sont des isomères (trans), des monomères et des polymères d'acides gras et des produits d'oxydation. L'ensemble représente les produits d'altération thermo-oxydative (PATO).

On dispose essentiellement d'études expérimentales chez l'animal (rongeurs) auquel on administre des quantités importantes d'huiles chauffées longtemps à haute température. Dans ce cas, on observe chez l'animal des troubles de la reproduction, de la mutagenèse et de la tératogenèse.

1.4. Produits de Maillard :

La réaction de Maillard fut décrite pour la première fois un chimiste français Louis Camille Maillard en 1912. Les produits de Maillard apparaissant dans les aliments sont des produits néoformés qui confèrent de la couleur et du goût aux aliments.

Les changements d'habitudes alimentaires ont favorisé une augmentation de la consommation d'aliments riches en produits de Maillard. : Chips, frites, tortillas, les crackers, biscottes et autres produits de Snacking, les biscuits, le café, le pain ainsi que les céréales du petit déjeuner.

Elle correspond à la réaction entre un glucide réducteur et un acide aminé (et donc une protéine). Elle est responsable du brunissement des aliments survenant lors du stockage mais surtout lors du chauffage des aliments contenant ces nutriments.

Parmi les multiples molécules formées au cours de cette réaction, on cite les amines hétérocycliques formées essentiellement dans les produits carnés riches en créatinine [95], l'acrylamide [96] issu de la réaction de Maillard sur l'asparagine et le furane issu de la décomposition des sucres, vitamine C et des Acides gras polyinsaturés [97].

Ces trois molécules forment des adduits sur l'ADN, Ceci explique l'activité mutagène et cancérigène de ces molécules chez l'animal.

1.5. Les contaminants environnementaux :

Ces contaminants sont considérés comme des perturbateurs endocriniens qui sont des substances capables de simuler ou de modifier les actions des hormones ainsi que leur synthèse, transport ou dégradation.

Les travaux se sont focalisés sur les hormones sexuelles, plus précisément les œstrogènes impliqués dans la cancérogénèse mammaire comme on a détaillé précédemment.

2. Aliments en cause : Viandes et produits carnés :

Cette catégorie d'aliments comprend la viande de boucherie (bœuf, veau, mouton, agneau, cheval), la volaille et le lapin, les abats et la charcuterie [93].

La diversité de la viande, sa richesse nutritionnelle en différents nutriments et la bonne biodisponibilité de ceux-ci (fer et fer héminique, acides aminés essentiels, sélénium, zinc, vitamines B3, B6 et B12 notamment) lui confèrent une vraie place dans l'équilibre alimentaire [98].

La très grande majorité des études ont montré qu'une consommation importante de viande et de charcuterie était associée à un risque accru de survenue de différents cancers incluant le cancer du sein. Ce risque, survient statistiquement pour une consommation de plus de 80g de viande « rouge » (bœuf, agneau, porc dans les études) ou de plus de 50g de charcuterie [93]. Il est atténué par la consommation simultanée de légumes (choux, oignons), d'épices, de fibres, et de calcium ou par la consommation de viandes marinées et modulé par des facteurs génétiques.

Deux grands rapports ont aussi parlé de l'association de la viande et du cancer. Celui du Fond mondial de recherche sur le cancer (1997) et du Comité sur les aspects médicaux de la politique alimentaire (1998) qui ont incité à stabiliser la consommation de viandes rouges et transformée [99].

2.1. Viandes rouges :

L'implication des viandes en particuliers les viandes rouges dans l'augmentation du risque du cancer du sein serait dues à leur cuisson comme expliqué précédemment.

Plusieurs études épidémiologiques regroupées dans le tableau ci-dessous, ont examiné la relation entre la consommation de viande et le développement du cancer du sein (*Tableau 8*).

Cependant la principale étude épidémiologique indiquant l'association positive entre les méthodes de cuisson à haute température et le cancer du sein, est l'étude prospective EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition).

La relation entre la consommation de viande et le risque du cancer du sein a été étudiée en stratifiant les résultats en fonction des habitudes de consommation par pays. Une association significative a été observé dans les pays avec une grande proportion de viande cuite à haute température [HR= 1,16] et pour chaque 150 g/j supplémentaire, mais aucune association n'a été trouvée dans les pays avec faible proportion de viande cuite à haute température [100] .

	Etude	Résultat de l'étude
Boyd et. al, 2003 [101].	Méta-analyse de 22 cas-témoins et 9 études de cohorte	A trouvé une association positive globale pour l'ingestion de viande et le risque de cancer du sein (RR : 1,17)
Cho et al (2006) Taylor et al (2007) [102,103].	2 études prospectives	Ont révélé des risques élevés de cancer du sein avec une consommation élevée de viandes rouges spécifiquement pour le cancer du sein pré-ménopausique positif aux œstrogènes et à la progestérone (RR 1,97)
Pala et al (2009) [100].	L'étude prospective EPIC	A objectivé une association significative dans les pays avec une grande proportion de viande cuite à haute température

Tableau 8: Principales études épidémiologiques associant l'ingestion de viande et le risque de cancer du sein.

2.2. Charcuterie :

Les produits carnés transformés (ou viande transformée) font référence à la viande qui a été transformée par salaison, maturation, fermentation, fumaison ou d'autres processus mis en œuvre pour rehausser sa saveur ou améliorer sa conservation. La plupart des viandes transformées contiennent du porc ou du bœuf, mais elles peuvent également contenir d'autres viandes rouges, de la volaille, des abats.

À titre d'exemples de viandes transformées, on trouvera les hot-dogs (saucisses de Francfort), le jambon, les saucisses, de même que les viandes en conserve et les préparations et les sauces à base de viande [104,105].

Selon un récent essai sur la base de l'étude SUVIMAX, une consommation élevée de charcuterie serait associée à une élévation du risque de cancer du sein, mais un apport d'antioxydants pourrait moduler cette association [106].

Lors de la transformation de ces viandes, des produits y sont ajoutés afin de ralentir le développement des microorganismes indésirables. De plus, ils donnent une couleur rose stable et des saveurs particulières aux produits.

Ces additifs sont principalement le nitrate de potassium qui, sous l'influence de certains ferments naturellement présents dans la viande ou volontairement ajoutés, se transforme progressivement en nitrite, ainsi que les polyphosphates.

Le rôle des nitrates en cancérogénèse est noté par une étude cas-témoins coréenne en 2010 qui a porté sur des liens éventuels entre les apports en nitrates et le risque de cancer du sein, en comparant 362 femmes atteintes d'un cancer du sein à 362 femmes témoins. Lorsque l'étude de corrélation est effectuée avec le rapport nitrate/acide folique, une association positive est trouvée (la forte consommation de nitrate par rapport au folate semble augmenter le risque de cancer du sein).

Dans le but de réduire l'incidence du cancer du sein, les auteurs coréens suggèrent de conseiller à la population de recourir à une alimentation qui contienne à la fois moins de nitrates et davantage d'acide folique [107].

Toutefois, les industries de viandes transformées préfèrent dorénavant les additifs naturels et essaient de minimiser l'ajout de nitrites [108].

2.3. Volailles :

La viande de volaille est moins grasse que la viande rouge. Les lipides sont surtout concentrés au niveau de la peau qu'il est facile de retirer pour limiter l'apport en graisses, en plus de constituer une source importante d'acides gras mono et polyinsaturés.

Quelques études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre la consommation de volailles et l'augmentation du risque de cancer du sein sans retrouver de relation significative entre les deux.

On donne comme exemple : l'étude EPIC [100] ainsi que 8 large études prospectives [109] qui n'ont pas trouvé de relation, en revanche, une étude cas-témoin a conclu à une diminution du risque du cancer du sein [110]. L'effet protecteur éventuel de la consommation de la viande de volailles reste largement inexpliqué. Il pourrait être dû à la teneur en acides aminés de la viande blanche [110,111].

3. Perturbateurs endocriniens ou Xénohormones :

Les données épidémiologiques du cancer du sein, en faveur d'une véritable pandémie, et le caractère bien établi de son estrogéno-dépendance suggèrent de nouveaux facteurs de risque qui pourraient impliquer les xénoestrogènes, en particulier les pesticides organochlorés [66].

Leur appellation provient de leur capacité à imiter ou inhiber l'activité d'hormones endogènes qui jouent un rôle similaire aux facteurs de croissance sur la prolifération des cellules mammaires [112].

Leur présence ubiquitaire dans l'environnement, y compris dans le sang, le lait maternel et le tissu adipeux, les caractéristiques de perturbateurs endocriniens de ces composés, leur aptitude à exercer, in vitro et chez l'animal, un effet carcinogène sur les cellules mammaires, invitent, au nom du principe de précaution, à analyser attentivement leur participation éventuelle aux facteurs étiologiques du cancer du sein.

En effet, une exposition prolongée à faibles doses à un cocktail de produits organiques persistants pourrait être délétère, en particulier dans des périodes critiques d'exposition comme la période fœtale, associée à une susceptibilité génétique individuelle [66].

3.1. Mécanisme d'action des xénohormones

Les xénohormones exercent leurs effets physiologiques par la perturbation des voies endocriniennes et cette activité pourrait expliquer leur relation avec le cancer du sein. La régulation hormonale peut être perturbée par les xénohormones selon de multiples voies. Les xénohormones peuvent agir entre autres comme agonistes ou antagonistes des récepteurs hormonaux, perturber les voies métaboliques des hormones endogènes ou encore interférer dans leur transport [113].

- Affinité pour les récepteurs nucléaires hormonaux :

La liaison et l'activation de récepteurs nucléaires par les xénohormones représente un mécanisme pour expliquer partiellement l'implication de ces molécules dans la perturbation endocrinienne.

- Activités agonistes

L'expression de gènes dépendants des estrogènes subit des modulations positives par les xénoestrogènes lorsque ces derniers lient le ER dans des régions critiques pour son activation. Les xénoestrogènes agonistes possèdent la capacité de lier le ER au niveau du même site de liaison des hormones naturelles.

Parmi les agonistes de l'activité estrogénique les plus connus on retrouve l'o,p'-DDT ainsi que les PCBs [114] .

- Activités antagonistes :

Lorsqu'une xénohormone lie le récepteur et n'induit pas l'activité normalement engendrée par l'hormone endogène, elle possède une activité antagoniste ou agoniste partiel. Les antiestrogènes servent à traiter les femmes atteintes du cancer du sein, et constituent un sujet de recherche intense depuis plus de 30 ans. Les xénohormones antagonistes ont donc un potentiel de protection contre le cancer du sein puisqu'elles limitent l'action des estrogènes [115] .

Les antagonistes du AR font l'objet d'intenses recherches et les plus connus sont le p,p'-DDE , l'antifongique vinclozoline et les PCBs [116].

- Perturbation de la biotransformation et du transport des hormones endogènes :

L'interférence des xénohormones dans le métabolisme des hormones peut avoir des effets qui s'additionnent à ceux engendrés par leur activité agoniste ou antagoniste. Par exemple le DDT et le DDE, les PCBs, certains fongicides, le lindane et plusieurs herbicides interfèrent dans la stéroïdogénèse.

Les phytoestrogènes ont été beaucoup plus investigués que les autres xénohormones quant à leur interférence avec la stéroïdogénèse. Par exemple plus de 30 isoflavones ont un pouvoir d'inhibition sur la 3 β -HSD et la génistéine peut réduire l'activité de la 17 β -HSD [117] . Ces propriétés permettent aux phytoestrogènes de réduire la synthèse d'estradiol.

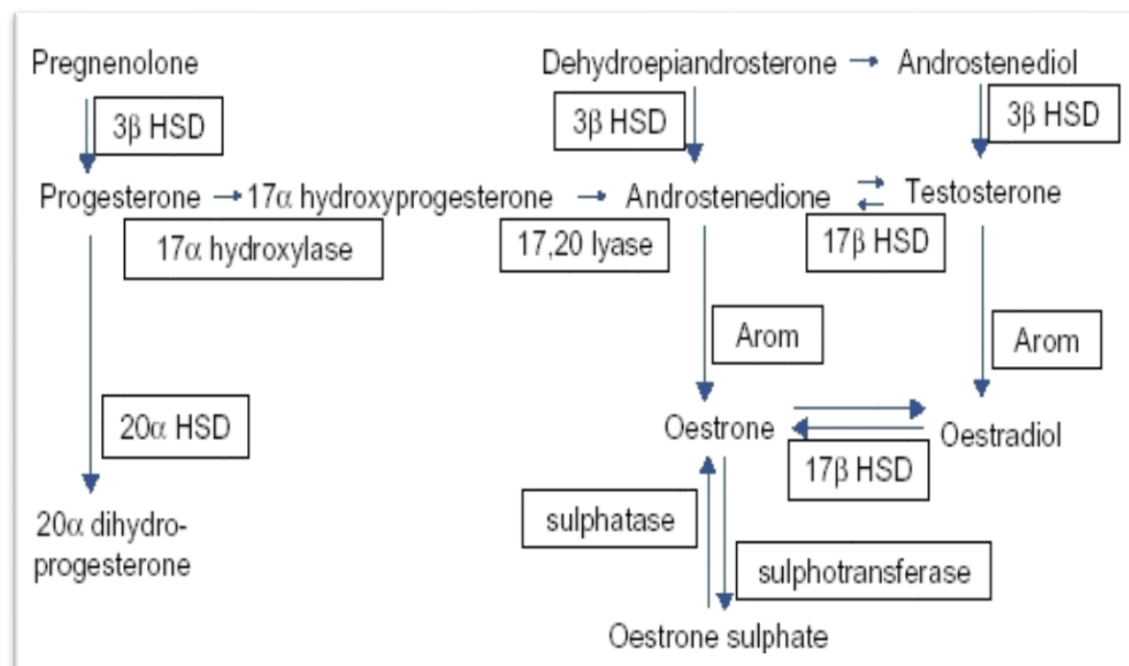


Figure 20: Hormones sexuelles et enzymes de la stéroïdogénèse ciblés par les perturbateurs endocriniens. Tiré de Whitehead et Rice [118]

En fait, l'activité de presque toutes les enzymes impliquées dans la stéroïdogénèse peut être modifiée par les xénohormones tel que rapporté par différentes études compilées par Whitehead et Rice (Figure 20). Bien que ces enzymes se retrouvent dans les principaux sites de la stéroïdogénèse (gonades et glandes surrénales) elles sont également présentes dans plusieurs autres tissus dont les glandes mammaires.

L'enzyme qui a reçu le plus d'attention est l'aromatase (CYP19) car elle transforme les androgènes en estrogènes. La biotransformation des estrogènes se produit principalement dans le foie. L'oxydation des catécholoestrogènes (métabolites génotoxiques des estrogènes) qui se passe entre autre au niveau des glandes mammaires peut conduire à des mutations à l'origine du cancer du sein [113].

Tel que nous l'avons décrit précédemment, il est possible que la SHBG module le risque de cancer du sein parce qu'elle lie les hormones sexuelles, ce qui diminue leur biodisponibilité. Les xénohormones comme le p,p'-DDT, le p,p'-DDE, le o,p'-DDT, la dieldrine, l'atrazine et le pentachlorophénol se lient avec la SHBG, ce qui entraîne une augmentation de la fraction biodisponible des hormones sexuelles capable de diffuser du sérum vers le cytoplasme cellulaire . Ce mécanisme peut en principe induire la prolifération des cellules hormono-dépendante. Il en résulte une perturbation endocrinienne qui peut affecter l'homéostasie des tissus sensibles aux hormones [119]

3.2. Différentes classes de Xénohormones :

Ces perturbateurs endocriniens sont retrouvés dans notre environnement quotidien, et peuvent ainsi parvenir au corps humain par différents moyens : ingestion (nourriture consommée), inhalation ou par contact cutané.

On distingue en plus des Phytoestrogènes issues des plantes, les Organochlorés, les Dioxines, les Alkylphénols, etc. ces différents types sont retrouvés dans le pétrole, les formulations de pesticides et d'herbicides, les cosmétiques, les plastiques, les détergents ...

Vue Leur omniprésence (produits de consommation et exposition fréquente), nous sommes constamment exposés à des mélanges de Xénohormones qui selon des études peuvent produire des effets amplifiés par rapport aux composantes testées seules [120,121].

3.2.1. Phytoestrogènes :

Les phytoestrogènes sont des composés non stéroïdiens en provenance de plantes et qui peuvent être classés en 3 groupes : les Isoflavones, les Lignanes et les Coumestans.

Selon une étude canadienne, les aliments qui contiennent le plus de phytoestrogènes sont les noix et les oléagineux (dont le soja), ensuite sont retrouvés les céréales, le pain, les légumineuses, les viandes, ainsi que les autres aliments transformés pouvant contenir du soja. Le lin était la graine contenant le plus de phytoestrogènes [122].

▪ **L'effet risque de ces aliments sur le cancer du sein**

Les similarités structurales avec les estrogènes (*Figure 21*) permettent aux phytoestrogènes de se lier aux récepteurs des estrogènes, et d'exercer une activité estrogénique ou anti-estrogénique selon leur classe.

Cette bivalence est certainement partiellement responsable des conclusions contradictoires quant à leur effet sur les risques de cancer du sein.

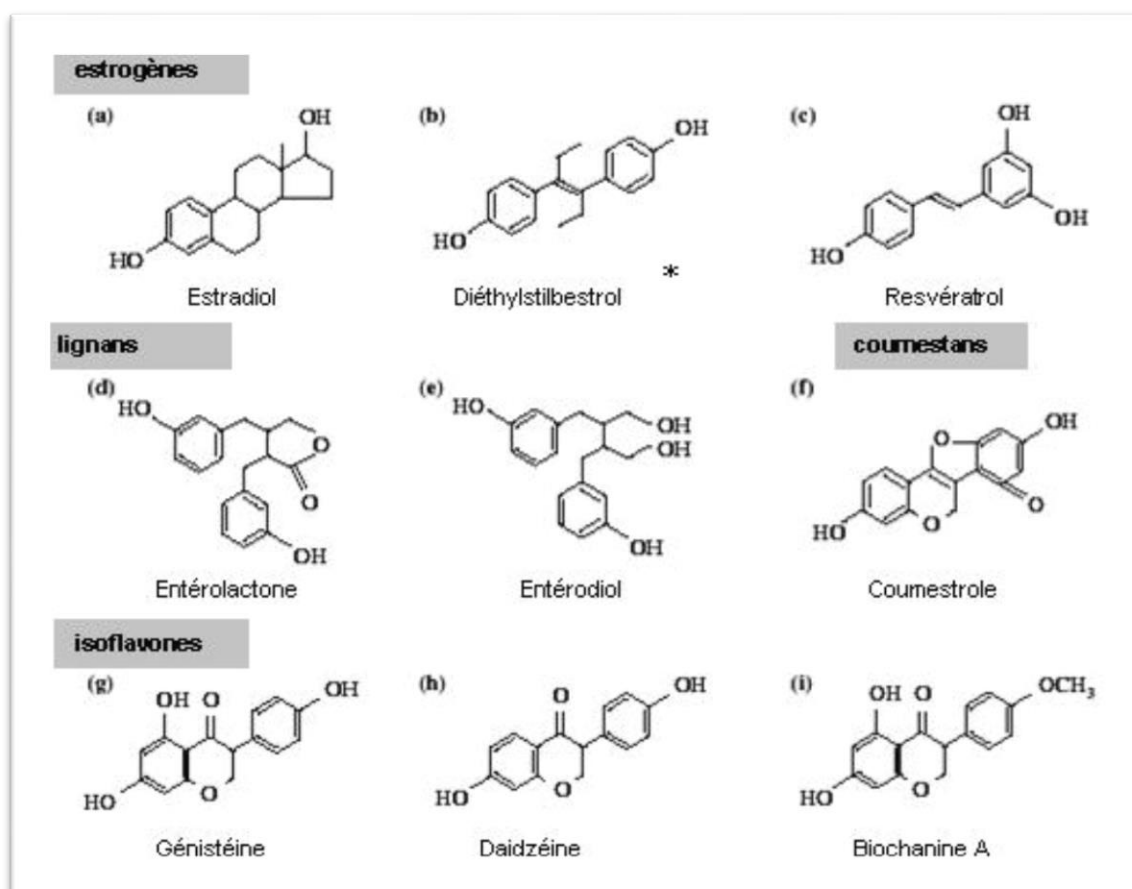


Figure 21: Comparaison des principaux phytoestrogènes avec l'estradiol [123].

* le diéthylstilbestrol est un Estrogène synthétique non stéroïdien.

Deux groupes de chercheurs qui ont réalisé des xénogreffes à partir de cellules tumorales mammaires ont rapporté que la génistéine (isoflavone contenue en grande quantité dans le soja) augmente la prolifération des tumeurs en fonction de la dose [124,125].

Un autre groupe n'a remarqué aucun effet sur les xénogreffes lorsque les phytoestrogènes étaient administrés seuls ; ils induisaient plutôt des effets antiestrogéniques lorsque combinés à une dose de E_2 [126].

Chez les humains, des résultats contradictoires ont aussi été rapportés [127,128].

En fait, le rôle des phytoestrogènes dans la carcinogenèse mammaire n'est pas clairement défini et des modes d'actions autres que la liaison au récepteur des estrogènes ont été identifiés, tels que :

- ✓ La réduction de la biodisponibilité des hormones sexuelles [129].
- ✓ L'inhibition spécifique de tyrosines kinases par la génistéine et quercétine [130].

3.2.2. Organochlorés : (OCs)

Les OCs sont des composés organiques de synthèse, comportant au moins un atome de chlore et utilisés comme solvants, pesticides ou encore comme fongicides.

Les plus connus sont les pesticides (DDT, aldrine, kepone, dieldrine, chlordane, heptachlore, endrine, mirex, toxaphène, lindane, etc.), les PCB (Polychlorobiphényles) et les dioxines.

Ils constituent un groupe important de polluants organiques persistants (POPs) qui se concentrent dans les tissus adipeux des individus avec des demi-vies de quelques mois à plusieurs décades [131].

La question qui nous préoccupe ici cependant est celle des effets éventuels sur la santé humaine, négatifs ou positifs. D'emblée il faut distinguer deux types d'effets : Ceux liés à l'exposition directe et ceux liés à l'exposition indirecte, c'est-à-dire alimentaire (consommateurs qui ingèrent des résidus de pesticides retrouvés dans les denrées alimentaires).

Leur toxicité est étudiée en termes de mutagenèse, cancérogenèse, tératogenèse sur plusieurs espèces animales.

Ces études toxicologiques permettent de déterminer la dose sans effet : celle-ci est la dose la plus basse sans effet chez l'animal. Elle permet de calculer la DJA qui est donc la dose journalière qui, prise sur la vie entière, n'entraîne aucun risque appréciable ou identifiable sur la santé de l'homme. Elle est exprimée en mg de substance active par kilogramme de poids corporel et transformée en quantité maximale ingérable par l'homme après multiplication par 60 kg — on parle aussi de crédit toxicologique.

Les études épidémiologiques associent principalement les BPCs (polychlorobiphényles) et le DDE (dichlorodiphényldichloroéthylène) au cancer du sein. Dans la littérature on dénombre au moins 14 études qui concluent à une association positive entre les BPCs et le cancer du sein, 8 pour le DDE et 2 pour le DDT. En revanche d'autres études rapportent une association positive non significative, nulle ou encore une association négative entre le cancer du sein et les BPCs ou le DDE [132].

D'autres études épidémiologiques sur la relation entre les organochlorés et le cancer du sein sont rapporté au niveau du tableau ci-dessous (Tableau 9).

Auteur / Année	Etude / Pays	Résultat
Demers et al (2000) [133]	Etude cas- témoins, Canada	Les femmes ménopausées ayant développé un cancer du sein et qui avaient les plus fortes concentrations plasmiqes d'organochlorés (principalement le <i>p,p'</i> -DDE) étaient atteintes de cancers plus agressifs (de plus gros volume avec un envahissement plus important des ganglions sous-axillaires que chez les femmes montrant des taux plus bas d'OC)
Li JY et Al (2006) [134] Zhang H et Al (2013) [135]	2 Etude cas- témoins, Chine	Les résidus de pesticides organochlorés, peuvent augmenter le risque de cancer du sein chez les femmes chinoises (surtout femmes pré ménopausées)
Hidaya Belhassen et Al (2015) [136]	Etude cas- témoins, Tunisie	Les concentrations sériques élevées de β -HCH, <i>p, p'</i> -DDE étaient associées à un risque plus élevé de cancer du sein
Nicole M. Gatto et Al (2007) [137]	Etude cas- témoins sur des femmes afro- américaines	Le risque de cancer du sein n'était pas associé à l'augmentation des concentrations sériques de BPC ou DDE

Tableau 9: Etudes épidémiologiques sur la relation entre les organochlorés et le cancer du sein

Plusieurs de ces substances sont maintenant régies par la Convention de Stockholm, un accord international impliquant plus d'une centaine de pays et qui vise à bannir l'utilisation et les émissions de produits chimiques persistants, en commençant par douze POPs : le chlordane, l'aldrine, le DDT, la dieldrine, l'heptachlore, le mirex, le toxaphène, les BPCs, l'hexachlorobenzène, les dioxines et les furanes.

Parmi les composés OCs, seront traités ceux retrouvés directement dans notre alimentation.

a) DDT et ses métabolites

Même s'il est interdit actuellement dans la majorité des pays industrialisés, il reste recommandé selon l'OMS pour lutter contre les insectes vecteurs de paludisme. Le DDT, reconnu pour son spectre large ainsi que son faible coût, il fut le premier pesticide à créer une révolution dans la production agricole [138].

Le *p,p'*-DDE est le métabolite du DDT le plus bioamplifié dans la chaîne alimentaire (sa concentration augmente à chaque stade d'une chaîne alimentaire) [139], et il se concentre dans les tissus gras des animaux, des poissons, et des humains [140,141]. Le *p,p'*-DDE est fréquemment détecté dans le lait de vache, en concentrations pouvant atteindre 0,2 µM et plus [142,143]. Les concentrations de *p,p'*-DDE et de *p,p'*-DDT dans les tissus adipeux humains augmentent avec l'âge et les niveaux mesurés dans la nourriture et chez l'humain ont baissé dans les pays occidentaux comparativement aux années 60, lorsque le DDT était fortement utilisé [144].

Le DDT non purifié et l'*o,p'*-DDT sont les composés les plus fortement estrogéniques de ce groupe de contaminants .

Le *p,p'*-DDE est un antagoniste du récepteur des androgènes (AR) [145] et puisque les androgènes ont un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules tumorales du sein, ceci nous a amené à postuler que les antiandrogènes pourraient constituer une deuxième classe de xénohormones d'intérêt dans l'étude des causes environnementales du cancer du sein, en plus des xénoestrogènes [145].

b) Toxaphène

Le toxaphène est un insecticide ayant été détecté dans l'environnement et chez l'humain et correspondant à un mélange de plus de 670 composés [146]. Ce pesticide fut aussi retrouvé à concentrations élevées dans les poissons des Grands Lacs et dans les mammifères marins [147].

Des recherches ont observé que le toxaphène possède des propriétés estrogéniques [148]. Chez l'humain, la majorité du toxaphène est rapidement métabolisée et excrétée (>90% en 24 à 36 heures) ; sauf quelques molécules plus stables qui en dérivent et demeurent plus longtemps dans les tissus adipeux [149].

c) **Hexachlorobenzène**

L'hexachlorobenzène est abondamment utilisé comme agent antifongique et sert d'élément de base pour fabriquer des pesticides et des solvants à base de chlore. Les chlorobenzènes sont détectés dans le lait maternel et dans l'environnement [150]. L'hexachlorobenzène tout comme le *p,p'*-DDE a déjà été associé au cancer du sein [146,151].

d) **Dioxines et furannes**

Il s'agit de produits générés par les procédés industriels ou de combustion. Ce sont par exemple des sous-produits de l'incinération ou des procédés de chauffage (au bois, mazout ou charbon) [152].

La stabilité ainsi que la fonction lipophile de ces molécules engendrent une bioaccumulation de ces toxines environnementales dans la chaîne alimentaire.

Les études épidémiologiques rapportent des résultats contradictoires à propos de la réduction de la concentration de ces contaminants dans les aliments. Certains parlent de leur baisse tandis que d'autres prétendent qu'elle soit restée stable [153,154].

3.2.3. Constituants des plastiques

Les besoins ainsi que l'utilisation des plastiques est de plus en plus important. Utilisés aussi en tant que contenants alimentaires, un transfert de substances du contenant vers les aliments avec une exposition humaine est ainsi possible [155].

Le bisphénol-A (BPA) et les phtalates sont Les composantes les plus documentées pour avoir des activités endocriniennes.

Leur liaison au récepteur des estrogènes et au récepteur des androgènes provoque des effets estrogéniques et antiandrogéniques entraînant des changements dans le développement des organes reproducteurs ainsi que la prolifération des cellules tumorales du sein MCF-7 [156,157].

En outre, les effets estrogéniques des phtalates pourraient être responsable de la croissance prématurée des seins observée chez de jeunes portoricaines dont le sérum contenait des concentrations anormalement élevées de phtalates [158].

III. Étude de la consommation alimentaire au Maroc:

L'Enquête Nationale sur la Consommation et les Dépenses des Ménages a été réalisée sur l'ensemble du territoire national auprès d'un échantillon de 16 000 ménages, entre juillet 2013 et juin 2014, une année complète pour tenir compte des effets des saisons et des événements socio religieux sur les comportements de consommation.

Cependant, demander aux ménages enquêtés de fournir, rétrospectivement sur une année, des données précises sur leurs dépenses, n'assure nullement le succès de la collecte de données fiables. Les erreurs provoquées par des défaillances de mémoire risquent de diminuer fortement la valeur des résultats.

L'impact de ces erreurs dépend de la fréquence d'acquisition des produits pour lesquels des déclarations annuelles sont demandées. En effet, les ménages enquêtés sont certainement dans l'impossibilité de donner des estimations annuelles fiables pour des produits qu'ils acquièrent quotidiennement.

Dans la structure des dépenses de consommation, le poids du segment alimentaire régresse et sa qualité s'améliore.

Entre 2001 et 2014, l'évolution de la structure du budget alimentaire révèle que le panier des marocains tend de plus en plus à s'équilibrer et à se diversifier tout en conservant presque la même structure. Cette tendance touche particulièrement le milieu rural, dont le comportement alimentaire converge vers celui des citadins.

En termes de qualité, les poids relatifs aux produits riches en calories (céréales, sucre et produits sucrés) continuent leur tendance à la diminution passant de 24,8% en 2001 à 19,4 % en 2014. Même si ce constat est à prendre avec prudence , étant donné que le sucre entre dans la composition d'autres aliments (Boissons , pain ...).

En revanche, Ceux des produits riches en protéines (produits laitiers, œufs, viandes et poissons) continuent leur tendance à la hausse avec des niveaux plus au moins importants passant de 33 % à 35,8 %.

1. Consommation en sucres et produits sucrés :

En effet, comme on a vu précédemment, la consommation excessive de glucides quel que soit leur type augmente le risque de cancer du sein. Cependant, la quantification de la consommation reste imprécise et nous laisse la possibilité de se référer aux niveaux de dépenses ainsi que leur structure.

Tout d'abord il faudrait situer la consommation du sucre et des produits sucrés par rapport à la consommation mondiale annuelle. Cette dernière a évolué rapidement avant d'atteindre aujourd'hui une moyenne de 20 kg/ an.

Cependant les chiffres au Maroc sont nettement supérieurs à la moyenne mondiale pour atteindre 37 kg par habitant et par an (selon les statistiques de la Cosumar). Par ailleurs, ce chiffre a tendance à augmenter : le taux de croissance annuel est de 1,2 %.

Ainsi, l'acquisition du sucre sous toutes ses formes (en pain, en morceaux ou en poudre) absorbe à elle seule 84,8% du budget consacré à ce sous-groupe (sucre et produits sucrés).

Le reste de ce budget est destiné aux « divers produits sucrés » (miel, sucreries, confiserie et chocolat), en plus des produits à base de chocolat pour petits déjeuners, dessert et pâtisserie.

Par ailleurs, l'étude de l'impact du niveau de vie des ménages sur l'acquisition des divers produits sucrés montre que la consommation du sucre constitue un poids très sensible dans le budget des classes sociales à revenu modeste ou à revenu moyen qui leur consacrent une part supérieure à la moyenne nationale (plus de 92%). Cette part décroît avec l'amélioration du niveau de vie pour atteindre 69,8% chez la classe la plus aisée. Par contre, le coefficient budgétaire du miel et des autres produits sucrés augmente avec l'amélioration du niveau de vie.

En effet, même si cette dépense a diminué entre 2001 et 2014 (en passant de 4,4% à 3,4%), on note une augmentation pendant cette période de la quantité de sucre consommée qui est passée de 24.1 kg à 24.8 kg sans toutefois avoir de données précises sur la quantité réellement de produits sucrés divers. Cette discordance peut être expliquée par la hausse des prix d'achat.

On donne comme exemple les sodas qui appartiennent à la catégorie de boissons et pour lesquelles le consommateur indique le nombre de fois par semaine sans pour autant en préciser la quantité. Plus de la moitié (59,4%) de la population étudiée en consommaient moins d'une fois par semaine. 27,4% en consommaient de 1 à 3 fois par semaine alors que seulement 1,2% en consommaient quotidiennement de 1 à 3 fois par jour.

Cette disponibilité est loin de correspondre aux quantités réellement consommées, une fraction non négligeable, estimée pour les États-Unis à quelques 25 % [159] , correspondant à des pertes non consommées [160].

Aliments	Évolution des quantités d'aliments consommées par tête et par an		
	2001	2014	Variation entre 2001 et 2014 (en %)
Céréales (en Kg équivalent grains)	185,2	185	-0,1
Viandes (en Kg)	18,4	29,6	+60,9
Poissons (en Kg)	9	13,6	+51,1
Produits laitiers (en litre)	37,7	59	+56,5
Œufs (en unités)	65	103	+58,5
Huiles (en litres)	17	22,4	+31,8
Légumes frais (en Kg)	16,7	124	+6,3
Légumineuses sèches (en Kg)	21	27,9	+32,9
Fruits (en Kg)	39,1	67,6	+72,6
<u>Sucre (en Kg)</u>	<u>24,1</u>	<u>24,8</u>	<u>+2,6</u>

Tableau 10: Évolution de la consommation alimentaire au Maroc entre 2001 et 2014

2. Consommation des viandes et produits carnés : [161,162]

Comme on a vu précédemment, le risque de cancer du sein augmenterait avec la consommation de viandes surtout les viandes rouges et transformées.

Les effets cancérigènes sont liés surtout à la nature de la viande consommée et au mode de cuisson. Elle augmente aussi avec la consommation de viandes traitées : les produits de traitement de cette viande et les viandes cuites à haute température multiplient le risque .

Au Maroc, en ce qui concerne l'évolution des quantités de viandes et de volailles consommés, elle a tendance vers la hausse puisqu'elle est passée de 15.9 à 29.6 kg consommé par personne et par an [161].

1.1. La viande rouge :

Selon une enquête transversale réalisée auprès d'un échantillon représentatif d'adultes marocains âgés de 18 ans et plus, sur les comportements à risque de cancers et les mesures physiques [162], la répartition de la consommation hebdomadaire des viandes rouges était comme suit : 14,7% des personnes interrogées en consomment moins d'une fois par semaine, 60,9% entre 1 et 3 fois par semaine, alors que 24,4% en consomment plus de 3 fois par semaine.

La moyenne du nombre de fois de consommation de viandes rouges par semaine était de $2,54 \pm 2,09$.

Selon une étude cas-témoins, menée auprès d'une population marocaine au centre Mohamed VI de Casablanca pour le traitement des cancers, la moyenne de consommation hebdomadaire de viande rouge est plus élevée chez les patientes atteinte de cancer du sein que chez les témoins (6,11 versus 4,35) [163].

Ainsi on distingue différents modes de cuisson ou de conservation des viandes :

- **Viande cuite à haute température**

Pour la viande cuite à haute température et pendant une longue durée, la consommation moyenne était de $2,15 \pm 2,1$ fois par semaine ;

- **Viandes grillées**

La consommation de viande grillée était très faible, 90,2% la consomment moins d'une fois par semaine et seulement (La consommation moyenne était de $0,18 \pm 0,7$ fois par semaine).

▪ Viandes conservées

Pour les viandes conservées, 97% des sujets interrogés consomment le Khliâ et le Quaddid moins d'une fois par semaine (La consommation moyenne était de $0,06 \pm 0,47$ fois par semaine).

Toutefois, selon les Recommandation de la fondation lalla salma dans le plan national de lutte contre le cancer : La consommation moyenne de viande rouge ne doit pas dépasser 300 g par semaine. Si la viande est traitée, cette quantité doit être beaucoup moins importante.

Cette quantification est donnée en termes de consommation hebdomadaire pour encourager le fait que la viande rouge n'a pas besoin d'être une alimentation quotidienne.

	Viande Cuite À Haute Température	Viandes Grillées	Viandes conservées
Nombre de fois consommées par semaine	1 à 4	0 à 0,9	0,06 à 0,5

Tableau 11: Formes de consommation hebdomadaire de viande rouge dans la population marocaine.

1.2. Charcuterie halal

Au Maroc, différentes appellations de ce type d'aliment sont utilisées dont les principales : cachère, mortadelle, dindy, etc.

Parmi la population étudiée, 74,8% en consomment moins d'une fois par semaine. Une consommation de plus de trois fois par semaine était notée chez 6,2% de cette population. La consommation moyenne était de $0,7 \pm 1,54$ fois par semaine.

1.3. Volaille

Presque le tiers de la population étudiée (30,4%) consomme cette viande plus de 3 fois par semaine, 62,3% en consomme de 1 à 3 fois par semaine et 7,3% la consomme moins d'une fois par semaine. La consommation moyenne de l'ensemble des sujets était de $2,89 \pm 1,87$ fois par semaine.

Les preuves scientifiques sur la volaille et le risque du cancer sein n'étaient pas suffisamment consistantes et donc il n'y a pas de recommandations particulières à ce sujet. La consommation de la volaille est néanmoins préférable à celle des viandes rouges d'autant plus que ce type de viande est plus accessible à la population marocaine.

3. L'utilisation de pesticides au Maroc

Comme on a dit précédemment plusieurs types de pesticides sont maintenant régies par la Convention de Stockholm en 2001, et ainsi d'utilisation interdite.

Le Maroc est lui aussi concerné par cette interdiction , cependant quelques substances bannis au niveau de l'union européenne sont encore utilisées dans le domaine agricole marocain et qui sont mentionnées dans la liste des pesticides à usage agricole homologues au Maroc (Arrêtée du 20 février 2012) on cite comme exemple : Hexaconazole , Buprofézine , Carbofuran , Diazinon , Brodifacoum , 1,3-Dichloropropène , trichlorfon , Tetrathiocarbonate de sodium , Alachlore , Azadirachtine ; Cadusafos , Carbaryl .

Plus récemment, ceci a été confirmé par l'OMS qui a classé cinq pesticides et herbicides probablement cancérigènes. Trois d'entre eux sont homologués et utilisés au Maroc.

En effet, Le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), organe rattaché à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé le 20 mars 2015 cinq pesticides cancérigènes « probables » ou « possibles » pour l'Homme. Le glyphosate, le malathion, le diazinon, notamment, sont considérés comme « probables », dernier échelon avant la classification de cancérigènes « certains ». Or ces produits sont utilisés au Maroc et homologués par l'Office national de sécurité sanitaire des produits alimentaires (ONSSA), d'après la liste des substances autorisées datant de 2012.

Les deux autres molécules épinglées par l'OMS entrent dans la composition de pesticides, d'ailleurs interdits par l'Union européenne, notamment pour leur toxicité sur les abeilles. D'après le CIRC, il existe des preuves limitées des risques cancérogènes du diazinon et du malathion sur l'Homme.

Pourtant, ces pesticides sont autorisés au Maroc. Et les produits les plus susceptibles de détenir des résidus de pesticides sont les artichauts, les amandes, le persil et la coriandre.

La classification du CIRC n'a toutefois aucun caractère contraignant pour les Etats. «Il revient aux gouvernements et aux autres organisations internationales de recommander des réglementations, des législations ou des interventions de santé publiques», a indiqué le CIRC dans son communiqué.

Conclusion :

L'augmentation du cancer du sein dans notre pays est liée en majeure partie au régime alimentaire adopté.

Selon l'enquête sur la consommation des ménages on note l'augmentation de la consommation en sucre et en viandes connus pour leurs effets cancérigènes sur la glande mammaire, ainsi que la persistance de l'utilisation de pesticides dorénavant interdit dans les pays occidentaux.

Toutefois, la sensibilisation de la population envers l'effet de ces aliments sur le risque de cancer du sein, peut stabiliser cette transformation qui s'approche de plus en plus vers celui des pays occidentaux.

Troisième partie : Le régime

Méditerranéen

La diète méditerranéenne implique un ensemble de savoir-faire, de connaissances, de rituels, de symboliques et de traditions qui concernent les cultures, les récoltes, la cueillette, la pêche, l'élevage, la conservation, la transformation, la cuisson et, tout particulièrement, la façon de partager la table et de consommer les aliments. Manger ensemble constitue le fondement de l'identité et de la continuité culturelle des communautés du bassin méditerranéen. Les pays concernés sont Chypre, Croatie, Espagne, Grèce, Italie, Maroc et Portugal.

Le terme régime méditerranéen a été inventé en 1960 par le physiologiste américain Ancel Keys dans son livre « How to Eat Well and Stay Well the Mediterranean Way » [164] . Ils ont identifié les comportements alimentaires de pays comme la Grèce, Crète ainsi que le sud Italien, avec extension à d'autres zones géographiques autour du bassin méditerranéen. Sur la base de leurs études pionnières, les régimes alimentaires de ces pays ont été associés à la longévité et la réduction des taux de morbidité et de mortalité coronarienne, les cancers et autres maladies chroniques liées à l'alimentation dans les années 1960 [165,166].

Le régime méditerranéen, cependant, n'a pas commencé dans les années 1960, mais s'étend plus loin encore.

Beaucoup de preuves empiriques existent sur les bienfaits du régime méditerranéen pour la santé. Les avantages nutritionnels des aliments incorporés dans le régime méditerranéen moderne ont été bien élucidés [167] . Même si le nom lui-même atteste de l'emplacement géographique, le régime alimentaire méditerranéen est un labyrinthe entrelacé, multiculturel qui s'est développé au fil du temps, absorbant la richesse des diverses cultures des différents occupants ou conquérants, tout en maintenant les traditions locales.

Le régime méditerranéen est reconnu comme un régime alimentaire sain [168]. Il se caractérise par un profil d'acide gras bénéfique avec de grandes quantités d'acides gras mono insaturés (MUFA) et un taux d'acides gras saturés (AGS) plus élevé que dans les régimes alimentaires de type occidental [169]. En outre, la consommation d'une petite quantité d'hydrates de carbone [170], combinée à l'apport élevé de fibres alimentaires [171] et d'antioxydants [172], peuvent travailler ensemble pour produire des effets favorables sur l'état de santé [75].

Une plus grande adhésion à un régime méditerranéen a été liée à un risque réduit de toutes les causes de mortalité, ainsi qu'à une moindre incidence ou mortalité de maladies cardiovasculaires, de certains types de cancer dont le cancer du sein [173], ainsi que d'autres maladies (Le Diabète type 2 ainsi que la maladie d'Alzheimer) [174,175].

Une étude de Cohorte Espagnole de l'Université de Navarre, a montré les différences entre les modèles alimentaires et occidentaux en termes de normalisation des taux éléments nutritifs.

Une plus grande adhésion au régime occidental a montré les pourcentages les plus élevés d'individus avec le non-conformisme aux recommandations pour l'iode, la vitamine E, le magnésium, le fer, la vitamine A, le sélénium, la vitamine C, et l'acide folique. En outre, lorsque l'adhérence au régime méditerranéen était plus élevée, le nombre d'apports de nutriments non satisfaits a augmenté [170].

I. Le régime méditerranéen et le risque de cancer du sein

L'alimentation a longtemps été soupçonnée d'affecter le risque de cancer du sein et des groupes alimentaires spécifiques et des nutriments diététiques ont été étudiés dans un certain nombre d'études prospectives pour élucider s'il existe une association entre les composants de la diète et le risque de cancer du sein.

Toutefois, lorsque l'on étudie les effets du régime alimentaire sur un résultat sanitaire particulier, il faut considérer que les individus ne consomment pas des aliments simples, mais des combinaisons de plusieurs aliments qui contiennent à la fois des substances nutritives et non nutritives.

Plusieurs études ont étudié différents régimes alimentaires pour leurs effets sur le risque de cancer du sein, et le régime méditerranéen a été l'un des modèles les plus étudiés. Le régime méditerranéen englobe toutes les caractéristiques nutritionnelles bénéfiques présentés dans les études nutritionnelles et donc peut offrir une protection contre le cancer du sein [176]. La combinaison et la gamme des aliments inclus dans ce régime alimentaire fournissent beaucoup d'antioxydants, tels que les flavonoïdes, les caroténoïdes et les vitamines, beaucoup de phytochimiques (y compris les phytoestrogènes), des quantités suffisantes de fibres, un taux de folates adéquat et un profil d'acide gras favorable [177,178].

Ces nutriments ont été liés à des mécanismes de carcinogenèse et ont été trouvés pour conférer des effets protecteurs [179], sur l'incidence totale du cancer et plus particulièrement, l'incidence du cancer du sein. Cela pourrait expliquer les effets de l'incidence du cancer du sein dans les pays du bassin méditerranéen par rapport au reste de l'Europe ainsi qu'à l'Amérique du Nord.



Figure 22: Carte mondiale des taux d'incidence ajustés selon l'âge du cancer du sein en 2008. La carte du monde montre une variation généralisée de l'incidence du cancer du sein. Des couleurs plus foncées indiquent une incidence plus élevée de cancer du sein. [51]

Plusieurs études ont examiné la relation entre le risque du cancer du sein chez les femmes et l'adhérence au régime méditerranéen. La plus importante de ces études est la composante grecque de la cohorte EPIC effectuée par Trichopoulou [180], qui a démontré qu'une plus grande adhérence à un régime alimentaire méditerranéen était associée à une diminution du risque de cancer aussi bien dans les pays méditerranéens que non méditerranéens.

Cette adhérence a été évaluée à l'aide du score méditerranéen de régime développé par Trichopoulou lui-même. Ce score mesure à l'aide d'une échelle à 10 unités prenant en compte les neuf composants essentiels du régime méditerranéen : consommation élevée de légumes, légumineuses, fruits et noix, poissons et fruits de mer, céréales ; consommation faible de viande et produits à base de viande ainsi que de produits laitiers, ratio lipides mono-insaturés/saturés élevés (reflétant la consommation élevée d'huile d'olive) ; consommation modérée d'alcool.

Pour chaque composant, un score de 0 ou 1 a été assigné, selon que la consommation était inférieure à la médiane ou supérieure ou égale à la médiane, respectivement, pour les composants supposés bénéfiques, et inversement pour les composants supposés non bénéfiques.

Ainsi toute élévation de deux points dans le score d'adhésion au régime méditerranéen s'est traduite par une diminution de 25 % de la mortalité globale un abaissement de la mortalité par cancer de 24 % [181].

Cette analyse n'a identifié aucune des composantes du score comme ayant un effet prédominant, soutenant l'idée que c'est la combinaison et la gamme des composants nutritifs et non nutritifs du régime qui confèrent l'effet protecteur [177].

Dans une analyse plus ciblée de la cohorte EPIC en ce qui concerne le risque de cancer du sein, l'effet protecteur est devenu plus fort avec une adaptation de la consommation d'alcool du score (aucune consommation au lieu de modérée) et cela concernait surtout les tumeurs post-ménopausiques [178].

Une méta-analyse de six études prospectives avec un total de 512.366 sujets suivis pendant une période allant de 8 à 18 ans a montré que l'adhésion à la diète méditerranéenne est inversement associée à l'incidence du cancer et la mortalité totale ; cependant, il n'y avait aucun résultat spécifique au cancer du sein [166].

Il est soutenu que les résultats des pays d'Europe du Nord peuvent différer des résultats des populations méditerranéennes car les composantes essentielles du régime méditerranéen peuvent être consommées sous différentes formes et proportions dans le Nord.

	Etude , Pays	Résultat de l'étude
Trichopoulou [180]	Composante grecque de la cohorte EPIC	A Trouvé une association inverse entre l'adhérence à un régime méditerranéen et le cancer du sein post-ménopausique.
Cottet et al [182]	Composante Française de la cohorte EPIC	Un régime alimentaire «sain / méditerranéen» (essentiellement légumes, fruits, fruits de mer, huile d'olive et huile de tournesol) était significativement inversement associé au risque de cancer du sein.
Wu AH et al [176]	Etude cas-témoins des femmes asio-américaines	A prouvé qu'une forte adhérence au régime alimentaire méditerranéen était associée à une réduction du risque de cancer du sein.
Demetriou et al. [183]	Etude cas-témoins , Grèce .	A trouvé une réduction du risque de cancer du sein parmi les femmes méditerranéennes adhérant à un régime alimentaire riche en légumes, fruits, poissons et légumineuses .
Fung [184]	Nurses' Health Study, USA	N'a pas trouvé d'association significative entre l'adhésion à l'alimentation méditerranéenne et le cancer du sein.
Cade et al. [180] [181]	Cohorte britannique	N'a pas donné de résultats significatifs concernant la diminution du risque avec une adhésion croissante chez les femmes préménopausées.
Couto et coll. [185]	Cohorte Suédoise	N'a pas trouvé d'association entre l'adhérence à un régime alimentaire méditerranéen et la réduction du risque de cancer du sein .

Tableau 12: Études de cohorte et cas-témoins examinant l'association entre l'adhésion au régime méditerranéen et le risque de cancer du sein.

II. L'effet protecteur des composants du régime méditerranéen contre le cancer du sein :

L'association inverse entre le régime alimentaire méditerranéen et le risque de cancer du sein peut être expliquée biologiquement par la forte teneur en nutriments du régime qui présente un effet protecteur sur les voies de carcinogenèse.

1. Poissons :

Sur le plan qualitatif, les poissons sont riches en protéines en plus d'avoir une composition en acides gras différente de celle de la viande, avec une plus faible proportion d'acides gras saturés et une teneur élevée en acides gras oméga 3 à longue chaîne.

Selon L'OMS, l'augmentation de la consommation de poissons et d'acide gras Omega 3 aurait un effet préventif sur le développement du cancer du sein.

Des études menées sur des animaux ont conclu un effet inhibiteur des Oméga 3 principal acide gras insaturé sur le développement du cancer du sein [186].

Une étude menée au Japon a révélé que les femmes qui consommaient plus de 5 portions de poisson avaient respectivement un risque inférieur ou égal à 10% ou 20% par rapport aux femmes qui consommaient moins de 1 portion / semaine [187].

Une étude cas-témoin a été menée entre 1993 et 1995, en Suède par Terry et al, sur 2085 femmes atteintes, âgées de 50 à 74 ans, à propos de l'éventuelle association entre la consommation de poisson et la survenue de cancer du sein. Cette étude montre qu'une consommation de poisson plus de 3 fois par semaine est faiblement associée à une réduction du risque du cancer du sein. Pas d'association trouvée en stratifiant sur le type de poissons (gras ou maigre) [188].

Une étude menée en Corée sur 358 cas et 360 témoins, entre 2007 et 2008, a montré qu'un apport important en poisson gras était associé à une réduction du risque du cancer du sein sporadique chez les femmes, en pré-ménopause (OR=0,19) et en post-ménopause (OR=0,27) [189].

2. Acide folique / Folates :

L'acide folique, ou vitamine B9, participe au métabolisme des acides aminés et des acides nucléiques. Il contribue à la multiplication cellulaire de l'embryon, à l'hématopoïèse de la mère et à la croissance globale du fœtus.

C'est un nutriment clé largement présent dans les fruits et les légumes, et a été associé à la réduction du risque de cancer du sein, dans plusieurs études épidémiologiques [190,193] en particulier chez les femmes ménopausées.

L'acide folique, joue un rôle clé dans la méthylation de molécules biologiques telles que l'ADN et l'ARN, elle est également essentielle pour la synthèse et la réparation de l'ADN. Il existe des preuves que l'insuffisance en folates peut conduire à l'hypométhylation globale, un événement fréquemment observé dans les tumeurs du sein, et est associé à l'activation des oncogènes ainsi que l'instabilité chromosomique [194,195].

3. Les caroténoïdes :

Le régime méditerranéen est également riche en caroténoïdes, comme par exemple :

- **Le rétinol** : qui est une forme naturelle de vitamine A présente dans le foie de veau, les huîtres, les graisses, le beurre, la margarine en particulier, le lait, les huîtres, le jaune d'œuf.
- **Le bêta-carotène ou provitamine A** : présent en grande quantité dans carottes, les courges, notamment la citrouille, laitue, choux et quelques fruits comme framboises, oranges, abricots...
- **La lutéine** : présente dans le jaune d'œuf, Maïs, carottes, épinards.
- **Le lycopène** : un carotène rouge, présent dans les tomates, poivrons rouges, pastèques et pamplemousses.

Ces substances ont été montrées pour diminuer la prolifération et favoriser la différenciation cellulaire des cellules épithéliales en culture [196]. En outre, les caroténoïdes ont une fonction antioxydante et peuvent protéger les macromolécules comme l'ADN des dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène [197].

4. Flavonoïdes :

Les flavonoïdes, également abondants dans le régime méditerranéen, sont des composés polyphénoliques trouvés dans les plantes ainsi que dans les aliments suivant :

- Thé riche en quercétine et catéchines.
- Fruits rouges comme les fraises et les framboises qui sont riches en quercétine.
- Pommes.
- Ail et Oignons.
- Épinards et Brocolis.

Une consommation élevée de flavonoïdes a été constamment démontrée pour diminuer le risque de cancer du sein ; Cet effet protecteur pourrait résulter de son effet sur la synthèse de l'hormone sexuelle ovarienne ou sur ses activités antioxydantes, antiprolifératives et antiangiogéniques.

De plus, on a montré que les flavonoïdes inhibaient les effets des cytokines, des facteurs de croissance et de plusieurs autres enzymes impliquées dans les processus de cancérogénèse [198].

5. L'huile d'olive

C'est l'huile d'olive vierge qui est la plus consommée chez les populations méditerranéennes.

Pour être qualifiée d'huile d'olive extra vierge, une huile d'olive doit être issue d'une première pression à froid, c'est à dire avoir été extraite par des procédés mécaniques uniquement, sans recours à des produits chimiques ni à la chaleur.

En effet, dans l'alimentation méditerranéenne, l'huile d'olive est la principale source de graisse alimentaire, de sorte qu'il y a un taux élevé d'acides gras polyinsaturés par rapport aux acides gras saturés. Ce ratio favorable d'acides gras aide à maintenir un poids corporel sain, qui est protecteur en ce qui concerne la carcinogenèse du sein.

En outre, l'huile d'olive extra vierge altère la morphologie et les caractéristiques moléculaires des tumeurs, comme la composition de la membrane cellulaire, l'activité des protéines de signalisation, et l'expression des gènes, d'une manière qui suggère qu'elle peut également avoir des effets protecteurs.

Ces mécanismes chimio-préventifs impliquant des micronutriments abondants dans le régime méditerranéen apportent une plausibilité biologique aux preuves épidémiologiques reliant le régime méditerranéen à un risque réduit de cancer du sein.

III. Consommation au Maroc des aliments faisant partie du régime méditerranéen :

Comme on a vu précédemment les neuf composants essentiels du régime méditerranéen sont :

- La consommation élevée de légumes, légumineuses, fruits et noix, poissons et fruits de mer, céréales ;
- La consommation faible de viande et produits à base de viande ainsi que de produits laitiers, ratio lipides mono-insaturés/saturés élevés (reflétant la consommation élevée d'huile d'olive) ;

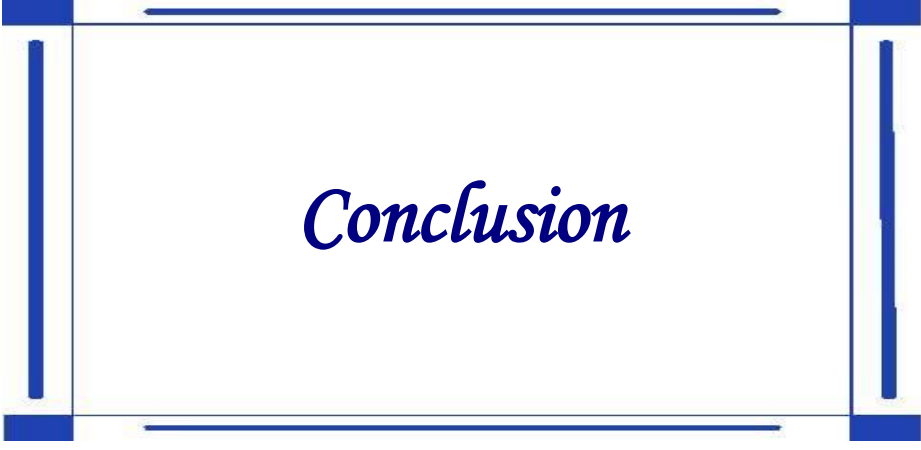
Selon l'enquête nationale sur la Consommation et les Dépenses des Ménages 2013/2014 on note une augmentation de la consommation des fruits et légumes, légumineuses, fruits secs, poissons, œufs et produits laitiers ce qui est en faveur d'une meilleure adhésion au régime méditerranéen avec un risque réduit du cancer du sein [173].

Cependant on note une augmentation de l'apport énergétique total, ce qui fait que le profil alimentaire de la population marocaine s'éloigne de plus en plus du régime méditerranéen protecteur. Trois évolutions du mode alimentaire peuvent ainsi être identifiées :

- ✓ Une augmentation très importante de la consommation de lipides, qui s'explique par une consommation accrue de matières grasses animales (produits laitiers et consommation de viande qui augmentent quand le niveau de vie s'améliore) mais plus encore par celle d'huiles végétales utilisées pour la cuisson et l'assaisonnement ou incorporées dans divers aliments industriels ;
- ✓ Une augmentation de la consommation de sucres simples surtout liée à la consommation de boissons et d'aliments riches en sucres, parallèlement à une diminution importante de la consommation d'amidon.
- ✓ Des apports totaux en protéines peu modifiés mais avec une part relative des protéines animales en augmentation au détriment des protéines végétales (légumes secs, céréales).

Ces changements sont expliqués par l'urbanisation rapide, les revenus croissants, les changements techniques dans l'industrie alimentaire ainsi que la diffusion de la restauration rapide.

Avec le développement du travail féminin, et la progression des mono-foyers notamment, les aliments-services (prêts à cuisiner) ou servis (prêts à consommer) sont de plus en plus répandus. A l'inverse, les plats méditerranéens, qui réclament fraîcheur et préparation, sont quelque peu délaissés, car jugés peu compatibles avec une vie active moderne.



Conclusion

Selon nos constatations à partir des données de la littérature, on est arrivé à éclaircir l'implication de certains aliments dans l'augmentation du risque de cancer du sein. En effet, la consommation de sucre, de viandes ainsi que d'aliments contenant des résidus de pesticides pourrait augmenter ce risque.

L'analyse de la consommation de ces aliments chez la population marocaine montre une augmentation de la quantité consommée avec un taux de croissance non négligeable. Ces résultats confirment les données de la littérature en ce qui concerne l'effet du style de vie et l'alimentation sur le développement du cancer du sein.

Les données épidémiologiques du cancer du sein, en faveur d'une véritable pandémie, et le caractère bien établi de son estrogéno-dépendance incitent à intensifier les investigations sur son origine environnementale et surtout alimentaire.



Résumés

Résumé :

Titre : Alimentation et cancer du sein

Auteur : Lazreq Fakhita

Mot clés : Cancer du sein, Alimentation, Facteurs de risques, Régime méditerranéen.

L'incidence du cancer du sein ainsi que le nombre de décès qu'il engendre dans le monde ainsi qu'au Maroc ne cessent d'augmenter ces dernières années ce qui met en cause le mode de vie de la population marocaine qui converge de plus en plus vers celui des pays occidentaux.

L'origine multifactorielle du cancer du sein explique la persistance de la problématique étiopathogénique de la cancérogénèse mammaire avec l'orientation de plus en plus vers la recherche et l'incrimination de plusieurs facteurs environnementaux dont l'alimentation.

L'objectif de ce travail est de ressortir le rôle de l'alimentation comme facteur de risque du cancer du sein par une approche de certaines habitudes alimentaires au Maroc, dont la consommation du sucre, des viandes ainsi que la contamination accidentelle des aliments (par les xénohormones). Ces aliments utilisent différents mécanismes d'action, dont la signalisation hormonale (Insuline, estrogènes) ainsi que la transformation alimentaire au moment de la cuisson générant des substances cancérigènes.

Plusieurs études épidémiologiques ont montré l'incrimination de ces aliments dans l'augmentation du risque du cancer du sein avec parfois des résultats contradictoires. De plus une plus grande adhésion à un régime méditerranéen caractérisé par un profil d'acide gras bénéfique, une consommation modérée de sucres, combinée à l'apport élevé de fibres alimentaires et d'antioxydants a été associée à une diminution du risque du cancer du sein.

L'alimentation des populations méditerranéennes semble cependant s'éloigner de ce régime sans pour autant arriver aux modèles occidentaux.

Abstract:

Title: Food and Breast Cancer

Author: Lazreq Fakhita

Key words: Breast cancer, Diet, Risk factors, Mediterranean diet.

The incidence of breast cancer, as well as the number of deaths it causes in the world and in Morocco, is constantly increasing in recent years, which calls into question the way of life of the Moroccan population, which converges more In addition to that of the Western countries.

The multifactorial origin of breast cancer explains the persistence of the ethiopathogenic problem of the breast carcinogenesis with the orientation more and more towards the research and the incrimination of several environmental factors including feeding.

The objective of this work is to highlight the role of diet as a risk factor for breast cancer through an approach to certain eating habits in Morocco, including consumption of sugar, meats and accidental contamination of food (Xenohormones). These foods use different mechanisms of action, including hormonal signaling (Insulin, estrogens) as well as food processing at the time of cooking generating carcinogenic substances.

Several epidemiological studies have shown the incrimination of these foods in the increased risk of breast cancer with sometimes contradictory results. In addition, greater adherence to a Mediterranean diet characterized by a beneficial fatty acid profile, moderate sugar intake combined with high intake of dietary fiber and antioxidants has been associated with a lower risk of Breast.

The diet of the Mediterranean peoples, however, seems to be moving away from this regime without reaching Western models.

الملخص

العنوان: النظام الغذائي وسرطان الثدي.

مؤلف: فحيتة الأزرق.

الكلمات الرئيسية: سرطان الثدي، والنظام الغذائي، عوامل الخطر، حماية البحر الأبيض المتوسط.

تزايد في السنوات الأخيرة عدد الإصابة بسرطان الثدي وعدد الوفيات في العالم والمغرب الأمر الذي يضع موضع تساؤل نمط الحياة سكان في المغرب الذي أصبح يميل أكثر فأكثر إلى نمط الدول الغربية. تعدد العوامل المسببة لسرطان الثدي يفسر استمرار مشكلة أصل التسرطن الثديي مع التوجه نحو المزيد من البحوث ووضع الكثير من العوامل البيئية موضع شك بما في ذلك النظام الغذائي.

الهدف من هذا العمل هو تسليط الضوء على دور النظام الغذائي كعامل خطر للإصابة بسرطان الثدي من بعض العادات الغذائية في المغرب، بما في ذلك استهلاك السكر واللحوم والتلوث العرضي للمواد الغذائية (كزينو هرمونات). هذه الأطعمة تسرطن بطرق مختلفة، بما في ذلك إشارات هرمونية (الأنسولين، هرمون الاستروجين)، وكذا تحول الأغذية خلال الطهي، وبذلك تولد المواد المسببة للسرطان.

وقد وضعت العديد من الدراسات الوبائية هذه الأطعمة موضع شك باحتمال زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي وفي بعض الأحيان تكون النتائج متناقضة. وعلاوة على ذلك، الالتزام بنظام غذائي متوسطي يحتوي على الأحماض الدهنية المفيدة، نسبة معتدلة من السكريات، بالإضافة لكميات كبيرة من الألياف الغذائية ومضادات الأكسدة، كل هذه المواد تعتبر مخفضة لاحتمال الإصابة بالسرطان الثدي.

يبدو أن النظام الغذائي لشعوب البحر الأبيض المتوسط يبتعد عن هذا النظام، ولذلك من المهم أن نسعى جاهدين لمنع حدوث وكذلك الوفيات.

Bibliographie

- 1 *Organisation mondiale de la Santé : Maladies non transmissibles : profils des pays 2014, Maroc. Accès :*
http://www.who.int/nmh/countries/mar_fr.pdf.
- 2 J Ferlay, et al. *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- 3 ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ. Cancer du sein: prévention et lutte contre la maladie. 2016.
- 4 Karp, G. *Biologie cellulaire et moléculaire*. De Boeck, 3ème édition , chapitre 14 , page 619, 2010.
- 5 Valeria Viassoloa, et al. Cancer du sein : risque génétique. *Imagerie de la femme*, 26 (2) (2016), 95-104.
- 6 Haute autorité de, santé. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé. In *Dépistage et prévention du cancer du sein*. Février 2015.
- 7 WORLD CANCER RESEARCH FUND / AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. Expert report. Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective. In *American Institute for Cancer*. Washington, DC, 1997.

- 8 Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15 (1993), 36-47.
- 9 Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol*, 2 (2001), 133-140.
- 10 MacMahon B, et al. Age at menarche, urine estrogens and breast cancer risk. *Int J Cancer*, 30 (1982), 427-431.
- 11 Apter D, Reinila M, Vihko R. Some endocrine characteristics of early menarche, a risk factor for breast cancer, are preserved into adulthood. *Int J Cancer*, 44 (1989), 783-787.
- 12 Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet*, 341 (1993), 1102.
- 13 Ewertz M, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*, 46 (1990), 597-603.
- 14 Lipworth L, Bailey R, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst*, 92 (2000), 302-312.
- 15 A Nkondjock, P Ghadirian. Facteurs de risques du cancer du sein. *MEDECINE/SCIENCES*, 21 (2005), 175-80.

- 16 Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 24 (1988), 29-43.
- 17 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*, 347 (1996), 1713-1727.
- 18 INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Attributable causes of cancer in France in the year 2000. *Lyon: IARC* (2007).
- 19 Bakken K, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. *The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Cancer*, 128(1) (2011), 144-56.
- 20 Brisson J, et al. Breast density : a biomarker to better understand and prevent breast Cancer. *Bull Cancer*, 93(9) (2006), 847-55.
- 21 Boyd NF, et al. Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 102 (16) (2010), 1224-37.
- 22 D'Orsi CJ, et al. ACR BI-RADS® Atlas, Breast Imaging Reporting and Data System. Reston, VA, American College of Radiology. *American College of Radiology* (2013).

- 23 Boyd NF, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*, 6(10) (2005), 798-808.
- 24 Li T, et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14(2) (2005), 343-9.
- 25 VA McCormack, et al. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15(6) (2006), 1159-69.
- 26 Boyd NF, et al. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7 (1998), 1133-44.
- 27 Voon NS, Chelliah KK. Is there an influence of dietary habits on breast density as seen on digital mammograms? *Asian Pac J Cancer Prev*, 12(8) (2011), 1969-72.
- 28 Masala G, et al. Dietary and lifestyle determinants of mammographic breast density. A longitudinal study in a Mediterranean population. *Int J Cancer*, 118(7) (2006), 1782-9.
- 29 Duchaine Caroline. *La consommation d'aliments contenant du sucre ajouté et la densité mammaire*. Université Laval, Québec, Canada, 2014.
- 30 JD Boice. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol*, 1 (1996), 29-34.

- 31 A.L.R Merce, J Felcman. *Molecular and Supramolecular Bioinorganic Chemistry: Applications in Medical Sciences*. Nova Science Publishers Inc, 2009.
- 32 P.D. Darbre, et al. Aluminium and breast cancer: Sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 128 (2013), 257–61.
- 33 Association Santé Environnement France, 2014. [<http://www.asef-asso.fr/problematiques-emergentes/medicaments/1494-l-aluminium-ce-metal-qui-nousempoisonne-la-synthese-de-l-asef>]. *consulté le 29/12/16*.
- 34 D.L Ellsworth, et al. Genomic instability in histologically normal breast tissues: implications for carcinogenesis. *Lancet Oncol*, 5 (2004), 753–758.
- 35 G.A Turner, et al. Impact of shaving and anti-perspirant use on the axillary vault. *Int. J. Cosmet. Sci*, 29 (1) (2007), 31-38.
- 36 P Apostolou, F Fostira. Hereditary Breast Cancer: The Era of New Susceptibility Genes. *Res. Internat.* (2013) 1–11.
- 37 A.P. Sappino, et al. Aluminium chloride promotes anchorage-independent growth in human mammary epithelial cells. *J. Appl. Toxicol*, 32 (2012), 233–43.
- 38 McGrath, KG. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European Journal of Cancer Prevention*, 12 (6) (2003), 478-85.

- 39 A.B. Dann, et al. Triclosan: Environmental exposure, toxicity and mechanisms of action. *J Appl Toxicol*, 31(4) (2011), 285–311.
- 40 K.C Ahn, et al. In vitro biologic activities of the antimicrobials triclocarban, its analogs, and triclosan in bioassay screens: Receptor-based bioassay screens. *Environ Health Persp*, 116(9) (2008), 1203–10.
- 41 V Christen, et al. Some flame retardants and the antimicrobials triclosan and triclocarban enhance the androgenic activity in vitro (2010), 1245-52.
- 42 T Stoker, et al. Triclosan exposure modulates estrogen-dependent responses in the female wistar rat. *Toxicol Sci*, 117(1) (2010), 45–53.
- 43 Shilpa Sood, Shambhunath Choudhary, Hwa-Chain Robert Wang. Induction of human breast cell carcinogenesis by triclocarban and intervention by curcumin. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 438 (2013), 600–6.
- 44 J.M Petit, M Latournerie, P Hillon. Surcharge pondérale et risque de cancer. *Médecine thérapeutique*, 11(6) (2005), 446-51.
- 45 COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Alcohol, tobacco and breast cancer. *Br J Cancer*, 87 (2002), 1234-45.
- 46 Feigelson HS, et al. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes control*, 12 (2001), 895-902.
- 47 JA Baron. Beneficial effects of nicotine and cigarette smoking: the real, the possible and the spurious. *Br Med Bull*, 52 (1996), 58-73.

- 48 Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr*, 7 (2004), 187-200.
- 49 Michels KB, Ekbom A. Caloric restriction and incidence of breast cancer. *JAMA*, 291 (2004), 1226-309.
- 50 Breast Cancer, Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. *The International Agency for Research on Cancer* (http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
- 51 IARC, OMS. *GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide*, iarc.fr (2008).
- 52 *Haut Commissariat au Plan - Démographie & population - Mariage et célibat.* http://www.hcp.ma/Age-moyen-au-premier-mariage-parsexe-et-milieu-de-residence-1960-2010_a692.html.
- 53 *Les indicateurs sociaux au Maroc en 2010. Royaume du Maroc, Haut-Commissariat au Plan: p 71.*
- 54 A. BARKAT, et al. *Une réflexion sur l'allaitement maternel au Maroc.* <http://www.santemaghreb.com/maroc/mop11.htm>. 2004.
- 55 M.A Tazi, A Er-Raki, N Benjaafar. Cancer incidence in Rabat, Morocco: 2006–2008. In *ecancermedicalscience*. INO , Rabat, 2013.
- 56 *EUCAN : International agency for research on cancer,*.

- 57 P.H DUEE, et al. *Nutrition et cancer*. ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, Mai 2011.
- 58 C Favro, F Nicolle. Généralités sur le cycle cellulaire. In *Biologie cel PAES en fiches*. edition hachette sup, 2011.
- 59 Meijer L. Le cycle cellulaire et sa régulation. *Bull Cancer*, 93 (2006), 41-53.
- 60 Gillett C, et al. Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. *Cancer Res*, 54 (1994), 1812-1817.
- 61 L Razanamahefa, et al. Stimulatory effect of arachidonic acid on T-47D human breast cancer cell growth is associated with enhancement of cyclin D1 mRNA expression. *Nutrition and Cancer*, 38 (2000), 274–280.
- 62 L Hilakivi-Clarke, C Wang, M Kalil, R Riggins and R G Pestell. Nutritional modulation of the cell cycle and breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*, 11 (2004), 603-622.
- 63 T Kadowaki, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and obesity. *Experimental Biology and Medicine*, 228 (2003), 1111-1117.
- 64 W Jiang, et al. Effect of energy restriction on cell cycle machinery in 1-methyl-1-nitrosourea-induced mammary carcinomas in rats. *Cancer Research*, 63 (2003), 1228–1234.
- 65 Aggarwal BB, Ichikawa H. Molecular targets and anticancer potential of indole-3-carbinol and its derivatives. *Cell Cycle*, 4 (2005), 1201-15.

- 66 P Fénichel, F Brucker-Davis. Perturbateurs endocriniens environnementaux et cancer du sein. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 36 (2008), 969–77.
- 67 Russo J, Russo IH. Genotoxicity of steroidal estrogens. *Trends Endocrinol Metab*, 15(5) (2004), 211–4.
- 68 Editorial. Quelles hormones promeuvent le cancer du sein en post-ménopause :estrogenes, progestatifs, insuline et/ou adipocytokines ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 38 (2010), 1–3.
- 69 HV Thomas, et al. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*, 8 (1997), 922-8.
- 70 J Russo, I Russo. THE ROLE OF ESTROGEN IN THE INITATION OF BREAST CANCER. *J Steroid Biochem Mol Biol.*, 102(1-5) (2006), 89–96.
- 71 Jing-Hui Wu, et al. Meat-fat dietary pattern may increase the risk of breast cancer : A case control study in Taiwan. *Tzu Chi Medical Journal*, 25 (2013), 233-238.
- 72 Buell P. Changing incidence of breast cancer in Japanese-American women. *J Natl Cancer Inst*, 51 (5) (1973), 1479-83.
- 73 A Karen, et al. Breast Cancer and the Importance of Early Life Nutrition. *advances in nutrition and cancer*, 159 (2014), 269-285.
- 74 Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst*, 58 (1977), 825-32.

- 75 Itandehui Castro-Quezada, Blanca Roman-Vinas, Luis Serras. Nutritional Adequacy of the Mediterranean Diet. In *The Mediterranean Diet An Evidence-Based Approach*. Elsevier , 2015.
- 76 w group, David. *Encyclopedia of Mind Enhancing Foods, Drugs and Nutritional Substances*. McFarland & Company, Inc., Publishers, 2015.
- 77 National Nutrient Database for Standard Reference Release 28 slightly revised May, 2016. *basic report*.
- 78 Bruning PF, Bonfrer JM, van Noord PA, Hart AA, Jong-Bakker M. Insulin resistance and breast-cancer risk. *Int J cancer*, 52 (4) (1992), 511.
- 79 Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE. Insulin,insulin-like growth factor-1, and risk of breast cancer in postmenopausal. *J Natl Cancer Inst*, 101 (2009), 48–60.
- 80 E Calle, R Kaaks. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Rev*, 4 (2004), 579-91.
- 81 Weyer C, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2001), 1930-5.
- 82 Wolever TM, Mehling C. Long-term effect of varying the source or amount of dietary carbohydrate of postprandial plasma glucose, insulin and free fatty acid concentrations in subjects with impaired glucose and free fatty acid concentrations with impaired glucose tolerance. *American Journal of Clinical Nutrition*, 77 (2003), 612–21.

- 83 Kaaks R. Insuline, IGF-1 et cancer du sein. *Médecine Nucléaire -Imagerie fonctionnelle et métabolique*, 27 (2003), 9-17.
- 84 Baillargeon JP, Nestler JE. Polycystic Ovary Syndrome: A Syndrome of Ovarian Hypersensitivity to insulin. *J Clin Endocrinol Metab*, 91(1) (2006), 22-24.
- 85 Baxter RC, Bryson JM, Turtle JR. Somatogenic Receptors of Rat Liver: Regulation by Insulin. *Endocrinology*, 107(4) (1980), 1176-81.
- 86 Kaaks R. Plasma insuline, IGF-I et cancer du sein. *Gynécol Obstét Fertil*, 29 (2001), 185-191.
- 87 Chen W, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Hum Genet*, 17(12) (2009), 1668-75.
- 88 Dunn SE, et al. Dietary Restriction Reduces Insulin-like Growth Factor I Levels, Which Modulates Apoptosis, Cell Proliferation, and Tumor Progression in p53-deficient Mice. *Cancer Res*, 57(21) (1997), 4667–4672.
- 89 Wu Y, et al. Reduced Circulating Insulin-like Growth Factor I Levels Delay the Onset of Chemically and Genetically Induced Mammary Tumors. *Cancer Res*, 63(15) (2003), 4384-4388.
- 90 Berrino F, et al. Serum sex hormone levels after menopause and subsequent breast cancer. *J Natl cancer Inst*, 88 (1996), 291-6.

- 91 Dorgan JF, et al. Relation of prediagnostic serum estrogen and androgen levels to breast cancer risk. *cancer epidemiol biomarkers prev*, 5 (1996), 533-9.
- 92 Toniolo PG, et al. prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 87 (1995), 190-197.
- 93 Jean-Michel Lecerf, Jean-Louis Schlienger. *Nutrition préventive et thérapeutique*. Elsevier Masson , 2016.
- 94 Takashi Sugimura, et al. Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *cancer science*, 95 (2004), 290-9.
- 95 K.W Cheng, et al. Heterocyclic amines: Chemistry and health. *Mol. Nutr. Food Res*, 50 (12) (2006), 1150-70.
- 96 Slayne M.A, Linebak D.R. Acrylamide: considerations for risk management. *J. AOAC Int.*, 88 (2005), 227-33.
- 97 CIARC. Évaluation du risque de cancer chez l'homme (2006), 3194-7.
- 98 Christelle Duchène, Gérard Pascal , Simone Prigent. Les viandes aujourd'hui : principales caractéristiques nutritionnelles. *Cahiers de nutrition et de diététique* , 45 (2010), 44-54.
- 99 A.J. Cross, R. Sinha. Meat Consumption and Cancer. In *International Encyclopedia of Public Health*. 2008.

- 100 V. Pala, et al. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*, 90 (2009), 602-612.
- 101 NF Boyd, et al. Mammographic density : A Heritable Risk Factor for Breast Cancer. *Cancer epidemiology*, 472 (2009), 343-60.
- 102 E Cho, et al. Nutrients Involved in One-Carbon Metabolism and Risk of Breast Cancer among Premenopausal Women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(12) (2006), 2787-90.
- 103 Taylor EF, Burley VJ, Greenwood DC, Cade JE. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort study. *British Journal of Cancer*, 96(7) (2007), 1139–1146.
- 104 J. L Sylvestre, J.M Lecerf. Les charcuteries. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 45 (2010), 327-37.
- 105 OMS. Cancérogénicité de la consommation de viande rouge et de viande transformée (2015).
- 106 C Pouchieu, et al. Consommation de viandes rouges et charcuteries et risque de cancer du sein – modulation par une supplémentation en anti-oxydants dans l'étude SU.VI.MAX. *Nutrition clinique et métabolisme*, 28 (2014), S29–S65.

- 107 Yoon Jung Yang, et al. Dietary Intake of Nitrate Relative to Antioxidant vitamin in relation to breast cancer risk: A case-control study. *Nutrition and Cancer*, 62 (2010), 555-566.
- 108 Yung Hung, et al. Consumer attitude and purchase intention towards processed meat products with natural compounds and a reduced level of nitrite. *Meat Science*, 121 (2016), 119-126.
- 109 SA Missmer, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int. J. Epidemiol*, 31 (2002), 78-85.
- 110 Delfino RJ, et al. Breast cancer, heterocyclic aromatic amines from meat and N-acetyltransferase 2 genotype. *Carcinogenesis*, 21(4) (2000), 607-15.
- 111 Bissonauth V, Shatenstein B, Ghadirian P. Nutrition and breast cancer among sporadic cases and gene mutation carriers: An overview. *Cancer Detection and Prevention*, 32(1) (2008), 52-64.
- 112 Migliaccio A, et al. Sex steroid hormones act as growth factors. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 83 (2002), 31-5.
- 113 Aubé, Michel. *Étude des effets endocriniens produits par les organochlorés en lien avec la carcinogenèse mammaire*. Université Laval, 2008.
- 114 A, Starek. Estrogens and organochlorine xenoestrogens and breast cancer risk. *Int J Occup Med Environ Health* , 16 (2003), 113-124.
- 115 A, Howell. Pure oestrogen antagonists for the treatment of advanced breast cancer. *Endocr Relat Cancer* , 13 (2006), 689-706.

- 116 Longnecker MP, et al. In utero exposure to the antiandrogen 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (DDE) in relation to anogenital distance in male newborns from Chiapas, Mexico. *Am J Epidemiol* , 165 (2007), 1015-1022.
- 117 Makela S, et al. Estrogen-specific 17 beta-hydroxysteroid oxidoreductase type 1 (E.C. 1.1.1.62) as a possible target for the action of phytoestrogens.. *Proc Soc Exp Biol Med* , 208 (1995), 51-59.
- 118 Whitehead SA, Rice S. Endocrine-disrupting chemicals as modulators of sex steroid synthesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* , 20 (2006), 45-61.
- 119 BJ, Danzo. Environmental xenobiotics may disrupt normal endocrine function by interfering with the binding of physiological ligands to steroid receptors and binding proteins.. *Environ Health Perspect* , 105 (1997), 294-301.
- 120 Reiter LW, et al. The U.S. federal framework for research on endocrine disruptors and an analysis of research programs supported during fiscal year 1996. *Environ Health Perspect* , 106 (1998), 105-13.
- 121 Silva E, Rajapakse N, Kortenkamp A. Something from "nothing" eight weak estrogenic chemicals combined at concentrations below NOECs produce significant mixture effects. *Environ Sci Technol*, 36 (2002), 1751-6.
- 122 L.U Thompson, et al. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutrition and Cancer*, 54 (2) (2006), 184-201.

- 123 Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res*, 6 (2004), 119-27.
- 124 Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res*, 58 (1998), 3833-8.
- 125 Allred CD, et al. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res*, 61 (2001), 5045-50.
- 126 Gallo D, et al. Lack of stimulatory activity of a phytoestrogen-containing soy extract on the growth of breast cancer tumors in mice. *Carcinogenesis*, 27 (2006), 1404-09.
- 127 McMichael-Phillips DF, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr*, 68 (1998), 1431S-1435S.
- 128 Jakes RW, et al. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11 (2002), 608-13.
- 129 Akiyama T, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem*, 262 (1987), 5592-5.

- 130 Graziani Y, Erikson E, Erikson RL. The effect of quercetin on the phosphorylation activity of the Rous sarcoma virus transforming gene product in vitro and in vivo. *Eur J Biochem*, 135 (1983), 583-589.
- 131 Thornton J. Pandora's Poison : Chlorine, Health, and a New Environmental Strategy. Cambridge, Mass: 2000.
- 132 Mendez MA, Arab L. Organochlorine compounds and breast cancer risk. *Pure Appl Chem*, 75 (2003), 1973-2015.
- 133 Demers A, et al. Risk and aggressiveness of breast cancer in relation to plasma organochlorine concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9 (2000), 161-6.
- 134 Li JY, Li H, Tao P, Lei FM. Serum organochlorines pesticides level of non-occupational exposure women and risk of breast cancer:a case-control study. *Wei Sheng Yan Jiu.* , 35(4) (2006), 391-4.
- 135 Zhang H, et al. A case-control study on the relationship between organochlorine and female breast cancer. *Wei Sheng Yan Jiu.* , 42(1) (jan 2013), 44-48.
- 136 Hidayat belhassen, et al. Risk of female breast cancer and serum concentrations of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls: A case–control study in Tunisia. *Science of the Total Environment*, 520 (2015), 106-113.

- 137 Nicole M. Gatto, et al. Serum Organochlorines and Breast Cancer: A Case-Control Study among African-American Women. *Cancer Causes Control.* , 18(1) (2007), 29–39.
- 138 Walker K. Cost-comparison of DDT and alternative insecticides for malaria control. *Med Vet Entomol*, 14 (2000), 345-54.
- 139 Beard J, Australian Rural Health Research Collaboration. DDT and human health. *Sci Total Environ*, 355 (1-3) (2006), 78-89.
- 140 Kutz FW, Wood PH, Bottimore DP. Organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in human adipose tissue. *Rev Environ Contam Toxicol* , 120 (1991), 1-82.
- 141 Schildkraut JM, et al. Environmental contaminants and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* , 8 (1999), 179-183.
- 142 Yu HF, Zhao XD, Zhao JH, Zhu ZQ, Zhao Z. Continuous surveillance of organochlorine pesticides in human milk from 1983 to 1998 in Beijing, China. *Int J Environ Health Res*, 16 (2006), 21-6.
- 143 Wong SK, Lee WO. Survey of organochlorine pesticide residues in milk in Hong Kong (1993-1995). *J AOAC Int* , 80 (1997), 1332-5.
- 144 Snedeker SM. Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin. *Environ Health Perspect*, 109 (1) (2001), 35-47.
- 145 Kelce WR, et al. Persistent DDT metabolite p,p'-DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature* , 375 (1995), 581-5.

- 146 AMAP. Assessment Report: Arctic Pollution Issues. *Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway*, XII (1998), 859.
- 147 Geus HJ, et al. Environmental occurrence, analysis, and toxicology of toxaphene compounds. *Environ Health Perspect*, 107 (1) (1999), 115-144.
- 148 Ramamoorthy K, et al. Estrogenic activity of a dieldrin/toxaphene mixture in the mouse uterus, MCF-7 human breast cancer cells, and yeast-based estrogen receptor assays: no apparent synergism. *Endocrinology*, 138 (1997), 1520-7.
- 149 THE AGENCY FOR TOXIC SUBSTANCES AND DISEASE REGISTRY. Draft toxicological profile for toxaphene. *U.S Department of health and human services, Atlanta* (1994).
- 150 Erdogrul O, Covaci A, Kurtul N, Schepens P. Levels of organohalogenated persistent pollutants in human milk from Kahramanmaraş region, Turkey. *Environ Int*, 30(5) (2004), 659-66.
- 151 Charlier C, et al. Environmental dichlorodiphenyltrichlorethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk?. *Clin Chem Lab Med*, 42 (2004), 222-227.
- 152 Anderson DR, Fisher R. Sources of dioxins in the United Kingdom: the steel industry and other sources. *Chemosphere* , 46 (2002), 371-81.
- 153 Hays SM, Aylward LL. Dioxin risks in perspective: past, present, and future. *Regul Toxicol Pharmacol* , 37 (2003), 202-217.

- 154 G Charnley, J Doull. Human exposure to dioxins from food, 1999-2002. *Food Chem Toxicol*, 43 (2005), 671-679.
- 155 Tsumura Y, Kaihara A, Ishimitsu S, Yoshii K, Tonogai Y. Contents of plasticizers in cap-sealing for bottled food and their migration into food. *Shokuhin Eiseigaku Zasshi*, 43 (2002), 377-84.
- 156 vom Saal FS, Hughes C. An extensive new literature concerning low-dose effects of bisphenol A shows the need for a new risk assessment. *Environ Health Perspect*, 113 (2005), 926-33.
- 157 Latini G, et al. Phthalate exposure and male infertility. *Toxicology*, 226 (2006), 90-8.
- 158 Colon I, et al. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect*, 108 (2000), 895-900.
- 159 Kantor L.S, Lipton K, Manchester A, Oliveira V. USDA, Economic Research Service. *Food Review*, 20 (1) (1997).
- 160 G.G Bernard. LES SUCRES DANS L'ALIMENTATION : de quoi parle-t-on ? *Cah. Nutr. Diét.*, 43, Hors-série 2 (2008), 2s7-2s11.
- 161 HAUT COMMISARIAT AU PLAN. Présentation des résultats de l'Enquête Nationale sur la Consommation et les Dépenses des Ménages 2013/2014. Octobre 2016.

- 162 FONDATION LALLA SALMA DE LUTTE CONTRE LE CANCER. Etude des facteurs de risque comportementaux liés au cancer au Maroc. In *Plan national de prévention et de controle du cancer Volume 1*.
- 163 H Drissi, et al. Cancer du sein et ses facteurs de risque (étude cas-témoins). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 64 (3) (2016), S137–S161.
- 164 Keys AB, Keys M. How to eat well and stay well the Mediterranean way. *New York: Doubleday* (1975).
- 165 Trichopoulou A, Costacou T, Bamia CDT. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* , 348 (2003), 2599–608.
- 166 Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* , 337 (2008), 1344.
- 167 Trichopoulou A, Vasilopoulou E. Mediterranean diet and longevity. *Br J Nutr* , 84(2) (2000), S205–9.
- 168 Willett WC, et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr*, 61 (1995), 1402–6.
- 169 Bos MB, et al. Effect of a high monounsaturated fatty acids diet and a Mediterranean diet on serum lipids and insulin sensitivity in adults with mild abdominal obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20 (2010), 591–8.
- 170 Serra-Majem L, et al. Dietary patterns and nutritional adequacy in a Mediterranean country. *Br J Nutr*, 101 (2) (2009), 21–8.

- 171 Estruch R, et al. Effects of dietary fibre intake on risk factors for cardiovascular disease in subjects at high risk. *J Epidemiol Community Health*, 63 (2009), 582–8.
- 172 Pitsavos C, et al. Adherence to the Mediterranean diet is associated with total antioxidant capacity in healthy adults: the ATTICA study. *Am J Clin Nutr*, 82 (2005), 694–9.
- 173 C.A Demetriou, et al. The Mediterranean Diet and Breast cancer risk. In *The Mediterranean Diet*. Elsevier.
- 174 Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* , 92 (2010), 1189–96.
- 175 Estruch R, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med*, 368 (2013), 1279–90.
- 176 Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr*, 89 (2009), 1145–54.
- 177 Couto E, et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer*, 104 (2011), 1493–9.
- 178 Buckland G, et al. Adherence to the Mediterranean diet and risk of breast cancer in the EPIC cohort study. *Int J Cancer* , 132(12) (2012), 2918–27.
- 179 Visioli F, Grande S, Bogani P, Galli C. The role of antioxidants in the Mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev*, 13 (2004), 337–43.

- 180 Trichopoulou A, Bamia C, Lagiou P, Trichopoulos D. Conformity to traditional Mediterranean diet and breast cancer risk in the Greek EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) cohort. *Am J Clin Nutr*, 92 (2010), 620–5.
- 181 Trichopoulou A, Bamia C, Trichopoulos D. Mediterranean diet and survival among patients with coronary heart disease in Greece. *Arch Intern Med*, 165 (2005), 929–35.
- 182 Cottet V, et al. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* , 170 (2009), 1257–67.
- 183 Demetriou CA, et al. The Mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: a case-control study. *BMC Cancer*, 12 (2012), 113.
- 184 Fung TT, et al. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr* , 136 (2006), 466–72.
- 185 Couto E, et al. Mediterranean dietary pattern and risk of breast cancer. *PLoS One*, 8 (2) (2013), e55374.
- 186 Engeset D, et al. Fish consumption and breast cancer risk. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 119 (2006), 175.

- 187 P Terry, et al. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers. *Am J Clin Nutr*, 77 (2003), 532-43.
- 188 Terry P, et al. A Prospective Study of Major Dietary Patterns and the Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(12) (2001), 1281-58.
- 189 J Kim, et al. Fatty fish and fish omega-3 fatty acid intakes decrease the breast cancer risk: a case-control study. *BMC Cancer*, 9 (2009), 216.
- 190 Zhang S, et al. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91 (1999), 547–56.
- 191 Mattisson I, et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer—a prospective study in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer*, 90 (2004), 122–7.
- 192 Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control*, 11 (2000), 239–47.
- 193 U Ericson, et al. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr*, 86 (2007), 434–43.
- 194 Jovanovic J, Rønneberg JA, Tost J, Kristensen V. The epigenetics of breast cancer. *Mol Oncol*, 4 (2010), 242–54.

- 195 Duthie SJ. Folate and cancer: how DNA damage, repair and methylation impact on colon carcinogenesis. *J Inherit Metab Dis*, 34(1) (2011), 101–9.
- 196 Rabi T, Bishayee A. Terpenoids and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res Treat* , 115 (2009), 223–39.
- 197 Teegarden D, Romieu I, Lelievre SA. Redefining the impact of nutrition on breast cancer incidence: is epigenetics involved? *Nutr Res Rev* , 25 (2012), 68–95.
- 198 Hui C, Qi X, Qianrong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *PLoS One*, 8 (1) (2013), e54318.
- 199 van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* , 18 (2009), 2569–78.
- 200 Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*, 354 (2006), 270-282.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- **Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.**
- **Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.**
- **Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.**
- **Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.**
- **Les médecins seront mes frères.**
- **Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.**
- **Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.**
- **Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.**
- **Je m'y engage librement et sur mon honneur.**

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
 - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله.
- والله على ما أقول شهيد.

النظام الغذائي وسرطان الثدي

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيدة: فخيتة الأزرق

المزاد في 15 يوليوز 1991 بمدينة الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: سرطان الثدي، والنظام الغذائي، عوامل الخطر، حمية البحر الأبيض المتوسط.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيدة: عائشة خرباش

أستاذ في طب النساء والتوليد

مشرف

السيد: عزيز ببدادة

أستاذ في طب النساء والتوليد

أعضاء

السيد: إبراهيم غراب

أستاذ في طب النساء والتوليد

السيدة: أمينة لخضر

أستاذ في طب النساء والتوليد