



En ligne
<https://www.atrss.dz/ajhs>



Article Original

Le cancer du sein dans une population de femmes de l'Est algérien: facteurs de risques hormonaux, anthropométriques, du stress oxydant et des habitudes alimentaires

The breast cancer in a population of women in eastern Algeria: hormonal, anthropometric risk factors, oxidative stress and eating habits

Fetni samira ^{1,*}.

1 Département de pharmacie, Faculté des sciences médicales, Université de Batna2, 05000, Algérie.

RESUME

Introduction. L'obésité, un véritable problème de santé publique est associé à un risque accru de cancer du sein (CS). Notre objectif était de ressortir le rôle de l'alimentation comme facteur de risque du CS par une approche de certaines habitudes alimentaires et établir le lien entre l'obésité et le CS via les profils anthropométrique, hormonal/métabolique et l'activité physique chez les femmes à risque.

Méthodologie. Une étude cas-témoins était menée auprès de 200 femmes dont 100 femmes cancéreuses et 100 femmes témoins, en vue de déterminer l'association avec l'indice de masse corporelle (IMC), l'obésité abdominale, la teneur en leptine et en l'insuline, les altérations lipidiques, le statut oxydant/antioxydant, l'état nutritionnel et le statut ménopausique chez les cas-témoins.

Résultats. Nos résultats ont montré que l'exercice physique et le comportement alimentaire peuvent altérer les biomarqueurs d'obésité, y compris la leptine, l'insuline et les œstrogènes. Chez les patientes, une association significative est retrouvée avec la puberté précoce, la ménopause tardive, la grossesse initiale tardive, l'IMC (≥ 25 kg/m²), l'obésité abdominale, l'allaitement maternel (24 mois), la multiparité, les contraceptifs oraux et hormonaux (≥ 5 ans), le mode de vie, le bilan hormonal et lipidique, et la balance pro-oxydants/antioxydants..

Conclusion. Notre étude suggère que les femmes qui ont une obésité post-ménopausique et un manque d'activité physique courent un risque accru de développer un CS. Un système de surveillance de l'état nutritionnel serait nécessaire pour corriger ce déséquilibre alimentaire.

MOTS CLES: Cancer du sein, leptine, obésité, stress oxydant, activité physique.

ABSTRACT:

Introduction. Obesity, a real public health problem, is associated with an increased risk of breast cancer (BC). Our objective was to highlight the role of food as a risk factor for BC by an approach to certain eating habits and establish the link between obesity and BC via anthropometric, hormonal/metabolic profiles and physical activity in women at risk.



Methods. A case-control study was carried out with 200 women, including 100 cancerous women and 100 control women, in order to determine the association between the body mass index (BMI), abdominal obesity, the leptin content and insulin, lipid alterations, oxidant/antioxidant status, nutritional status and menopausal status in the control cases.

Results. Our results have shown that physical exercise and eating behavior can alter obesity biomarkers, including leptin, insulin and estrogen. In patients, a significant association is found with early puberty, late menopause, late initial pregnancy, BMI (≥ 25 kg/m²), abdominal obesity, breastfeeding (24 months), multiparity, oral and hormonal contraceptives (≥ 5 years), lifestyle, hormonal and lipid balance, and pro-oxidants/antioxidants balance.

Conclusion. Our study suggests that women who have post-menopausal obesity and lack of physical activity are at increased risk of developing BC. A system for monitoring the nutritional status would be required to correct this imbalance food.

KEYWORDS: Breast cancer, leptin, obesity, oxidative stress, physical activity.

* Auteur Corredpondant. *Samira FETNI*
Adresse s.fetni@univ-batna2.dz
TEL : 00213 776 65 09 47

Date de soumission : 07 juin 2020

Date de révision : 12 juin 2020

Date d'acceptation : 04 juillet 2020

Introduction

Au cours de ce siècle, le cancer est devenu le principal obstacle à l'allongement de l'espérance de vie dans les pays du monde. La principale cause de décès par cancer chez les femmes est le CS [1]. L'Algérie a connu des changements sociétaux, sanitaires et alimentaires majeurs depuis quelques décennies et est rapidement passée à un pays occidentalisé. Ces changements rapides pourraient expliquer l'accroissement incessant et considérable de la mortalité et de la morbidité dues au CS [2].

L'incidence du CS est différente, même dans différentes régions du même pays [1]. Il semble qu'en plus des facteurs génétiques, certains facteurs socioéconomiques et des différences de style de vie provoquent des variations de l'incidence du CS dans différentes régions du monde [3]. Les prédispositions génétiques et l'environnement sont parmi les facteurs qui pourraient conduire à un risque élevé de développer un CS.

L'étiologie du CS est multifactorielle, impliquant le régime alimentaire et le déséquilibre hormonal. Les données épidémiologiques indiquent que le CS se manifeste plus fréquemment dans les régions économiquement développées et est étroitement lié au mode de vie [1-2]. L'absence d'exercice physique et un régime alimentaire riche en calories, en graisses et en sucres, élèvent l'incidence de CS [4-6].

Le syndrome métabolique et l'obésité sont des facteurs de risque de CS. L'obésité est caractérisée par une production accrue de leptine qui est sécrétée par le tissu adipeux. La leptine est considérée comme la porte métabolique qui relie l'état nutritionnel, les réserves énergétiques et l'insulino-résistance. Elle est

associée aussi à une variété de tumeurs humaines, ce qui suggère que la leptine, nouveau marqueur tumoral, joue un rôle important dans le diagnostic précoce du CS [5-8].

Notre objectif principal était de rechercher un lien entre les facteurs de risque, notamment les facteurs hormonaux, anthropométriques et alimentaires et l'apparition de CS. Secondairement, nous nous sommes intéressés à établir une relation entre l'obésité, le profil nutritionnel, le mode de vie, l'activité physique et le statut oxydant/anti-oxydant et le CS chez des femmes à risque de la wilaya de Tébessa.

Matériels et Méthodes

Type, site et période de l'étude

Il s'agissait d'une étude cas-témoins, qui s'est étalée sur une période de 24 mois (de janvier 2016 au décembre 2018), sur une population de la wilaya de Tébessa (région située à l'est de l'Algérie). Les cas de notre étude étaient l'ensemble des patientes atteintes d'un CS, nouvellement diagnostiquées par mammographie, biopsie et/ou chirurgie et n'ayant pas subi de traitement de chimiothérapie. Les femmes témoins étaient des volontaires indemnes de toute pathologie. Elles étaient recrutées au niveau du service d'oncologie médicale adulte et d'autres, appartenant à deux établissements : l'EHS Bouguéra Boulaaras et l'EHS Alya Salah. Plusieurs sources d'informations étaient exploitées (le médecin traitant, le dossier médical et un questionnaire adressé aux femmes).

Population étudiée

Sur un nombre initial de 320 femmes recrutées, 200 ont accepté de participer à l'étude. La population concernée par notre étude était composée de deux groupes de femmes, 100 patientes atteintes d'un CS et 100 témoins. Les femmes enceintes, qui allaitaient ou qui avaient une allergie alimentaire, la prise de médicaments pouvant interférer avec les paramètres étudiés, celles ayant une pression artérielle au repos supérieure à 140/90 mm Hg, celles ayant eu un type de cancer dans leur vie et celles ayant subi une cholécystectomie et/ou ayant un indice de masse corporelle supérieur à 35 kg/m² ou celles qui avaient d'autres pathologies étaient exclues de l'étude.

Déroulement et réalisation de l'enquête

Les informations concernant les femmes enquêtées ont été récoltées au moyen d'un questionnaire valide comprenant les informations générales (l'âge, l'âge moyen à la puberté, l'âge à la ménopause et à la première grossesse ainsi que l'allaitement, la parité, la contraception, les antécédents médico-chirurgicaux familiaux, la colopathie fonctionnelle, la prise des antidépresseurs et le tabagisme).

Mesures anthropométriques

En plus de la mesure du poids et de la taille, la circonférence de la taille était mesurée après expiration normale en utilisant un ruban souple et non élastique de deux mètres. L'indice de masse corporelle (IMC) était calculé selon la formule : $IMC (kg/m^2) = \text{poids (kg)} / \text{taille}^2 (m^2)$.

Activité physique

Dans sa globalité, l'activité physique (AP) était prise en compte selon l'IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) [9], incluant les activités de la vie quotidienne (la marche, l'activité physique au travail, à la maison, etc.). Les questions nous avaient permis aussi d'évaluer la fréquence et la durée des activités physiques. L'intégration des données de fréquence, de durée, ainsi que d'intensité selon les règles préconisées du IPAQ avaient notamment permis d'évaluer une variable quantitative continue représentant la dépense énergétique hebdomadaire en équivalents métaboliques, exprimée en MET-heure/semaine (MET « metabolic equivalent task », 1 MET = énergie utilisée par le corps humain au repos

(position assise) estimée à 1 kcal/kg/h). Les niveaux d'AP étaient définis selon l'ensemble des dépenses énergétiques, traduits en équivalents métaboliques (METs/semaine) : AP faible (≤ 10 Mets/semaine), AP modérée (10-29 Mets/semaine), AP intense (≥ 30 Mets/semaine).

Apports alimentaires

Pour connaître les apports énergétiques et nutritionnels des femmes cas-témoins interrogées, nous avons choisi la méthode du rappel des 24 heures [10]. Cette méthode a été répétée trois jours de suite, en raison de sa facilité d'emploi, sa rapidité et son faible coût, contrairement à la méthode de la pesée ou de l'histoire diététique. Il était demandé au sujet de noter les aliments et boissons consommées sur la période suscitée pour chaque prise alimentaire en précisant les quantités. Les données étaient analysées en utilisant le logiciel REGAL PLUS qui permettait d'estimer l'apport quotidien des différents aliments, de l'apport énergétique, les macronutriments et les micronutriments. Afin d'évaluer l'alimentation, une enquête de fréquence semi-quantitative était utilisée. Notre étude portait également sur le comportement alimentaire des femmes cas-témoins en cas de situation stressante.

La consommation alimentaire des femmes était discutée en référence aux apports nutritionnels du régime méditerranéen, qui était caractérisé par sa forte teneur en fruits et légumes, sa richesse en fibres, en vitamines et en micronutriments antioxydants protecteurs, sa faible teneur en graisses saturées, son apport en huile d'olive riche en acide oléique, en poissons et produits végétaux, riches en acides gras oméga-3, alors que la diète dite « mauvaise » était très riche en graisses saturées, cholestérol et en sucres.

Nous avons sollicité la compagnie des eaux de Tébessa à propos de l'apport minéral en eau, pour avoir des informations sur la composition physico-chimique de l'eau domestique distribuée dans la wilaya. Nous nous sommes référés à l'étiquetage des bouteilles, pour ce qui était de l'eau minérale et gazeuse se trouvant sur le marché.

Analyses biochimiques

Les prélèvements sanguins ont été faits le matin à jeun, sur la veine du pli du coude, sur tubes secs et sur tubes avec anticoagulant (héparine). Après coagulation, le sang prélevé sur tubes secs était centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 minutes à température ambiante. Le sérum récupéré était utilisé pour les dosages biochimiques. Le sang prélevé sur

tubes avec anticoagulant était centrifugé afin de récupérer le plasma pour la détermination des marqueurs du stress oxydatif plasmatiques. Les paramètres biochimiques (glucose, cholestérol total, triglycéride, HDL et LDL) étaient analysés à l'aide de l'automate ARCHITECT Ci 8200 (Abbott, Abbott Diagnostics). La leptine et l'insuline étaient déterminées par la méthode de dosage immuno-enzymatique en phase solide, ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) à l'aide de kits RIA (Linco research, Beckman Instruments, Fullerton, CA, USA).

Détermination des marqueurs du statut oxydant/antioxydant

Dosage des pro-oxydants

La malondialdéhyde MDA était dosée au niveau du plasma par la technique de HPLC avec détection fluorimétrique à une longueur d'onde de 515 nm (en excitation) et 553 nm (en émission). Les protéines carbonylées du plasma et du lysat érythrocytaire (marqueurs de l'oxydation protéique) étaient mesurées par la réaction au 2,4-dinitrophénylhydrazine [11].

Dosage des antioxydants

La concentration en vitamine C (acide ascorbique) plasmatique était déterminée selon la méthode de Jagota et Dani [12], les dosages des vitamines A (rétinol) et E (α -tocophérol) étaient réalisés par chromatographie liquide haute performance (HPLC) équipé d'un détecteur (à barrettes de diodes) à absorption UV qui permettait de détecter simultanément le pic correspondant à la vitamine E à 292 nm, celui de la vitamine A à 325 nm [13]. Le dosage du glutathion réduit (GSH) érythrocytaire était réalisé par la méthode colorimétrique par le réactif d'Ellman (DTNB) [14].

Détermination des activités des enzymes antioxydantes des érythrocytes

L'activité érythrocytaire de la superoxyde dismutase (SOD) était mesurée par la procédure d'oxydation NADPH [15], l'activité de la glutathion réductase (GR) était évaluée par la mesure du taux de NADPH oxydation en présence de glutathion oxydé [16] et l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) était déterminée selon la méthode de Paglia et Valentine [17].

Détermination du pouvoir antioxydant total du plasma (ORAC)

Le pouvoir antioxydant total du plasma, c'est-à-dire sa capacité à absorber les radicaux oxygènes libres (ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity) était estimé par la capacité des hématies à résister à l'hémolyse induite par les radicaux libres in vitro en présence du plasma selon la méthode de Blache et Prost [18].

Analyse statistique

Les résultats étaient présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard ou des pourcentages. Après analyse de la variance, la comparaison des moyennes entre patientes et témoins était réalisée par le test « t » de Student pour les variables continues et le test de khi (X^2) pour les variables qualitatives. Les différences étaient considérées significatives à $p < 0.05$. L'étude des associations entre les variables d'exposition et le CS était réalisée par l'utilisation du modèle de régression logistique. Les facteurs prédicteurs obtenus (variables indépendantes) étaient introduits dans une analyse de régression linéaire multiple, les hormones, les lipides et les marqueurs du stress oxydant étaient considérés comme variables dépendantes chez les deux groupes de femmes. Tous les calculs étaient réalisés grâce aux logiciels SPSS version 20.00 et EPI-INFO version 3.5.1.

Résultats

Description générale de la population enquêtée

Aucune différence significative n'a été signalée entre les tranches d'âge et aussi le statut ménopausique des femmes cas-témoins. La moyenne d'âge des cas est de 48.47 ± 4.66 ans, alors que celle des témoins est de 42.63 ± 3.52 ans. La ménopause survient en moyenne à 51.47 ± 4.85 ans chez les femmes cancéreuses et à 45.21 ± 2.13 ans chez les témoins. Les analyses statistiques n'ont pas non plus trouvé de différence significative au niveau de l'âge à la première grossesse, la contraception des femmes en âge de procréer. Par contre, on observe une différence significative concernant le rapport tour de taille/tour de hanche, la multiparité, l'âge moyen de puberté, la durée de contraception et la durée de l'allaitement maternel entre les femmes cancéreuses et les femmes témoins. L'IMC moyen des cas est de 25.12 ± 1.36 kg/m², alors que celui des témoins est de l'ordre de 21.32 ± 1.54 kg/m². La colopathie fonctionnelle est une maladie chronique dont le stress est un facteur

qui favorise son déclenchement [19]. 78.35 % des cas avaient cette pathologie et 93.64 % parmi elles ont pris des antidépresseurs au cours de leur vie. De plus, les antécédents familiaux soit du CS (OR=1.23, 95% IC (0.33-12.36) et $p=0.015$), soit d'autres types de cancer (OR=1.56, 95% IC (1.54-16.93) et $p=0.001$) sont tous des facteurs potentiellement associés au risque de CS. En analyse univariée, le tabagisme passif est un facteur fortement associé au risque du CS, avec un (OR=1.13, 95% IC (0.10-1.66) et $p=0.001$). Ce risque est influencé par le degré et la durée d'exposition au tabac passif, il est maximal pour un degré élevé d'exposition et pour une durée qui dépasse les 5ans ($P<0.001$).

Pratique d'exercice physique

Quant à l'activité physique, nos résultats montrent une baisse du score chez les cas 30.34±3.62 METs/semaine comparés aux témoins 40.56±5.31

METs/semaine ($p=0.026$). L'activité physique chez les femmes témoins est modérée (26%) ou intense (72%). Elle est soit faible (45%), soit modérée (40%) ou intense (15%) chez les patientes (Tableau 1). Globalement, la fréquence de pratique d'exercice physique chez les patientes est en moyenne de 1.96±0.36 fois/semaine, où les valeurs oscillent entre 1.00 et 3.00 fois/semaine et la durée varie d'un quart-heure à quatre heures par semaine avec une moyenne de 2.64±1.23 h/semaine. La fréquence varie pour les femmes témoins, entre 1.00 à 8.00 fois par semaine, elle est en moyenne de 4.37±1.02 fois/semaine. Les témoins semblent être celles qui passent beaucoup plus de temps à pratiquer de l'exercice physique et les valeurs extrêmes de variation vont d'une heure à 15 h/semaine. En effet, une différence significative de fréquences ($p=0.036$) et de la durée ($p=0.012$) est observée chez les cas-témoins (Tableau 1).

Tableau 01. Analyse univariée selon la régression logistique à la recherche des facteurs liés au CS.

Paramètres	Femmes témoins 100 (%)	Femmes cancéreuses 100 (%)	OR (95% IC)	Valeur p
Age (ans)	42.63±3.52	48.47±4.66		
<i>Pré- ménopauses</i>	37.45±4.95 (64 %)	46.02±5.28 (42%)	2.03 (1.96-2.63)	0.730
<i>Post- ménopauses</i>	45.21±2.13 (36 %)	51.47±4.85 (58%)	2.39 (1.53-13.81)	0.001
Classe d'âge (ans)				
< 30 ans / 31-40 ans / 41-50 ans	14 (%) / 38 (%) / 26 (%)	10 (%) / 12 (%) / 45 (%)		
51-60 ans / > 60 ans	18 (%) / 4 (%)	30 (%) / 3 (%)		
IMC (kg/m²)	21.32 ± 1.54	25.12 ± 1.36 *	1.36 (1.94-8.97)	0.013
Maigre / Normal / Surpoids / Obésité	15 (%) / 67 (%) / 10 (%) / 8 (%)	6 (%) / 12 (%) / 40 (%) / 42 (%) *		
Tour de taille /tour de hanche	0.83 ± 0.01	1.26 ± 0.12 *	2.30 (0.23-1.46)	0.001
Age moyen de la ménarche (ans)				
Avant 12 ans	90 (%)	69 (%) *	2.03 (0.49-2.76)	0.001
≥12 ans	10 (%)	31 (%)		
Age à la 1^{ère} grossesse (ans)	25.12 ± 3.56	27.36 ± 4.12	0.77 (0.35-1.24)	0.023
≤ 25 ans	44 (%)	20 (%)		
26 – 34 ans	46 (%)	54 (%)		
≥ 35 ans	10 (%)	26 (%)	1.39 (0.64-1.30)	0.001
Parité	5.43 ± 0.24	1.98 ± 0.34 *		
Nullipare / Paucipare	3 (%) / 20 (%)	10 (%) / 65 (%)		
Multipare	77 (%)	25 (%) *	0.49 (0.21-0.53)	0.001
Contraception des femmes en âge de procréer	54.38 (%)	76.62 (%)	2.14 (0.36-4.36)	0.001
Hormonale	85 (%)	100 %		
Mécanique	15 (%)	0 %		
Durée de la contraception (ans)				
< 5 ans	35.79 (%)	77.22 (%)	0.67 (0.29-1.42)	0.321
≥ 5 ans	64.21 (%)	22.78 (%) *	2.23 (0.14-1.23)	0.012
Allaitement	90 (%)	66 (%)		
Bilatéral / Sein droit / Sein gauche	80.36 (%) / 9.64 (%) / 0 (%)	61.24 (%) / 4.76 (%) / 0 (%)		
Mode d'allaitement				
Maternel / Mixte / Artificiel	60 (%) / 30 (%) / 10 (%)	21 (%) * / 39 (%) / 40 (%)		
Durée d'allaitement maternel				
0-6 mois / 7-18 mois	15 (%) / 45 (%)	70 (%) / 29 (%)		
24 mois	40 (%)	1 (%) *	0.31 (0.32-1.06)	0.001
Antécédents médicaux familiaux				
Cancer du sein	0 (%)	19.64 (%) **	1.23 (0.33-12.36)	0.015
Autres types de cancers	0 (%)	20.47 (%) ***	1.56 (1.54-16.93)	0.001
Autres traitements / Négatif	30.64 (%) / 69.36 (%)	58.24 (%) / 1.64 (%)		
Antécédents chirurgicaux familiaux				
1er degré de parenté / 2ème degré de parenté	4 (%) / 3 (%)	20 (%) / 25 (%)		
Autres types de cancers	5 (%)	36 (%)		
Autres interventions Chirurgicales / Négatif	29 (%) / 59 (%)	11 (%) / 8 (%)		
Tabac				

Non Oui	91 (%) 9 (%)	89 (%) 11 (%)	2.36 (0.63-4.85)	0.624
Tabac passif				
Non Oui	80 (%) 20 (%)	30 (%) 70 (%)**	1.13 (0.10-1.66)	0.001
Degré exposition tabac passif				
Élevé / Moyen / Faible	2 (%) / 3 (%) / 15 (%)	56 (%)*** / 12 (%) / 2 (%)		
Durée exposition tabac passif (ans)				
< 1ans / 1-5ans / >5ans	4 (%) / 6 (%) / 10 (%)	2 (%) / 4 (%) / 64 (%)***		
Activité physique			0.43 (0.04-0.51)	0.001
Faible/Modérée/Intense	2 (%) / 26 (%) / 72 (%)	45 (%)*/40 (%) / 15 (%)***		
Score (METs/semaine)	30.34 ± 3.62	40.56 ± 5.31*		
Fréquence (par semaine)	1.96 ± 0.36	4.37 ± 1.02*		
Durée (h/semaine)	2.64 ± 1.23	5.14 ± 0.69**		
Colopathie fonctionnelle (%)			1.23 (0.60-2.69)	0.024
Négatif Positif	67.58 (%) 32.42 (%)	21.65 (%) 78.35 (%)*		
Prise d'antidépresseur			1.06 (0.21-1.37)	0.032
Oui Non	11.26 (%) 88.74 (%)	93.64 (%)* 6.36 (%)		
Durée de prise d'antidépresseur (ans)				
0-1 ans / 1-5 ans / 5-10 ans 10-15 ans / > 15 ans	89 (%) / 6 (%) / 2 (%) 0 (%) / 3 (%)	7 (%) / 13 (%) / 24 (%) 10 (%) / 46 (%)		
Comportement alimentaire en cas du stress			3.23 (1.26-9.36)	0.0001
<i>Consommation d'une grande quantité d'aliment avec perte de contrôle et sans culpabilité</i>				
Oui / Non	21 (%) / 79 (%)	60 (%)** / 40 (%)		
<i>Consommation d'une grande quantité d'aliment avec perte de contrôle et grande culpabilité</i>				
Oui / Non	11 (%) / 89 (%)	78 (%)** / 22 (%)		
<i>Saut de repas</i>				
Oui / Non	14 (%) / 86 (%)	91 (%)*** / 9 (%)		
<i>Petit-déjeuner / Déjeuner / Dîner</i>	14 (%) / 6 (%) / 9 (%)	52 (%)** / 32 (%) / 11 (%)		
<i>Grignotage / Aucun</i>	10 (%) / 61 (%)	0 (%) / 5 (%)		

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage. * p <0.05., ** p <0.01 et *** p <0.001. OR : Odd-Ratio, IC : Intervalle de confiance.

Fréquence de consommation habituelle des aliments

Dans la population étudiée, on a 25 % des cas ont une mauvaise diète contre 13% des témoins. De plus, ce sont les témoins qui adhèrent plus à la diète méditerranéenne : 38% des témoins ont une diète optimale contre 15% (Figure 1).

La figure 2 montre l'habitude alimentaire des cas-témoins. 91% des femmes cancéreuses préfèrent les restaurations rapides (fast-foods) et 79% optent pour les repas froids, et on remarque que 21% seulement qui prennent leur petit déjeuner. Cependant, la majorité des témoins prennent leur petit déjeuner avec une fréquence de 84%, 36% fast-food et 41% repas froid.

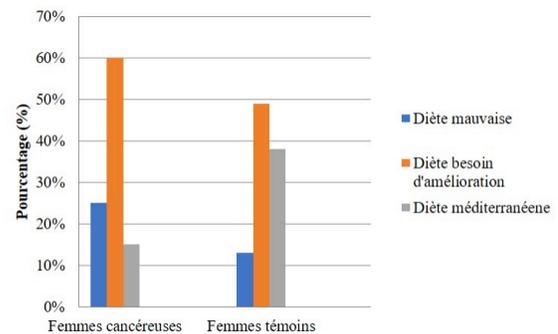


Figure 1 : Qualité de la diète des femmes cas-témoins.

D'après la figure 2, les modes de cuisine les plus optés par les patientes sont : le sauté (65%), fritures et grillades (60%), alors que le mode de cuisine à la vapeur est le plus employé par les témoins, avec une fréquence de 86%.

En ce qui concerne le grignotage, plus des trois quarts des patientes qui mangent en dehors des repas,

grignotent de 2 à 5 fois par jour soit (77 %) que celle des témoins (18 %) (Figure 2).

Toutes les patientes abusent des boissons gazeuses, jus industriel, café et thé, alors que 98 % boivent de

l'eau de robinet. 62 % des témoins préfèrent de l'eau minérale, 67 % de l'eau gazeuse, 41% du jus naturel et 73 % du jus industriel, presque la moitié prennent le café, le thé et les boissons gazeuses (Figure 2).

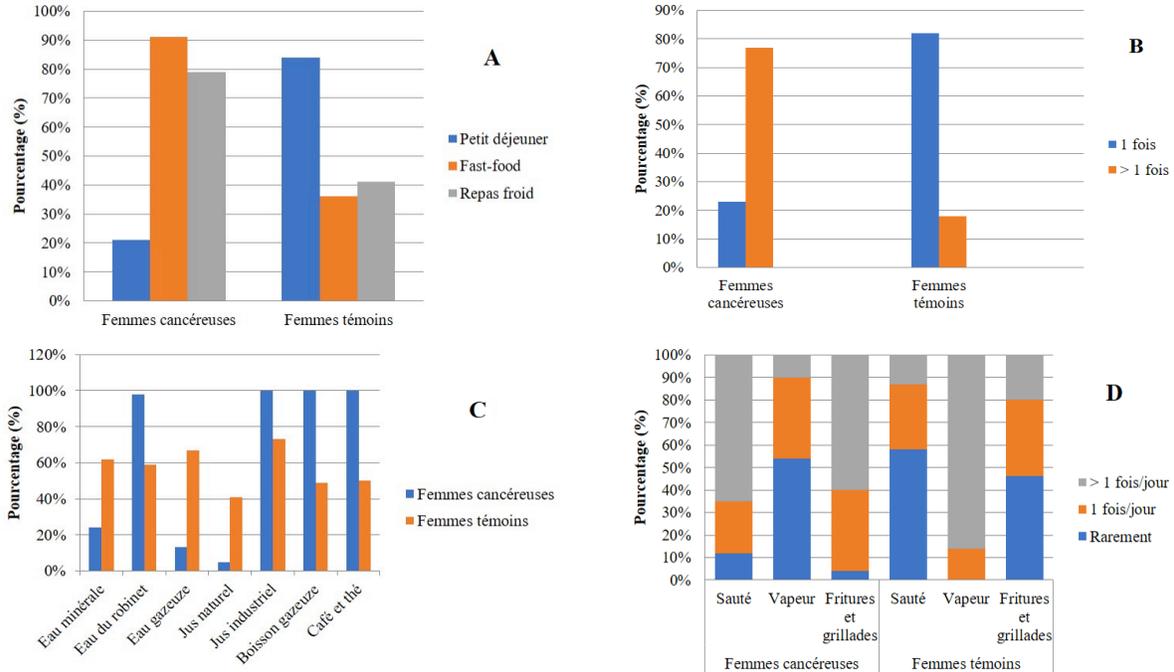


Figure 2 : Prise et régularité des repas chez les femmes enquêtées.

(A) Prise des repas quotidiens, (B) Fréquence du grignotage dans la journée.
(C) Consommation des boissons et (D) Mode de cuisine.

Apports alimentaires

Les apports énergétiques de nos témoins varient de 794.61 à 8103.43 kcal/jour, avec une moyenne de 1847.65±202.14 kcal/jour. La moyenne des apports énergétiques des patientes est de 1796.34±145.25 kcal/jour, avec des valeurs extrêmes 910.46 à 7942.36 kcal/jour. L'énergie de la ration alimentaire est plus importante chez les témoins que chez les femmes cancéreuses. Les glucides simples sont plus consommés par les cas que les témoins ($p < 0.05$), malgré que les glucides apportent 61.93% de l'apport énergétique quotidiens total chez les cas et 61.14% chez les témoins. La consommation des fibres par les cas se situe en dessous des apports recommandés (18.09±5.84 g/jour), mais pas pour les témoins qui semblent en concordance (30.48±4.25 g/jour). Aucune différence significative n'a été notée concernant la quantité consommée des protéines d'origine animale et végétale par les femmes cas-témoins. Nos résultats montrent également que

l'équilibre alimentaire au niveau du rapport lipides animaux sur lipides végétaux n'est pas respecté pour les femmes cancéreuses (inférieur à un). Ce rapport est supérieur à un chez les témoins, afin d'assurer l'apport en vitamines liposolubles et en acides gras indispensables. Le rapport d'acides gras polyinsaturés/acides gras saturés moyen chez nos patientes est de 0.21±0.11 au lieu de la valeur recommandée qui doit être égal à un, par contre nos témoins avaient une valeur recommandée (1.14±1.63). Concernant les apports en magnésium, une différence significative a été constatée entre les femmes cas-témoins ($p < 0.05$). Une diminution significative de la consommation alimentaire en vitamine B1, B2 et B12 ($p < 0.05$), en vitamines B9 ($p < 0.01$) et en vitamine A ($p < 0.001$) est observée chez les femmes cancéreuses comparées aux femmes témoins (Tableau 2).

En termes d'habitudes alimentaires, les patientes consomment au moins cinq fruits et légumes par jour pour 8% d'entre elles comparativement à 75% dans

le groupe de femmes témoins. Les patientes consomment au moins de trois portions de produits laitiers par jour pour 17% d'entre elles comparativement à 84% dans le groupe des témoins. Les patientes consomment au moins d'une fois de la viande rouge et des œufs par jour pour 56% d'entre elles comparativement à 31% dans le groupe de femmes témoins. Les patientes consomment au moins d'une fois de volailles et des poissons par jour pour 40% d'entre elles comparativement à 77% dans le groupe témoins. Les femmes cancéreuses consomment des produits céréaliers à chaque repas pour 48% d'entre elles comparativement à 72% dans le groupe témoins. Les patientes consomment des produits sucrés à chaque repas pour 96% d'entre elles comparativement à 29% dans le groupe de femmes témoins. Les femmes cancéreuses consomment des graisses saturées à chaque repas pour 81% d'entre elles comparativement à 10% dans le groupe témoins. Les patientes consomment de l'eau à chaque repas pour 36% d'entre elles comparativement à 84% dans le groupe de femmes témoins (Figure 3). Nous avons enregistré une différence statistique significative ($p < 0.05$) entre les deux groupes de femmes enquêtées en matière de consommation des groupes alimentaires (Figure 3).

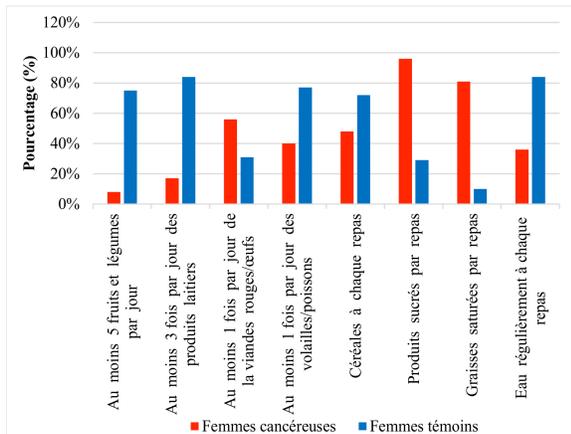


Figure 3 : Fréquence de consommation journalière des groupes alimentaires chez la population étudiée.

Stress et comportement alimentaire

Sur l'ensemble des patientes, 91% parmi elles sautent un repas en cas d'une situation contrariante de stress. Le repas le plus fréquemment sauté est le petit déjeuner (52%), suivi du déjeuner (32%). (Tableau 1), alors que 14% des témoins seulement sautent un repas. La différence est hautement significative entre les femmes cas-témoins ($p < 0.001$).

Tableau 02. Consommation journalière moyenne des nutriments chez les femmes enquêtées.

Nutriments	Femmes Témoins	Femmes cancéreuses
ACT (kcal/J)	1847.65 ± 202	1796.34 ± 145.25
Glucides totaux (%)	61.14	61.93
Lipides totaux (%)	23.92	24.73
Protéines totales (%)	14.67	13.34
Glucides totaux (g/J)	204.12 ± 20.87	389.08 ± 18.55 *
GS (g/J)	81.31 ± 13.02	268.21 ± 10.43 **
GC (g/J)	122.69 ± 10.71	120.87 ± 12.64
Fibres (g/J)	30.48 ± 4.25	18.09 ± 5.84
Protéines totales (g/J)	70.25 ± 10.63	68.31 ± 8.41
PA (g/J)	34.67 ± 3.69	31.21 ± 4.12
PV (g/J)	34.61 ± 2.64	37.32 ± 3.48
PA/PV	1.09 ± 0.36	1.02 ± 0.30
Lipides totaux (g/J)	55.31 ± 3.02	54.12 ± 3.25
LA (g/J)	28.63 ± 4.36	22.64 ± 5.02
LV (g/J)	26.74 ± 3.91	31.51 ± 3.20
LA/LV	1.10 ± 0.11	0.69 ± 0.09
ASG (g/J)	18.36 ± 1.42	38.96 ± 2.48 *
AGMI (g/J)	16.16 ± 0.36	9.69 ± 1.86 **
AGPI (g/J)	20.79 ± 2.10	5.47 ± 0.31 **
AGPI/AGS	1.14 ± 1.63	0.21 ± 0.11
Cholestérol (mg/J)	140.60 ± 21.06	204.31 ± 20.47 *
Magnésium (mg/J)	245.36 ± 40.36	145.37 ± 50.36 *
Fer (mg/J)	13.02 ± 3.96	14.93 ± 5.47
Sodium (mg/J)	2459.36 ± 103.65	2136.54 ± 152.30
Calcium (mg/J)	641.03 ± 120.82	640.31 ± 123.61
Potassium (mg/J)	2364.59 ± 245.78	2147.75 ± 148.95
Phosphore (mg/J)	1523.09 ± 98.79	1236.94 ± 104.67
Vitamine A (µg/J)	1523.03 ± 53.69	879.12 ± 61.31 ***
Vitamine B1 (mg/J)	1.82 ± 0.79	0.13 ± 0.10 *
Vitamine B2 (mg/J)	15.64 ± 4.56	9.67 ± 2.47 *
Vitamine B3 (mg/J)	13.96 ± 2.12	13.89 ± 1.45
Vitamine B6 (mg/J)	1.63 ± 0.24	1.54 ± 0.16
Vitamine B9 (µg/J)	400.12 ± 30.56	251.34 ± 21.49 **
Vitamine B12 (µg/J)	5.03 ± 0.58	3.48 ± 0.34 *
Vitamine C (mg/J)	100.65 ± 5.84	94.03 ± 8.96
Vitamine D (µg/J)	1.46 ± 0.12	1.41 ± 0.03
Vitamine E (mg/J)	5.13 ± 1.90	5.36 ± 1.41

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart-type ou le pourcentage. ACT : Apport calorique total, PA : Protéines animales, PV : Protéines végétales, LA : Lipides animaux, LV : Lipides végétaux, AGS : Acides gras saturés, AGMI : Acides gras mono-insaturés, AGPI : Acides gras polyinsaturés. GC : Glucides complexes, GS : Glucides simples. La comparaison des moyennes entre femmes témoins et cancéreuses est effectuée par le test « t » de Student après analyse de la variance et des pourcentages par le test χ^2 , * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. *** $p < 0.001$.

Détermination des altérations métaboliques

Chez les patientes, une différence significative des taux plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides et en insuline, leptine, LDL-cholestérol,

	P	0.001	0.001	0.029	0.026	0.001	0.001	0.001	0.001	0.017	0.001	0.001	0.0001	0.026	0.019
--	---	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	--------	-------	-------

IMC : Indice de masse corporelle, MDA : Malondialdéhyde, PC : Protéine carbonylées, GSH : glutathion réduit, SOD : Superoxyde dismutase, GPx : Glutathion peroxydase, GR : Glutathion réductase, ORAC : Oxygen Radical Absorbance Capacity. TG : Triglycéride, LDL : Low density lipoprotein, R² : coefficient de détermination. Les relations sont significatives lorsque p < 0.05.

Les facteurs prédictifs et protecteurs obtenus à partir de l'analyse logistique sont par la suite soumis à une deuxième analyse de régression linéaire multiple comme variables indépendantes afin de déterminer l'impact des facteurs de risque du CS sur la régulation hormonale, le métabolisme des lipides et sur le statut oxydant/antioxydant.

Nos résultats montrent une corrélation majoritairement positive entre les deux variables et totale entre la leptine et les paramètres des variables indépendantes (Tableau 4).

Discussion

Le CS est le cancer le plus fréquent chez les femmes, que ce soit dans les pays développés ou en développement. En raison de l'allongement de l'espérance de vie, de l'accroissement de l'urbanisation et de l'adoption de modes de vie occidentaux dans les pays en développement, l'incidence du CS est toujours en hausse [1].

Certaines mutations, en particulier celles des gènes BRCA1, BRCA2 et p53, sont associés à un risque élevé de CS. Cependant, ces mutations sont rares et ne représentent qu'un petit pourcentage de la charge totale de morbidité et de mortalité par CS [1-3].

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants vis-à-vis du CS. Rare chez les femmes de moins de 30 ans, le risque augmente entre 50 et 75 ans (près des deux tiers des CS) [20].

Nos résultats montrent que les antécédents familiaux sont associés à une augmentation du risque d'atteinte d'un CS, ainsi que l'exposition à long terme aux œstrogènes endogènes, tels que la puberté précoce (< 12 ans), la ménopause retardée et l'âge à la première grossesse (≥ 35 ans). Les hormones exogènes sont également associées à un risque plus élevé de CS [20]. Il est important de noter que le risque du CS augmente pour les utilisatrices de contraceptifs oraux et d'hormonothérapie substitutive qui ont fait usage pendant 5 ans ou plus. Par contre, l'allaitement maternel et la multiparité illustrent un effet protecteur contre le CS. Les femmes qui ont allaité pendant 24 mois présentent un risque réduit [20-22].

Le tabagisme passif est significativement associé à un risque accru de cancer du sein. Johnson et al. (2000) soulignent aussi qu'il est associé à un risque accru d'environ 60 %. Ce risque est multiplié par trois après la ménopause [23]. Chez les femmes qui ont

déjà fumé, qui fument ou qui fument passivement, les métabolites électrophiles des agents cancérigènes se combinent avec l'ADN, que l'on retrouve dans les tissus mammaires normaux et les tissus cancéreux du sein [22-23]. Certains agents cancérigènes du tabac peuvent atteindre le sein et peuvent être sécrétés dans le lait maternel [22-23].

Il est important de noter que d'après nos résultats, le surpoids et l'obésité tous deux associés sont des facteurs de risque plus accru du CS. Nos constatations concordent avec celles de l'étude cas-témoins de Kruk (2007) [22]. Le déséquilibre alimentaire causé par la mauvaise diète avec des déficiences d'apports en micronutriments, un excès d'acides gras saturés et un déficit en acides gras mono et polyinsaturés chez les cas, conjointement, à l'existence de paramètres individuels liés au style de vie (IMC, obésité abdominale, ...) sont associés au risque de développement du CS [24].

Le régime alimentaire joue un rôle dans le développement du CS, mais le mode d'action des facteurs nutritionnels sur le tissu mammaire est mal compris. Un des mécanismes potentiels est la création d'un stress oxydatif qui favoriserait le processus tumoral et l'inflammation. Par conséquent, la consommation d'antioxydants pourrait contribuer à réduire l'inflammation dans les tissus et à prévenir le CS. Cependant, peu d'études ont exploré la relation entre les apports en antioxydants et l'expression de marqueurs inflammatoires dans le tissu mammaire [25]. Les recherches récentes ont montré que le CS, favorise la production de radicaux libres lorsque cette production dépasse les capacités de défenses antioxydantes et surtout avec l'âge [26-27]. Selon son intensité et sa durée, l'exercice physique pratiqué de manière régulière est un moyen efficace pour rééquilibrer la balance oxydants/antioxydants chez les femmes à risque [28-29].

Le stress est un facteur favorisant le surpoids et l'obésité où la femme saute les repas les plus importants (notamment le petit déjeuner ou le déjeuner) et l'abus du grignotage à plusieurs fois par jour, ce qui va engendrer un déséquilibre alimentaire. Les femmes cancéreuses présentent une diminution significative du magnésium, qui est un anti-stress naturel [19].

Il est important de noter que toutes les femmes atteintes d'un CS, consomment trop de boissons gazeuses et des jus industriels. Ces boissons contiennent non seulement de grandes quantités de

sucres ajoutés, mais également des additifs alimentaires artificiels (colorants, conservateurs, ...). En outre, toutes nos patientes boivent du café et du thé d'une manière frappante, bien que ces boissons contiennent des quantités importantes de xanthine, ce qui provoque à son tour l'hyperplasie mammaire, qui est liée au CS [24]. La plupart de nos patientes boivent de l'eau du robinet, qui peut devenir un facteur de risque de CS, lorsqu'elle est malsaine. De nombreux polluants pouvant être présents dans l'eau consommée, certains sont des substances cancérigènes avérées, comme l'arsenic inorganique [30-32], d'autres sont des cancérigènes suspectés, comme les sous-produits de désinfection et les nitrates [32-40]. Les pesticides relargués dans l'eau sont également suspectés de jouer un rôle dans l'apparition de certains cancers [41]. Par contre, il est conseillé de consommer de l'eau minérale et gazeuse, riches en calcium et en magnésium, qui sont indispensables pour l'organisme [42-43].

Les rapports d'équilibre nutritionnel chez les femmes enquêtées sont des indicateurs d'une situation alarmante et préoccupante en raison de la fréquence et de la quantité de consommation habituelle des aliments riches en gras et en sucre, ainsi que les boissons sucrées doivent être limitées. Pour cela, il faut diversifier l'alimentation, privilégier les aliments à forte densité nutritionnelle tels que les fruits, les légumes ou le lait par rapport aux aliments à forte densité énergétique telle que les produits riches en lipides et en sucres simples [24-25]. Il est donc conseillé d'introduire des aliments riches en glucides complexes à index glycémique bas [44]. La fréquentation des Fast-Foods, le saut de repas ainsi que le grignotage doivent être bannis et l'eau minérale doit être privilégiée [45]. Selon notre étude et afin de prévenir le risque d'atteinte d'un CS, nous conseillons aux femmes de suivre un régime alimentaire méditerranéen [44].

Le CS est une maladie multifactorielle, dont les nombreux facteurs de risque sont souvent corrélés et interagissent de façon complexe. S'il est établi que le lien entre l'obésité et le cancer du sein diffère selon le statut ménopausique, c'est à cause de taux élevés de leptine et des variations d'anthropométrie [4-8]. Selon notre enquête, le CS est étroitement associé, d'une part, aux déviations métaboliques ; l'hyperleptinémie et l'hyperinsulinisme et d'autre part de l'IMC et de l'obésité abdominale. À cet effet, cette élévation de la teneur en leptine et en insuline, elle-même est liée au métabolisme nutritionnel et favorise la résistance à la leptine et aussi l'insulinorésistance, quoique la glycémie à jeun soit d'une valeur normale. L'insulinorésistance précède le diabète de type II. Ce sont ces paramètres (leptine, insuline, obésité

abdominale et IMC) qui sous-tendent la relation proportionnelle entre l'obésité et le CS.

Chez les femmes en surpoids et obèses, il existe une résistance centrale à la leptine qui sert à aggraver la carence insulinaire et générer une hyperinsulinémie conduisant à la résistance à l'insuline [4-8]. Cette résistance à la leptine est susceptible de stimuler l'angiogénèse, la prolifération cellulaire et l'invasivité des cellules tumorales et toutes liées à l'inflammation. C'est à côté desquelles le rôle supposé délétère des œstrogènes, augmente la libération d'acides gras libres et crée un microenvironnement local qui contribue au développement du CS [7,25]. En effet, à la ménopause, après l'arrêt de la fonction ovarienne, le principal site de production des œstrogènes est le tissu adipeux sous l'influence de taux élevés de l'insuline et la leptine [22,26].

Dans ce contexte, la leptine semble être un facteur majeur de la cancérogénèse mammaire susceptible de contribuer à la réaction inflammatoire locale et à l'angiogénèse, notamment chez les patientes obèses pour lesquelles une augmentation du potentiel métastatique et du risque de mortalité est décrite [25-26].

Nos résultats peuvent expliquer en partie l'augmentation du risque de cancer mammaire associée à l'obésité en post-ménopause, mais nous nous étions limités par la taille de l'échantillon.

Conclusion

Le CS est toujours associé à un ensemble de perturbations nutritionnelles et métaboliques aboutissant à l'installation d'un état de stress oxydant causant un déséquilibre dans la balance oxydants/antioxydants. Ce stress oxydant est associé à une hyperleptinémie et hyperinsulinémie et aussi une altération de profil lipidique [26]. Notre étude a montré qu'en plus des facteurs de risques classiques connus dans la littérature, le surpoids et l'obésité, les mauvaises habitudes alimentaires en plus de l'inactivité physique ainsi que le tabagisme passif sont associés à une augmentation du risque de survenue d'un CS.

Sur la base des résultats actuels et en termes de perspectives, il est donc nécessaire dans le cadre de la prévention du CS d'avoir une coordination entre médecins et nutritionnistes pour sensibiliser les femmes à risque afin d'adhérer à une alimentation quotidienne saine et riche en antioxydants, en minéraux et en phyto-œstrogènes, ainsi qu'un éloignement complet des zones fumeurs, et la pratique régulière d'activité physique. Un diagnostic précoce par dépistage mammographique chez les

femmes permet de réduire le taux de mortalité par CS.

Conflits d'intérêt

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêts.

Références.

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6),394-424. doi:10.3322/caac.21492.
2. Soltane A (2006) Pour une stratégie nationale de lutte contre le cancer en Algérie. Le guide de la médecine et de la santé en Algérie.
3. Nkondjock A, Ghadirian P (2005) Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med sci (Paris)*, 21(2),175-180.
4. Atoum MF, Alzoughool F, Al-Hourani H (2020) Linkage Between Obesity Leptin and Breast Cancer. *Breast Cancer Basic Clin Re*, 14, 1–8. doi:10.1177/1178223419898458
5. Samad N (2019) Role of Leptin in Cancer: A Systematic Review. *Biomed J Sci Tech Res*,18(1),13226-13235.
6. Cortese L, Terrazzano G, Pelagalli A (2019) Leptin and immunological profile in obesity and its associated diseases in dogs. *Int J Mol Sci*, 20(10). doi:10.3390/ijms20102392.
7. Schmidt S, Monk JM, Robinson LE, Mourtzakis M (2015) The integrative role of leptin, oestrogen and the insulin family in obesity-associated breast cancer: Potential effects of exercise. *Obes Rev*, 16(6),473-487. doi:10.1111/obr.12281.
8. Sánchez-Jiménez F, Pérez-Pérez A, de la Cruz-Merino L, Sánchez-Margalet V (2019) Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front Oncol*, 9(July),1-12. doi:10.3389/fonc.2019.00596.
9. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML et al (2003) International physical activity questionnaire: 12 country reliability and validity. *Medicine & science in sport & exercise*, 35, 1381-1395.
10. FAO/OMS (1998) Recommandations diététiques basées sur l'approche alimentaire : élaboration et utilisation. Rapport d'une consultation conjointe, n°880. Genève : OMS. p. 125.
11. Levine RL, Garland D, Oliver CN, Climent I, Lenz AG, Ahn BW et al (1990) Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol*, 186,464– 478.
12. Jagota S, Dani H (1982) A new colorimetric technique for the estimation of vitamin C using Folin phenol reagent. *Analytical biochemistry*, 127,178-182.
13. Zaman Z, Fielden P, Frost PG (1993) Simultaneous determination of vitamins A and E and carotenoids in plasma by reversed-phase HPLC in elderly and younger subjects. *Clinical chemistry*, 39, 2229-2234.
14. Ellman GL (1959) Tissue sulfhydryl groups. *Archives of biochemistry and biophysics*, 82,70-77.
15. Elstner EF, Youngman RJ, Obwad W (1983) Superoxide dismutase. In: Bergmeyer HB (ed) *Methods of enzymatic analysis*, 3rd edn. Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 3, 293–302.
16. Goldberg DM, Spooner RJ (1992) Glutathione reductase. In: Bergmeyer HB (ed) *Methods of enzymatic analysis*, vol 3, 3rd edn. Verlag Chemie GmbH, Weinheim, 258–265
17. Paglia DE, Valentine WN (1967) Studies on the quantitative and qualitative characterizations of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*, 70,158–169.
18. Blache D, Prost M (1992) Free radical attack-Biological test for human resistance capability. A lunar-based chemical analysis laboratory (A 93-17426 04-51). Hampton, VA, A. Deepak Publishing, 1992, 82-98.
19. Pauline AR. Les troubles digestifs liés au stress : considérations psychosomatiques et prise en charge à l'officine. Thèse en Sciences pharmaceutiques. Université de Lorraine : 2018.
20. Nkondjock A, Ghadirian P (2005) Risk factors and risk reduction of breast cancer. *Med sci (Paris)*, 21(2),175-180.
21. Ferly J, Steliarova-Foucher E, Lortet Tieulent (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimations for 40 countries in 2012. *Eur J*, 49, 1373-1403.
22. Kruk J. (2007). Association of lifestyle and other risk factors with breast cancer according to menopausal status: a case-control study in the region of Western Pomerania. *Asian Pac J Cancer Prev*, 8, 513-524.
23. Johnson KC, Hu J, Mao Y (2000). Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer registries Epidemiology Research group. *Cancer Causes Control*, 11(3), 211-221.
24. Medart J (2005). Manuel pratique de nutrition. L'alimentation préventive et curative. Ed DEE Boeck & Larcier.

25. Larouche D. Évaluation de la relation entre les apports en antioxydants et le niveau d'expression de marqueurs inflammatoires dans le tissu mammaire normal de femmes atteintes du cancer du sein. Thèse : Sciences Médicales : Université Laval, Québec, Canada : 2017.
26. Badid N, Baba Ahmed FZ, Merzouk H, et al. (2010). Oxidant/antioxydant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol Oncol Res*, 16(2),159-167. doi:10.1007/s12253-009-9199-0.
27. Mahbouli S. Etude de l'impact de la leptine sur le statut oxydatif et inflammatoire du tissu mammaire. Thèse de doctorat : Sciences de la vie et de la sante : Clermont-Ferrand 1 : 2015.
28. Pincemmail J, Lecomte J, Collart E, Castiaux JP, Defraigne J (2001) Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. *Vaisseaux Cœur Poumons*, 6, 1-3.
29. Laure P (2007). Activités physiques et santé. *Ellipses*, p 319.
30. Lasalle JL, Poumarat L, Mantey K (2019) Présence d'arsenic dans l'eau de distribution de la commune de Touet-de-l'Escarène. Evaluation quantitative des risques sanitaires. *Sante Publique France*.
31. Patrick L (2018) Pollution de l'eau et risque de cancer. *Cancer environnement*.
32. Cantor K.P., C.M. Villanueva, D. Silverman, J.D. Figueroa, F.X (2010) Polymorphisms in GSTT1, GSTZ1, and CYP2E1, disinfection by-products, and risk of bladder cancer in Spain. *Environ. Health Perspect.*, 118 (11), 1545-1550.
33. Bove GE Jr, Rogerson PA, Vena JE (2007) Case control study of the geographic variability of exposure to disinfectant by-products and risk for rectal cancer. *Int J Health Geogr*, 6,18.
34. Backer LC, Coss AM, Wolkin AF, Flanders WD, Reif JS (2008) Evaluation of associations between lifetime exposure to drinking water disinfection by-products and bladder cancer in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 232(11),1663-8.
35. Cantor KP, Lynch CF, Hildesheim ME, Dosemeci M, Lubin J, Alavanja M (1998) Drinking water source and chlorination by-products. I. Risk of bladder cancer. *Epidemiology*, 9(1),21-8
36. Cantor KP (1994) Water chlorination, mutagenicity, and cancer epidemiology. *Am J Public Health*, 84(8),1211-3.
37. Villanueva CM, Cantor KP, Grimalt JO, Malats N, Silverman D, Tardon A (2007) Bladder Cancer and Exposure to Water Disinfection By-Products through Ingestion, Bathing, Showering, and Swimming in Pools. *Am J Epidemiol*.
38. Richardson SD, Plewa MJ, Wagner ED, Schøny R, Demarini DM (2007) Occurrence, genotoxicity, and carcinogenicity of regulated and emerging disinfection by-products in drinking water: a review and roadmap for research. *Mutat Res*, 636(1-3),178-242.
39. Villanueva CM, Cantor KP, Cordier S, Jaakkola JJ, King WD, Lynch CF (2004) Disinfection by-products and bladder cancer: a pooled analysis. *Epidemiology*, 15(3),357-67.
40. Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC, Mosteller F (1992) Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*, 82(7),955-63.
41. Probst M, Berenzen N, Lentzen-Godding A, Schulz R (2005) Scenario-based simulation of runoff-related pesticide entries into small streams on a landscape level. *Ecotoxicol Environ Saf*, 62(2),145-159.
42. Esterle L, Nguyen M, Walrant-Debray O, Sabatier JP, Garabedian M (2010) Adverse interaction of low-calcium diet and low 25(OH) D levels on lumbar spine mineralization in late-pubertal girls. *J Bone Miner Res*, 25(11),2392-2398.
43. [43] Apfelbaum M, Romon M, Dubus M (2009) Diététique et nutrition. 7^{ème} édition. Elsevier Masson, 34-56.
44. Al Shaikh A, Braakhuis AJ, Bishop KS (2019) The Mediterranean Diet and Breast Cancer : A Personalised Approach. *Healthcare Review*, 104 (7),1-20.
45. Ziegler O, Quilliot D (2005) Prise en charge de l'obésité de l'adulte. *Rev Prat*,55(13),1437- 52.