



DEPARTEMENT DE TECHNOLOGIE ALIMENTAIRE

**THESE**

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Agronomiques (LMD)

Option : Sciences et qualité des aliments

**THEME**

**Étude de l'association entre consommation  
de produits laitiers et risque de développer  
un cancer du sein : une étude cas-témoins sur  
des femmes algériennes**

Présentée par : **Djamil Maliou**

Membres du jury :

<b>Ahmed Benchabane</b>	Professeur	ENSA	Président du Jury
<b>Arezki Bitam</b>	Professeur	ENSA	Directeur de thèse
<b>Nourredine Smail</b>	MCA	CHU Mustapha Bacha	Examineur
<b>Nadia Hached</b>	MCA	CHU Mustapha Bacha	Examineur



## **Avant-propos**

*L'effet de la consommation de produits laitiers sur la santé humaine a toujours fait l'objet d'un vif intérêt de la part des scientifiques. Un nombre incalculable de rapports sont publiés chaque année pour examiner la relation qui existe entre ce groupe alimentaire et tout un tas de maladies chroniques. D'ordinaire, le lait et ses dérivés sont réputés pour leur influence sur l'ostéoporose et la solidité des os, cependant on ne connaît que peu leur rapport avec les autres pathologies, tel que le cancer. Leur lien avec le cancer du sein a par exemple fait l'objet de nombreuses investigations. Même si certains résultats obtenus sont intéressants, ils restent pour le moment insuffisants pour donner des conclusions définitives. Dans ce document nous tentons d'apporter de nouvelles données à celles déjà publiées depuis des décennies sur cette association.*

## Remerciements

*Mes remerciements s'adressent tout d'abord à mon directeur de thèse Professeur **Arezki Bitam**, qui a su se montrer à l'écoute, disponible et impliqué tout au long de ce travail. Sa compétence ainsi que sa confiance m'ont beaucoup apporté.*

*J'adresse également mes sincères remerciements au Professeur **Ahmed Benchabane**, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Son aide et ses conseils ont aussi été pour moi très précieux.*

*Mes vifs remerciements vont au Professeur **Nourredine Smail**, Chef de service d'épidémiologie et de médecine préventive au CHU Mustapha Bacha, pour la considération qu'il me fait en prenant la charge d'examineur au sein de ce jury.*

*J'exprime ma profonde gratitude au Professeur **Nadia Hached**, Spécialiste en épidémiologie et médecine préventive au CHU Mustapha Bacha, pour m'avoir fait l'honneur de siéger à ce jury en tant qu'examinatrice.*

*Merci au Professeur **Hassen Mahfouf**, chef de service d'oncologie à l'hôpital de Rouïba et au Professeur **Noureddine Benzidane**, chef de service de sénologie au Centre Pierre et Marie Curie d'Alger, de m'avoir ouvert les portes de leurs services respectifs.*

*Je tiens également à remercier Professeur **Malkia Meddad**, Professeur **Ferhat Zebboudj**, Professeur **Merzak Gharnaout**, Docteur **Abdelbassat ketfi**, Docteur **Nabil Bourahla**, Docteur **Karima Tahari**, Docteur **Mohamed Grim**, Docteur **Hichem Halai**, Docteur **Mohammed Yehya Aissiou**, Docteur **Radia Djekoune**, Docteur **Wisseem Saadi** et le personnel médical de tous les services où je suis passé pour leur précieuse aide.*

*Je remercie tout particulièrement Docteur **Dounia Belmadi** pour sa contribution à l'étude, et sa présence tout au long de ces cinq dernières années.*

*Tout ce travail n'aurait pas été possible sans toutes ces femmes qui ont bien voulu participer à notre étude malgré leur maladie et leurs conditions difficiles. Merci à **Elles**.*

## Dédicaces

*A mon père et à ma grand-mère paix à leurs âmes.*

*A ma mère*

*A ma fiancée Dounia*

*A ma sœur Lila et à mon frère Kamel*

*A Danyl*

*A mes amis Yehya, Amira, Soraya et Tydia*

*Et à tous ceux que je ne cite pas nommément mais qui se reconnaîtront*

## Résumé

L'objectif de cette étude cas-témoin était d'évaluer l'association entre la consommation de produits laitiers et le risque de développer un cancer du sein chez un échantillon de femmes algériennes.

Notre étude a été menée sur 184 patientes atteintes d'un cancer du sein et un nombre égal de témoins appariés aux cas selon l'âge. Les données sur les apports alimentaires ainsi que sur les facteurs de confusion potentiels ont été recueillies par entretien avec les sujets à l'aide d'un questionnaire. Les rapports de cote [intervalle de confiance à 95 % (IC)] du cancer du sein ont été estimés pour toutes les catégories de consommation de produits laitiers en utilisant une régression logistique multivariée.

Nous avons observé un risque accru de survenue de la maladie chez les femmes ayant une consommation élevée de lait (OR = 2,61, IC 95 % : 1,32–5,16,  $p = 0,027$ ) par rapport à celles appartenant à la catégorie inférieure de consommation. Une association inverse avec le risque de cancer du sein a été observée pour la consommation totale de fromage lorsqu'on compare le quatrième au premier quartile. Cet effet protecteur est essentiellement dû à la prise de fromage à pâte fraîche (OR = 0,24, IC 95 % : 0,12–0,51,  $p = 0,001$ ), car les autres types n'ont pas montré de relation significative avec la maladie. Aucun lien clair n'a également été observé avec les autres produits laitiers. Concernant l'étude stratifiée par statut ménopausique, les résultats n'ont pas présenté de significativité statistique, cependant il est intéressant de noter que nous avons observé une association divergente avec la maladie pour la consommation de fromage chez les femmes pré et post ménopausées.

En conclusion, notre étude montre un effet différentiel des types de produits laitiers sur le risque de survenue du cancer du sein. La composition hétérogène de ces dérivés serait probablement en rapport avec cette différence. De futures études sont néanmoins nécessaires pour confirmer ces résultats.

## ملخص

هدف هذه الدراسة من نوع حالات و شواهد هو تقييم الارتباط بين استهلاك الألبان وخطر الإصابة بسرطان الثدي لدى عينة من النساء الجزائريات.

أجريت دراستنا على 184 مريضة بسرطان الثدي وعدد مماثل من الشواهد المتطابقة مع الحالات حسب العمر. وقد تم جمع بيانات ومعلومات عن الاستهلاك الغذائي والعوامل المربكة المحتملة لهذه العلاقة من قبل الباحث باستخدام استبيان. وقدرت نسب سرطان الثدي لجميع فئات الاستهلاك من منتجات الألبان باستخدام الانحدار اللوجستي متعدد المتغيرات (فاصل الثقة 95%).

لاحظنا زيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي بين النساء مع الاستهلاك العالي للحليب مقارنة مع تلك النساء ضمن الفئة ذات الاستهلاك المنخفض (نسبة الأرجحية = 2.61، فاصل الثقة 95%: 1.32-5.16، ص = 0.027). لوحظ ارتباط عكسي مع خطر سرطان الثدي وتأثير وقائي لاستهلاك الجبن عند مقارنة الربع الرابع مع الربع الأول. ومن المقرر أساسا إلى الجبن الطازج (نسبة الأرجحية = 0.24، فاصل الثقة 95%: 0.12-0.51، ص = 0.001)، كما أظهرت أنواع أخرى لا وصلة كبيرة مع المرض. لم نلاحظ أي ارتباطات هام مع أنواع أخرى من منتجات الألبان. وفيما يتعلق بدراسة مستويات مختلفة حسب حالة انقطاع الطمث، فإن النتائج لا تظهر دلالة إحصائية، ولكن من المثير للاهتمام أننا لاحظنا وجود ارتباط متباين مع المرض لاستهلاك الجبن عند النساء بعد و قبل سن اليأس.

في الختام، تظهر دراستنا تأثيرًا تفاضليًا لأنواع منتجات الألبان على خطر الإصابة بسرطان الثدي، وهذا ربما مرتبط بتكوينها الغير المتجانس. ومع ذلك هناك حاجة لدراسات مستقبلية لتأكيد هذه النتائج.

## **Abstract**

The aim of this hospital based case-control study was to evaluate the association between dairy products intake and risk of developing breast cancer in a sample of Algerian women.

Our study was conducted on 184 breast cancer patients and equal number of age-matched controls. Data on dietary intake and potential confounders were collected by interviewers using a short questionnaire. The Odds ratios [95% confidence interval (CI)] of breast cancer were estimated across categories of dairy intake using a multivariable logistic regression.

We observed an increased breast cancer risk in women with higher consumption of milk (OR = 2.61, 95% CI: 1.32–5.16,  $p = 0.027$ ) comparing with those in lower category of intake. An inverse association with breast cancer risk was observed for total cheese intake when comparing highest with lowest quartiles. The protective effect of cheese was confirmed only for fresh cheese (OR = 0,24, 95 % CI: 0,12–0,51,  $p = 0,001$ ). No significant association was found with other types of dairy foods. In the stratified analysis by menopausal status, the results were not statistically significant. However, we observed a dissimilar association with the disease for cheese consumption in pre- and postmenopausal women.

In conclusion, our study showed a differential effect of dairy products types on risk of developing breast cancer. This would probably be related to the difference in composition of milk and its derivatives. Future studies are nevertheless needed to confirm these results.

## Agzul

Iswi n tazrawt agi, adnaf assay gar asuder n uyefki d izelman yines akk ed uxenzir n tabbuct g agraw n tilawin n l dzayer.

Tazrawt nney nxedmit f twines tamet ukkuḥ (184) timuḍinin, tilawin s aṭṭan g tabbuct; akk ed amḍan ugdu n tilawin war aṭṭan tizzyiwin tid s tizzelt g tabbuct, akken an snemhel gar assent. S umseḡsi nawi-d tilya n tilawin agi f usadur nsent n uyefki, takemmart, iyi, ikil, d igis, akk ed tilya nniḍen f aṭṭan, d tinnuma nsent.

Nufa asuder ameqqran n uyefki i rnu tawala akken tilawin ad seunt axenzir g tabbuct. Takemmart abaada aguglu iktem tawala akken ad seunt aṭṭan agi. İyi, ikil, d igis usean ara assay d aṭṭan agi n tabbuct.

Nezmer adnini g tagrayt, agmmuḍ n tazrawt nney sekned isemda aneszlay n uyefki d izelman yines f uxenzir n tabbuct, axattar tasudest nsent tamgaradt.

## Table des matières:

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	1
<b>II. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	3
II.1 Relation entre alimentation et cancer .....	3
II.1.1 Définition du cancer .....	3
II.1.2 Place du cancer dans le monde .....	3
II.1.3 Facteurs de risque du cancer.....	3
II.1.4 Place de l'alimentation dans les facteurs de risque du cancer .....	4
II.1.5 Influence de l'alimentation à différentes étapes du développement du cancer .....	4
II.2 Généralités sur le cancer du sein .....	5
II.2.1 Epidémiologie du cancer du sein.....	5
II.2.2 Mécanismes de la cancérogénèse mammaire .....	8
II.2.3 Types de cancer du sein.....	9
II.2.3.1 Classification histologique .....	9
II.2.3.2 Classification moléculaire .....	11
II.2.4 Etiologie du cancer du sein (facteurs de risque).....	12
II.2.4.1 Facteurs familiaux .....	12
II.2.4.1.1 Historique familial .....	12
II.2.4.1.2 Prédispositions génétiques.....	13
II.2.4.2 Facteurs Hormonaux ( <i>reproductifs</i> ) .....	13
II.2.4.2.1 Facteurs hormonaux endogènes.....	13
II.2.4.2.1.1 Ménarche et ménopause.....	13
II.2.4.2.1.2 Parité.....	15
II.2.4.2.1.3 Allaitement.....	16
II.2.4.2.2 Facteurs hormonaux exogènes.....	16
II.2.4.2.2.1 Contraception orale.....	16
II.2.4.2.2.2 Traitement hormonal substitutif à la ménopause (THS).....	17
II.2.4.3 Facteurs environnementaux.....	17
II.2.4.3.1 Habitudes alimentaires.....	17
II.2.4.3.2 Obésité et surpoids.....	18
II.2.4.3.3 Activité physique .....	19
II.2.4.3.4 Alcool .....	20
II.2.4.3.5 Tabac.....	20
II.2.4.4 Autres facteurs de risque .....	21
II.2.4.4.1 Age.....	21

II.2.4.4.2	Maladies bénignes du sein .....	21
II.2.4.4.3	Antécédent personnel de cancer du sein .....	22
II.3	Produits laitiers et cancer du sein .....	22
II.3.1	Importance des produits laitiers.....	22
II.3.1.1	Définition du lait ( <i>base des produits laitiers</i> ).....	22
II.3.1.2	Place des produits laitiers dans la nutrition humaine .....	23
II.3.1.3	Valeur nutritionnelle des produits laitiers .....	23
II.3.1.4	Importance des produits laitiers en Algérie.....	25
II.3.1.5	Cancer du sein, habitudes alimentaires et produits laitiers en Algérie .....	27
II.3.2	Lien entre produits laitiers et cancer du sein .....	28
II.3.2.1	Composants des produits laitiers pouvant influencer le risque de cancer du sein .....	28
II.3.2.1.1	Composés pouvant diminuer le risque.....	29
II.3.2.1.1.1	Calcium et vitamine D .....	29
II.3.2.1.1.2	Acides linoléique conjugué.....	30
II.3.2.1.1.3	Lactoferrine.....	30
II.3.2.1.1.4	Butyrate.....	30
II.3.2.1.2	Composés pouvant augmenter le risque .....	31
II.3.2.1.2.1	Acides gras saturés.....	31
II.3.2.1.2.2	Facteur analogue à l'insuline I (IGF-I) .....	31
II.3.2.1.2.3	Œstrogènes.....	33
II.3.2.1.2.4	Contaminants .....	33
II.3.2.2	Etudes épidémiologiques.....	33
II.3.2.2.1	Etudes cohortes .....	33
II.3.2.2.2	Etudes cas témoins.....	35
II.3.2.2.3	Méta-analyses et revues systématiques.....	37
II.4	Modèle de l'étude .....	38
II.4.1	Choix de l'étude .....	38
II.4.2	Présentation .....	39
II.4.3	Avantages .....	40
II.4.4	Inconvénients.....	40
II.4.5	Fonction.....	41
<b>III.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES</b> .....	<b>43</b>
III.1	Déroulement de l'étude .....	43
III.2	Population de l'étude.....	45
III.2.1	Taille de l'échantillon.....	45
III.2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude ( <i>critères d'éligibilité</i> ).....	48

III.2.2.1	Critères d'inclusion .....	48
III.2.2.2	Critères d'exclusion.....	50
III.2.3	Recrutement de la population de l'étude .....	50
III.2.3.1	Cas.....	50
III.2.3.2	Témoins .....	51
III.3	Collecte de données.....	51
III.3.1	Données sur les facteurs de risque.....	51
III.3.1.1	Caractéristiques sociodémographiques.....	53
III.3.1.2	Historique reproductif et menstruel .....	53
III.3.1.3	Historique familial du cancer du sein .....	53
III.3.1.4	Historique de maladies bénignes du sein.....	53
III.3.1.5	Mode de vie .....	54
III.3.1.6	Mesures anthropométriques.....	54
III.3.2	Données alimentaires ( <i>évaluation nutritionnelle</i> ) .....	54
III.4	Analyse statistique.....	59
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS ET DISCUSSION.....</b>	<b>61</b>
IV.1	Résultats pour l'ensemble de la population de l'étude .....	61
IV.1.1	Détermination des catégories de consommation de produits laitiers.....	61
IV.1.2	Comparaison des caractéristiques entre cas et témoins .....	62
IV.1.3	Comparaison des caractéristiques entre catégories de consommation .....	64
IV.1.3.1	Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation totale de produits laitiers .....	65
IV.1.3.2	Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de lait.....	66
IV.1.3.3	Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de yaourt.....	67
IV.1.3.4	Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de lait fermenté.....	68
IV.1.3.5	Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation totale de fromage.....	69
IV.1.3.6	Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte fondue.....	70
IV.1.3.7	Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche.....	71
IV.1.3.8	Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte molle.....	72
IV.1.3.9	Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte dure.....	74
IV.1.4	Détermination du lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein .....	75
IV.1.4.1	Lien entre consommation totale de produits laitiers et cancer du sein .....	76

IV.1.4.2	Lien entre consommation de lait et cancer du sein.....	77
IV.1.4.3	Lien entre consommation de yaourt et cancer du sein.....	78
IV.1.4.4	Lien entre consommation de lait fermenté et cancer du sein.....	78
IV.1.4.5	Lien entre consommation totale de fromage et cancer du sein.....	79
IV.1.4.6	Lien entre consommation de fromage à pâte fondue et cancer du sein .....	81
IV.1.4.7	Lien entre consommation de fromage à pâte fraîche et cancer du sein .....	81
IV.1.4.8	Lien entre consommation de fromage à pâte molle et cancer du sein .....	82
IV.1.4.9	Lien entre consommation de fromage à pâte dure et cancer du sein .....	83
IV.1.5	Discussion et interprétation des résultats.....	84
IV.2	Résultats stratifiés par statut ménopausique.....	92
IV.2.1	Détermination des catégories de consommation de produits laitiers pour chaque statut ménopausique.....	92
IV.2.2	Comparaison des caractéristiques entre cas et témoins chez les femmes pré et post ménopausées.....	93
IV.2.3	Détermination du lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein pour chaque statut ménopausique.....	96
IV.2.3.1	Lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées .....	96
IV.2.3.2	Lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein chez les femmes post-ménopausées.....	98
IV.2.4	Discussion et interprétation des résultats.....	99
IV.3	Limitations de l'étude.....	101
<b>V.</b>	<b>CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>102</b>
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	104
	ANNEXES .....	128

## Liste des figures:

<b>Figure 1</b> : Nombre estimé de cas de cancer (tous types) dans le monde en 2018 .....	6
<b>Figure 2</b> : Estimation des incidences et mortalités standardisées (selon l'âge) des cancers les plus courants en Algérie chez les deux sexes (2018) .....	7
<b>Figure 3</b> : Nombre de cas et pourcentage des cinq cancers les plus fréquents en Algérie chez les personnes de sexe féminin en 2018 .....	7
<b>Figure 4</b> : Schématisation de l'anatomie du sein.....	10
<b>Figure 5</b> : Schéma représentant un cancer canalaire in situ et un cancer canalaire infiltrant..	11
<b>Figure 6</b> : Disponibilité alimentaire en lait (Kg/personne/an) en Algérie de 1962 à 2013 .....	26
<b>Figure 7</b> : L'effet des composés présents dans les produits laitiers sur le cancer du sein.....	28
<b>Figure 8</b> : Caractère rétrospectif de l'étude cas-témoins .....	40
<b>Figure 9</b> : Interprétation des valeurs de l'odds ratio.....	42
<b>Figure 10</b> : Différentes étapes du déroulement de l'étude.....	44
<b>Figure 11</b> : Localisation géographique de la population de l'étude .....	49
<b>Figure 12</b> : Questionnaire pour la collecte des facteurs de risque potentiels .....	52
<b>Figure 13</b> : Photographie utilisée pour obtenir la quantité de lait consommée .....	56
<b>Figure 14</b> : Photographie utilisée pour obtenir la proportion de lait à partir de la couleur du café au lait .....	56
<b>Figure 15</b> : Photographie utilisée pour déterminer les quantités de lait fermenté consommées .....	57
<b>Figure 16</b> : Photographie utilisée pour déterminer les quantités consommées des différents types de fromage. ....	58
<b>Figure 17</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation des différents types de produits laitiers dans notre étude. ....	86
<b>Figure 18</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation totale de produits laitiers au niveau d'études cas-témoins.....	87
<b>Figure 19</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de lait au niveau d'études cas-témoins. ....	88
<b>Figure 20</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de produits laitiers fermentés au niveau d'études cas-témoins .....	90
<b>Figure 21</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de fromage au niveau d'études cas-témoins .....	91
<b>Figure 22</b> : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de produits laitiers chez les femmes pré et post ménopausées .....	99

## Liste des tableaux:

<b>Tableau 1</b> : Tableau récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude. ....	50
<b>Tableau 2</b> : Fréquences de consommation des produits laitiers .....	55
<b>Tableau 3</b> : Quantités des différents types de fromage correspondant aux portions des photographies (en grammes) .....	58
<b>Tableau 4</b> : Moyennes et médianes de consommation chez les cas et les témoins. ....	61
<b>Tableau 5</b> : Moyennes et percentiles de consommation de produits laitiers parmi les témoins .....	61
<b>Tableau 6</b> : Catégories de consommation des produits laitiers. ....	62
<b>Tableau 7</b> : Répartition des cas et des contrôles selon les caractéristiques sélectionnées .....	63
<b>Tableau 8</b> : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation totale de produits laitiers. ....	65
<b>Tableau 9</b> : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de lait. ....	66
<b>Tableau 10</b> : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de yaourt. ....	67
<b>Tableau 11</b> : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de lait fermenté. ....	68
<b>Tableau 12</b> : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation totale de fromage. ....	70
<b>Tableau 13</b> : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte fondue. ....	71
<b>Tableau 14</b> : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche. ....	72
<b>Tableau 15</b> : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte molle. ....	73
<b>Tableau 16</b> : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte dure. ....	74
<b>Tableau 17</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation totale de produits laitiers. ....	76
<b>Tableau 18</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de lait. ....	77
<b>Tableau 19</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de yaourt. ....	78
<b>Tableau 20</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de lait fermenté .....	79
<b>Tableau 21</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation totale de fromage. ....	80
<b>Tableau 22</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte fondue. ....	81
<b>Tableau 23</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche. ....	82

<b>Tableau 24</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte molle.....	83
<b>Tableau 25</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte dure.....	84
<b>Tableau 26</b> : Moyennes et percentiles de consommation de produits laitiers parmi les témoins chez les deux groupes.....	92
<b>Tableau 27</b> : Catégories de consommation des produits laitiers chez les deux groupes.....	93
<b>Tableau 28</b> : Répartition des cas et des contrôles selon les caractéristiques sélectionnées en fonction du statut ménopausique.....	95
<b>Tableau 29</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de produits laitiers chez les femmes pré-ménopausées.....	97
<b>Tableau 30</b> : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de produits laitiers chez les femmes post-ménopausées.....	98
<b>Tableau 31</b> : données de l'étude préliminaire .....	128
<b>Tableau 32</b> : Test de normalité (Shapiro-Wilk) et d'égalité des variance (Levene) pour certaines variables numériques.....	129
<b>Tableau 33</b> : Test de normalité des variables numériques dans chaque catégorie de consommation de produits laitiers.....	130
<b>Tableau 34</b> : Test de Levene pour tester l'égalité des variances à travers les différentes catégories de consommation de produits laitiers.....	131
<b>Tableau 35</b> : Test de normalité (Shapiro-Wilk) et d'égalité de variance (Levene) pour certaines variables numériques chez les femmes pré et post ménopausées .....	132
<b>Tableau 36</b> : Types de lait et de yaourt consommés par les participants à l'étude. ....	133

## **Abréviations et Sigles :**

**ADN (DNA) :** Acide désoxyribonucléique

**AGS :** Acides gras saturés

**AICR :** Institut américain pour la recherche sur le cancer (American Institute for Cancer Research)

**AJR :** Apport journalier recommandé

**ALC :** Acide linoléique conjugué

**ANOVA :** Analyse de la variance

**bGH :** Hormone de croissance bovine (bovine Growth Hormone)

**BRCA :** Gène du cancer du sein (Breast Cancer gene)

**CCI :** Carcinome canalaire infiltrant

**CCIS :** Carcinome canalaire in situ

**CDC :** Centres de contrôle et de prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention)

**CLI :** Carcinome lobulaire infiltrant

**CLIS :** Carcinome lobulaire in situ

**CO :** Contraception orale

**CT :** Cas-Témoins

**DDT :** Dichloro-diphenyl-trichloro-ethane

**ERBB :** Oncogène érythroblastique B (Erythroblastic oncogene B)

**FAO :** Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (Food and Agriculture Organization)

**g/j :** gramme/jour

**GLOBOCAN :** Observatoire mondial du cancer (Global Cancer Observatory)

**HER2 :** Récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2 (Human epidermal growth factor receptor 2)

**IARC :** Agence internationale pour la recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer)

**IC (CI) :** Intervalle de confiance

**IGFBP** : Protéine de liaison au facteur de croissance analogue à l'insuline (Insulin-like growth factor-binding protein)

**IGF-I** : Facteur analogue à l'insuline 1 (Insulin-like growth factor-I)

**IGF-II** : Facteur analogue à l'insuline 2 (Insulin-like growth factor-II)

**IGF-IR** : Récepteur du facteur analogue à l'insuline 1 (Insulin-like growth factor-I receptor)

**IMC** : Indice de masse corporelle

**INCA** : Institut National du Cancer

**LF** : Lactoferrine

**MET** : Equivalent métabolique (Metabolic equivalent)

**MYC** : Oncogène de la myélocytomatose

**NCI** : Institut national du cancer (National Cancer Institute)

**NHSS** : Service national de dépistage sanitaire (National Health Screening Service)

**NIH** : Instituts américains de la santé (National Institutes of Health)

**NM23** : Protéine non-métastatique 23 (non metastatic protein 23)

**OC** : Organochlorés

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ONS** : Office National des Statistiques

**OP** : Organophosphorés

**OR** : Rapport de cotes (Odds ratio)

**p16** : Protéine suppresseur de tumeur 16

**p53** : Protéine suppresseur de tumeur 53

**PTEN** : Phosphatase and Tensin homolog mutated in multiple advanced cancers 1

**RB** : Protéine du rétinoblastome (retinoblastoma protein)

**RE** : Récepteur d'œstrogène

**RP** : Récepteur de progestérone

**RR** : Risque relatif

**SD** : Ecart type (Standard deviation)

**SNDLF** : Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française

**STK 11** : Serine/thréonine kinase 11

**SU.VI.MAX** : Supplémentation en Vitamines et Minéraux Antioxydants

**THS** : Traitement hormonal substitutif à la ménopause

**WCRF** : Fonds Mondial de Recherche contre le Cancer (World Cancer Research Fund International)

# I. INTRODUCTION



Le cancer du sein est de loin la maladie néoplasique maligne la plus fréquente chez les femmes dans le monde, avec environ 2,09 millions de cas diagnostiqués en 2018 (**Bray et al., 2018**). Cette maladie prend de plus en plus d'importance dans les pays en développement, comme en Algérie, où l'incidence standardisée est actuellement de 55,6 cas pour 100 000 habitants (**IARC, 2018**). Ce taux est d'autant plus élevé dans les grandes villes particulièrement à Alger, où il est en constante augmentation (**Abid, 2009**).

Le cancer mammaire est une maladie multifactorielle et de nombreuses variables peuvent affecter le risque de développer la maladie, parmi lesquelles on retrouve des déterminants : génétiques, reproductifs et environnementaux (**Ban et Godellas, 2014**). L'alimentation est un des facteurs les plus éminents pouvant influencer la survenue de la maladie (**Ruiz et Hernández, 2014**), et nous en avons pour preuve un nombre incalculable d'études expérimentales et épidémiologiques ayant recherché son implication. Cependant, en Algérie aucune étude n'a encore abordé ce thème, alors que les habitudes alimentaires ont énormément changé et ont tendance à s'occidentaliser à l'instar d'autres pays du bassin méditerranéen (**Karamanos et al., 2002**), ce qui pourrait potentiellement avoir des conséquences sur la santé des individus.

Les produits laitiers entrent pour une part importante dans les habitudes alimentaires des algériens. En effet, en plus d'une longue tradition dans la consommation de laits fermentés, une augmentation significative de l'apport en produits laitiers a été enregistrée durant ces dernières décennies (**Sraïri et al., 2012 ; FAO, 2017**). Cette croissance serait expliquée par le développement récent de l'industrie laitière ainsi que la politique mise en place par l'Etat pour diminuer le prix du lait afin d'augmenter l'apport en protéines d'origine animale (**Sraïri et al., 2012 ; Makhlouf et al., 2015**).

Les produits laitiers constituent une composante substantielle de l'alimentation de par le monde, et sont cités dans la plupart des guides de recommandations nutritionnelles (**Kushi et al., 2012 ; Montagnese et al., 2015**). En outre, ils représentent une source riche en nutriments comme : le calcium, la vitamine D, l'acide linoléique conjugué et le butyrate qui ont un effet préventif vis-à-vis du cancer du sein (**Davoodi et al., 2013**). Néanmoins, d'autres éléments retrouvés dans les produits laitiers peuvent avoir l'effet inverse, tels que : le facteur analogue à l'insuline (IGF-I), les acides gras saturés, les œstrogènes ainsi que certains éléments exogènes comme les pesticides (organochlorés) (**Davoodi et al., 2013**).

## I. Introduction

---

Bien que beaucoup de chemin ait été parcouru et qu'un nombre important de rapports mesurant l'association entre produits laitiers et le risque de développer un cancer du sein aient été réalisés, les résultats sont parfois contradictoires et dans la plupart des études épidémiologiques non concluants. Une récente méta-analyse comprenant 22 cohortes prospectives et 5 études cas-témoins, a mesuré cette association et montre un effet protecteur des produits laitiers contre la maladie (**Zang et al., 2015**). Cependant, d'autres études mettent en évidence un effet inverse (**Ganmaa et Sato, 2005; Ji et al., 2015**).

Dans la situation actuelle, plus d'investigations sont donc nécessaires pour clarifier le lien subsistant entre la prise de produits laitiers et le risque de développer un cancer mammaire. C'est pourquoi, nous avons conduit une enquête épidémiologique observationnelle de type cas-témoins sur des femmes algériennes, dans le but de répondre à cette problématique. L'objectif de notre étude était de déterminer l'association qui existe entre l'apport en différents produits laitiers (lait, fromages, yaourts, lait fermenté) et le risque de contracter un cancer du sein chez un échantillon de femmes algériennes.

Pour ce faire, nous avons comparé à travers une régression logistique multivariée, la consommation en produits laitiers entre des femmes atteintes d'un cancer du sein et des femmes saines constituant une population de référence pour la comparaison. Les informations sur les habitudes alimentaires et les facteurs de confusion potentiels pris en compte lors de l'analyse statistique ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire. Des odds ratios sont obtenus pour chaque catégorie de consommation, démontrant ainsi la nature et la tendance de l'association étudiée. L'analyse a également été stratifiée par statut ménopausique, cela afin de constater une éventuelle divergence des résultats entre les femmes pré et post ménopausées; à cause du rapport différent à la maladie qu'ont ces deux catégories, dû aux changements hormonaux survenant après la ménopause.

Il est intéressant de noter que c'est la première analyse examinant cette association réalisée en Afrique et au Maghreb, toutes les autres ayant été conduites en Asie, en Europe, en Amérique du nord et du sud ; ce qui constitue un intérêt de plus pour l'étude.

Pour répondre à l'objectif fixé, notre travail sera articulé autour de deux grands axes : une partie théorique et une partie expérimentale incluant la méthodologie employée ainsi que les résultats obtenus et leur interprétation.

# **II. PARTIE**

# **BIBLIOGRAPHIQUE**



### II.1 Relation entre alimentation et cancer

#### II.1.1 Définition du cancer

Le cancer désigne un terme englobant toute maladie se caractérisant par la présence d'un groupe de cellules anormales qui se divisent de manière incontrôlée, en ne tenant pas compte des règles de base de la division cellulaire. En effet, Les cellules cancéreuses contrairement aux cellules normales dont la division est dictée par des signaux régulés, développent un degré d'autonomie provoquant une croissance et une prolifération anarchique qui aboutit à un envahissement des tissus avoisinants. Ces cellules dites « anormales » peuvent même se propager dans d'autres parties du corps à travers le sang et le système lymphatique, un mécanisme dénommé : le processus métastatique. L'évolution de la maladie si elle n'est pas empêchée peut mener rapidement au décès de la personne atteinte. En effet, 90 % des décès liés au cancer sont dus à la propagation de la tumeur (**Hejmadi, 2009**). Il existe plusieurs types de cancer, se différenciant généralement par l'organe touché en premier. Et même pour un seul organe, différents sous-types peuvent survenir (**NIH-NCI [en ligne]**).

#### II.1.2 Place du cancer dans le monde

Le cancer a touché plus de 18 millions de personnes dans le monde durant l'année 2018, et représente également une des principales causes de mortalité avec pas moins de 9,5 millions de décès comptabilisés durant la même année (**IARC, 2018**). A titre de comparaison, les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux sont les principales causes de mortalité dans le monde par maladie, et sont responsables de 15,2 millions de décès au total en 2016, selon les estimations de l'OMS (**OMS, 2018**). De plus, selon les projections mondiales de l'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer, une augmentation de 63% entre 2018 et 2040 du nombre de malades atteints d'un cancer est à prévoir (**IARC, 2018**). Les dépenses engendrées par cette maladie montrent également l'impact économique du cancer qui est considérable. Le coût annuel total de la maladie a été estimé en 2010 à quelque 1 160 milliards de dollars (**Stewart et al., 2014**).

#### II.1.3 Facteurs de risque du cancer

Le risque de développer un cancer peut être influencé par une multitude de facteurs, qui peuvent être classés en deux grands groupes : les facteurs génétiques (internes) et les facteurs environnementaux (externes) (**Anand et al., 2008**). Les facteurs génétiques sont responsables de 5 à 10 % des tumeurs malignes uniquement, plus de 90% des facteurs pouvant engendrer le cancer sont donc modifiables, tel que : l'alcool, l'activité physique, le tabac, les infections, l'alimentation et le surpoids (**Anand et al., 2008**). Le premier rapport connu mettant en

## II. Partie bibliographique

---

évidence l'influence d'un facteur environnemental sur le cancer fut publié au 16ème siècle par John Hill, un médecin anglais qui avait observé un lien entre la consommation de tabac et le cancer des voies nasales (Hejmadi, 2009).

### II.1.4 Place de l'alimentation dans les facteurs de risque du cancer

L'histoire de la relation entre alimentation et cancer remonte dans le temps jusqu'à la dynastie Song en Chine (960-1279 après J.-C.), où le constat de la relation causale entre nutrition déficiente et cancer de l'œsophage était déjà avancé (SNDLF, 2001).

Juste devant le tabac, l'alimentation représente le premier facteur environnemental contribuant aux décès par cancer, représentant 30 à 35 % d'entre eux (Anand et al., 2008). Elle est également considérée comme la cause de survenue de 30 % des cancers en occident, et 20 % dans les pays en voie de développement (Key et al., 2004). Cependant, le degré d'influence de l'alimentation sur le cancer varie en fonction du type de ce dernier. Cela va par exemple de 20 % des décès pour le cancer des poumons liés aux facteurs diététiques, à 75 % de décès pour le cancer de la prostate (Anand et al., 2008).

### II.1.5 Influence de l'alimentation à différentes étapes du développement du cancer

L'alimentation peut influencer le risque de développer un néoplasme en intervenant à différentes étapes de formation de la tumeur : lors de l'initiation, de la promotion et même lors de la croissance tumorale (SNDLF, 2001).

Lors de l'initiation de la cancérogenèse, la mutation d'un gène (ADN) cellulaire est induite par un carcinogène. Des composés ou des micro-constituants présents dans les aliments peuvent interagir avec des enzymes ayant un rôle dans l'activation de ces carcinogènes en les inhibant ou en les stimulant. Parfois, le composé alimentaire est lui-même un carcinogène tel que les amines hétérocycliques produits à partir de viandes longuement chauffées et peut ainsi avoir un effet direct sur la mutation de l'ADN (SNDLF, 2001).

Ensuite, durant l'étape de la promotion, l'alimentation peut avoir un rôle défavorable en encourageant la synthèse des facteurs de croissance, qui une fois liés à des récepteurs cellulaires spécifiques peuvent accentuer le processus de prolifération. Lors de cette étape, l'alimentation peut éventuellement jouer un rôle protecteur en inhibant la signalisation intracellulaire par les antioxydants (SNDLF, 2001).

## II. Partie bibliographique

---

Enfin, au stade de néoplasie, la croissance tumorale sera encore favorisée par les facteurs de croissance ; cette croissance peut être aussi négativement régulée par certains acides gras, qui entraînent la mort cellulaire, très probablement par apoptose. Mais de fortes doses d'antioxydants vont s'opposer à cette mort programmée de cellules comportant des aberrations génétiques. Ainsi, l'alimentation peut avoir des rôles opposés suivant les nutriments apportés et suivant l'étape considérée de la formation du cancer (**SNDLF, 2001**).

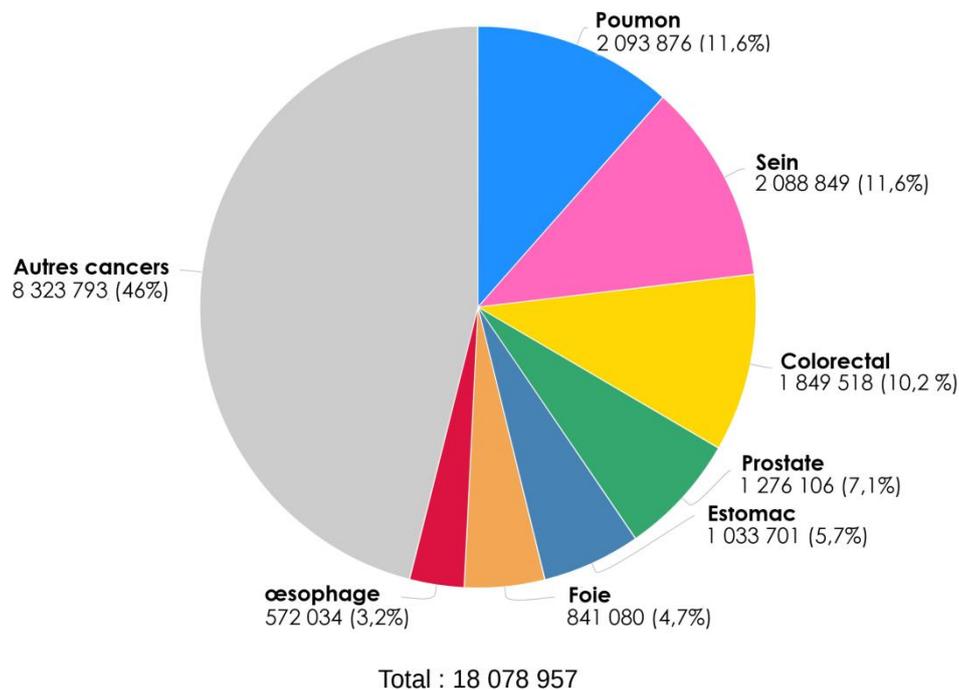
## II.2 Généralités sur le cancer du sein

### II.2.1 Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein représente la deuxième maladie néoplasique la plus fréquente dans le monde juste derrière le cancer des poumons, avec 2,089 millions de nouveaux cas diagnostiqués en 2018 (Figure 1) (**IARC, 2018**). Ces données sont d'autant plus marquantes sachant que ce type de cancer touche principalement les femmes, et est retrouvé uniquement de manière sporadique chez les hommes où il constitue moins de 1% de tous les cancers du sein diagnostiqués (**Gnerlich, 2011**). De ce fait, avec 24,2 % des cancers décelés en 2018 chez les personnes de sexe féminin, les tumeurs mammaires sont de loin en première position des carcinomes atteignant cette catégorie (**IARC, 2018**). De plus, elles représentent également la première cause de décès par cancer chez les femmes avec 626 679 décès enregistrés durant la même année (**IARC, 2018**). Ces néoplasies malignes qui touchent la poitrine sont encore plus mortelles dans les régions sous-développées où les chances de survie ainsi que les moyens de lutte contre la maladie sont moins importantes que dans les pays occidentaux (**IARC, 2013**).

L'Afrique encore plus que les autres continents supporte un lourd fardeau que sont les maladies infectieuses qui représentent encore à nos jours 69% des causes de décès sur le continent. A cela s'ajoute le problème croissant des maladies chroniques, qui d'après l'OMS induiront une forte augmentation du taux de mortalité durant les prochaines années, y compris pour le cancer (**Aikins et al., 2010**).

Le cancer du sein représente le premier cancer sur le continent avec une incidence de 37.9 par 100 000. La région qui enregistre le nombre le plus important de femmes atteintes est l'Afrique du nord avec 53 917 cas enregistrés en 2018 (**IARC, 2018**).

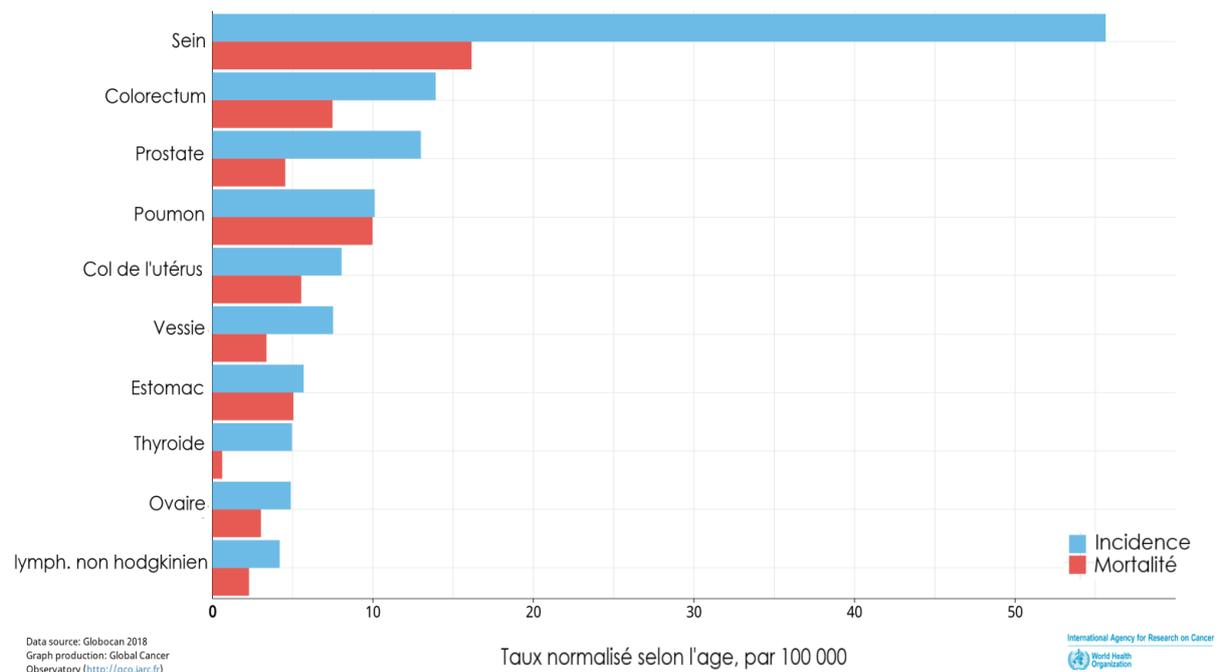


**Figure 1 : Nombre estimé de cas de cancer (tous types) dans le monde en 2018.**

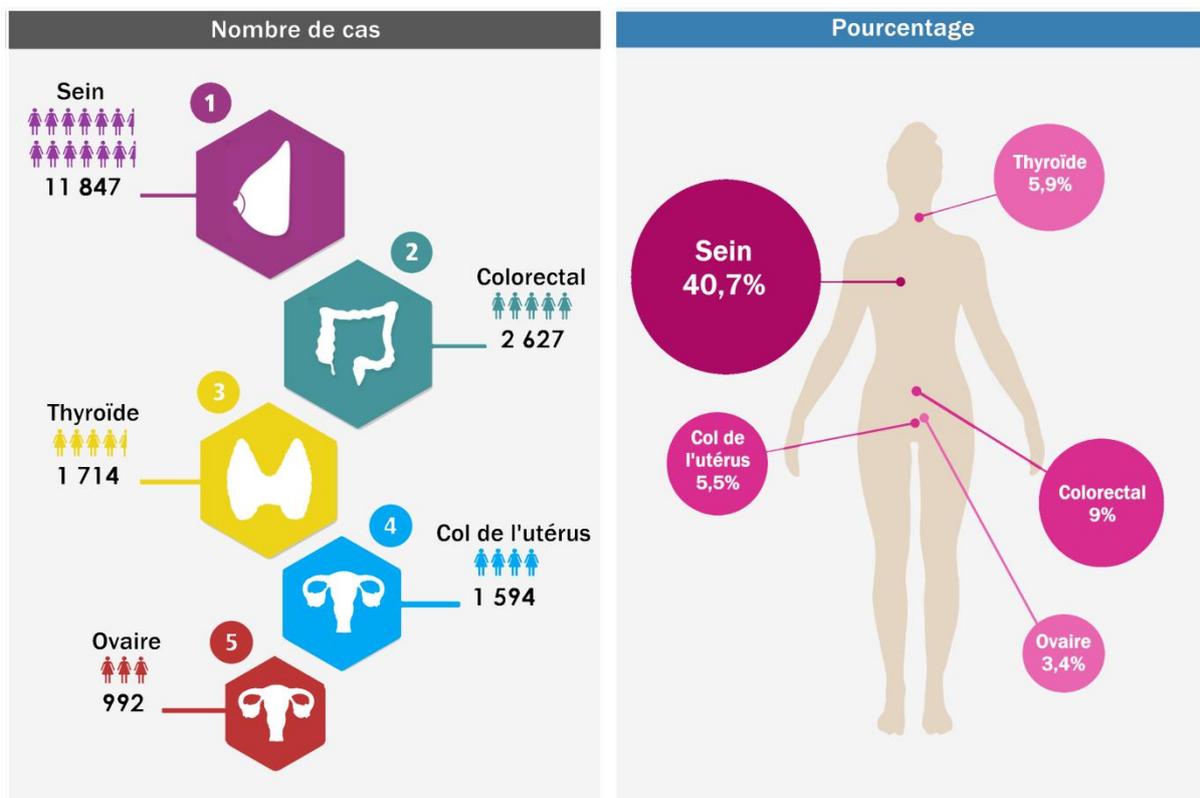
**(Source : IARC/GLOBOCAN, 2018)**

En Algérie, une femme a 14,03 % de chance de développer un cancer durant sa vie avant d'atteindre les 75 ans ; et il y'a de fortes chances que ce soit un carcinome mammaire, puisque celui-ci représente 40,7 % des cancers décelés chez les individus de sexe féminin dans le pays en 2018 (IARC, 2018). En outre, le cancer du sein est la tumeur maligne la plus fréquente chez les deux sexes avec une incidence standardisée de 55,6 par 100 000 (Figure 2) (IARC, 2018). Le nombre de femmes diagnostiquées en 2018 avec la maladie est de 11 847. Loin derrière, le cancer colorectal occupe la seconde place avec 2 627 cas diagnostiqués durant la même année (Figure 3) (IARC, 2018). Par ailleurs, l'Algérie détient actuellement l'incidence la plus élevée du Maghreb, et d'Afrique continentale, alors qu'en 2012 elle était classée troisième après l'Egypte (49,5/100 000) et le Nigeria (50,5/100 000), avec un taux standardisé de 48,5/100 000, ce qui montre l'évolution de la maladie (IARC, 2013). Selon les estimations de GLOBOCAN, le nombre de cas touchés va considérablement croître dans le pays en deux décennies et va atteindre 18 713 personnes en 2040. De plus, le taux de mortalité du cancer du sein est également important car il atteint 16,2 cas par 100 000, plus que celui de tous les autres types de cancer (IARC, 2018).

## II. Partie bibliographique



**Figure 2 : Estimation des incidences et mortalités standardisées (selon l'âge) des cancers les plus courants en Algérie chez les deux sexes (2018). (Source : IARC/GLOBOCAN, 2018)**



**Figure 3 : Nombre de cas et pourcentage des cinq cancers les plus fréquents en Algérie chez les personnes de sexe féminin en 2018. (Source : IARC/GLOBOCAN, 2018)**

## II. Partie bibliographique

---

Les incidences standardisées peuvent être encore plus élevées dans certaines régions du pays tel qu'à Alger où elle a été estimée à 60,5 par 100 000 en 2007. Cette incidence a augmenté de manière considérable entre 1993 et 2007 avec un taux annuel moyen d'évolution de 3,4 % durant la même période (**Abid, 2009**). La même tendance a été remarquée dans d'autres régions du pays, comme dans la wilaya de Sétif où le nombre de cas de cancer du sein est passé de 192 cas enregistrés entre 1986 et 1990, à 1 221 entre 2006 et 2010 (**Cherif et al., 2014**).

### II.2.2 Mécanismes de la cancérogénèse mammaire

Le cancer est une maladie somatique complexe impliquant une accumulation clonale d'altérations génétiques étalée sur plusieurs générations cellulaires (**Saglier et al., 2011**). Les cellules cancéreuses sont formées à partir de cellules normales après modification ou mutation de l'ADN. Ces anomalies génomiques peuvent être spontanées ou induites par d'autres facteurs mutagènes (rayons X, rayon Gamma, Ultraviolets, virus, bactéries, parasites, radicaux libres, alimentation, eau et particules chimiques) (**Mieszkowski, 2006**). Le nombre de mutations peut être augmenté sous certaines conditions telles que : la présence de prédispositions génétiques aux mutations et l'âge avancé (plus de 80 ans) (**Ershler, 2005; Fromer, 2007**). Certaines de ces altérations génétiques permettent aux cellules tumorales d'échapper aux mécanismes régulateurs propres à la cellule normale. Ces altérations peuvent atteindre un ou plusieurs gènes clés du fonctionnement cellulaire normal qui sont appelés : gènes oncogènes (proto-oncogènes) ou anti-oncogènes (**Saglier et al., 2011**).

#### ▪ Gènes oncogènes :

Les anomalies géniques connues impliquées dans le cancer du sein ne dérogent pas à la règle. Il y'a les oncogènes qui peuvent être définis comme des gènes normaux dont l'activité excessive confère à la cellule concernée un avantage prolifératif. L'activation excessive d'un oncogène peut être due à une translocation ou une mutation ponctuelle de l'ADN et va aboutir à une amplification génique et une surexpression de ces oncogènes MYC, ERB B2 (HER2) ou de certaines régions chromosomiques (11q13, 8p12, 10q26) ; ce qui va compromettre le processus de la division cellulaire et l'accélérer à un rythme inhabituellement rapide (**Saglier et al., 2011**). Après dérégulation du cycle de la division, les cellules prolifèrent, et la tumeur peut se développer et l'équilibre tissulaire physiologique est rompu.

#### ▪ Gènes anti-oncogènes :

Les anti-oncogènes sont des gènes dont l'activité doit être inhibée pour contribuer à la progression tumorale. L'inactivation des anti-oncogènes est le plus souvent liée à une délétion

## II. Partie bibliographique

---

génétique ou à une mutation d'un ou plusieurs allèles, qui induit une désactivation des gènes suppresseurs de tumeur mammaire (p53, RB, BRCA1, BRCA2, NM23, p16), dont le rôle est de bloquer le cycle cellulaire en cas de lésion du matériel génétique, permettant à la cellule de réparer ses dommages génomique avant de reprendre sa division. Si les lésions sont trop importantes les protéines produites à partir de ces gènes peuvent induire la mort cellulaire programmée qu'est « l'apoptose » (**Sagliet et al., 2011**).

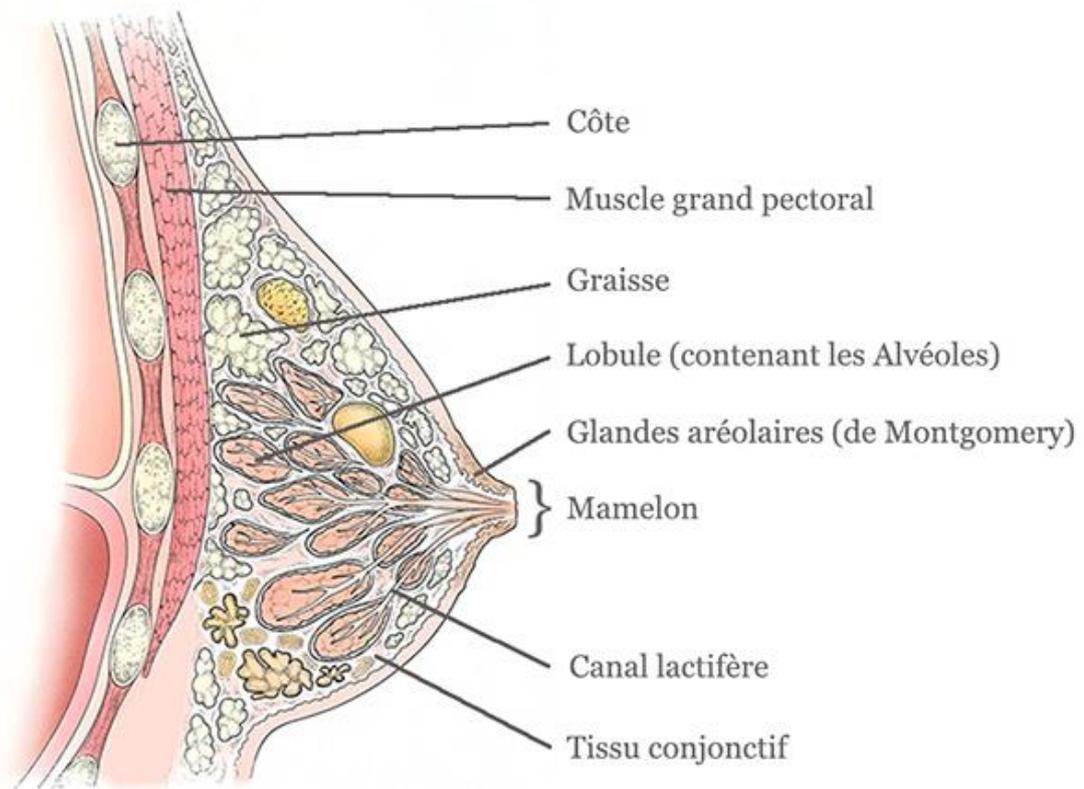
Ces cellules cancéreuses sont très similaires à celles dont elles proviennent et ont des ADN identiques à quelques exceptions près. C'est la raison pour laquelle ces cellules anormales ne sont pas souvent détectées par le système immunitaire surtout s'il est affaibli, et ce dernier n'arrive plus à éliminer le surplus de cellules produites après la prolifération (**Sharma et al., 2010**). Ainsi, plus rien n'arrête la division accrue des cellules cancéreuses et le développement de la tumeur mammaire.

Des cellules cancéreuses peuvent par la suite s'échapper du sein et emprunter les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques pour atteindre d'autres parties du corps. Les ganglions lymphatiques de l'aisselle (ganglions axillaires) sont les premiers à être potentiellement touchés. Ces cellules peuvent également envahir d'autres organes du corps, qui sont le plus souvent : les os, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques plus éloignés du sein. Les nouvelles tumeurs formées s'appellent alors « des métastases » (**INCA, 2013**).

### II.2.3 Types de cancer du sein

#### II.2.3.1 Classification histologique

Habituellement, le cancer est nommé en fonction de la partie du corps d'où il est originaire. Le cancer du sein réfère donc à la prolifération de cellules cancéreuses au niveau des tissus mammaires, qui est composé en plus du tissu lymphatique du système immunitaire ; de tissus glandulaires : représentés par le foyer de la production de lait (lobules) et des canaux de transport appelés conduits lactifères, ainsi que des tissus de soutien (support) comprenant les tissus graisseux et conjonctifs (**Sharma et al., 2010**). Toutes ces parties sont illustrées dans la Figure 4.



**Figure 4 : Schématisation de l'anatomie du sein. (Source : Synnott et Gaudreau [en ligne])**

Selon le site histologique atteint, il existe deux grands types de cancer du sein :

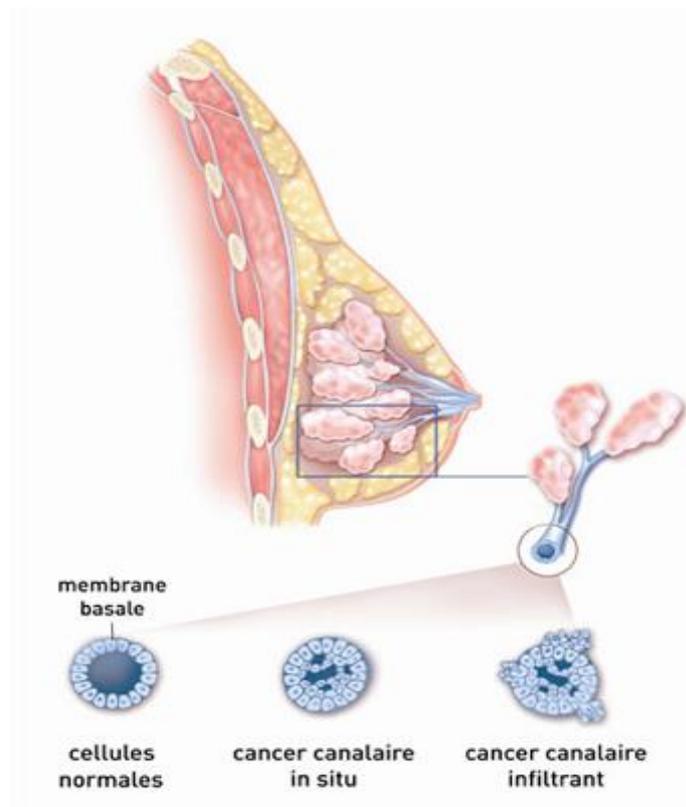
▪ **Le cancer du sein non invasif (*in situ*) :**

Constitué de cellules cancéreuses confinées aux canaux ou aux parois lobulaires, et qui n'envahissent pas les tissus graisseux et conjonctifs avoisinants (Voir Figure 5). Dans ce type, Il y'a le carcinome canalaire in situ (CCIS), considéré comme une lésion pré-invasive qui touche les conduits lactifères et qui est la forme la plus fréquente (90 % des tumeurs non invasives), et le carcinome lobulaire in situ (CLIS) qui touche les cellules productrices de lait (lobules) et qui comprend plusieurs variations histologiques : comédocarcinome, cribriforme, solide, papillaire, micropapillaire). Bien qu'il soit classé parmi les types de cancer du sein, le CLIS n'en est pas un, mais représente un marqueur d'augmentation du risque de cancer mammaire. (Malhotra et al., 2010; Sharma et al., 2010).

▪ **Le cancer du sein invasif (*ou infiltrant*) :**

Généralement issus des carcinomes in situ. Ils sont constitués de cellules cancéreuses qui percent le canal ou la paroi lobulaire, et qui envahissent les tissus de soutien environnants de la poitrine (Figure 5). Dans ce cas, nous trouvons le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) qui atteint les lobules, et le carcinome canalaire infiltrant (CCI) qui représente environ 80% des cancers du sein diagnostiqués. Le cancer du sein peut être invasif sans être métastatique, en ne

s'étendant pas aux ganglions lymphatiques ou à d'autres parties du corps (Sharma et al., 2010).



**Figure 5 : Schéma représentant un cancer canalaire in situ et un cancer canalaire infiltrant.**  
(Source : INCA [en ligne])

- D'autres types de cancer du sein pour la plupart infiltrants, qui touchent d'autres sites histologiques de la poitrine existent également, mais sont beaucoup moins fréquents que ceux cités précédemment. On trouve par exemple : le carcinome médullaire, le carcinome mucineux, le carcinome tubuleux, la tumeur phyllode du sein, le cancer métaplasique, le cancer du sein inflammatoire et la maladie de Paget du mamelon (Malhotra et al., 2010; Sharma et al., 2010).

### II.2.3.2 Classification moléculaire

Une autre classification dite « moléculaire » existe. De nombreux gènes et molécules ont été étudiés dans le but de mieux comprendre les tumeurs mammaires; mais actuellement seuls : une protéine nucléaire appelée antigène Ki-67, certaines cytokératines ainsi que les récepteurs hormonaux d'œstrogènes (RE), de progestérones (RP) et du facteur de croissance épidermique humain (HER2) sont pris en compte pour répartir le cancer du sein en différents sous-types. Grâce au développement des analyses génomiques, notamment grâce aux puces à ADN (ou DNA microarrays) avec lesquelles l'expression simultanée de nombreux gènes peut

## II. Partie bibliographique

---

être établie et un profil peut être déterminé pour chaque tumeur (**Boutet et Mathieu, 2005; Pusztai, 2006**). Il existe plusieurs types moléculaires du cancer du sein, tels que: le type luminal A ou B, le type basal et le type HER2. Certaines études isolent d'autres sous-types tels que : le type Claudin-low, Normal-like et le Baso-luminal (**Mathieu, 2007; Prat et al., 2010; Dai et al., 2015; Eliyatkin et al., 2015**).

### II.2.4 Etiologie du cancer du sein (facteurs de risque)

#### II.2.4.1 Facteurs familiaux

La fréquence élevée du cancer du sein dans la population fait qu'il existe une probabilité assez importante pour une personne affectée de retrouver un antécédent chez une parente proche sans pour autant établir qu'il s'agit d'une forme héréditaire *stricto sensu* (**Saglier et al., 2011**). En effet, environ 20% à 25% des patientes atteintes d'un cancer du sein ont un historique familial positif, mais seulement 5% à 10% des cancers du sein sont dus à des anomalies génétiques transmises par un parent (**Lynch et Lynch, 1986 ; Margolin et al., 2006**). C'est pour cela que bien qu'ils soient intimement liés, il est nécessaire de différencier l'historique familial (antécédents familiaux) des prédispositions génétiques héréditaires.

##### II.2.4.1.1 Historique familial

Une femme ayant un ou plusieurs parents diagnostiqués avec un cancer du sein, ont elles même plus de chances de développer la maladie (**Shah et al., 2014**). Le risque de développer un carcinome mammaire augmente en fonction : de l'âge lors duquel le parent a développé la maladie, du type de parent concerné (premier ou deuxième degré), et du nombre de parents affectés (**Singletary, 2003**). Ainsi, comme le démontre une méta-analyse incluant 74 études épidémiologiques, les femmes ayant un parent du premier degré (mère, sœur, fille) diagnostiqué avec un cancer du sein avant l'âge de 50 ans, ont 3 fois plus de chance de développer un cancer par rapport aux individus sans antécédents familiaux ; et seulement 2 fois plus de chance si le parent du premier degré a 50 ans ou plus. Ce risque existe également chez les femmes qui ont des parents du second degré (grand-mère, petite-fille, tante ou nièce) touchés par la maladie, mais il est moins important comparé à celles dont le parent atteint est du premier degré (**Pharoah et al., 1997**). De plus, une autre étude démontre que plus le nombre de proches affectés par un cancer du sein est élevé, plus le risque de contracter la maladie augmente, puisqu'une femme qui a un, deux ou trois (ou plus) membres de la famille du premier degré ont respectivement des risque ratios de 1,80, 2,93 et 3,90, comparé à celles qui n'ont pas d'antécédents familiaux (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001**).

### II.2.4.1.2 Prédispositions génétiques

Les anomalies génétiques héritées sont transmises à travers les générations, et augmentent considérablement chez l'individu porteur, le risque de développer un cancer. Une femme sur 150 serait porteuse d'une anomalie au niveau d'un ou plusieurs gènes de prédisposition familiale du cancer du sein (**Sagliet et al., 2011**). La transmission de ces mutations est autosomique dominante par une seule branche parentale maternelle ou paternelle. Les plus importantes sont les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 (BREast CANcer 1 et 2) situés respectivement sur les bras longs du chromosome 17 et du chromosome 13 (**McPherson et al., 2000; Sagliet et al., 2011**), et impliqués dans la moitié des cancers du sein liés à des prédispositions génétiques. Pour rappel, Ces deux gènes remplissent le rôle de suppresseurs de tumeurs dans une cellule (**Sagliet et al., 2011; Kamińska et al., 2015**). Ces formes familiales sont le plus souvent associées à d'autres cancers, puisque ces mêmes anomalies (BRCA 1 et 2) peuvent être impliquées dans l'induction du cancer de l'ovaire (**Sagliet et al., 2011; Kamińska et al., 2015**). Les femmes avec des mutations délétères BRCA1 ou BRCA2 ont un risque cumulé significativement plus élevé de développer un cancer du sein. En effet, Le risque d'être diagnostiqué avec un cancer du sein au cours d'une vie se situe entre 65 % et 81% pour les porteurs de la mutation BRCA1, et 45% à 85% pour les porteurs de mutation BRCA2; alors qu'il est de moins de 10 % dans la population normale (**Ford et al., 1998; Antoniou et al., 2003; King et al., 2003; Sagliet et al., 2011; Shah et al., 2014**).

Cependant, bien que les mutations BRCA 1 et 2 ont une place primordiale dans l'hérédité du cancer du sein, elles ne sont pas les seules. D'autres syndromes génétiques exceptionnels peuvent être mis en cause, tel que celui de Li et Fraumeyni par anomalie sur les 2 allèles de la p53, Cowden par mutation du gène PTEN, Peutz-Jegher (STK 11), etc ... (**McPherson et al., 2000; Sharif et al., 2007; Sagliet et al., 2011; Shah et al., 2014**).

### II.2.4.2 Facteurs Hormonaux (*reproductifs*)

Les paramètres hormonaux qui constituent des facteurs de risque du cancer du sein, peuvent être divisés en deux grands groupes: endogènes (une puberté précoce, une ménopause tardive, une nulliparité/pauciparité, une première grossesse tardive et une durée d'allaitement réduite) et exogènes (la contraception orale et le THS à la ménopause) (**Sagliet et al., 2011**).

#### II.2.4.2.1 Facteurs hormonaux endogènes

##### II.2.4.2.1.1 Ménarche et ménopause

Une ménarche précoce est un facteur de risque du cancer du sein chez les femmes pré et post ménopausées (**Shah et al., 2014; Kamińska et al., 2015**). En effet, Un retard de 2 ans dans

## II. Partie bibliographique

---

l'apparition des premières règles est associé à une réduction de 10 % du risque de développer la maladie (**Hsieh et al., 1990**). Une cohorte prospective conduite plus récemment, montre que les femmes ayant une ménarche précoce ( $\leq 13$  ans) ont presque 2 fois plus de chance de développer une tumeur mammaire avec une surexpression des récepteurs hormonaux (**Ritte R et al., 2012**).

La survenue tardive de la ménopause est également associée à l'augmentation du risque de développer un cancer du sein (**Shah et al., 2014; Kamińska et al., 2015**). Une revue de la littérature démontre clairement que chaque année de retard de la ménopause augmente de 3 % le risque de développer la maladie (**Ban et Godellas, 2014**). De plus, Une diminution de 50 % du risque est observée chez les femmes qui ont subi une ovariectomie à l'âge de 40 ans et qui ont donc cessé d'avoir leur cycle menstruel (**Ban et Godellas, 2014**).

Une méta-analyse datant de 2012 et conduite sur 117 études épidémiologiques incluant un échantillon de 118 964 femmes, confirme cette association entre ménarche précoce, ménopause tardive et cancer du sein (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012**). Vogel a suggéré que ces associations étaient liées au nombre de cycles menstruels durant la vie d'une femme (**Vogel, 1998**). Une large cohorte menée en France a d'ailleurs montré une relation linéaire hautement significative entre le risque de développer un cancer du sein et le nombre cumulé de cycles durant la vie (**Clavel-Chapelon, 2002**). Les théories proposant une relation entre la fonction menstruelle et le cancer du sein suggèrent que l'exposition fluctuante et répétée aux hormones endocrines peut augmenter le risque par un effet direct sur le tissu mammaire (**Clavel-Chapelon, 2002**). En effet, les femmes qui ont une ménarche précoce et/ou une ménopause tardive, donc un nombre de cycles ovulatoires plus élevé, ont une plus grande exposition aux œstrogènes et à la progestérone au cours de leur vie reproductive (**Atashgaran et al., 2016**). Ces hormones stéroïdiennes ont été impliquées dans l'augmentation du risque de cancer du sein (**IARC, 1999; Atashgaran et al., 2016**). Les œstrogènes auraient par exemple un rôle important dans la prolifération cellulaire (**Mallepell et al, 2006**). Un effet similaire a été observé pour la progestérone durant la phase lutéale du cycle ovulatoire (**Söderqvist et al., 1997**).

L'exposition aux hormones pendant les cycles menstruels fait que le risque de cancer du sein est environ 40 % plus élevé chez les femmes pré ménopausées que chez les femmes ménopausées du même âge (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2012**). Cette observation est intéressante puisqu'elle montre l'importance du statut ménopausique dans l'étiologie du cancer du sein. En outre, cette constatation explique

probablement l'aplatissement de la courbe d'incidence vers l'âge de 50 ans, appelé le crochet de Clemmesen (**Clemmesen, 1974**).

### II.2.4.2.1.2 Parité

La nulliparité et l'âge avancé à la première naissance augmentent l'incidence du cancer du sein (**Shah et al., 2014; Kamińska et al., 2015**). Comparé à une femme avec un premier accouchement à un âge inférieur à 20 ans, le risque relatif (RR) pour une femme n'ayant pas d'enfant est de 1,67, et le risque pour celle qui accouche à l'âge de 30 ans ou après est de 2,23 (**Brinton et al., 1983; Brinton et al., 1983**). Ceci est cohérent avec les résultats obtenus par White, qui a observé un RR de 1,9 pour les femmes nullipares et celles qui accouchent à l'âge de 30 ans ou plus (**White, 1987**). Le groupe le plus à risque sont les femmes qui ont un premier enfant après l'âge de 35. De plus, un âge précoce à la naissance d'un deuxième enfant réduit encore le risque de cancer du sein (**McPherson et al., 2000**).

Les mécanismes d'action possibles comprennent des changements du profil hormonal des femmes pares (**Britt et al., 2007**). Par le fait, la diminution du nombre de cycles menstruels due aux grossesses et donc une exposition moins prolongée aux hormones durant la vie, peut être un facteur protecteur (**Clavel-Chapelon, 2002**). Une autre explication est présentée par Sharpe, qui a suggéré que les cellules souches épithéliales pourraient être moins sensibles à la cancérogenèse après la différenciation de celles-ci à la fin de la grossesse, d'où l'importance que cette dernière soit menée à terme pour avoir un effet protecteur (**Sharpe, 1998; Antoine, 2002**). Ces cellules souches épithéliales mammaires particulièrement impliquées dans la carcinogénèse ne pouvant que mourir après la différenciation, ne risquent plus subir une mutation (**Antoine, 2002**). Cette différenciation serait probablement induite par l'augmentation des taux d'œstrogène et de progestérone durant cette période, qui influencent le développement de ces cellules. C'est pour cela que la grossesse augmente le risque à court terme de cancer du sein par stimulation de la croissance des cellules épithéliales ; mais à distance de l'accouchement, la grossesse confère une protection induite par cette différenciation des cellules souches qui ont un potentiel de transformation néoplasique. Ce modèle explique également pourquoi le surcroît de risque de cancer du sein lié à la grossesse est plus important quand la première grossesse survient de manière plus tardive, car les cellules souches ont eu une durée d'exposition aux agents carcinogènes plus longue et donc une probabilité pour que l'une d'entre elles ait déjà initié une transformation néoplasique plus importante (**Lesieur et al., 2008**). De plus, dans le tissu mammaire normal, Les concentrations de 1,25 (OH) D, la forme active de la vitamine D, augmentent pendant la

## II. Partie bibliographique

---

grossesse et la lactation, ce qui suggère un rôle de la vitamine D dans la différenciation de la glande mammaire (Narvaez et al., 2001).

### II.2.4.2.1.3 Allaitement

L'allaitement maternel prolongé est une activité protectrice, diminuant le risque d'occurrence du cancer du sein (Ban et Godellas, 2014). Comme il est estimé sur la base de données épidémiologiques, chaque année d'allaitement réduit le risque de la maladie néoplasique de 4,3 % (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002). Cet effet n'a pas été observé par exemple dans les pays européens, où les femmes reprennent une activité professionnelle rapidement, raccourcissant ainsi la période d'allaitement (Kamińska et al., 2015). Il semble que l'allaitement facilite la différenciation correcte des cellules épithéliales des conduits lactifères (luminal) ce qui les rend moins sensibles à l'activité des mutagènes (Ban et Godellas, 2014). Durant la période d'allaitement il y'a une élévation du taux de prolactine qui serait impliquée dans ce processus de différenciation. De plus, les niveaux de cette hormone diminuent rapidement dès l'arrêt de l'allaitement, d'où l'intérêt de sa durée (Lipworth et al., 2000; Liu, 2017). En outre, chez les femmes qui allaitent, les taux de cholestérol dans le liquide mammaire est plus faible et cela serait un facteur protecteur. Un autre mécanisme peut être impliqué, est le retard dans l'apparition des règles pendant la lactation (Kapil et al., 2014).

- Certains facteurs socioéconomiques (statut marital, occupation et niveau d'études) sont également liés au risque de développer un cancer du sein (Ebrahimi et al., 2002; Ghiasvand et al., 2011). Ils ne représentent pas en soi des facteurs de risque déterminants (directs), mais ils sont associés aux facteurs reproductifs qui eux ont une influence sur le cancer du sein (Ebrahimi et al., 2002). En effet, Il existe une interaction évidente entre le statut marital et la parité (McCredie et al., 1998). De plus, une longue éducation (niveau d'études élevé) et l'occupation (travail) sont liées à une pauciparité (un nombre moins élevé d'enfants), un âge plus élevé à la première grossesse et une durée plus courte d'allaitement (Ghiasvand et al., 2011).

### II.2.4.2.2 Facteurs hormonaux exogènes

#### II.2.4.2.2.1 Contraception orale

La relation entre la contraception orale et le risque de cancer du sein reste controversée (Kamińska et al., 2015). Certaines études ont suggéré que l'utilisation d'une contraception hormonale augmente le risque de cancer du sein (Ban et Godellas, 2014). Comme dans une méta-analyse incluant 54 études épidémiologiques qui a montré un accroissement du risque de

## II. Partie bibliographique

---

24% pour les femmes utilisant des contraceptifs oraux comparé à celles qui ne les ont jamais utilisés (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996**). D'autre part, une ré-analyse d'études épidémiologiques n'a pas montré d'association entre le risque d'avoir un cancer du sein et la contraception orale (**Westhoff, 1999**). Les différences de résultats pourraient être associées à des changements dans les formulations de contraceptifs oraux au cours des dernières décennies (**Kamińska et al., 2015**).

### II.2.4.2.2 Traitement hormonal substitutif à la ménopause (THS)

Bien que le traitement hormonal substitutif (THS) à la ménopause protège contre certaines pathologies (la maladie coronarienne, le déclin cognitif possible ou la démence mais surtout contre l'ostéoporose, toutes liées à une baisse des niveaux d'œstrogènes) ; il est associé à un risque accru de développement du cancer du sein (**Dieterich et al., 2014**). Une méta-analyse approfondie de 23 études portant sur 42 830 femmes conduite en 2012, montre un risque significativement plus élevé de développer un cancer du sein après 5,6 ans d'utilisation d'un THS combiné (œstrogènes et les progestatifs) parmi les femmes ménopausées (**Marjoribanks et al., 2012**). D'autres données montrent une augmentation du risque de cancer du sein, corrélée avec la durée du traitement : 15% et 34% pour une utilisation de 5 et 10 ans, respectivement (**Ban et Godellas, 2014**).

La présence de certaines molécules dans le traitement peut accentuer son effet négatif, tel que la médroxyprogestérone acétate synthétique qui peut augmenter le nombre de divisions cellulaires du tissu mammaire et provoquer une plus grande prolifération de cellules anormales (**Kamińska et al., 2015**). De plus, Il est nécessaire de noter également que l'utilisation du THS peut augmenter la densité mammaire, ce qui réduit la sensibilité du dépistage du cancer et ainsi retarder voire empêcher le diagnostic (**McPherson et al., 2000; Dieterich et al., 2014**).

### II.2.4.3 Facteurs environnementaux

#### II.2.4.3.1 Habitudes alimentaires

Au regard des larges variations internationales des incidences du cancer du sein, il a été suggéré que l'alimentation pourrait jouer un rôle déterminant dans l'étiologie de la maladie (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**). Les facteurs nutritionnels peuvent avoir une multitude d'associations avec le cancer du sein et joueraient un rôle dans sa promotion et son inhibition (**Kotepui, 2016**). En effet, l'alimentation à travers les nutriments qu'elle apporte peut avoir des effets divers : antioxydant, réparation de l'ADN, mutation d'ADN, adduit d'ADN, détoxification métabolique, potentiel anti-œstrogénique et stimulation par facteurs de

## II. Partie bibliographique

---

croissance (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**). Certains de ces nutriments exercent un effet protecteur contre le cancer du sein, comme la vitamine D, les acides gras polyinsaturés (n-3), les phyto-œstrogènes, les fibres et les folates (**Simonsen et al., 1998; Rossi et al., 2014; Kotepui, 2016**); et d'autres au contraire stimulent son développement comme les acides gras saturés et (n-6) et les amines hétérocycliques issus de viandes grillées (**Kotepui, 2016**).

Une alimentation équilibrée est un élément essentiel d'une vie saine (**Dieterich et al., 2014**), et peut contribuer à la diminution du risque de certaines maladies, dont le cancer du sein (**Shapira, 2017**). Les données obtenues jusqu'à présent des études épidémiologiques suggèrent qu'il existe un lien entre le cancer du sein et la quantité ainsi que la qualité des aliments consommés. (**Kotepui, 2016**). Certaines habitudes alimentaires équilibrées, comme le régime méditerranéen riche en fruits, légumes, graines, poisson et huile d'olive est associé à une diminution du risque de la maladie (**Albuquerque et al., 2014**), expliqué par la forte présence dans ce régime d'aliments à densité énergétique faible, d'antioxydants, flavonoïdes, caroténoïdes, vitamines, phyto-œstrogènes, fibres, folates et un bon profil d'acides gras (n-3, n-6), (**Berclaz et al., 2004; Shapira, 2017**). Une méta-analyse et revue systématique a par exemple montré une diminution évidente du risque de cancer du sein chez les femmes qui ont une alimentation dite « prudente » (OR = 0,89; IC 95 % : 0,82, 0,99; p=0,02) (**Brennan et al., 2010**).

### II.2.4.3.2 Obésité et surpoids

L'Agence Internationale pour la Recherche sur le Cancer a estimé que 25% des cas de cancer dans le monde sont dus au surpoids et à un style de vie sédentaire (**IARC, 2002**). Concernant le cancer du sein, une méta-analyse de cohortes prospectives montre que chaque augmentation de l'IMC d'une valeur de 5 Kg/m<sup>2</sup> correspond à une augmentation du risque de survenue de la maladie de 2% (**Liu et al., 2018**). Cependant, la relation entre IMC et cancer du sein dépend du statut ménopausique (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**).

En effet, une analyse groupée montre de manière non-linéaire une augmentation du risque de développer une néoplasie mammaire avec une élévation de l'IMC chez les femmes post-ménopausées uniquement (**Xia et al., 2014**). Ces données sont appuyés par les résultats d'une autre étude, où les femmes ménopausées avec un IMC $\geq$ 28 ont un RR de 1,3 (IC 95 % : 1,1-1,5) comparé à celles qui ont un IMC<21 (**Van den Brandt et al., 2000**). De plus, Le risque relatif pour les femmes post-ménopausées est de 1,5 pour celles en surpoids et supérieur à 2

## II. Partie bibliographique

---

pour les femmes obèses (**La Vecchia et al., 2011**). Cependant, l'effet inverse a été observé chez les femmes pré-ménopausées (**Liu et al., 2018**).

L'association positive entre l'IMC et cancer du sein serait expliquée par le niveau élevé d'œstrogènes obtenu par l'aromatisation de l'androstenedione dans les tissus adipeux (**Hankinson et al., 1995**). De plus, un poids élevé est associé à une augmentation de l'inflammation et une élévation des niveaux sériques de facteurs de croissance potentiels comme l'adiponectine et la leptine (**McTiernan, 2005**). L'effet inverse chez les femmes pré-ménopausées est probablement dû au poids élevé durant le jeune âge, qui est prédicteur de cycles anovulaires plus fréquents accompagnés de niveaux plus bas d'œstrogènes et de progestérone (**Lake et al., 1997**).

### II.2.4.3.3 Activité physique

L'inactivité physique est un facteur de risque bien établi pour plusieurs types de cancer (**WCRF/AICR, 2007**). Le cancer du sein n'est pas une exception, et plusieurs études ont observé un lien entre l'activité physique et la maladie (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**). En effet, pratiquée de manière régulière et tout au long de la vie (depuis l'enfance), elle apporterait une réduction significative du risque de cancer du sein (**Loprinzi et al., 2012**).

Il est estimé que le risque de développer un carcinome mammaire est réduit entre 25 et 30% par l'activité physique (**Friedenreich, 2010**). Une méta-analyse dose-réponse de 31 études suggère que le risque de cancer du sein est réduit de 5% ( $p < 0.00$ ) pour chaque 2h/semaine d'exercice physique modéré et vigoureux (**Wu et al., 2013**). De plus, Il y'a une corrélation positive entre l'intensité de l'activité physique et le niveau de réduction du risque de cancer du sein, allant de 10% pour une activité de faible intensité, à 22% pour une activité avec un MET-h/semaine supérieur à 40 ; comparé aux femmes inactives (**McTiernan et al., 2003**). Une autre analyse du même type a montré une diminution de 3% du risque pour chaque niveau d'intensité de 7 MET-h/semaine (**WCRF/AICR, 2007**). Cependant, une revue systématique a observé un lien plus fort chez les femmes post-ménopausées que chez celles pré-ménopausées (**Monninkhof et al., 2007**).

L'activité physique a un effet positif sur les niveaux de certaines hormones, le poids et certaines caractéristiques menstruelles (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**). De plus, elle améliore les régulateurs du système immunitaire et l'altération des radicaux libres (**Dieterich et al., 2014**).

### II.2.4.3.4 Alcool

La consommation d'alcool est largement reconnue comme un facteur de risque du cancer du sein (**Mourouti et al., 2015**). La plupart des études montrent que parmi les femmes qui en consomment, le risque de développer un carcinome mammaire est plus élevé (**Rohan et al., 2000; Singletary et Gapstur, 2001; Pöschl et al., 2004**).

Les données épidémiologiques illustrent que 4% des cas de cancer du sein dans les pays développés sont causés au moins partiellement par la consommation d'alcool (**Dieterich et al., 2014**). En effet, une consommation qui dépasse les quantités recommandées est liée à une augmentation linéaire du risque (**Smith-Warner et al., 1998**), comme les résultats le montrent dans une analyse groupée de 53 études épidémiologiques, avec une augmentation de 7,1% pour chaque 10 g d'alcool consommé par jour (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002**).

Cette association pourrait être expliquée par plusieurs mécanismes. D'abord, parmi les femmes pré-ménopausées, une consommation modérée d'alcool peut augmenter la fréquence des cycles menstruels et favoriserait donc l'exposition prolongée aux œstrogènes endogènes (**Singletary et Gapstur, 2001**) ; et même augmenter leur absorption dans la cellule à travers le récepteur d'œstrogènes ce qui favorise la croissance tumorale (**Dorgan et al., 2001**). L'alcool peut également inhiber l'absorption de folate, ce qui interfère avec la réparation de l'ADN (**Pöschl et al., 2004**). De plus, l'éthanol peut potentialiser l'effet carcinogène des métabolites du tabac (**Weber et al., 2002**).

Même si l'éthanol en lui-même n'est pas cancérigène, les composés résultant de sa métabolisation le sont (**Dieterich et al., 2014**). En réalité le métabolisme de l'alcool peut produire de l'acétaldéhyde et autres espèces réactives à l'oxygène dont les radicaux libres, qui peuvent induire des modifications de l'ADN en générant des aberrations chromosomales (**Garro et Lieber, 1990; Homann et al., 1997; Dorgan et al., 2001; Dumitrescu et Cotarla, 2005**).

### II.2.4.3.5 Tabac

Le tabac est un agent carcinogène bien connu (**Dieterich et al., 2014**). Son effet nuisible est causé par les hydrocarbures aromatiques, qui avec les polymorphismes génétiques au niveau de N-acetyltransferase, peut influencer le développement du cancer du sein (**Krajinovic et al., 2001**). En effet, il est estimé que le tabac est responsable de 21% des décès causés par le cancer dans le monde (**Ott et al., 2010**). De plus, un rapport du l'US Surgeon General

## II. Partie bibliographique

---

rapporte une estimation de 10% de risque en plus de développer un cancer du sein chez les femmes qui ont déjà fumé (**Dieterich et al., 2014**). Une méta-analyse datant de 2015 montre également une augmentation modérée du risque de cancer du sein chez les femmes exposées au tabagisme actif ou passif (**Macacu et al., 2015**). Il serait suggéré que fumer augmenterait le risque de développer la maladie chez certaines catégories seulement (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**), comme chez les femmes pré-ménopausées qui ont commencé à fumer avant la différenciation définitive du tissu mammaire (**Band et al., 2002**).

Cependant, Les résultats concernant l'association entre tabac et cancer du sein ne sont pas encore tous concluants (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009**). En effet, certaines études ne montrent pas de lien évident (**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002; Dieterich et al., 2014**).

- D'autres facteurs de risque environnementaux existent également, tel que : le stress, le travail de nuit, les rayonnements ionisants, ainsi que l'exposition aux pesticides, substances chimiques, la pollution environnementale et certains produits cosmétiques (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009; Dieterich et al., 2014**).

### II.2.4.4 Autres facteurs de risque

#### II.2.4.4.1 Age

L'âge du patient au moment du diagnostic du cancer du sein est un facteur déterminant. En effet, la maladie néoplasique est le plus souvent retrouvée chez les femmes à un âge autour de la ménopause (**Kamińska et al., 2015**). L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge, doublant environ tous les 10 ans jusqu'à cette période de changements hormonaux. Dans certains pays, il y a une diminution du nombre de cas de cancer du sein et aplatissement de la courbe d'incidence après la ménopause (**McPherson K et al., 2000**).

#### II.2.4.4.2 Maladies bénignes du sein

Les résultats d'études cliniques ont indiqué que les femmes avec une biopsie positive à une maladie bénigne au niveau du sein ont un risque plus élevé de développer une néoplasie mammaire (**Schnitt, 2001**). En effet, Dyrstad *et al.* ont démontré que les maladies mammaires bénignes prolifératives qu'elles soient avec ou sans atypie sont associées à une augmentation du risque de développer un cancer du sein (**Dyrstad et al., 2015**). Les femmes avec une hyperplasie épithéliale atypique ont 4 à 5 fois plus de chance de développer par la suite un cancer du sein, par rapport à celles qui n'ont aucune pathologie mammaire. De même pour les femmes avec une maladie bénigne sans atypie (calcifications, adénose, métaplasie apocrine,

## II. Partie bibliographique

---

hyperplasie canalaire) qui ont un risque plus élevé (2 fois plus) de développer un cancer (Ashbeck et al., 2007).

La prédisposition génétique et des éléments environnementaux tels que l'alimentation, l'alcool et l'activité physique peuvent transformer ces lésions en cancer par des mécanismes encore inconnus (Kabat et al., 2010).

### II.2.4.4.3 Antécédent personnel de cancer du sein

Avoir un antécédent de carcinome *invasif* ou *in situ* au niveau du sein contribue à une augmentation significative du risque de développer un néoplasme mammaire invasif (Singletary, 2003). En effet, environ 40% des patientes avec un cancer du sein souffrent d'une récurrence après un premier traitement contre la maladie (Jemal et al., 2008). Le risque de récurrence est plus élevé durant les 3 premières années, puis le risque diminue continuellement, sans jamais atteindre une valeur nulle (Kamby et al., 1988).

Les causes d'une telle récurrence du cancer du sein ne sont pas encore bien connues (Ahmad, 2013). Les cellules souches cancéreuses qui possèdent la capacité de s'auto-renouveler pourraient par exemple être impliquées (Lacerda et al., 2010; McDermott et Wicha, 2010; Sanguinetti et al., 2011), d'autant plus qu'elles sont fondamentalement associées à la résistance aux médicaments (Rahman et al., 2011).

- D'autres éléments peuvent également être considérés comme des facteurs de risque, tels que : la taille, donner naissance à un enfant avec un poids élevé à la naissance, une densité mammaire élevée, les différences raciales et ethniques et la concentration élevée de certaines hormones endogènes (McCormack et dos Santos Silva, 2006; Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009; Bukowski et al., 2012; Zhang et al., 2015).

## II.3 Produits laitiers et cancer du sein

### II.3.1 Importance des produits laitiers

#### II.3.1.1 Définition du lait (*base des produits laitiers*)

Le lait est une mixture hétérogène produite par les cellules sécrétoires des glandes mammaires (mammifères). Il peut être défini comme une substance chimique complexe dans laquelle les lipides sont émulsifiés en globules ; le lactose, certains minéraux avec le lactosérum sont solubles en solution, et les protéines insolubles se trouvent dans un état colloïdal (Mehta, 2014).

## II. Partie bibliographique

---

Le lait de vache est le plus consommé, loin devant le lait de brebis, de chèvre, de chamelle ou autres (**Pereira, 2014**). C'est pour cela que le terme général de « lait » devrait référer au lait de vache produit par des animaux sains en excluant la sécrétion lactique entre 15 jours avant et 5 jours après la mise bas, ou jusqu'à ce qu'il ne contienne plus de colostrum (**Godden, 2008**). Cette définition exclut complètement les laits d'origine végétale (soja, amande) (**The European Council, 2007**).

### II.3.1.2 Place des produits laitiers dans la nutrition humaine

Les produits laitiers sont une composante importante de l'alimentation humaine depuis déjà 8000 ans (**Rozenberg et al., 2016**), et représentent actuellement un maillon précieux dans le régime alimentaire de 6 milliards de personnes dans le monde (**Visioli et Strata, 2014**). Mais le lait est avant tout le premier aliment des mammifères fournissant toute l'énergie et les nutriments nécessaires pour la croissance et le développement durant la période post-natale (**Pereira, 2014**). La consommation de lait s'arrête généralement après la période de sevrage excepté chez les humains, qui en consomment de manière continue tout au long de leur vie (**Pereira, 2014**).

La richesse du lait est incontestable (**Pereira, 2014**). Il contient toute une gamme de nutriments clés difficiles à obtenir en son absence (**Rozenberg et al., 2016**). Cependant, sa composition n'est pas constante, puisqu'elle peut être influencée par plusieurs facteurs dont : l'espèce, la génétique, les conditions environnementales, le stade de lactation et le statut nutritionnel de l'animal (**Caroli et al., 2009; Kalač et Samková, 2010**).

La consommation de produits laitiers contribue donc à remplir les recommandations en nutriments et peut protéger contre certaines maladies chroniques (**Thorning et al., 2016**). Il est par exemple bien connu que le lait et les produits laitiers contiennent de nombreux éléments tels que le calcium et la vitamine D, requis pour construire des os solides pendant l'enfance et pour réduire le risque de fractures et d'ostéoporose à l'âge adulte (**Rizzoli, 2014**). Plusieurs recommandations préconisent d'ailleurs la consommation de 3 portions de produits laitiers par jour (**McGuire S, 2011; Kushi et al., 2012; Montagnese et al., 2015**).

### II.3.1.3 Valeur nutritionnelle des produits laitiers

Le lait est la base de tous les autres produits laitiers. Certes la composition nutritionnelle peut être très différente entre le lait et ses dérivés, surtout quantitativement. Cependant, qualitativement on retrouve généralement les mêmes nutriments (**Food Standards Agency, 2002**).

## II. Partie bibliographique

---

En moyenne le lait bovin est composé de 87% d'eau, 4 à 5% de lactose, 3% de protéines, 3 à 4% de gras, 0,8% de minéraux et 0,1% de vitamines (**Lindmark-Månsson et al., 2003; Haug et al., 2007**). De plus, sa valeur énergétique oscille habituellement entre 650 et 720 kcal/L et dépend surtout de la teneur en matière grasse (**FAO, 1995**). Les produits laitiers apportent plus de calcium, protéines, magnésium, potassium, zinc et phosphore par calorie que n'importe quel autre aliment (**Heaney, 2009; Caroli et al., 2011**). Ils contribuent à environ 52-65% de la AJR (apport journalier recommandé) en calcium et surtout à 20-28% des besoins en protéines, en fonction de l'âge du consommateur (**Chevalley et al., 2008; Skinner et al., 2011; Vissers et al., 2011; Rozenberg et al., 2016**).

- **Protéines** : En effet, le lait bovin est considéré généralement comme une importante source de protéines dans l'alimentation humaine (32 g protéines/L). Cette fraction est divisée en protéines solubles (lactosérum) et protéines insolubles (caséines) qui représentent respectivement 20% et 80% de la partie protéique. (**Séverin et Wenshui, 2005; Haug et al., 2007**). Elles sont toutes les deux considérées comme des protéines de haute qualité en considérant : les besoins, la biodisponibilité et la digestibilité en acides aminés (**Pereira, 2014**). De plus, elles sont fréquemment décrites comme la meilleure source en acides aminés essentiels (**Schaafsma, 2000; Boye et al., 2012**).

La caséine dont la principale fonction biologique est de transporter le calcium et le phosphore (**Little et Holt, 2004**), est composée de 4 protéines différentes : les caséines :  $\alpha_{S1}$ ,  $\alpha_{S2}$ ,  $\beta$  et  $\kappa$  (**Boye et al., 2012**). Ces dernières renferment une grande proportion de : histidine, méthionine et phénylalanine (**Tang et al., 2009**). Le lactosérum quant à lui est riche en acides aminés ramifiés comme la leucine, isoleucine, valine et la lysine (**Tang et al., 2009**). Cette fraction soluble inclut différentes protéines :  $\beta$ -lactoglobuline,  $\alpha$ -lactoalbumine, immunoglobulines, lactoferrine, lactoperoxydase, lysozyme, proteose-peptone, et transferrine (**Séverin et Wenshui, 2005**).

- **Lipides** : La partie lipidique du lait est composée en grande majorité de triglycérides (98 %), mais d'autres formes de lipides peuvent être présentes comme : les diacylglycérols, les phospholipides, le cholestérol, et des traces d'acides gras libres (**Pereira, 2014**). La matière grasse du lait est la plus complexe de tous les lipides naturels, puisqu'elle contient 400 acides gras différents (**Lindmark-Månsson, 2008**). Environ 70% des acides gras présents dans le lait bovin sont saturés, tels que les acides palmitique et myristique qui comptent pour 50% d'entre eux (**Jensen, 2002**). Le lait contient également des acides gras Trans, comme : l'acide vaccénique (2,7%) et l'acide linoléique conjugué (0,34-1,37%) (**Lindmark-Månsson, 2008**).

## II. Partie bibliographique

---

▪ **Minéraux et vitamines :** Le lait a été naturellement reconnu comme une source privilégiée de calcium (1 200 mg/L) (**Little et Holt, 2004; Gaucheron, 2011**). Le calcium présent dans les produits laitiers a une biodisponibilité plus élevée que celui d'autres sources (**Rozenberg et al., 2016**). D'autres éléments importants sont également présents dans le lait, tels que : le phosphore, le magnésium, le zinc et le sélénium (**Gaucheron, 2011**).

La fraction vitaminique du lait est composée de vitamines liposolubles : vitamine A, D et E ; et certaines vitamines hydrosolubles comme la thiamine et la riboflavine, folates, vitamine B12 en plus de la vitamine C (**Insel et al., 2003; Haug et al., 2007**).

Bien qu'il soit considéré comme une bonne source de vitamine D, le lait ne présente pas de quantités considérables sauf lorsqu'il est fortifié (**Pereira, 2014**). C'est ainsi que dans certains pays, le lait écrémé est enrichi en vitamine D pour augmenter sa richesse nutritionnelle (**Pereira, 2014**).

▪ **Lactose :** Le seul sucre présent dans le lait est le lactose ( $\beta$ -D-galactopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-D-glucose), un disaccharide composé de  $\alpha$ -D-glucose ou  $\beta$ -D-glucose et de  $\beta$ -D-galactose (**Mehta, 2014**). La concentration en lactose dans le lait bovin est de 53 g/L, et cela peut être néfaste pour ceux qui ont une intolérance au lactose (**Haug et al., 2007**).

### II.3.1.4 Importance des produits laitiers en Algérie

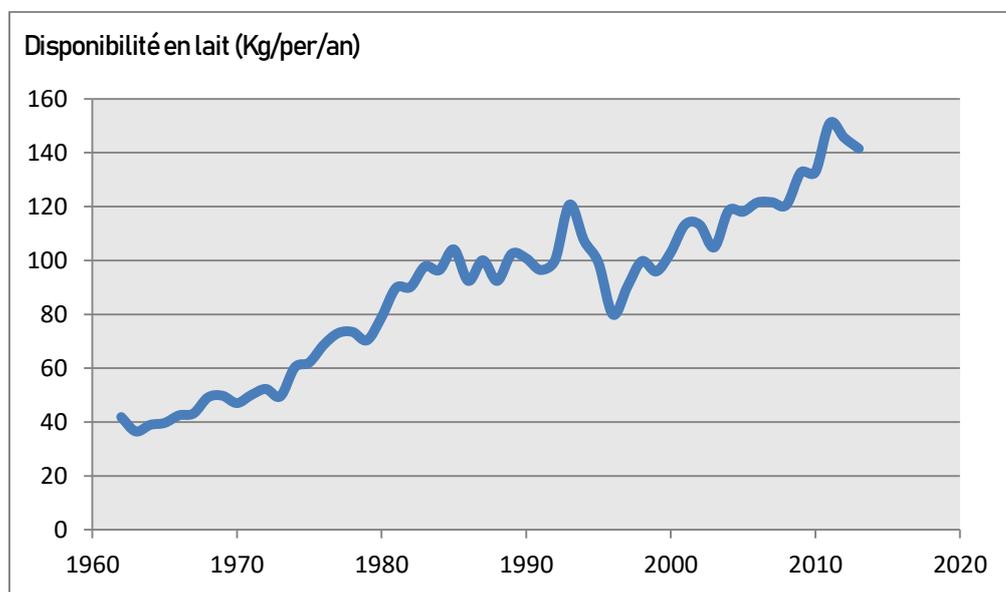
La disponibilité en denrées alimentaires a considérablement augmenté en Algérie durant les cinq dernières décennies (**FAO, 2017**). Les trois groupes alimentaires qui ont connu une nette évolution dans la consommation sont : les céréales, les légumes et les produits laitiers (**FAO, 2017**). Selon les données de l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), les céréales représentent actuellement (2013) le groupe alimentaire le plus consommé par les Algériens avec 217,67 kg/personne/an, suivi par les légumes (165 kg/personne/an) et le lait avec 141,53 kg/personne/an (**FAO, 2017**). Cependant, la consommation de lait a augmenté de 200% par personne entre 1970 et 2013, alors que la consommation de céréales n'a augmenté que de 57% (**FAO, 2017**).

Parallèlement aux changements dans les habitudes alimentaires survenus au cours ces dernières décennies en Algérie (**Belahsen, 2014**), les produits laitiers ont pris de plus en plus d'importance dans le régime alimentaire des algériens. En effet, le lait occupe une place primordiale dans la ration alimentaire de chacun, quel que soit son revenu (**Amellal, 1995**). Il représente actuellement (2013) la première source de protéines d'origine animale (13,34 g/pers/j), devançant largement la viande (7,5 g/pers/j) et les œufs (2,3 g/pers/j), alors que

## II. Partie bibliographique

durant les années suivant l'indépendance son apport en protéines était similaire à celui de la viande (FAO, 2017). Cette importance croissante des produits laitiers résulte de la politique établie par l'Etat à la fin des années soixante, favorisant la consommation de lait du fait de ses qualités nutritionnelles et de la modicité de son prix, comparé à celui d'autres sources protéiques ; en subventionnant les prix à la production et à la consommation, afin de combler le déficit en protéines dans la ration alimentaire de l'algérien moyen qui était de 18 g /hab. /j, alors que la norme est de 50 g/hab./j (Souki, 2009; Makhoul et al., 2015).

La tradition ancestrale de production et de consommation de produits laitiers fermentés (Raïb, Lben, Jben, Klila, Aoules) montre que les produits laitiers ont toujours eu une place de choix en Algérie (Benkerroum, 2013). Depuis quelques décennies ce groupe alimentaire connaît encore un intérêt croissant. En effet, entre 1970 et 2005 la consommation de lait et dérivés a augmenté de 3,6% par an en moyenne (Cheriet, 2006; Meribai et al., 2016). L'algérien a actuellement la consommation la plus élevée de lait en Afrique du nord (2007) avec pas moins de 117,36 kg/capita /an devant ses voisins tunisiens (106,91), égyptiens (61,81), libyens (75,03) et marocains (44,49), alors que les quantités consommées étaient proches dans ces pays avant la politique établie par le planificateur (Benkerroum, 2013; FAO, 2017).



**Figure 6 : Disponibilité alimentaire en lait (Kg/personne/an) en Algérie de 1962 à 2013.**  
(Source : FAO/FAOSTAT, 2013)

La disponibilité alimentaire en lait selon les données de la FAO, est également en constante augmentation en Algérie comme cela est exposé dans la Figure 6, passant de 100,06 g/personne/jour en 1963 à 387,74 g/personne/jour en 2013. En outre, la même tendance a été constatée pour la consommation de produits laitiers dérivés comme les fromages, yaourts,

## II. Partie bibliographique

---

crèmes... (Soukehal, 2013), résultant largement du récent développement et de la diversification de l'industrie laitière dans le pays (Sraïri et al, 2012).

En Algérie, les produits laitiers commercialisés sont essentiellement d'origine bovine (Kaci et Yahiaoui, 2017). Le lait recombinaison en sachets (pasteurisé/demi-écrémé) est le type de lait le plus largement consommé dans le pays (Ramdane et al., 2017). En plus du lait, les dérivés consommés se caractérisent par une relative diversification (Kaci et Yahiaoui, 2017)

### II.3.1.5 Cancer du sein, habitudes alimentaires et produits laitiers en Algérie

L'incidence du cancer du sein a augmenté de manière considérable en Algérie durant les 30 dernières années (Abid, 2009; Cherif et al., 2014). Cette augmentation coïncide avec l'occidentalisation du mode de vie des femmes, cristallisé par : une augmentation de l'âge lors du mariage et à la première grossesse, la diminution du nombre d'enfants (grossesses à terme) et de la durée d'allaitement, l'utilisation plus fréquente d'une contraception orale et l'élévation du pourcentage de personnes obèses ou en surpoids (Bounedjar, 2016).

L'alimentation est également un facteur pouvant expliquer cette tendance, puisque moins de 30% des personnes rempliraient les recommandations nutritionnelles en Algérie (Belahsen, 2014) ; et un déséquilibre alimentaire peut contribuer à l'accroissement du risque de certaines maladies, dont le cancer du sein (Shapira, 2017). De plus, dans les pays nord africains comme en Algérie il y'a une transition nutritionnelle. Les personnes ont tendance à s'éloigner d'habitudes méditerranéennes se distinguant par l'utilisation d'aliments traditionnels et locaux, et se rapprochent d'habitudes occidentales caractérisées par : l'abondance, une prise énergétique plus importante (passant de 1 740 kcal en 1965 à 2 990 en 2002), une augmentation de l'obésité liée à la consommation d'aliments riches en sucres et en gras, et à la consommation de plats préparés (restauration rapide) (Karamanos et al., 2002; da Silva et al., 2009; Belahsen, 2014). Ces habitudes alimentaires occidentales déséquilibrées, contrairement au régime méditerranéen riche en fruits, légumes, graines, poisson et huile d'olive, sont associées à une augmentation du risque de cancer du sein (Albuquerque et al., 2014).

En Algérie, les produits laitiers ont connu une importance grandissante et représentent actuellement une des bases du régime alimentaire des algériens, comme expliqué précédemment (FAO, 2017). Connaissant l'impact de l'alimentation dans l'étiologie de la maladie, des interrogations viennent nourrir le doute concernant les produits laitiers, d'autant plus que ce groupe alimentaire à travers les acides gras saturés, le facteur de croissance

## II. Partie bibliographique

analogue à l'insuline- I, les œstrogènes et certains éléments exogènes tels que les pesticides, pourrait augmenter le risque de développer un cancer du sein (Davoodi et al., 2013). Cependant, les produits laitiers pourraient également avoir l'effet inverse, car ils représentent une source riche en : calcium, vitamine D, acide linoléique conjugué, butyrate, lactoferrine et autres peptides bioactifs, tous pouvant avoir un effet préventif vis à vis de cette maladie (Davoodi et al., 2013).

### II.3.2 Lien entre produits laitiers et cancer du sein

#### II.3.2.1 Composants des produits laitiers pouvant influencer le risque de cancer du sein

La figure 7 résume l'impact préventif ou inducteur de ces composés vis à vis de la maladie.

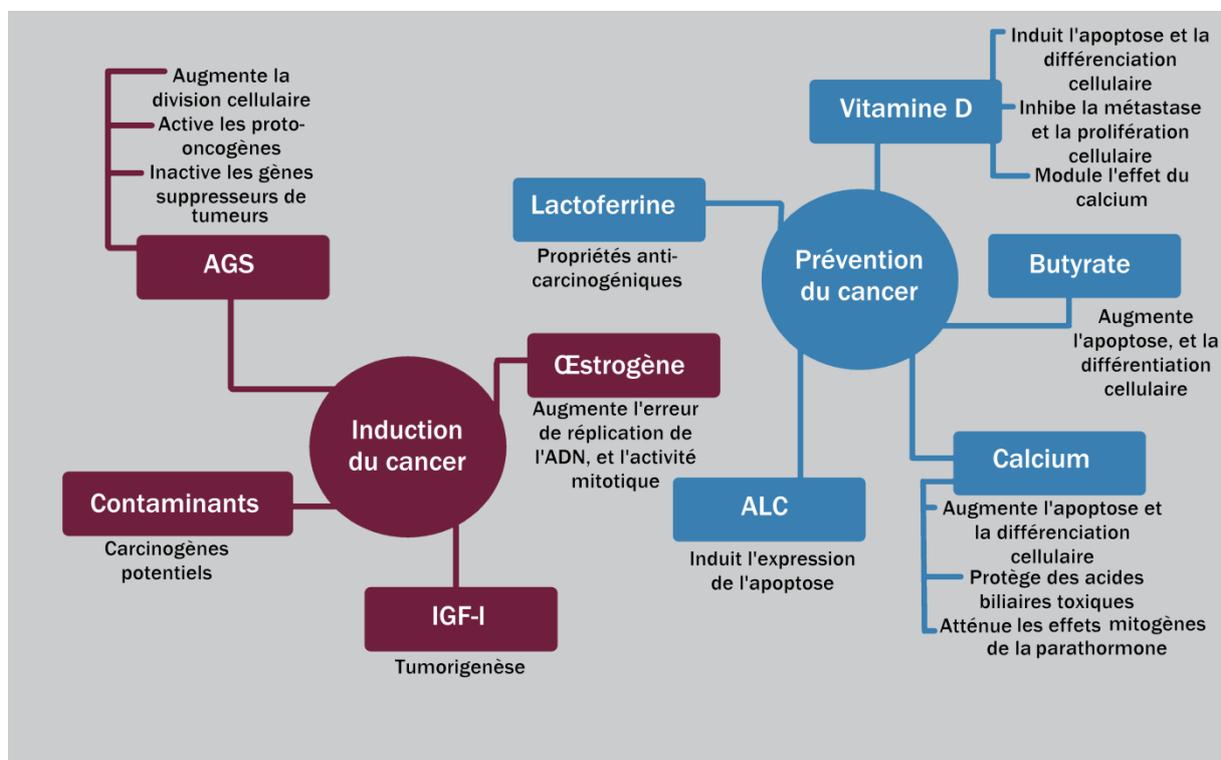


Figure 7 : L'effet des composés présents dans les produits laitiers sur le cancer du sein.  
(Source : Davoodi et al, 2013)

### II.3.2.1.1 Composés pouvant diminuer le risque

#### II.3.2.1.1.1 Calcium et vitamine D

Les produits laitiers représentent une des principales sources de calcium et de vitamine D (en cas de fortification). Ils contribuent à environ 52 à 65% de l'apport journalier recommandé en calcium (**Skinner et al., 2011; Vissers et al., 2011**). De plus, le calcium contenu dans les produits laitiers est absorbé à hauteur de 30 à 40%, plus que celui de n'importe quelle autre source alimentaire (**Rozenberg et al., 2016**). Quant à la vitamine D, le lait et les produits laitiers en sont naturellement pauvres, c'est pour cela qu'ils subissent un enrichissement; et les valeurs naturelles les plus élevées sont enregistrées pour le beurre et le fromage (jusqu'à 10 µg / kg) en raison de leur teneur élevée en matières grasses (**Schmid et Walther, 2013**).

Des preuves expérimentales ont montré que le calcium et la vitamine D sous sa forme active, (1,25-dihydroxy vitamine D<sub>3</sub>) jouent un rôle important dans la régulation de la croissance, de la prolifération, de la différenciation et de l'apoptose cellulaire (**Cui et Rohan, 2006**). Le calcium pourrait également influencer le risque de cancer du sein en neutralisant les acides gras et les acides biliaires mutagènes, qui peuvent rapidement passer de l'intestin au sein où ils peuvent affecter les récepteurs d'œstrogènes et induire un effet similaire à celui de l'œstradiol, en favorisant la prolifération cellulaire (**Javitt et al., 1994**).

Plusieurs études suggèrent aussi que des concentrations sériques plus élevées en vitamine D sont associées à des taux plus faibles de cancers du sein (**Vieth, 2001**). Ces effets antiprolifératifs sont probablement provoqués par un arrêt durant la phase G<sub>0</sub> / G<sub>1</sub> du cycle cellulaire (**Narvaez et al., 2001; Colston, 2002**). Il est difficile d'isoler l'effet de ces deux nutriments, car des preuves suggèrent que l'effet protecteur du calcium contre le cancer repose sur son interrelation avec la vitamine D (**Moorman et Terry, 2004**), puisque cette dernière est importante pour l'homéostasie, l'absorption et le métabolisme du calcium (**Lipkin et Newmark, 1999; Colston, 2002**).

Sur le plan épidémiologique, les résultats d'une vaste étude cohorte ont montré que les femmes (post-ménopausées) présentant les apports les plus élevés en calcium alimentaire (> 1 250 mg / j) avaient un risque plus faible de cancer du sein par rapport à celles déclarant prendre moins de 500 mg / j (RR = 0,80 ; IC 95 % : 0,67-0,95, p = 0,02) (**McCullough ML et al., 2005**). De plus, le calcium et la vitamine D ont été inversement associés au risque de cancer du sein dans une analyse dose-réponse d'études observationnelles (**Hong et al., 2012**). Cette tendance a été confirmée dans une méta-analyse réalisée par Chen *et al.* qui démontrent

## II. Partie bibliographique

---

clairement l'effet protecteur du calcium et de la vitamine D mais seulement chez les femmes pré ménopausées (**Chen et al., 2010**). Plus récemment, une nouvelle analyse dose-réponse a révélé que chaque augmentation de 300 mg / j d'apport en calcium était associée à 2% (RR = 0,98; IC 95%: 0,96-0,99), 8% (RR = 0,92; IC 95% : 0,87-0,98), et 2% (RR = 0,98; 95% IC : 0,97-0,99) de réduction du risque de cancer du sein total, pré-ménopausique et post-ménopausique, respectivement (**Hidayat et al., 2016**).

### II.3.2.1.1.2 Acides linoléique conjugué

L'acide linoléique conjugué (ALC) est un terme couramment utilisé pour décrire un mélange d'isomères de l'acide linoléique (**Aro et al., 2000**). Le lait est l'une des principales sources alimentaire d'acide linoléique conjugué, avec la viande de ruminants (**Moorman et Terry, 2004**). L'ALC confère une protection contre le développement du cancer du sein (**Ip et al., 1996; Moorman et Terry, 2004**). Les mécanismes pouvant expliquer l'effet de l'ALC incluent une influence sur le comportement oxydatif chez cellules cancéreuses, et sur le métabolisme de l'acide linoléique et l'induction de l'apoptose (**Ip et al., 2000; Devery et al., 2001**). Ceci a été confirmé par des études expérimentales *in vivo* (chez l'animal) et *in vitro*, qui ont démontré des effets protecteurs de l'ALC contre la carcinogénèse dans la glande mammaire, potentiellement en inhibant la voie cyclooxygénase-2 ou lipo-oxygénase ou en induisant l'expression de gènes apoptotiques (**Kelley et al., 2007**).

### II.3.2.1.1.3 Lactoferrine

La lactoferrine (LF) est une protéine présente dans le lait, connue pour son action inhibitrice envers la prolifération cellulaire, ainsi que pour ses capacités anti-inflammatoires et antioxydantes (**Tsuda et al., 2002; Ward et al., 2005; Rodrigues et al., 2008; Iigo et al., 2009**). Des études *in vivo* ont montré que l'administration orale de LF bovine aux rongeurs réduit significativement la carcinogénèse induite chimiquement dans différents organes (sein, œsophage, langue, poumon, foie, côlon et vessie) et inhibe l'angiogénèse (**Tsuda et al., 2002; Iigo et al., 2009**). Les mêmes résultats ont été observés sur des lignées de cancer du sein humain (**Duarte et al., 2011**). Bien que les mécanismes d'action de la LF ne soient pas encore complètement compris, il existe des preuves de sa capacité à interagir avec certains récepteurs, ainsi qu'à moduler l'expression génétique de plusieurs molécules vitales pour la cellule et ainsi inhiber la carcinogénèse (**Davoodi et al., 2013**).

### II.3.2.1.1.4 Butyrate

L'acide butyrique, uniquement présent dans la matière grasse laitière, est un puissant agent anticancéreux, qui induit une différenciation et une apoptose, mais également inhibe la

## II. Partie bibliographique

---

prolifération et l'angiogenèse (**Parodi, 2005**). Le butyrate est estérifié sous forme de triacylglycérol et environ un tiers de tous les triglycérides de la matière grasse du lait contiennent du butyrate (**Parodi, 2005**). La synergie avec d'autres agents anticancéreux tels que la vitamine A, la vitamine D et le resvératrol réduit la concentration plasmatique du butyrate nécessaire pour moduler la croissance cellulaire (**Parodi, 2004**). Deux études ont montré que le butyrate alimentaire inhibait de manière significative le développement de tumeurs mammaires induites chimiquement chez le rat (**Yanagi et al., 1993; Belobrajdic et McIntosh, 2000**). Le même effet inhibiteur a été observé sur des lignées cellulaires humaines de cancer du sein (**Salimi et al., 2017**).

### II.3.2.1.2 Composés pouvant augmenter le risque

#### II.3.2.1.2.1 Acides gras saturés

Une consommation élevée de produits laitiers peut refléter un apport important en graisses, en particulier les graisses saturées (**Moorman et Terry, 2004**). Bien que ce ne sont pas tous les produits laitiers qui ont une teneur élevée en gras, une consommation élevée de produits laitiers peut être associée à des apports globaux élevés en graisses alimentaires (**Terry et al., 2001**). Les acides gras saturés (AGS) représentent 70% de la matière grasse totale du lait (**Lindmark-Månsson, 2008**), et ont été associés à un risque accru de cancer du sein (**Boyd et al., 2003; Sczaniecka et al., 2012**). Une association positive entre un apport alimentaire en AGS plus élevé et le risque accru de cancer du sein a été observé dans une méta analyse de 28 études cas-témoins surtout chez les femmes post ménopausées (**Xia et al., 2015**). De plus, le principal AGS présent dans la fraction lipidique du lait est l'acide palmitique (**Lindmark-Månsson, 2008**), qui est fortement associé au risque de survenue un cancer du sein (**Sczaniecka et al., 2012**).

#### II.3.2.1.2.2 Facteur analogue à l'insuline I (IGF-I)

Le facteur de croissance analogue à l'insuline I (IGF-I) est un polypeptide constitué de 70 acides aminés (**Jones et al., 2011**), appartenant à une large famille de peptides liés à l'insuline, tels que l'insuline lui-même et l'IGF-II. Il fait partie d'un système qui comprend des protéines de liaison (IGFBP-1 à IGFBP-6), des protéases (des protéines de liaison) et des récepteurs (**Jones et Clemmons, 1995; Le Roith D, 2001**). L'IGF-I exerce ses actions biologiques en interagissant avec un récepteur spécifique de l'IGF-I (IGF-IR) associé à la membrane cellulaire (**Jones et Clemmons, 1995; Rajaram et al., 1997**).

Les IGFs, en particulier l'IGF-I, sont nécessaires au développement normal des glandes mammaires, mais ils sont également impliqués dans le développement du cancer du sein

## II. Partie bibliographique

---

(**Rajaram et al., 1997; Yu et Rohan, 2000**). L'IGF-I stimule la mitose et a un effet anti-apoptotique sur les cellules épithéliales mammaires (**Pollak, 2008**). De plus, une association significative a été observée entre le risque de cancer du sein et les taux circulants élevés d'IGF-I chez les femmes (**Hormones TE, Breast Cancer Collaborative Group, 2010**).

La plupart des IGF-I sont produits dans le foie sous le contrôle de l'hormone de croissance (GH), mais les niveaux peuvent être influencés par divers facteurs (**Jones et Clemmons, 1995; Le Roith D, 2001**). Thissen *et al.* et Yu et Rohan ont examiné les déterminants du taux d'IGF-I sérique, et le plus cohérent d'entre eux est la protéine alimentaire (**Thissen et al., 1994; Yu et Rohan, 2000**). Les résultats d'une analyse transversale montrent que l'apport en protéines laitières est un déterminant nutritionnel important des taux circulants d'IGF-I (**Crowe et al., 2009**). Une revue systématique démontre d'ailleurs que la consommation de lait peut clairement augmenter les niveaux sériques d'IGF-I (**Quin et al., 2009**). En outre, une consommation élevée de lait est associée à une augmentation de 10 à 20% des concentrations d'IGF-I chez les adultes et 20-30% chez les enfants (**Giovannucci et al., 2003; Rogers et al., 2005**).

Les mécanismes expliquant l'augmentation des taux d'IGF-I après l'ingestion de lait ne sont pas encore bien élucidés. Le lait bovin contient un IGF-I qui a une séquence d'acides aminés identique à celle de l'IGF-I humain (**Honegger et Humbel, 1986**) ; il serait donc possible qu'il soit absorbé lors de son ingestion orale, surtout que l'IGF-1 contenu dans le lait n'est pas affecté par la pasteurisation (**Outwater et al., 1997**). De plus, l'hormone de croissance bovine (bGH), qui est parfois administrée aux vaches laitières pour augmenter la production laitière, entraîne une augmentation des concentrations d'IGF-I dans le lait de vache (**Outwater et al., 1997; Yu et Rohan, 2000**).

Une autre explication serait avancée. Des études animales suggèrent que la teneur en acides aminés essentiels des protéines alimentaires peut être un déterminant important des taux d'IGF-I (**Ammann et al., 2002**). Connaissant la richesse des produits laitiers en acides aminés essentiels, l'ingestion de protéines laitières stimulerait ainsi la synthèse endogène d'IGF-I. En effet, il a été observé dans une étude conduite sur des filles et des garçons pré-pubères que les nutriments ou les facteurs actifs présents dans le lait peuvent stimuler la production endogène de GH, qui elle-même stimule la production d'IGF-I (**Rich-Edwards et al., 2007**).

### II.3.2.1.2.3 Œstrogènes

La principale source d'œstrogènes d'origine animale (60 à 70%) dans l'alimentation humaine est le lait et les produits laitiers (**Hartmann et al., 1998**). Récemment, des formes d'œstrogènes libres et conjuguées, y compris le 17 $\beta$ -œstradiol, l'œstrone et l'œstriol y ont été détectées et quantifiées (**Ganmaa et al., 2004**). Des études transversales ont établi un lien entre la consommation de lait et des taux plasmatiques élevés d'œstradiol chez les humains (**Brinkman et al., 2010**), probablement en raison des quantités non négligeables d'œstrogènes endogènes présents dans le lait commercialisé (**Farlow et al., 2009; Pape-Zambito et al., 2010**), et particulièrement dans les produits laitiers gras (**Pape-Zambito et al., 2010**).

Les œstrogènes sont considérés comme des facteurs de risque du cancer du sein (**Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group, 2002; Eliassen et al., 2006; Yager et Davidson, 2006**). Ils pénètrent dans les cellules par diffusion passive à travers les membranes cellulaires en se liant aux récepteurs d'œstrogènes nucléaires, et stimulent la transcription des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire (**Parodi, 2005**). Cela augmente la possibilité d'accumulation de dommages dans l'ADN et pourrait conduire à la cancérogenèse (**Parodi, 2005**).

### II.3.2.1.2.4 Contaminants

Les produits laitiers peuvent contenir des contaminants, tels que les pesticides, qui sont potentiellement cancérogènes (**Moorman et Terry, 2004**). Les résidus de pesticides dans le lait peuvent avoir un certain nombre de sources potentielles, notamment l'environnement (dérive de l'eau, du sol et de l'air), la contamination des aliments pour animaux (fourrage) ou les animaux laitiers dans leur environnement direct (les tiques et les insectes). Les premiers produits chimiques étudiés depuis les années 1960 sont les organochlorés (OC), tels que l'insecticide 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophényl) éthane (DDT) et certains insecticides organophosphorés (OP). La consommation de ces composés pourrait entraîner certains cancers, dont le cancer du sein (**Falck et al., 1992; Hunter et Kelsey, 1993**).

## II.3.2.2 Etudes épidémiologiques

### II.3.2.2.1 Etudes cohortes

#### ▪ Produits laitiers (total) :

A notre connaissance 28 cohortes prospectives et une seule rétrospective (*Fraizer et al.*), ont examiné l'association entre produits laitiers et risque de développer un cancer du sein. De ces

## II. Partie bibliographique

---

études, 17 ont mesuré le lien entre la maladie et la consommation totale de produits laitiers. Onze d'entre elles n'ont pas observé de lien significatif (**Toniolo et al., 1994; Cho et al., 2003; Frazier et al., 2004; Lin et al., 2007; Van Der Pols et al., 2007; Hjartåker et al., 2010; Linos et al., 2010; Buckland et al., 2013; Li et al., 2013; Kim et al., 2017; Farvid et al., 2018**). En 1996, une cohorte prospective élaborée en Finlande incluant 88 cas a montré une réduction significative du risque avec un RR de 0,42 (IC 95 % : 0,23-0,78,  $p=0,02$ ) chez la catégorie qui consomme le plus de produits laitiers par rapport à celle qui en consomme le moins (**Knekt et al., 1996**). La même tendance a été observée dans la cohorte NHS (3482 cas collectés sur 16 ans), avec un RR de 0,73 (IC 95 % : 0,58-0,92,  $p=0,009$ ) comparant les femmes qui consomment 3 portions/jour à celles qui en consomment une ou moins ; cependant les résultats ont été confirmés uniquement pour la consommation de produits laitiers faibles en matière grasse et chez les femmes pré-ménopausées (**Shin et al., 2002**).

L'étude SU.VI.MAX a également montré chez les femmes pré-ménopausées (pas chez les post-ménopausées) une réduction significative de 65% du risque de développer un cancer du sein chez les femmes qui consomment plus de 400 g/j de produits laitiers comparé à celles qui prennent moins de 165g/j (**Kesse-Guyot et al., 2007**). Les résultats sont presque tous non concluants concernant les femmes post ménopausées (**Shin et al., 2002; Fung et al., 2005; Kesse-Guyot et al., 2007; Lin et al., 2007, Park et al., 2009; Hjartåker et al., 2010**). Une seule étude a montré un lien négatif entre consommation de produits laitiers et risque de développer un cancer du sein chez les femmes après la ménopause mais uniquement pour les tumeurs avec récepteur d'œstrogène positif, avec un RR de 0,81 (IC 95 % : 0,69-0,96,  $p=0,002$ ) (**McCullough et al., 2005**).

### ▪ Lait :

Concernant le lait, une étude norvégienne a montré que les femmes pré-ménopausées ont 2 fois moins de risque d'avoir un cancer du sein chez celles qui ont eu une consommation de 3 verres ou plus de lait par jour depuis l'enfance comparé à celles qui n'en consomment pas du tout (**Hjartåker et al., 2001**). De plus, une autre cohorte a montré un lien négatif avec une réduction de 58% ( $p=0,003$ ), pour les femmes qui consomment une quantité de lait ( $\geq 620$  g/j vs  $< 370$  g/j) (**Knekt et al., 1996**). Shin *et al.* ont également observé cette tendance mais uniquement chez les femmes pré ménopausées et pour la consommation de lait faible en matière grasse (**Shin et al., 2002**). Cependant, les données obtenues de l'étude NHSS quant à elles montrent que la consommation de lait a été associée à une augmentation du risque avec un RR de 2,91 (IC 95 % : 1,38-6,14), comparant la plus grande catégorie de consommation à

## II. Partie bibliographique

---

la plus basse, mais les résultats sont légèrement non significatifs statistiquement ( $p=0,08$ ) (Gaard et al., 1995).

La plupart des études n'ont pas observé de lien entre cancer du sein et lait (Mills et al., 1989; Ursin et al., 1990; Byrne et al., 1996; Key et al., 1999; Shin et al., 2002; Voorrips et al., 2002; McCullough et al., 2005; Kesse-Guyot et al., 2007; Van Der Pols et al., 2007; Pala et al., 2009; Hjartåker et al., 2010; Linos et al., 2010; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013; Haraldsdottir et al., 2018).

### ▪ Fromage :

La majorité des études n'ont pas montré de lien concluant ou significatif entre la consommation de fromage et le risque de développer un cancer du sein (Mills et al., 1989; Knekt et al., 1996; Shin et al., 2002; Voorrips et al., 2002; Velie et al., 2005; Kesse-Guyot et al., 2007; Pala et al., 2009; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013). Une seule étude a montré une diminution du risque pour une consommation de fromage blanc, chez les femmes pré et post ménopausées de 50% (0,02) et 19% (0,03) respectivement, comparant celles consommant plus de 25,3 g/j à celles consommant moins de 6g/j (Hjartåker et al., 2010).

### ▪ Autres :

Aucune étude n'a également montré de lien concluant ou significatif concernant les yaourts (Shin et al., 2002; Kesse-Guyot et al., 2007; Hjartåker et al., 2010; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013), le lait fermenté (Knekt et al., 1996; Voorrips et al., 2002), le beurre (Knekt et al., 1996; Voorrips et al., 2002; Hjartåker et al., 2010), les crèmes et la crème glacée (Knekt et al., 1996; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013).

## II.3.2.2 Etudes cas témoins

### ▪ Produits laitiers (total) :

Vingt-sept études cas témoins ont étudié l'association entre produits laitiers et le risque de développer un cancer du sein. Concernant la relation avec les produits laitiers totaux, plusieurs études ne montrent pas de tendance claire (Katsouyanni et al., 1986; Goodman et al., 1992; Ingram et al., 1992; Landa et al., 1994; Levi et al., 1995; Witte et al., 1997; Potischman et al., 2002; Ronco et al., 2002; Shannon et al., 2003; Bessaoud et al., 2008; Zhang et al., 2011; McCann et al., 2017). Deux études cas-témoins ont montré une association négative entre consommation de produits laitiers et cancer du sein (de Lima et al.,

## II. Partie bibliographique

---

**2008; Bahadoran et al., 2013).** Bahadroan *et al.* ont cependant confirmé cette tendance uniquement pour les produits laitiers faibles en matière grasse (**Bahadoran et al., 2013**). D'un autre côté, une étude a montré une augmentation du risque avec un RR de 3,2 (IC 95 %: 1,8-5,8) chez les femmes consommant plus de 5 fois/semaine des laitages, comparé à celles qui en consomment 2 fois ou moins/semaine (**Talamini et al., 1984**).

### ▪ Lait :

Pour le lait, Toniolo *et al.* ont montré que la consommation de lait entier était associée à l'augmentation du risque avec un RR de 2,0 (IC 95 %: 1,3-3,1) pour celles qui consomment plus de 200 g/j par rapport à celles qui consomment 6g/j ou moins (**Toniolo et al., 1989**). La même tendance a également été observée par Ronco *et al.* pour le lait entier, le lait total, mais pas pour le lait écrémé (**Ronco et al., 2002**). Dans une étude mexicaine, la fréquence élevée de consommation de lait a été liée à une augmentation de 7,2 fois du risque de survenue de la maladie ( $p = 0,008$ ) (**Galván-Salazar et al., 2015**). Une autre analyse suggère que lorsque les biais de rappel sont pris en compte, le lait était associé à risque accru d'avoir un carcinome mammaire avant la ménopause (**Männistö et al., 1999**). De plus, deux autres études ont également observé un lien positif entre consommation totale de lait et risque de développer un cancer du sein (**Hislop et al., 1986; Ewertz et Gill, 1990**).

Une récente étude a constaté une augmentation du risque pour les femmes consommant du lait plus de 28 fois/mois comparé à celles qui n'en consomment pas, mais uniquement pour le cancer du sein avec récepteur d'œstrogène négatif avec un OR de 1,58 (IC 95 %: 1,05-2,37,  $p=0,04$ ) (**McCann et al., 2017**). Cependant, deux autres études ont observé une association inverse, telle que celle de Franceschi *et al.* qui a montré une diminution du risque de 19% (**Franceschi et al., 1995**), et la plus récente conduite par Bao *et al.* qui présente un OR de 0,83 (IC 95 %: 0,73–0,93,  $p=0,001$ ) comparant le tertile le plus élevé de consommation au premier tertile (**Bao et al., 2012**).

### ▪ Fromage :

La consommation de fromage surtout riche en matière grasse a été associée à une augmentation du risque de cancer du sein dans plusieurs études (**Toniolo et al., 1989; Richardson et al., 1991; Levi et al., 1995**) ; cependant la plupart des études n'observent pas de lien clair ou significatif (**Lubin et al., 1981; Le et al., 1986; Iscovich et al., 1989; van't Veer et al., 1989; Ronco et al., 2002; McCann et al., 2017**).

### ▪ Autres :

Concernant les produits laitiers fermentés, ils ont été associés à une forte diminution du risque de cancer du sein avec un OR de 0,06 (IC 95 %: 0,02-0,19,  $p=0,001$ ) (**Bahadoran et al., 2013**). De plus, van't Veer *et al.* ont observé une diminution de 37% du risque pour chaque 225 g de produits laitiers fermentés consommées (**van't Veer et al., 1989**). La consommation de yaourt a également été associée à la diminution du risque dans les études de McCann *et al.* et Ronco *et al.* qui quant à eux ont observé un lien significatif uniquement pour le yaourt écrémé (**Ronco et al., 2002; McCann et al., 2017**). Certaines études n'ont pas observé de lien consistant ou significatif avec le yaourt ou les produits fermentés (**Le et al., 1986; Levi et al., 1995**).

Pour la consommation de beurre et de crème, elle a été associée dans une étude conduite en 1989 à une augmentation de 2,5 fois du risque de cancer du sein (**Iscovich et al., 1989**). Cependant, plusieurs études n'ont pas montré de d'association consistante (**Lubin et al., 1981; Le et al., 1986; Ewertz et Gill, 1990; Ronco et al., 2002**).

### II.3.2.2.3 Méta-analyses et revues systématiques

#### ▪ Avant 2010 :

En 1993, Boyd *et al.* dans une leur analyse incluant 10 études cohortes et cas témoins ont démontré un lien positif entre consommation de lait et risque de développer un cancer du sein avec un RR cumulé de 1,17 (IC 95 %: 1,04-1,31). La même tendance a été observée avec la consommation de fromage dans cette étude avec un RR de 1,17 (IC 95 %: 1,02-1,36) (**Boyd et al., 1993**). Dans leur deuxième méta-analyse conduite en 2003, les même auteurs n'ont pas confirmé ces résultats et n'ont pas observé d'association positive (**Boyd et al., 2003**).

Une autre méta-analyse n'a également pas observé de lien entre la consommation de produits laitiers, liquides ou solides avec le risque de développer un cancer du sein (**Missmer et al., 2002**).

#### ▪ Après 2010 :

Par la suite, Dong et al dans une méta-analyse de 18 études cohortes prospectives ont observé une diminution du risque chez les personnes qui appartiennent à la catégorie de consommation la plus élevée avec un RR global de 0,85 (IC 95 %: 0,76-0,95), par rapport à celles qui en consomment le moins. Cependant, ces résultats sont significatifs uniquement pour les femmes pré ménopausées et les produits laitiers faibles en gras. Dans cette même

## II. Partie bibliographique

---

étude, la consommation totale de lait n'a pas été associée au risque de cancer du sein, sauf pour le lait faible en matière grasse avec un RR de 0,93 (IC 95 %: 0,88-0,99) (**Dong et al., 2011**).

La méta analyse la plus récente conduite en 2015 par Zang *et al.*, incluant 22 études cohortes prospectives et 5 études cas témoins, a montré qu'une consommation élevée et moyenne de produits laitiers (>600 et 400-600 g/j) était significativement liée à la réduction du risque de cancer du sein comparé à une consommation faible avec un RR de 0,90 (IC 95 %: 0,83-0,98) et 0,94 (IC 95 %: 0,91-0,98), respectivement (**Zang et al., 2015**). Dans cette étude, les résultats étaient également significatifs uniquement pour les produits laitiers faibles en gras et les femmes pré ménopausées (**Zang et al., 2015**). De plus, un lien négatif a été observé entre consommation de yaourt et le risque de survenue de la maladie avec un RR de 0,91 (IC 95 %: 0,83-0,99). Aucun lien n'a été observé avec la consommation de lait (tous types), de fromage et de beurre (**Zang et al., 2015**).

- Malgré les résultats prometteurs des méta-analyses le doute concernant l'association entre cancer du sein et produits laitiers reste persistant puisque certaines études viennent contredire leurs conclusions. En effet, une étude publiée en 2005, dont le but était de mesurer la corrélation entre les incidences de certains cancers et des données sur la consommation alimentaire de 40 pays répartis sur 5 continents, montre une corrélation positive entre l'incidence du cancer du sein et la consommation de lait ( $r=0,817, p=0,01$ ) et de fromage ( $r=0,751, p<0,01$ ) (**Ganmaa et Sato, 2005**). De plus, dans une vaste et récente (2015) étude cohorte suédoise incluant 22 788 personnes intolérantes au lactose ; les personnes présentant cette allergie, caractérisées par une faible consommation de lait et dérivés, présentaient des risques réduits de cancer du sein, mais ces risques réduits n'ont pas été retrouvés chez les membres de leur famille. Ce qui suggère que les effets protecteurs contre ce cancer seraient liés à leur régime alimentaire spécifique faible en produits laitiers (**Ji et al., 2015**).

## II.4 Modèle de l'étude

### II.4.1 Choix de l'étude

Les enquêtes observationnelles analytiques sont les plus adéquates pour répondre à l'objectif fixé dans notre étude. Leur but est d'identifier et évaluer des facteurs de risque ou des causes d'une maladie. Dans ce type d'études, l'investigateur n'intervient pas mais «observe» simplement, et évalue la force de la relation qui subsiste entre une exposition et la maladie. En

## II. Partie bibliographique

---

effet, elles reflètent des associations existant dans un environnement réel, et ne nécessitent aucune intervention au niveau : du choix des sujets, du type et de la période d'exposition, contrairement aux études expérimentales. De plus, elles comportent un groupe de comparaison, ce qui leur permet d'avoir une visée étiologique, que n'ont pas les analyses descriptives (**Song et Chung, 2010**).

Les études analytiques renferment deux grands types : les cohortes et les études cas-témoins. Ces dernières présentent plus d'avantages en termes d'application. En effet, elles offrent un moyen rentable, en temps et en argent, d'accumuler un nombre relativement grand de cas; évitant ainsi le suivi prolongé des cohortes. En outre, la taille relativement réduite des études cas-témoins par rapport aux cohortes, peut permettre une affectation efficace des ressources pour affiner l'évaluation de l'exposition et obtenir des informations sur les facteurs de confusion potentiels (**Checkoway et al., 2007**). De ce fait, nous nous sommes naturellement tournés vers les études cas-témoins

### II.4.2 Présentation

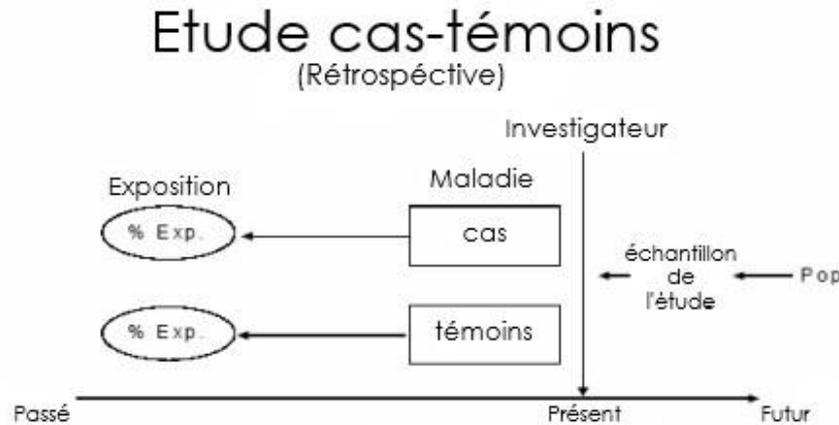
Une étude cas-témoins (CT) est un type d'études d'observation couramment utilisé pour examiner les facteurs associés aux maladies rares. Les cas représentent des personnes atteintes de la maladie en question, et les témoins constituent un groupe de personnes saines incarnant une référence de comparaison. Le chercheur observe si une exposition est plus fréquente chez les cas ou les témoins, et ensuite émet l'hypothèse que l'exposition est liée ou non à la maladie (**Tenny et Bhimji, 2018**).

Comme le montre la Figure 8, une étude CT peut aider en sélectionnant les cas actuels, et examine leurs facteurs historiques, permettant ainsi d'expliquer l'état de santé en investiguant les expositions précédentes (**Tenny et Bhimji, 2018**).

Les deux groupes (cas et témoins) peuvent être indépendants ou appariés. L'appariement est une méthode qui assure la concordance entre cas et témoins et permet de réduire les différences dues à d'autres variables que celles étudiées. Chaque cas est individuellement apparié avec un ou plusieurs témoins, généralement en fonction : de l'âge, du sexe et de la race (**Song et Chung, 2010**). En effet, les études CT peuvent inclure un nombre de témoins égal (1:1) ou supérieur (1:2 ou 1:4) au nombre de cas. Les investigations examinant des maladies rares ont un nombre limité de cas, alors que dans la population le nombre de témoins peut être élevé. Il serait donc possible d'avoir plus d'informations, si plusieurs témoins sont

## II. Partie bibliographique

sélectionnés par cas. Cette méthode accroît la puissance statistique en augmentant la taille de l'échantillon (**Song et Chung, 2010**).



**Figure 8 : Caractère rétrospectif de l'étude cas-témoins. (Source : Hyde [en ligne])**

Les cas peuvent être sélectionnés à partir de différents lieux : hôpitaux, cliniques ou autres centres médicaux (**Song et Chung, 2010**). Les témoins peuvent également provenir de diverses sources, telles que: la population générale, proches ou amis, patients de l'hôpital (**Setia, 2016**). Les patients qui se rendent à l'hôpital pour des maladies autres que celle étudiée constituent une source importante de témoins, car ils sont faciles à recruter et ont une qualité de dossiers similaires aux cas (**Setia, 2016**). Les informations récoltées lors des études cas-témoins peuvent être obtenues par : auto déclaration, enregistrement ou par entretien avec un interviewer (**Setia, 2016**).

### II.4.3 Avantages

Il y'a plusieurs avantages aux études cas-témoins :

- Les études CT sont relativement rapides à réaliser et peu coûteuses, surtout comparé aux études cohortes (**Setia, 2016**).
- Les études CT permettent des analyses plus rapides en recrutant les cas disponibles sur une période donnée (**Tenny et Bhimji, 2018**).
- Les études cas-témoins rendent possible le fait de suivre différents facteurs de risque en même temps (**Tenny et Bhimji, 2018**).

### II.4.4 Inconvénients

Les études cas-témoins ont néanmoins plusieurs désavantages :

- Le plus couramment cité est la nature rétrospective de l'étude et les biais potentiels de rappel. De plus, il y'a une probabilité plus accrue que les personnes atteintes de la maladie se souviennent et déclarent leur exposition, par rapport aux personnes non malades qui sont moins susceptibles de déclarer des expositions, même si elles se sont produites (**Tenny et Bhimji, 2018**).
- Il y'a également le biais de l'interviewer, que l'on retrouve quand il y'a une entrevue incompatible (hétérogène) entre cas et témoins (**Song et Chung, 2010**).
- Ces études sont biens pour créer une hypothèse à propos de la corrélation et non pas pour tester la causalité (**Tenny et Bhimji, 2018**).
- Les résultats de ce type d'études peuvent être faussés par certains facteurs concomitants, ou également appelés facteurs de confusion, qui par définition sont des variables qui perturbent l'association entre l'exposition étudiée et la maladie. Une variable est un facteur de confusion si elle est liée à l'exposition étudiée et/ou si elle est associée à la maladie chez les non-exposés (**Luce, 1999**).
- Le dernier inconvénient est de trouver un groupe témoin approprié provenant de la même population source que les cas. Idéalement, les cas et les témoins doivent avoir les mêmes caractéristiques et critères d'inclusion dans l'étude. Le groupe contrôle, devrait avoir un âge et un sexe similaires au groupe de cas. De plus, il serait souhaitable que les deux groupes aient des historiques et des environnements similaires (**Song et Chung, 2010; Tenny et Bhimji, 2018**).

### II.4.5 Fonction

La méthode majeure d'analyse dans les études cas témoins est l' « odds ratio (OR) » ou « rapport des cotes ». L'odds ratio est la probabilité d'avoir la maladie avec exposition par rapport à la probabilité d'avoir la maladie sans exposition (**Tenny et Bhimji, 2018**).

Le moyen le plus simple pour calculer l'OR est d'utiliser un tableau 2x2 divisé par l'exposition et l'état de la maladie (**Tenny et Bhimji, 2018**).

		Evènement (maladie)	
		Oui	Non
Exposition	Oui	<b>A</b>	<b>B</b>
	Non	<b>C</b>	<b>D</b>

$$Odds\ ratio = \frac{(\text{Nombre exposé avec la maladie})/(\text{Nombre exposé sans la maladie})}{(\text{Nombre non exposé avec la maladie})/(\text{Nombre non exposé sans la maladie})}$$

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{a\ d}{b\ c}$$

De plus, les limites de l'intervalle de confiance sont calculées avec les équations suivantes :

- Borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95% =  $e^{[\ln(OR)+1.96\sqrt{(1/a)+(1/b)+(1/c)+(1/d)}]}$
- Borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% =  $e^{[\ln(OR)-1.96\sqrt{(1/a)+(1/b)+(1/c)+(1/d)}]}$

L'OR nous indique à quel point l'exposition est liée à l'état pathologique (Voir Figure 9). Un OR supérieur à 1 implique que la maladie est plus probable avec l'exposition (facteur inducteur), alors qu'un OR inférieur à 1 implique que la maladie est moins probable avec l'exposition (effet protecteur). De plus, pour que les associations soient significatives, l'intervalle de confiance ne doit pas contenir la valeur « 1 » (**Tenny et Bhimji, 2018**).

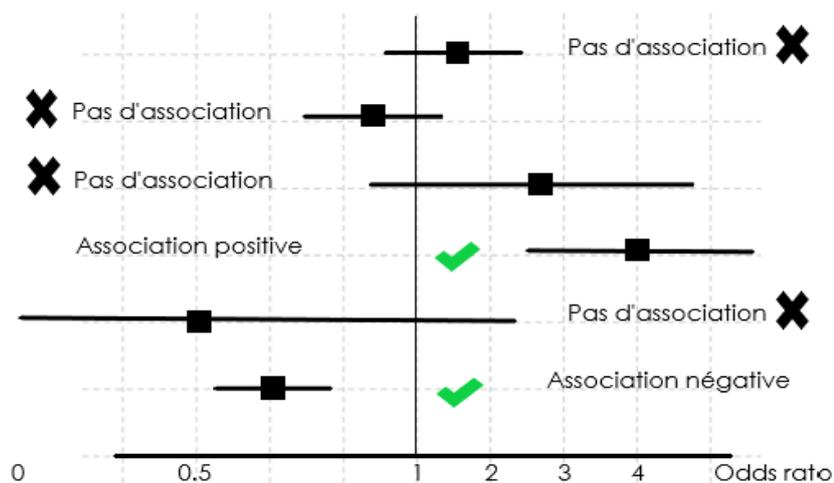


Figure 9 : Interprétation des valeurs de l'odds ratio.

# **III. MATERIELS ET METHODES**



#### **III.1 Déroulement de l'étude**

Pour répondre à l'objectif fixé nous avons eu recours à une étude de type cas-témoins, dans laquelle les cas représentent des personnes atteintes d'un carcinome mammaire et les témoins des femmes qui viennent pour d'autres motifs que les cas (hospitalisation en ambulatoire ou stationnaire, soins, consultations, visites).

Lors de la constitution de l'échantillon : pour chaque cas, un témoin est choisi. Ces deux groupes appariés individuellement selon l'âge, ont été sélectionnés en se basant sur les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion pour diminuer l'influence de certains facteurs de confusion que nous pouvons éliminer dès l'étape de la planification, et ainsi éviter l'impact de quelques variables qui ne nous intéressent pas dans l'étude.

Après avoir obtenu un consentement de tous les participants, nous leur avons soumis un questionnaire lors d'une entrevue (interview : face à face) pour recueillir des informations sur leur consommation en produits laitiers, ainsi que sur les différents facteurs de risque pouvant influencer la maladie. Ces derniers représentent d'éventuels facteurs de confusion que nous n'avons pas pu éliminer lors de la conception de l'enquête, et que nous avons relevés afin de pouvoir les prendre en compte lors de l'ajustement des résultats. Grace aux données obtenues, nous avons réalisé une analyse statistique (régression logistique) pour calculer des « odds ratios » du cancer du sein pour chaque catégorie de consommation et ainsi montrer si il y'a une association entre chaque type de produits laitiers et le risque de survenue de la maladie. Toutes ces étapes sont illustrées dans la Figure 10.

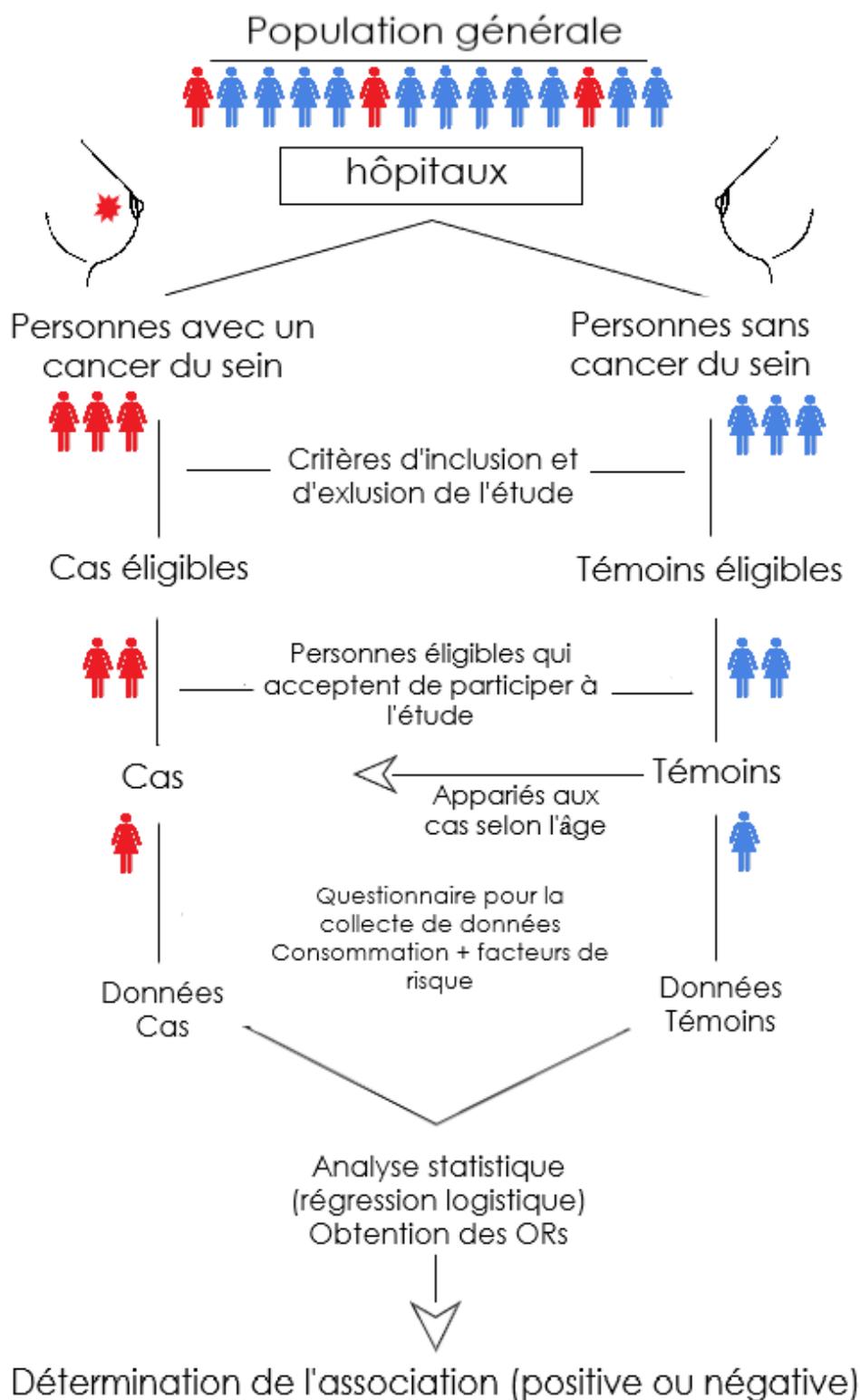


Figure 10 : Différentes étapes du déroulement de l'étude.

## III.2 Population de l'étude

### III.2.1 Taille de l'échantillon

Lors de la planification d'études cas-témoins (appariés), le calcul de la taille exacte des échantillons est difficile car il dépend de certains paramètres de nuisance qui sont généralement inconnus dans la pratique (**Lui, 1988**).

Ces paramètres peuvent être estimés en utilisant les résultats d'une étude similaire menée précédemment ou à partir d'informations publiées. Alternativement, une étude pilote peut être conduite pour les estimer (**Sathian et al., 2010**). De ce fait, comme aucune donnée n'est disponible sur l'association examinée dans une population algérienne, nous avons décidé de réaliser une étude préliminaire (pilote) pour obtenir ces paramètres et estimer la taille de l'échantillon minimum nécessaire pour que notre enquête soit valide.

L'étude pilote a été conduite sur 40 paires de cas/témoins (les 40 premières paires constituées lors de notre analyse). La variable prise en compte dans l'étude préliminaire est la « consommation de lait », les données de cette étude sont présentées dans les Annexes (Tableau 31).

Plusieurs équations sont disponibles pour calculer la taille de l'échantillon minimum nécessaire pour une étude cas-témoins appariée. Nous avons procédé au calcul à l'aide de deux méthodes différentes :

#### Méthode n°1 :

Ce modèle concerne les études avec des variables numériques continues (**Lubin et al., 1988**).

$$m = \frac{(k + 1)}{k} \frac{\left[ Z \frac{\alpha}{2} \sigma_x + Z\beta \left( \frac{k\sigma_1^2 + \sigma_0^2}{k + 1} \right)^{\frac{1}{2}} \right]^2}{([\mu_1 - \mu_0])^2}$$

Avec :

$$\sigma_x^2 = \frac{(\sigma_1^2 + k\sigma_0^2)}{k + 1} \frac{(\mu_1 - \mu_0)^2 k}{(k + 1)^2}$$

- $m$  = taille du groupe « cas ».
- $k$  = nombre de témoins par cas.

### III. Matériels et méthodes

---

- $\sigma$  = écart type de la variable étudiée.
- $Z_{\beta}$  = représente la puissance souhaitée.
- $Z_{\alpha/2}$  = représente le niveau de signification statistique souhaité.
- $\mu_1 - \mu_0$  = la différence de moyenne de la variable entre les deux groupes.

Cette équation peut être utilisée pour les études appariées dans le cas où la variable étudiée a une distribution qui ne varie pas statistiquement entre les cas et les témoins (**Lubin et al., 1988**). Ce qui a été vérifié grâce au test Kolmogorov-Smirnov ( $p=0.097 > 0.05$ , donc hypothèse nulle retenue : distribution identique sur les deux catégories).

Dans certains cas ( $\sigma_1^2 = \sigma_0^2 = \sigma_x^2$  approximativement), cette équation peut être résumée :

$$m = \left(\frac{k+1}{k}\right) \frac{\sigma^2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_0)^2}$$

Dans l'étude préliminaire :

Variances :  $\sigma_1^2 = 53\,886$        $\sigma_0^2 = 48\,387$        $\sigma_x^2 = 52\,432$

Le test de Levene nous montre que les variances des deux groupes sont homogènes ( $\sigma_1^2 \approx \sigma_0^2$ ), avec  $p=0,595 (>0,05)$ . De plus,  $\sigma_x^2$  est encore plus proche de  $\sigma_1^2$  que  $\sigma_0^2$ , donc la condition  $\sigma_1^2 = \sigma_0^2 = \sigma_x^2$  est remplie pour utiliser l'équation résumée.

Moyennes :  $\mu_1 = 244,07$  g       $\mu_0 = 316,51$  g

De plus, pour calculer l'échantillon, nous avons choisi :

- Une puissance de 80% pour l'étude (généralement) ; puissance =  $1 - \beta = 0,8$ ,  $\beta = 0,2$  avec  $Z_{\beta} = 0,84$ .
- Un niveau de signification statistique de 95% ;  $\alpha = 0,05$  avec  $Z_{\alpha/2} = 1,96$ .
- Un nombre égal de cas et de témoins ( $k=1$ ).

$$m = \left(\frac{1+1}{1}\right) \frac{53886 * (1,96 + 0,84)^2}{(316,51 - 244)^2}$$

$m = 162,99 \approx 163$  cas, et donc **163** témoins également.

### III. Matériels et méthodes

---

#### Méthode n°2 :

La deuxième contrairement à la première méthode (variable continue), utilise des variables dichotomiques (**Schlesselman et Stolley, 1982**). Pour obtenir ces variables dichotomiques, nous avons utilisé la médiane de l'exposition (consommation de lait) chez les témoins (=186,12 g) pour diviser la variable en 2 groupes différents.

- Quand la variable est égale ou supérieure à 186,12 nous considérons que la personne est exposée.
- Quand la variable est inférieure à 186,12 nous considérons que la personne n'est pas exposée.

		Evènement (Cancer du sein)	
		Oui	Non
Exposition (consommation de lait ≥ 186,12 g/jour)	Oui	<b>28</b>	<b>21</b>
	Non	<b>12</b>	<b>19</b>

$$OR = (28 * 19) / (21 * 12) = 2,11$$

Schlesselman et Stolley suggèrent que le nombre requis des cas, n, être donné comme suit :

$$n = \frac{(M + 1)[Z_{\alpha/2}(1 + OR) + 2 Z_{\beta}\sqrt{OR}]^2}{[2M(OR^2 - 1) s(f, OR)]}$$

Avec :

$$s(f, OR) = \frac{(OR-1)f(1-f)}{[(1-f) + f(OR)]}$$

- M : nombre de témoins par cas.
- $Z_{\beta}$  : représente la puissance souhaitée.
- $Z_{\alpha/2}$  : représente le niveau de signification statistique souhaité.
- f : prévalence du facteur d'exposition dans la population et est approximativement égale à la prévalence dans le groupe témoin.
- OR : représente l'odds ratio attendu.

### III. Matériels et méthodes

---

Les données utilisées sont les suivantes :

- Une puissance de 80% pour l'étude (généralement) ; avec  $Z_{\beta}=0,84$ .
- Un niveau de signification statistique de 95% ;  $\alpha=0,05$  avec  $Z_{\alpha/2}=1,96$ .
- Un nombre égal de cas et de témoins ( $M=1$ ).
- $OR=2,11 \approx 2$
- $f=21/40=0,525$

$$s(0,525, 2) = \frac{(2-1)0,525(1-0,525)}{[(1-0,525)+0,525(2)]} = 0,16$$

$$n = \frac{(1+1)[1,96(1+2) + 2(0,84)\sqrt{2}]^2}{[2(1)(2^2-1)(0,16)]} = 141,66$$

Donc, selon cette méthode il faudrait au minimum **142** cas et **142** témoins appariés pour notre étude.

#### III.2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude (*critères d'éligibilité*)

Pour être éligibles, cas et témoins doivent être en adéquation avec des critères d'inclusion et d'exclusion, spécifiquement sélectionnés pour limiter les facteurs de confusion qui pourraient influencer les résultats de l'étude.

##### III.2.2.1 Critères d'inclusion

1. Les participants à l'étude doivent être de sexe féminin et avoir entre 25 et 80 ans, aucun homme n'a été recruté pour l'étude.
2. Le cancer du sein pour les cas et les maladies affectant les contrôles doivent être diagnostiqués au cours des 6 derniers mois, pour prévenir les changements dans le mode de vie des participants (alimentaires ou autres) subséquents à la maladie.
3. Les cas et les témoins admis dans l'étude doivent résider uniquement dans l'une des 6 wilayas du nord centre de l'Algérie : Alger, Blida, Bouira, Boumerdes, Tipaza et Tizi Ouzou (Figure 11). Cette région regroupe une population de 7 207 365 habitants (2008) (ONS, 2008), pour une superficie d'environ 13 439 km<sup>2</sup>. Cette limitation géographique a été effectuée dans le but d'avoir une population homogène et des environnements comparables entre cas et témoins.

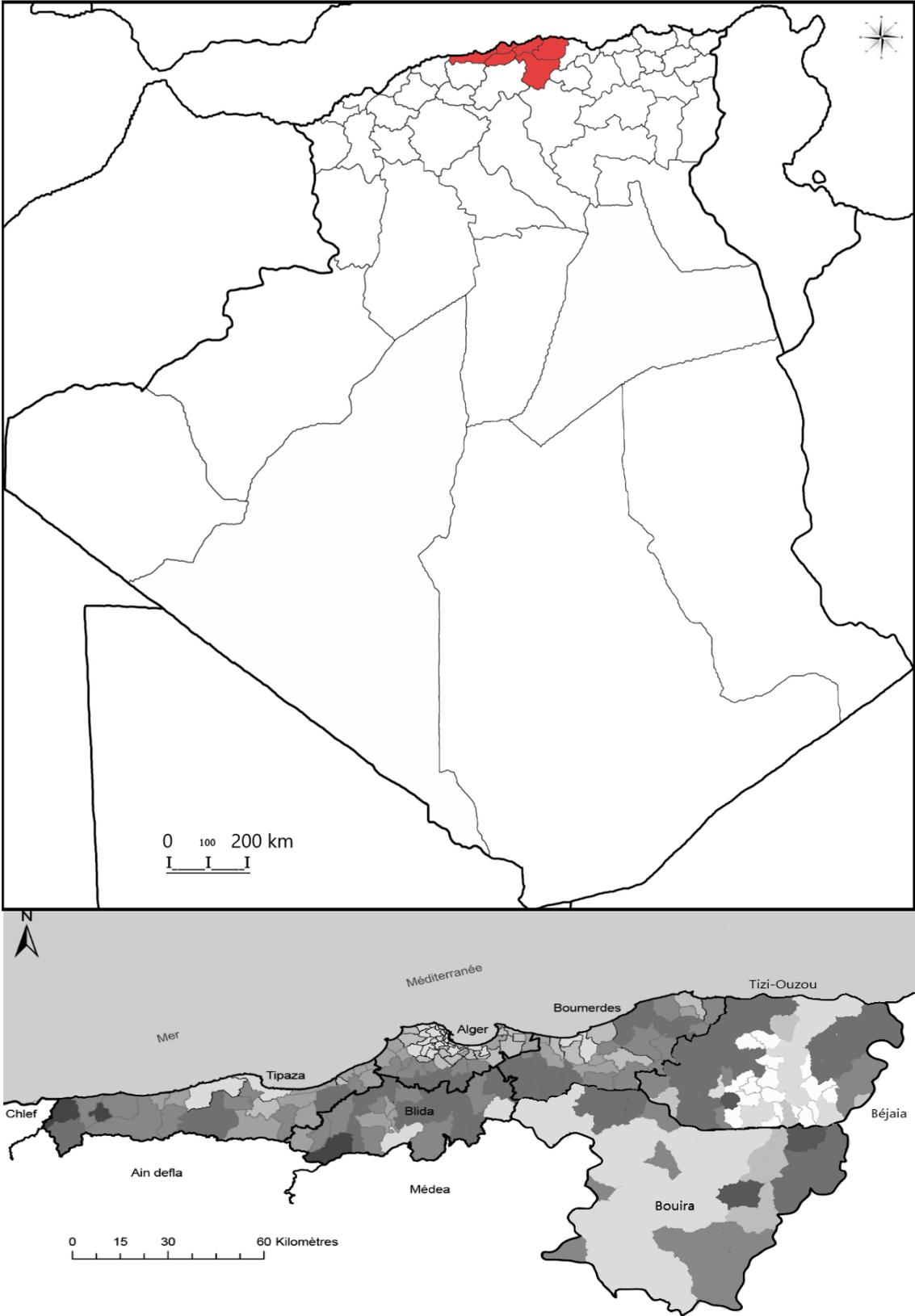


Figure 11 : Localisation géographique de la population de l'étude.

#### III.2.2.2 Critères d'exclusion

1. Les femmes enceintes, allaitantes ou celles suivant un régime spécial ont été exclues de l'étude, car durant cette période elles ont des habitudes alimentaires qui ne reflètent pas leurs vraies habitudes diététiques. De plus, la période de grossesse et d'allaitement est une période qui transcrit des changements hormonaux importants, où les femmes ont un risque accru de développer un cancer du sein.
2. Les femmes qui ont un antécédent de cancer du sein (ou autre) n'ont pas été enrôlées dans l'étude car ces personnes-là sont plus à risque de développer un autre cancer mammaire (récidive), ce qui constitue un facteur de confusion.
3. Les personnes (cas et témoins) ayant une maladie chronique n'ont également pas été retenues dans l'étude, car certaines maladies chroniques comme l'hypertension et le diabète de type 2 seraient liés au risque de développer un cancer du sein (**Larsson et al., 2007; Boyle et al., 2012; Han et al., 2017**). Eliminer ces personnes permet d'éviter toutes les femmes dont le cancer serait peut-être dû à une maladie chronique.

Tous ces critères d'éligibilité sont résumés dans le Tableau 1.

**Tableau 1 : Tableau récapitulatif des critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude.**

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
- Femme âgée entre 25 et 80 ans.	- Femme ayant une maladie chronique
- Maladie détectée durant les 6 derniers mois.	- Antécédent de cancer du sein.
- Personnes habitant dans l'une des 6 wilayas suivantes : Alger, Blida, Bouira, Boumerdes, Tipaza et Tizi Ouzou.	- Femme enceinte ou allaitante.
	- Changements alimentaires temporaires ou régime alimentaire spécial.

#### III.2.3 Recrutement de la population de l'étude

##### III.2.3.1 Cas

Dans notre étude, les cas représentent des personnes atteintes d'un cancer mammaire. A partir de 195 patientes éligibles (consécutives), 184 femmes avec un cancer du sein histologiquement confirmé, âgées de 25 à 80 ans ont accepté de participer à l'étude. Ces patientes ont été enrôlées entre janvier 2015 et avril 2017 au niveau de deux centres : le

### III. Matériels et méthodes

---

service d'oncologie de l'hôpital de Rouïba situé à l'est d'Alger, et au niveau du département de sénologie du centre Pierre et Marie Curie (CPMC) situé à l'hôpital Mustapha Pacha (Alger).

A noter que le nombre de cas recrutés est supérieur à celui obtenu par les deux méthodes de calcul d'échantillons (163 et 142).

#### III.2.3.2 Témoins

Durant la même période, cent quatre-vingts quatre témoins appariés aux cas selon l'âge ( $\pm 5$  ans) ont été recrutés au niveau des mêmes hôpitaux: services de pneumo-phtisiologie et de chirurgie à l'hôpital de Rouïba, ainsi que dans les services de gastrologie, de parodontologie et d'orthopédie de l'hôpital Mustapha Pacha. Dans notre étude, les contrôles représentent des femmes se présentant dans les services cités pour d'autres motifs que le cancer, généralement des maladies bénignes, qui n'ont aucun lien avec le cancer du sein.

- Il est important de signaler que des autorisations ont été obtenues auprès des comités d'éthique des hôpitaux en question et un consentement écrit a été remis par tous les participants avant l'interview.

### III.3 Collecte de données

#### III.3.1 Données sur les facteurs de risque

Un questionnaire concis nous a permis de collecter des données sur les facteurs de risque potentiels (Voir Figure 12), incluant : les caractéristiques sociodémographiques, historique reproductif et menstruel, historique familial du cancer du sein, historique de maladies bénignes du sein et le mode de vie. De plus, les mesures anthropométriques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux des patients. Ces paramètres étant considérés comme des facteurs de confusion sont importants, car ils vont être utilisés lors de l'ajustement des résultats (odds ratios).



#### III.3.1.1 Caractéristiques sociodémographiques

L'âge de la personne ainsi que son statut marital, son niveau d'instruction et sa profession ont été obtenus.

- L'âge : en nombre continu et non pas catégorisé (années).
- Le statut marital : célibataire, mariée, divorcée ou veuve.
- Niveau d'instruction : non scolarisée, primaire, collège, lycée et universitaire ou équivalent.
- Profession : femmes au foyer, femme active (ou employée) ou retraitée.

#### III.3.1.2 Historique reproductif et menstruel

Désignant : le statut ménopausique, l'âge à la première menstruation, l'âge à la ménopause, la parité, l'âge à la première naissance, la durée de l'allaitement, ainsi que l'utilisation d'une contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif (THS).

- Le statut ménopausique : pré-ménopausée (femme non ménopausée) et post-ménopausée (femme ménopausée). La ménopause étant définie comme l'arrêt du cycle menstruel de manière naturelle ou après une ovariectomie.
- L'âge à la première menstruation (ménarche) et à la ménopause : en nombre continu (années).
- La parité : désigne le nombre d'enfants (grossesses à terme et naissance vivante).
- L'âge à la première naissance : signifie l'âge au premier accouchement en nombre continu (années).
- Durée de l'allaitement : durée pour tous les enfants compris, nombre continu (en mois).
- Utilisation de contraception orale ou d'un traitement hormonal substitutif (précédemment ou actuellement) : oui ou non.

#### III.3.1.3 Historique familial du cancer du sein

L'historique du cancer du sein chez les parents du premier (mère, sœur, fille) et du second degré (tante, grand-mère), avec réponse dichotomique : oui ou non.

#### III.3.1.4 Historique de maladies bénignes du sein

L'historique chez la personne elle-même d'une mastopathie simple ou complexe avec ou sans atypies cellulaires : oui ou non.

#### III.3.1.5 Mode de vie

Usage du tabac, activité physique et consommation d'alcool.

- L'usage de tabac par la personne elle-même (Tabagisme actif actuel ou passé) : oui ou non.
- Activité physique, à intensité modérée ou forte pendant les 5 dernières années : oui ou non.
- Consommation d'alcool : oui ou non.

#### III.3.1.6 Mesures anthropométriques

La taille et le poids ont été obtenus à partir des dossiers médicaux des cas et des témoins, pour le calcul de l'indice de masse corporel ( $IMC = \text{poids} / \text{taille}^2$ ) en Kg/m<sup>2</sup>.

#### III.3.2 Données alimentaires (*évaluation nutritionnelle*)

Un questionnaire administré lors d'une entrevue, évaluant la fréquence et les habitudes alimentaires a été utilisé pour recueillir des informations sur la consommation de produits laitiers au cours des 12 derniers mois. Nous avons restreint les habitudes diététiques à la dernière année pour éviter les oublis et les biais liés à caractère rétrospectif de l'étude. De plus, s'il y a eu des changements alimentaires depuis la détection de la maladie, nous avons concentré nos questions sur la période précédant le diagnostic.

Les participants ont été invités à choisir leurs fréquences de consommation, allant de jamais à 6 fois ou plus par jour pour les produits laitiers liquides et de jamais à 2 fois ou plus pour les produits laitiers solides (Tableau 2); ces fréquences ont été inspirées des études épidémiologiques de la « National Health and Nutrition Examination Survey » (CDC [[en ligne](#)]). De plus, des photographies de portions alimentaires (SU.VI.MAX) ont été utilisées pour estimer les apports en termes de quantité (Herberg et al., 2002). La quantité obtenue par les photographies représente la portion moyenne pour une seule consommation.

Notre questionnaire a été utilisé pour estimer la consommation de sept types de produits laitiers sélectionnés grâce à l'étude préliminaire : lait, yaourt, lait fermenté (Leben, Rayeb), fromage à pâte fondue, fromage à pâte fraîche (frais ou blanc), fromage à pâte molle (camembert, brie) et fromage à pâte dure (gruyère, emmental, masdam).

Pour estimer la quantité consommée (Apport quotidien : g/jour) par les participants pour chaque produit laitier, il suffit de multiplier la quantité moyenne obtenue par les photographies (grammes) avec la valeur numérique de la fréquence (dont la référence est

### III. Matériels et méthodes

---

« une journée », pour obtenir la quantité consommée par jour). Cette dernière est synthétisée dans le Tableau 2.

**Tableau 2 : Fréquences de consommation des produits laitiers. (Source : CDC [en ligne])**

Produit laitiers liquides		Produits laitiers solides	
Fréquence	Valeur de la fréquence	Fréquence	Valeur de la fréquence
Jamais	0	Jamais	0
1 fois/mois ou moins	0.03	1-6 fois par an	0.01
2-3 fois par mois	0.08	7-11 fois par an	0.028
1-2 fois par semaine	0.21	1 fois par mois	0.033
3-4 fois par semaine	0.5	2-3 fois par mois	0.08
5-6 fois par semaine	0.79	1 fois par semaine	0.14
1 fois par jour	1	2 fois par semaine	0.29
2-3 fois par jour	2.5	3-4 fois par semaine	0.5
4-5 fois par jour	4.5	5-6 fois par semaine	0.79
6 fois/jour ou plus	7	1 fois par jour	1
		2 fois/jour ou plus	2

#### ▪ Calcul de la quantité de lait consommée :

La quantité de lait consommée est calculée comme suit :

Quantité de lait (g/j) = (valeur numérique de la fréquence de consommation des liquides) x (quantité de la portion choisie en ml, sélectionnée à partir de la Figure 13) x (densité moyenne du lait  $\approx 1.034$ ).

Cependant, si le lait est consommé avec du café on rajoute une autre variable :

Quantité de lait (g/j) = (valeur numérique de la fréquence de consommation des liquides) x (quantité de la portion choisie en ml) x (proportion de lait dans le café au lait, sélectionnée à partir de la Figure 14) x (densité moyenne du lait  $\approx 1.034$ ).

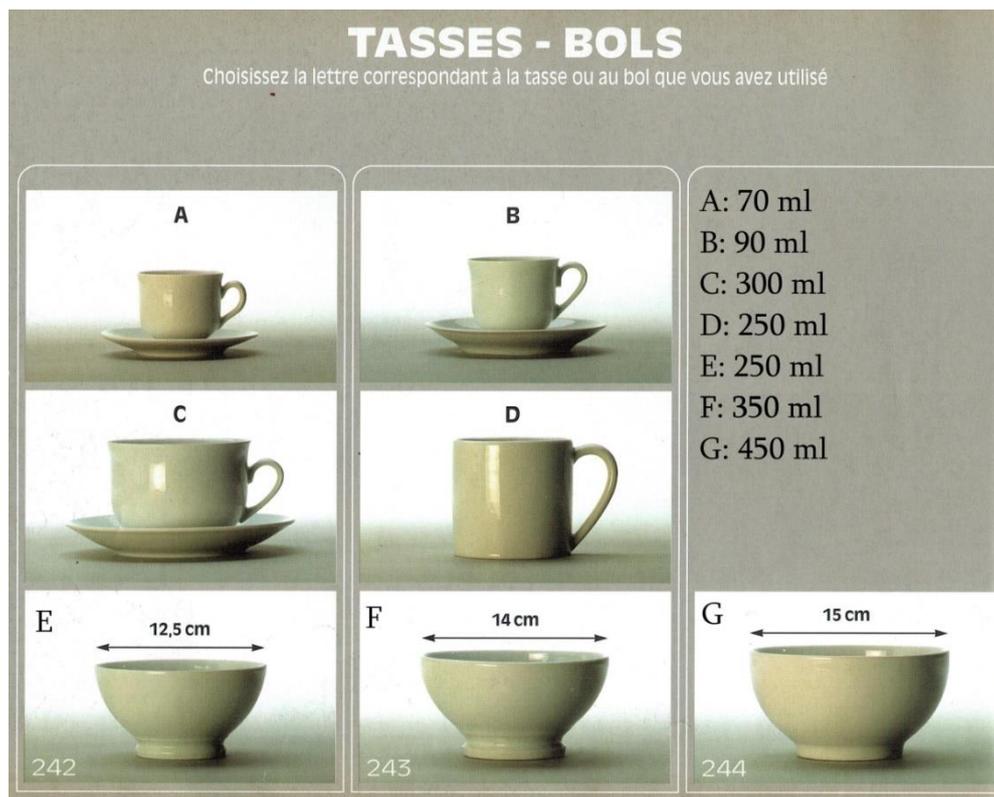


Figure 13 : Photographie utilisée pour obtenir la quantité de lait consommée.

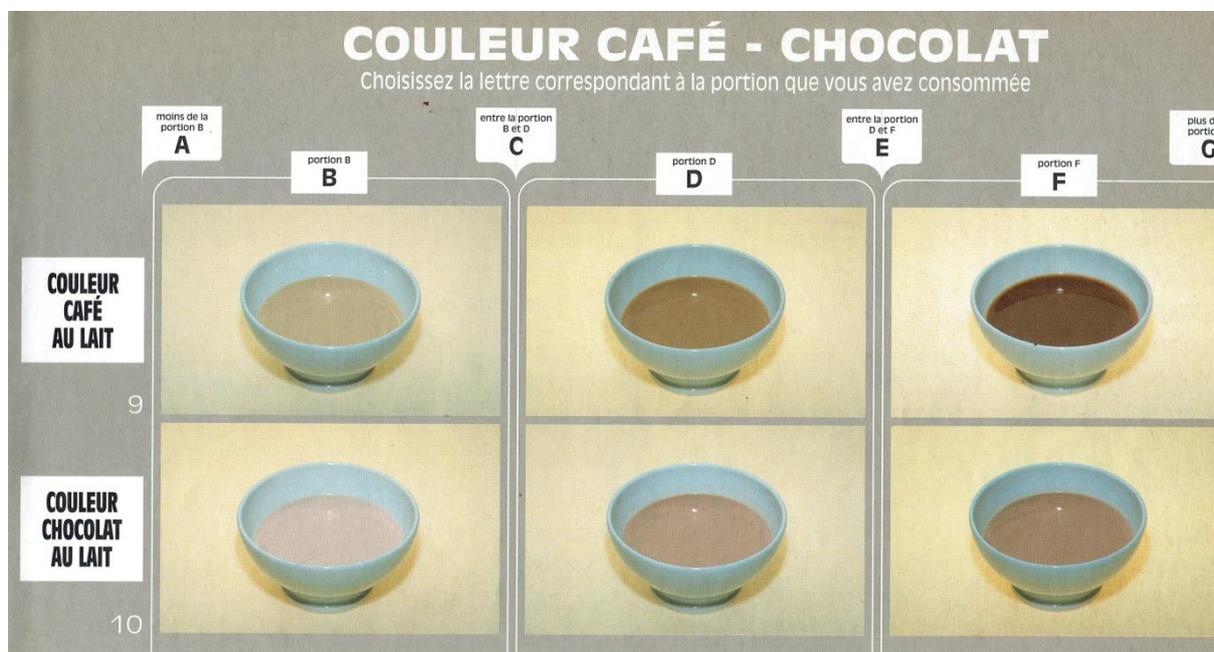


Figure 14 : Photographie utilisée pour obtenir la proportion de lait à partir de la couleur du café au lait.

Avec : (A= 0,9, B=0,8, C=0,6, D=0,5, E=0,4, F=0,2, G=0,1)

- **Calcul la quantité de lait fermenté consommée :**

La quantité de lait fermenté (Raïb et leben) consommée est calculée comme suit :

Quantité de lait fermenté (g/j) = (valeur numérique de la fréquence de consommation des liquides) x (quantité de la portion choisie en ml, sélectionnée à partir de la Figure 15) x (densité moyenne du lait fermenté = 1,022).



**Figure 15 : Photographie utilisée pour déterminer les quantités de lait fermenté consommées.**

- **Calcul de la quantité de yaourt consommée :**

Quantité de yaourt (g/j) = (Valeur numérique de la fréquence de consommation) x (quantité moyenne des pots commercialisés  $\approx$  100 g).

- **Calcul de la quantité de fromage à pâte fondue consommée :**

Quantité de fromage à tartiner (g/j) = (Valeur numérique de la fréquence de consommation) x (quantité moyenne des portions commercialisés  $\approx$  15 g) x (nombre de portions consommées).

- **Calcul de la quantité de fromage à pâte fraîche consommée:**

Quantité de fromage à tartiner (g/j) = (Valeur numérique de la fréquence de consommation) x (quantité moyenne consommée, sélectionnée à partir de la Figure 16 et du Tableau 3).

### III. Matériels et méthodes

#### ▪ Calcul de la quantité de fromage à pâte dure consommée :

Quantité de fromage à pâte dure (g/j) = (Valeur numérique de la fréquence de consommation) x (quantité moyenne consommée, sélectionnée à partir de la Figure 16 et du Tableau 3).

#### ▪ Calcul de la quantité de fromage à pâte molle consommée :

Quantité de fromage à pâte molle(g/j)= (Valeur numérique de la fréquence de consommation) x (quantité moyenne consommée, sélectionnée à partir de la Figure 16 et du Tableau 3).

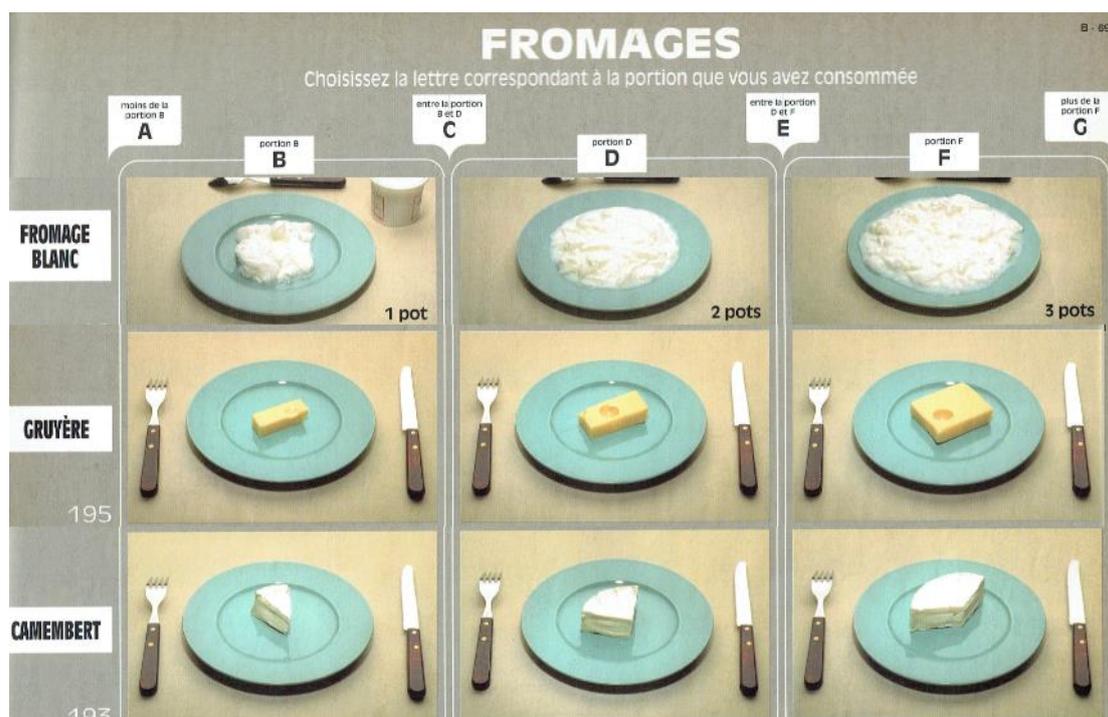


Figure 16 : Photographie utilisée pour déterminer les quantités consommées des différents types de fromage.

Tableau 3 : Quantités des différents types de fromage correspondant aux portions des photographies (en grammes). (Source : Hercberg et al., 2002)

	Fromage blanc (référence pour le fromage à pâte fraîche)	Gruyère (référence pour le fromage à pâte dure)	Camembert (référence pour le fromage à pâte molle)
<b>A</b>	50	10	15
<b>B</b>	100	20	30
<b>C</b>	150	30	45
<b>D</b>	200	40	60
<b>E</b>	250	60	90
<b>F</b>	300	80	120
<b>G</b>	350	100	240

### III. Matériels et méthodes

---

- La consommation totale de produits laitiers a été calculée en additionnant l'apport quotidien de tous produits susmentionnés, et la consommation totale de fromage a été calculée en additionnant l'apport quotidien de tous les types de fromage.

#### III.4 Analyse statistique

Les variables de consommation de produits laitiers ont été divisées en quartiles ou en tertiles en se basant sur la répartition de leurs valeurs parmi la population contrôle (témoins). La catégorisation en tertiles n'a été utilisée que pour les sortes de fromage et ceci est attribué à un manque de variabilité des quantités consommées.

La comparaison des caractéristiques (facteurs de risque) entre les cas et les témoins a été effectuée en utilisant le test-t de student pour les variables continues remplissant les conditions d'application de ce test. Quant aux autres variables numériques (divisées en classes) et les variables catégorielles, le test du khi carré a été employé.

L'analyse de la variance (ANOVA) nous a permis de comparer les caractéristiques des participants à l'étude à travers les quartiles de consommation des différents produits laitiers pour les variables continues remplissant les conditions. Pour les autres variables numériques, nous avons eu recours au test non-paramétrique de comparaison des médianes. Et enfin, pour les variables catégorielles, le test de khi carré a été utilisé.

Les odds ratios (ORs) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été calculés en utilisant une régression logistique multivariée (inconditionnelle). L'analyse a été réalisée sur l'ensemble des femmes de l'étude, mais a également été stratifiée par statut ménopausique.

Plusieurs modèles d'ajustement ont été utilisés. Cet ajustement pour les facteurs de confusion potentiels comprend plusieurs paramètres, dont: l'âge (années, continue), l'IMC (kg / m<sup>2</sup>, continu), le statut marital (célibataire ou déjà marié), l'éducation (analphabète, primaire, secondaire, lycée ou université), la profession (femme au foyer, femmes retraitées ou actives), l'état ménopausique (pré ou post ménopause), l'âge au début des menstruations ( $\leq 12$ , 13-14 ou  $\geq 15$  ans), l'âge à la ménopause (<45, 45-49, > 50 ans), la parité (0, 1-2, 3-4 ou  $\geq 5$ ), l'âge à la première naissance vivante ( $\leq 19$ , 20-24, 25-29 ou  $\geq 30$  ans), le nombre de mois d'allaitement accumulé sur toutes les naissances ( $\leq 3$ , 4-11, 12-23, 24-47 ou  $\geq 48$  mois), les antécédents familiaux de cancer du sein du premier et second degré (oui ou non), les antécédents de maladies bénignes du sein (oui ou non), l'utilisation du traitement hormonal

### III. Matériels et méthodes

---

substitutif (oui ou non), la contraception orale (oui ou non), l'activité physique modérée ou vigoureuse (oui ou non) et le tabagisme actuel ou passé (oui ou non).

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide d'IBM SPSS 20,0 et les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées significatives.

# **IV. RESULTATS ET DISCUSSION**



## IV.1 Résultats pour l'ensemble de la population de l'étude

### IV.1.1 Détermination des catégories de consommation de produits laitiers

Les moyennes et les médianes des variables de consommation sont présentées dans le Tableau 4.

**Tableau 4 : Moyennes et médianes de consommation chez les cas et les témoins.**

Variable	Cas		Témoins	
	Moyenne±SD	Médiane	Moyenne±SD	Médiane
Produits laitiers totaux (g/j)	436,9±256,9	415,7	419,0±287,2	362,1
Lait (g/j)	307,9±231,8	310,2	254,5±235,2	186,1
Yaourt (g/j)	73,1±82,5	50,0	84,9±101,5	50,0
Lait fermenté (g/j)	31,7±47,7	20,3	40,6±68,2	23,6
Fromage total (g/j)	24,2±33,4	14,2	39,0±62,0	18,0
Fromage à pâte fondue (g/j)	7,9±11,7	4,2	10,1±15,5	4,2
Fromage à pâte fraîche (g/j)	8,0±22,3	0,0	21,1±42,9	3,3
Fromage à pâte molle (g/j)	5,9±14,5	0,15	4,3±11,7	0,5
Fromage à pâte dure (g/j)	2,4±7,0	0,1	3,5±14,6	0,1

SD : standard deviation = écart-type

Afin de procéder à l'analyse « régression logistique » dans le but d'obtenir l'odds ratio du cancer du sein pour chaque catégorie de consommation, nous devons catégoriser les quantités consommées en fonction des valeurs des quartiles ou des tertiles en se basant sur les données de la population de référence qui est représentée par les témoins (Tableau 5). Les classes de consommation sont présentées dans le Tableau 6.

**Tableau 5 : Moyennes et percentiles de consommation de produits laitiers parmi les témoins.**

Variable	P25	P50	P75
	Q1	Q2	Q3
Produits laitiers totaux (g/j)	184,42	362,12	609,62
Lait (g/j)	75,22	186,12	387,75
Yaourt (g/j)	14	50	100
Lait fermenté (g/j)	6,13	23,61	42,92
Fromage total (g/j)	6,82	18,00	41,10
	<b>P33</b>	<b>P66</b>	
	<b>T1</b>	<b>T2</b>	
Fromage à pâte fondue (g/j)	2,40	8,70	
Fromage à pâte fraîche (g/j)	0	14	
Fromage à pâte molle (g/j)	0	1,78	
Fromage à pâte dure (g/j)	0	1,32	

P: percentile Q: quartile T: tertile

Tableau 6 : Catégories de consommation des produits laitiers.

Variable	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
<b>Produits laitiers totaux (g/j)</b>	≤ 184,42	>184,42	>362,12	>609,62
<b>Lait (g/j)</b>	≤ 75,22	>75,22	>186,12	>387,75
<b>Yaourt (g/j)</b>	≤ 14	>14	>50	>100
<b>Lait fermenté (g/j)</b>	≤6,13	>6,13	>23,61	>42,92
<b>Fromage total (g/j)</b>	≤6,82	>6,82	>18,00	>41,10
	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	
<b>Fromage à pâte fondue (g/j)</b>	≤ 2,40	>2,40	>8,70	
<b>Fromage à pâte fraîche (g/j)</b>	0	>0	>14	
<b>Fromage à pâte molle (g/j)</b>	0	>0	>1,78	
<b>Fromage à pâte dure (g/j)</b>	0	>0	>1,32	

#### IV.1.2 Comparaison des caractéristiques entre cas et témoins

Le test t de student peut être utilisé pour les variables numériques lors de la comparaison de moyennes de deux échantillons (cas et témoins), si elles répondent à deux conditions : la variable doit suivre une distribution normale (gaussienne) et les variances entre les deux groupes comparés doivent être égales.

Sur les sept variables numériques présentées dans l'étude (l'âge, l'indice de masse corporel, l'âge à la ménarche, l'âge à la ménopause, le nombre de naissances vivantes (enfants), l'âge à la première naissance, la période d'allaitement en mois) ; l'âge et l'IMC sont les seuls paramètres remplissant les conditions d'utilisation du test de student. Les résultats sont présentés dans les Annexes (Tableau 32 et Tableau 33). Quant aux autres données numériques ne couvrant pas ces conditions, elles ont été divisées en classes et le test de Khi-deux a été employé pour la comparaison entre cas et témoins, tout comme pour les autres variables catégorielles.

Les caractéristiques des femmes atteintes d'un cancer du sein et des témoins recrutés dans cette étude sont indiquées dans le Tableau 7.

## IV. Résultats et discussion

**Tableau 7 : Répartition des cas et des contrôles selon les caractéristiques sélectionnées.**

Caractéristiques	Cas (n=184)	Témoins (n=184)	Valeur-p
<b>Age</b> (moyenne ± SD, an)	48,4 ± 10,7	48,4 ± 11	0,989
<b>IMC</b> (moyenne ± SD, Kg/m <sup>2</sup> )	28,2 ± 4,5	28 ± 4,7	0,739
<b>Statut marital</b> (n, %)			0,291
Mariée, divorcée, veuve	155 (84,2)	162 (88,1)	
Célibataire	29 (15,8)	22 (11,9)	
<b>Education</b> (n, %)			0,552
Non scolarisée	21 (11,4)	22 (12)	
Primaire	40 (21,7)	50 (27,2)	
Collège (secondaire)	41 (22,3)	44 (23,9)	
Lycée	54 (29,3)	41 (22,3)	
Université ou équivalent	28 (15,2)	27 (14,7)	
<b>Profession</b> (n, %)			0,529
Femme au foyer	122 (66,3)	132 (71,7)	
Employée ou femme active	55 (29,9)	46 (25)	
Retraitée	7 (3,8)	6 (3,3)	
<b>Statut ménopausique</b>			0,209
Pre-ménopausée	106 (57,6)	94 (51,1)	
Post-ménopausée	78 (42,4)	90 (48,9)	
<b>Age de la ménarche</b> (n, %)			0,119
≤12	56 (30,4)	64 (34,8)	
13-14	97 (52,7)	78 (42,4)	
≥15	31 (16,8)	42 (22,8)	
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (n, %)			0,488
<45	16 (20,5)	23 (25,6)	
45-49	33 (42,3)	41 (45,6)	
>50	29 (37,2)	26 (28,9)	
<b>Nombre d'enfants (naissances vivantes)</b> (n, %)			0,385
Nullipare	37 (20,1)	35 (19)	
1-2	45 (24,5)	45 (24,5)	
3-4	66 (35,9)	55 (29,9)	
≥5	36 (19,6)	49 (26,6)	
<b>Age (an) à la première naissance vivante<sup>b</sup></b> (n, %)			0,152
≤19	18 (12,2)	26 (17,4)	
20-24	48 (32,7)	57 (38,3)	
25-29	42 (28,6)	41 (27,5)	
≥30	39 (26,5)	25 (16,8)	
<b>Période d'allaitement (mois)<sup>b</sup></b> (n, %)			0,370
≤ 3	25 (17)	17 (11,4)	
4-11	15 (10,2)	22 (14,8)	
12-23	26 (17,7)	21 (14,1)	
24-47	35 (23,8)	32 (21,5)	
≥ 48	46 (31,3)	57 (38,3)	
<b>Historique familial du cancer du sein</b> (n, %)			<b>0,026</b>
Non	150 (81,5)	165 (89,7)	
Oui	34 (18,5)	19 (10,3)	
<b>Historique d'une maladie bénigne du sein</b> (n, %)			0,164
Non	148 (80,4)	158 (85,9)	
Oui	36 (19,6)	26 (14,1)	
<b>Utilisation d'un Traitement hormonal Substitutif<sup>a</sup></b> (n, %)			0,891
Non	69 (88,5)	79 (87,8)	
Oui	9 (11,5)	11 (12,2)	
<b>Utilisation d'une contraception orale</b> (n, %)			0,236
Non	75 (40,8)	62 (33,7)	
Oui	109 (59,2)	122 (66,3)	
<b>Activité physique</b> (n, %)			0,335
Non	165 (89,7)	159 (86,4)	
Oui	19 (10,3)	25 (13,6)	
<b>Tabagisme actuel ou passé</b> (n, %)			1,000
Non	181 (98,4)	181 (98,4)	
Oui	3 (1,6)	3 (1,6)	

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées. <sup>b</sup> Parmi les femmes pères. SD : standard deviation = écart type. n : nombre.

Le tableau 7 présente les caractéristiques sélectionnées des femmes atteintes du cancer du sein et des témoins inclus dans cette étude. Leur âge moyen est très similaire:  $48,4 \pm 10,7$  et  $48,4 \pm 11$  ans ( $p=0,989$ ) pour les cas et les témoins, respectivement. Ils sont également comparables en ce qui concerne l'IMC. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes pour: le statut marital, le niveau d'instruction, la profession, l'état ménopausique, l'âge de la ménarche, l'âge à la ménopause, le nombre de naissances vivantes, l'âge à la première naissance vivante, la période d'allaitement, les maladies bénignes du sein, l'utilisation de THS, l'utilisation de contraceptifs oraux, l'activité physique et le tabagisme. Cependant, les cas sont plus susceptibles de présenter un historique familial de cancer du sein chez des parents du premier et du deuxième degré. Les résultats concernant la consommation d'alcool n'ont pas été présentés car aucune femme n'en a reporté dans notre étude.

### IV.1.3 Comparaison des caractéristiques entre catégories de consommation

Le but de comparer les caractéristiques entre quartiles ou tertiles de consommation des produits laitiers sélectionnés est de déterminer si il y'a une différence significative des variables étudiées entre ces différentes catégories. Si les divergences sont nombreuses, ces catégories renferment des sous-populations hétérogènes. Les odds ratios du cancer du sein ne seront en aucun cas influencés, cependant les résultats de cette comparaison doivent être pris en compte lors de l'interprétation des données obtenues. Pour cela plusieurs tests statistiques sont employés.

Pour l'utilisation de l'ANOVA (analyse de la variance) dans le but de comparer plusieurs moyennes, il faut également que les variables suivent une distribution gaussienne et que les variances soient homogènes entre les catégories.

Ces conditions ont été testées sur deux variables (âge, IMC), et sont illustrées dans les Annexes (Tableau 34). L'IMC répond à ces conditions à travers toutes les catégories de consommation et tous les types de produits laitiers. Quant à l'âge, il remplit les conditions, sauf pour les catégories de consommation de fromage total, de fromage à pâte fondue et de fromage à pâte fraîche. Dans ce cas-là, le test de comparaison de médianes sur plusieurs échantillons a été utilisé, comme pour les autres variables numériques ne suivant une distribution normale. De plus, pour les variables catégorielles, nous avons employé le test de Khi-carré.

### IV.1.3.1 Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation totale de produits laitiers

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les quartiles de consommation totale de produits laitiers sont présentées dans le Tableau 8.

**Tableau 8 : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation totale de produits laitiers.**

Caractéristiques	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	111,6±48,2	267,3±48,4	471,4±71,6	802,5±174,2	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	46,8±10,3	48,1±11,5	48,2±10,1	50,1±11,3	0,254
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,4±5,2	28,1±4,1	27,8±4,2	28,1±5,1	0,879
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	15/64	13/77	11/95	12/81	0,405
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	9/18/18/24/10	10/22/17/25/16	12/28/32/22/12	12/22/18/24/17	0,768
<b>Profession</b> (FF/E/R)	52/27/0	67/21/2	74/26/6	61/27/5	0,209
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	48/31	47/43	58/48	47/46	0,568
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,2±1,5	13,6±1,8	13,2±1,5	13,1±1,7	0,441
<b>Age à la ménopause</b> <sup>a</sup> (moyenne±SD, an)	46,3±4,8	47,6±4,0	47,2±5,3	46,8±5,1	0,363
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	2,9±2,8	2,9±2,4	3,3±2,4	3,1±2,8	0,237
<b>Age à la première naissance</b> <sup>b</sup> (moyenne±SD, an)	25,3±5,8	24,6±5,3	25,5±6	25,7±6,2	0,722
<b>Période d'allaitement</b> <sup>b</sup> (moyenne±SD, mois)	38,4±42,7	45,1±46,7	40,4±39,9	45,5±55,0	0,701
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	11/68	13/77	15/91	14/79	0,997
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	12/67	20/70	18/88	12/81	0,385
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	4/27	3/40	5/43	8/38	0,593
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	44/35	61/29	69/37	57/36	0,393
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	7/72	14/76	10/96	13/80	0,419
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	0/79	4/86	0/106	2/91	0,053

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pères.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraitée.

Il n'y a aucune différence significative parmi les quartiles d'apports en produits laitiers concernant : l'âge, l'IMC, le statut marital, le niveau d'éducation, la catégorie professionnelle, le statut ménopausique, l'âge de ménarche, l'âge à la ménopause, la période d'allaitement, le nombre d'enfants, l'âge à la première naissance vivante, l'historique d'une maladie bénigne du sein, l'historique familial du cancer du sein, l'utilisation d'un traitement hormonal

## IV. Résultats et discussion

substitutif à la ménopause, l'utilisation d'une contraception orale, l'activité physique et le tabagisme. Ce qui veut dire que les sous-populations présentes dans chaque quartile sont parfaitement homogènes.

### IV.1.3.2 Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de lait

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les quartiles de consommation de lait sont présentées dans le Tableau 9.

**Tableau 9 : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de lait.**

Caractéristiques	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	24,1±26,8	143,3±32,5	323±66,6	613,9±158,9	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	46,8±11,5	49,4±9,8	47,2±11,2	50,1±10,7	0,115
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,1±4,4	28,0±4,8	28,3±4,7	27,9±4,6	0,929
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	17/65	11/84	14/87	9/81	0,189
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	7/13/15/32/15	11/29/22/20/13	16/26/28/20/11	9/22/20/23/16	0,107
<b>Profession</b> (FF/E/R)	47/32/3	70/23/2	75/24/2	62/22/6	0,081
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	51/31	46/49	57/44	46/44	0,268
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,1±1,4	13,4±1,7	13,4±1,7	13,0±1,6	0,492
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	46,5±4,0	46,5±5,2	47,6±5,8	47,4±3,9	0,065
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	2,7±2,6	3,1±2,3	3,4±2,9	3,1±2,4	0,15
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	25,1±5,7	25,1±5,5	24,6±5,8	26,3±6,1	0,743
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	33,1±34,8	42,9±45,3	50,0±57,2	41,0±40,9	0,910
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	11/71	14/81	17/84	11/79	0,824
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	15/67	16/79	22/79	9/81	0,180
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	5/26	7/42	1/43	7/37	0,168
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	50/32	62/33	62/39	57/33	0,927
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	11/71	11/84	12/89	10/80	0,971
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	3/79	1/94	0/101	2/88	0,244

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pères.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

Le Tableau 9, ne montre pas de différence significative parmi les quartiles d'apports en lait concernant toutes les caractéristiques étudiées, que ce soit pour les facteurs

## IV. Résultats et discussion

sociodémographiques, hormonaux (endogènes ou exogènes), génétiques ou environnementaux.

### IV.1.3.3 Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de yaourt

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les quartiles de consommation de yaourt sont présentées dans le Tableau 10.

**Tableau 10 : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de yaourt.**

Caractéristiques	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	8,3±5,8	39,9±11,1	92,8±14,6	232,6±96,8	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	49,3±11,4	47,7±10,4	47,4±10,8	48,9±10,5	0,540
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,0±4,3	28,8±5,0	27,6±4,6	27,6±4,5	0,221
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	17/99	11/90	10/69	19/59	0,580
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	17/28/33/27/11	14/25/17/26/19	6/20/18/22/13	6/17/17/20/12	0,577
<b>Profession</b> (FF/E/R)	87/25/4	74/24/3	49/27/3	44/25/3	0,327
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	59/57	54/47	49/30	38/34	0,467
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,4±1,5	13,2±1,8	13,4±1,5	13,0±1,7	0,304
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	46,8±4,9	47,5±3,6	47,9±5,3	46,0±5,8	0,522
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,2±2,9	3,4±2,5	2,9±1,9	2,7±2,7	0,106
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	24,9±5,9	25,2±5,4	26,2±5,9	25,1±6,1	0,272
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	45,1±47,9	41,9±39,5	43,0±43,7	37,7±56,5	0,370
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	19/97	11/90	11/68	12/60	0,639
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	15/101	21/80	11/68	15/57	0,297
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	6/51	3/44	3/27	8/26	0,193
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	71/45	68/33	48/31	44/28	0,743
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	9/107	16/85	7/72	12/60	0,131
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	1/115	2/99	1/78	2/70	0,762

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pères.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

Encore une fois, Il n'y a pas de différence significative parmi les quartiles d'apports en yaourt concernant : l'âge, l'IMC, le statut marital, le niveau d'éducation, la catégorie professionnelle, le statut ménopausique, l'âge de ménarche, l'âge à la ménopause, la période d'allaitement, le

## IV. Résultats et discussion

nombre d'enfants, l'âge à la première naissance vivante, l'historique d'une maladie bénigne du sein, l'historique familial du cancer du sein, l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause, l'utilisation d'une contraception orale, l'activité physique et le tabagisme.

### IV.1.3.4 Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation de lait fermenté

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les quartiles de consommation de lait fermenté sont présentées dans le Tableau 11.

**Tableau 11 : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation de lait fermenté.**

Caractéristiques	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	2,4±2,5	13,7±4,4	32,7±7,3	112,6±93,6	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	48,1±11,6	48,4±10,6	49,3±10,7	47,5±10,4	0,739
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	27,9±4,9	28,1±4,6	28,7±4,2	27,5±4,8	0,383
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	20/87	9/73	14/89	8/68	0,337
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	11/21/26/29/20	10/17/18/23/14	11/35/22/25/10	11/17/19/18/11	0,597
<b>Profession</b> (FF/E/R)	68/34/5	57/23/2	79/22/2	50/22/4	0,457
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	61/46	39/43	57/46	43/33	0,568
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,3±1,6	13,2±1,6	13,3±1,5	13,2±1,8	0,932
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	47,1±5,5	47,5±4,1	47,2±4,3	46,2±5,5	0,412
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,3±2,9	2,9±2,4	3,4±2,6	2,5±2,0	0,116
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	25,3±6,0	26,1±5,6	23,9±5,1	26,2±6,5	0,022
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	42,6±51,7	44,9±44,4	49,3±50,4	30,1±30,5	<b>0,049</b>
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	14/93	9/73	18/85	12/64	0,606
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	19/88	19/63	9/94	15/61	0,053
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	7/39	2/41	5/41	6/27	0,404
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	65/42	47/35	74/29	45/31	0,153
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	18/89	10/72	5/98	11/65	0,050
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	2/105	3/79	1/102	0/76	0,298

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pères.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

Il n'existe pas de différence significative sur les caractéristiques entre les quartiles d'apports en lait fermenté, sauf pour un seul facteur qui est « la période d'allaitement ». Comparée aux autres quartiles de consommation de lait fermenté, la période d'allaitement des femmes était moins importante dans le quartile supérieur ( $p=0,049$ ).

### **IV.1.3.5 Comparaison des caractéristiques entre quartiles de consommation totale de fromage**

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les quartiles de consommation totale de fromage sont présentées dans le Tableau 12.

Il existe une différence significative entre les quartiles d'apport total en fromage concernant : l'éducation, la profession, l'âge à la première naissance, la période d'allaitement, l'historique d'une maladie bénigne du sein et le tabagisme. Cependant, les autres facteurs sont comparables à travers les quartiles, tel que : l'âge, l'IMC, le statut marital, le statut ménopausique, l'âge de ménarche, l'âge à la ménopause, le nombre d'enfants, l'historique familial du cancer du sein, l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause, l'utilisation d'une contraception orale et l'activité physique. Ces sous-populations présentent donc quelques signes d'hétérogénéité.

**Tableau 12 : Caractéristiques des femmes à travers les quartiles de consommation totale de fromage.**

Caractéristiques	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	2,7±2,2	12,3±3,0	27,4±6,4	102,4±75,3	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	49,3±11,4	47,5±9,6	47,2±9,5	49,6±12,8	0,307
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,1±4,7	28,7±4,4	27,6±5,1	27,8±4,1	0,455
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	14/93	10/86	14/76	13/62	0,576
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	28/29/25/16/9	6/35/21/25/9	3/16/25/27/19	6/10/14/27/18	<0,001
<b>Profession</b> (FF/E/R)	88/16/3	67/28/1	53/34/3	46/23/6	<b>0,002</b>
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	55/52	55/41	50/40	40/35	0,851
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,5±1,6	13,4±1,6	13,1±1,6	13,0±1,7	0,648
<b>Age à la ménopause</b> <sup>a</sup> (moyenne±SD, an)	46,9±5,1	47,6±3,8	48,0±4,2	45,4±5,9	0,132
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,9±3,1	2,7±1,9	2,6±2,0	3,0±2,8	0,068
<b>Age à la première naissance</b> <sup>b</sup> (moyenne±SD, an)	24,5±5,8	26,4±5,9	26,6±6,0	23,2±4,8	<0,001
<b>Période d'allaitement</b> <sup>b</sup> (moyenne±SD, mois)	54,8±48,1	34,6±37,5	35,8±40,6	42,0±57,1	<b>0,015</b>
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	10/97	17/78	11/79	14/61	0,162
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	9/98	19/77	20/70	14/61	<b>0,045</b>
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	5/47	5/36	6/34	4/31	0,964
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	63/44	60/36	58/32	50/25	0,731
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	6/101	12/84	15/75	11/64	0,088
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	0/107	0/96	1/89	5/70	<b>0,002</b>

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées. <sup>b</sup> Parmi les femmes pares. SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

#### IV.1.3.6 Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte fondue

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les tertiles de consommation de fromage à pâte fondue sont présentées dans le Tableau 13.

**Tableau 13 : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte fondue.**

Caractéristiques	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	0,9±0,9	6,2±2,1	24,4±18,4	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	51,1±11,5	47,9±9,1	44,8±10,6	<b>0,009</b>
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	27,9±4,4	28,0±4,5	28,5±5,1	0,523
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	18/137	13/99	20/81	0,128
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	23/34/38/37/23	14/35/25/25/13	6/21/22/33/19	0,152
<b>Profession</b> (FF/E/R)	105/43/7	83/26/3	66/32/3	0,592
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	68/87	64/48	68/33	<b>0,001</b>
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,4±1,6	13,2±1,7	13,2±1,7	0,717
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	47,2±5,3	47,5±3,7	46,0±5,1	0,576
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,6±3,0	3,0±2,2	2,5±2,0	0,250
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	25,1±6,2	25,5±5,6	25,2±5,4	0,275
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	49,0±56,3	41,9±39,1	31,6±30,9	0,653
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	23/132	16/96	14/87	0,976
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	21/134	18/94	23/78	0,151
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	11/76	7/41	2/31	<b>0,004</b>
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	95/60	68/44	68/33	0,537
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	15/140	10/102	19/82	<b>0,044</b>
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	4/151	0/112	2/99	0,246

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pares.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

Le Tableau 13 indique qu'il y'a une différence significative entre les quartiles d'apport en fromage à pâte fondue concernant : l'âge des participants, le statut ménopausique, l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif et l'activité physique. Néanmoins, pas de divergence n'a été observée pour les autres facteurs comme pour l'historique familial, le nombre de cycles menstruels ou le nombre d'enfants par exemple.

#### IV.1.3.7 Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche sont présentées dans le Tableau 14.

**Tableau 14 : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche.**

Caractéristiques	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	0,0±0,0	6,6±4,9	70,9±56,2	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	46,6±11,2	48,9±9,3	52,1±12,0	<b>0,001</b>
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,5±4,9	27,9±4,5	27,3±3,9	0,196
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	20/150	21/114	10/53	0,559
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	28/46/41/36/19	9/32/31/41/22	6/12/13/18/14	0,065
<b>Profession</b> (FF/E/R)	130/37/3	90/41/4	34/23/6	<b>0,003</b>
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	106/64	68/67	26/37	<b>0,008</b>
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,5±1,6	13,1±1,7	13,0±1,8	0,075
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	47,0±4,9	47,9±3,8	45,4±6,0	0,434
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,2±2,6	2,8±2,2	3,3±3,0	0,649
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	25,4±5,9	26,4±5,6	22,5±5,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	42,6±43,7	39,3±39,4	49,2±64,9	0,617
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	22/148	25/110	6/57	0,186
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	24/146	22/113	16/47	0,121
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	7/57	7/60	6/31	<b>0,031</b>
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	109/61	81/54	41/22	0,698
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	13/157	19/116	12/51	<b>0,037</b>
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	1/169	1/134	4/59	<b>0,005</b>

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées. <sup>b</sup> Parmi les femmes pares. SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université. FF/E/R : femme au foyer/employée/retraîtée.

Il existe une différence significative entre les catégories de consommation de fromage à pâte fraîche concernant : l'âge, la profession, le statut ménopausique, l'âge à la première naissance, l'utilisation d'un THS, l'activité physique et le tabagisme. On peut considérer que ces sous-populations de quartiles sont partiellement hétérogènes en se basant sur ces quelques facteurs étudiés.

#### IV.1.3.8 Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte molle

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les tertiles de consommation de fromage à pâte molle sont présentées dans le Tableau 15.

**Tableau 15 : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte molle.**

Caractéristiques	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	0,0±0,0	0,8±0,5	15,4±19,7	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	49,0±11,0	47,6±9,5	48,0±11,4	0,581
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,1±4,6	28,8±5,0	27,6±4,4	0,181
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	26/152	9/63	16/102	0,903
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	33/55/43/26/21	8/19/13/23/9	2/16/29/46/25	<b>&lt;0,001</b>
<b>Profession</b> (FF/E/R)	136/39/3	50/19/3	68/43/7	<b>0,012</b>
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	87/91	47/25	66/52	0,057
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,4±1,7	13,2±1,5	13,1±1,6	0,627
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	46,4±5,3	49,2±4,0	47,1±4,0	0,058
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,4±2,9	2,9±2,3	2,7±2,0	<b>0,022</b>
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	24,9±6,2	25,4±5,4	25,8±5,5	0,342
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	49,7±52,4	45,3±48,3	29,8±30,2	0,062
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	23/155	8/64	22/96	0,263
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	24/154	15/57	23/95	0,241
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	7/84	3/22	10/42	<b>0,040</b>
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	110/68	44/28	77/41	0,791
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	15/163	7/65	22/96	<b>0,024</b>
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	2/176	1/71	3/115	0,630

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.      <sup>b</sup> Parmi les femmes pères.      SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraitée.

Dans le Tableau 15, il existe une différence significative entre catégories de consommation concernant : l'éducation, la profession, le nombre d'enfants, l'utilisation d'un THS et l'activité physique. Néanmoins, ces sous-populations sont comparables concernant : l'âge, l'IMC, le statut marital, le statut ménopausique, l'âge de ménarche, l'âge à la ménopause, âge à la première naissance, la période d'allaitement, l'historique familial du cancer du sein, l'historique d'une maladie bénigne du sein, l'utilisation d'une contraception orale et le tabagisme.

### IV.1.3.9 Comparaison des caractéristiques entre tertiles de consommation de fromage à pâte dure

Les caractéristiques des participants à l'étude dans les tertiles de consommation de fromage à pâte dure sont présentées dans le Tableau 16.

**Tableau 16 : Caractéristiques des femmes à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte dure.**

Caractéristiques	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	Valeur-p
<b>Quantité</b> (moyenne±SD, g/j)	0,0±0,0	0,7±0,4	10,0±19,9	
<b>Age</b> (moyenne±SD, an)	48,5±10,9	48,5±10,7	48,1±10,9	0,961
<b>BMI</b> (moyenne±SD)	28,2±4,6	28,1±5,3	27,8±4,1	0,735
<b>Statut marital</b> (célibataire/autres)	24/157	9/74	18/86	0,423
<b>Education</b> (N/P/C/L/U)	30/54/48/33/16	7/19/16/25/16	6/17/21/37/23	<b>&lt;0,001</b>
<b>Profession</b> (FF/E/R)	142/35/4	53/23/7	59/43/2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Statut ménopausique</b> (Pré/Post)	97/84	47/36	56/48	0,893
<b>Age à la ménarche</b> (moyenne±SD, an)	13,4±1,6	13,4±1,7	12,9±1,6	0,318
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (moyenne±SD, an)	46,8±4,8	47,9±4,2	46,8±5,3	0,346
<b>Nombre d'enfants</b> (moyenne±SD)	3,5±2,7	3,0±2,5	2,3±2,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Age à la première naissance<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, an)	25,1±6,1	25,5±5,2	25,5±5,9	0,340
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup></b> (moyenne±SD, mois)	50,1±55,3	37,0±34,8	32,0±30,1	0,572
<b>Historique familial</b> (Oui/Non)	23/158	10/73	20/84	0,251
<b>Historique de maladie bénigne du sein</b> (Oui/Non)	23/158	17/66	22/82	0,112
<b>THS</b> (Oui/Non) <sup>a</sup>	6/78	7/29	7/41	0,372
<b>Utilisation CO</b> (Oui/Non)	114/67	50/33	67/37	0,838
<b>Activité physique</b> (Oui/Non)	17/164	8/75	19/85	0,064
<b>Tabagisme</b> (Oui/ Non)	0/181	4/79	2/102	<b>0,016</b>

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup> Parmi les femmes pères.

SD : standard deviation = écart type

N/P/C/L/U : non scolarisée/primaire/collège/lycée/université.

FF/E/R : femme au foyer/employée/retraitée.

Il existe une différence significative à travers les tertiles de consommation de fromage à pâte dure concernant : l'éducation, la profession, le nombre d'enfants et le tabagisme. Cependant, ces caractéristiques n'ont montré aucune influence sur le cancer du sein lors de la comparaison des cas et des témoins.

### IV.1.4 Détermination du lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein

Pour déterminer cette association, la régression logistique a été utilisée pour obtenir les odds ratios du cancer du sein et leurs intervalles de confiance à 95 % pour chaque catégorie de consommation de produits laitiers. Plusieurs modèles d'ajustement ont été employés pour prévenir l'influence de tous les facteurs de risque sur la relation entre consommation de produits laitiers et le cancer du sein. Les modèles sont les suivants :

- **Modèle 1** : sans ajustement.
- **Modèle 2** : ajusté à l'âge.
- **Modèle 3** : ajusté à l'âge et l'IMC.
- **Modèle 4** : ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital.
- **Modèle 5** : ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause.
- **Modèle 6** : ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement.
- **Modèle 7** : ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement, utilisation d'un THS, utilisation d'une contraception orale.
- **Modèle 8** : ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement, utilisation d'un THS, utilisation d'une contraception orale, historique d'une maladie bénigne du sein, historique familial du cancer du sein.
- **Modèle 9** : ajusté à l'âge, l'IMC, statut ménopausique.
- **Modèle 10** : ajusté à l'âge, IMC, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement.
- **Modèle 11** : ajusté à l'âge, l'IMC, historique familial du cancer du sein.
- **Modèle 12** : ajusté à l'âge, l'IMC, historique d'une maladie bénigne du sein.

## IV. Résultats et discussion

- **Modèle 13** : ajusté à l'âge, l'IMC, utilisation d'un THS, utilisation d'une contraception orale.
- **Modèle 14** : ajusté à l'âge, l'activité physique, tabagisme.
- **Modèle 15** : multivarié, ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement, utilisation d'un THS, utilisation d'une contraception orale, historique d'une maladie bénigne du sein, historique familial du cancer du sein, l'activité physique, tabagisme.

### IV.1.4.1 Lien entre consommation totale de produits laitiers et cancer du sein

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 17.

**Tableau 17 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation totale de produits laitiers.**

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤184,42	>184,42 ≤ 362,12	>362,12 ≤609,62	>609,62	
<b>Nombre cas/témoins</b>	33/46	44/46	60/46	47/46	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,33 (0,73-2,45)	1,82 (1,00-3,28)	1,42 (0,78-2,61)	0,260
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,33 (0,73-2,45)	1,82 (1,01-3,28)	1,43 (0,78-2,62)	0,259
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,34(0,73-2,46)	1,83 (1,01-3,31)	1,43 (0,78-2,63)	0,251
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,41 (0,76-2,63)	2,06 (1,12-3,79)	1,50 (0,81-2,78)	0,140
<b>Modèle 5</b>	1,00	1,49 (0,79-2,81)	2,14 (1,15-3,98)	1,53 (0,82-2,87)	0,120
<b>Modèle 6</b>	1,00	1,57 (0,81-3,02)	2,08 (1,10-3,93)	1,46 (0,76-2,79)	0,157
<b>Modèle 7</b>	1,00	1,62 (0,84-3,13)	2,11 (1,12-3,98)	1,46 (0,77-2,80)	0,146
<b>Modèle 8</b>	1,00	1,60 (0,82-3,14)	2,06 (1,08-3,93)	1,46 (0,75-2,82)	0,175
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,38 (0,75-2,55)	1,86 (1,03-3,37)	1,43 (0,78-2,64)	0,240
<b>Modèle 10</b>	1,00	1,52 (0,80-2,89)	1,92 (1,03-3,56)	1,44 (0,77-2,73)	0,232
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,34 (0,73-2,48)	1,85 (1,02-3,36)	1,43 (0,78-2,65)	0,243
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,30 (0,71-2,40)	1,82 (1,01-3,30)	1,45 (0,79-2,66)	0,253
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,44 (0,77-2,67)	1,93 (1,06-3,51)	1,46 (0,79-2,71)	0,201
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,37 (0,74-2,53)	1,84 (1,02-3,33)	1,46 (0,79-2,69)	0,247
<b>Modèle 15</b>	1,00	1,69 (0,86-3,31)	2,11 (1,10-4,03)	1,50 (0,77-2,92)	0,154

## IV. Résultats et discussion

Les résultats et les tendances à travers tous les modèles d'ajustement ne présentent pas de divergences. Aucune association n'a été observée entre consommation totale de produits laitiers et risque de développer un cancer du sein. De plus, aucun modèle ne montre un lien avec une tendance statistiquement significative. A l'image du modèle multivarié où on a observé un OR de 1,50 (IC 95 %: 0,77-2,92, p=0,154)

### IV.1.4.2 Lien entre consommation de lait et cancer du sein

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 18.

**Tableau 18 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de lait.**

	Quartile1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤75,22	>75,22 ≤ 186,12	>186,12 ≤387,75	>387,75	
<b>Nombre cas/témoins</b>	36/46	42/53	49/52	57/33	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,01 (0,56-1,84)	1,20 (0,67-2,16)	2,21 (1,20-4,07)	<b>0,032</b>
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,02 (0,56-1,85)	1,20 (0,67-2,16)	2,22 (1,20-4,11)	<b>0,031</b>
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,02 (0,56-1,85)	1,20 (0,67-2,16)	2,23 (1,21-4,13)	<b>0,030</b>
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,17 (0,63-2,17)	1,38 (0,75-2,54)	2,55 (1,35-4,80)	<b>0,018</b>
<b>Modèle 5</b>	1,00	1,25 (0,67-2,33)	1,42 (0,77-2,65)	2,62 (1,38-4,97)	<b>0,021</b>
<b>Modèle 6</b>	1,00	1,22 (0,64-2,32)	1,35 (0,71-2,55)	2,46 (1,27-4,77)	<b>0,042</b>
<b>Modèle 7</b>	1,00	1,23 (0,64-2,33)	1,35 (0,71-2,56)	2,46 (1,27-4,75)	<b>0,045</b>
<b>Modèle 8</b>	1,00	1,18 (0,62-2,28)	1,21 (0,63-2,33)	2,59 (1,31-5,09)	<b>0,027</b>
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,05 (0,57-1,91)	1,23 (0,68-2,22)	2,24 (1,21-4,17)	<b>0,035</b>
<b>Modèle 10</b>	1,00	1,11 (0,59-2,07)	1,24 (0,67-2,30)	2,25 (1,18-4,29)	0,058
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,01 (0,55-1,85)	1,17 (0,65-2,12)	2,28 (1,23-4,25)	<b>0,024</b>
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,03 (0,56-1,87)	1,18 (0,66-2,13)	2,33 (1,25-4,33)	<b>0,021</b>
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,06 (0,58-1,94)	1,23 (0,68-2,22)	2,27 (1,22-4,23)	<b>0,033</b>
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,02 (0,56-1,85)	1,20 (0,66-2,16)	2,23 (1,20-4,13)	<b>0,031</b>
<b>Modèle 15</b>	1,00	1,20 (0,62-2,31)	1,24 (0,64-2,39)	2,61 (1,32-5,16)	<b>0,027</b>

Le lait a été positivement et significativement corrélé au risque de survenue du cancer du sein en comparant le 4ème au 1er quartile à travers tous les modèles d'ajustement (modèle multivarié, OR= 2,61, IC 95%: 1,32–5,16, p = 0,027). En somme, les femmes consommant

## IV. Résultats et discussion

plus de 387,75 g de lait ont 2,6 plus de chance de développer la maladie par rapport à celles prenant 75,22 g ou moins. Cependant, le p-tendance n'est pas significatif dans le modèle 10.

### IV.1.4.3 Lien entre consommation de yaourt et cancer du sein

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 19.

**Tableau 19 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de yaourt.**

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤ 14	>14	>50	>100	
		≤50	≤100		
<b>Nombre cas/témoins</b>	56/60	55/46	45/34	28/44	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,28 (0,75-2,19)	1,42 (0,80-2,52)	0,68 (0,37-1,24)	0,114
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,28 (0,75-2,19)	1,42 (0,80-2,53)	0,68 (0,37-1,24)	0,113
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,28 (0,75-2,19)	1,42 (0,80-2,54)	0,68 (0,38-1,24)	0,116
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,30 (0,75-2,24)	1,41 (0,79-2,54)	0,65 (0,35-1,19)	0,085
<b>Modèle 5</b>	1,00	1,37 (0,78-2,41)	1,41 (0,78-2,56)	0,67 (0,36-1,24)	0,093
<b>Modèle 6</b>	1,00	1,24 (0,70-2,22)	1,32 (0,71-2,43)	0,61 (0,32-1,16)	0,125
<b>Modèle 7</b>	1,00	1,25 (0,70-2,24)	1,31 (0,71-2,42)	0,61 (0,32-1,16)	0,118
<b>Modèle 8</b>	1,00	1,28 (0,71-2,31)	1,35 (0,72-2,51)	0,59 (0,31-1,12)	0,081
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,31 (0,76-2,24)	1,39 (0,78-2,49)	0,68 (0,37-1,24)	0,118
<b>Modèle 10</b>	1,00	1,25 (0,71-2,21)	1,32 (0,72-2,42)	0,62 (0,33-1,16)	0,120
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,33 (0,77-2,29)	1,46 (0,82-2,62)	0,68 (0,37-1,24)	0,089
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,24 (0,72-2,13)	1,42 (0,80-2,53)	0,66 (0,36-1,20)	0,104
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,33 (0,77-2,29)	1,39 (0,78-2,49)	0,68 (0,37-1,24)	0,111
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,31 (0,76-2,24)	1,43 (0,80-2,54)	0,70 (0,38-1,28)	0,125
<b>Modèle 15</b>	1,00	1,32 (0,73-2,40)	1,34 (0,72-2,50)	0,60 (0,31-1,15)	0,087

Les résultats ne montrent pas d'association consistante entre la consommation yaourt et le risque de développer un cancer du sein. A l'image de l'OR multivarié qui est de 0,60 (IC 95 %: 0,31-1,15) avec un p-tendance de 0,087.

### IV.1.4.4 Lien entre consommation de lait fermenté et cancer du sein

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation de lait fermenté sont présentés dans le Tableau 20.

**Tableau 20 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de lait fermenté.**

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤6,13	>6,13	>23,61	>42,92	
		≤23,61	≤42,92		
<b>Nombre cas/témoins</b>	56/51	41/41	55/48	32/44	
<b>Modèle 1</b>	1,00	0,91 (0,51-1,62)	1,04 (0,61-1,79)	0,66 (0,37-1,20)	0,460
<b>Modèle 2</b>	1,00	0,91 (0,51-1,62)	1,04 (0,61-1,80)	0,66 (0,37-1,20)	0,459
<b>Modèle 3</b>	1,00	0,91 (0,51-1,62)	1,04 (0,60-1,79)	0,66 (0,37-1,20)	0,470
<b>Modèle 4</b>	1,00	0,93 (0,52-1,67)	1,10 (0,63-1,92)	0,69 (0,38-1,26)	0,495
<b>Modèle 5</b>	1,00	0,91 (0,50-1,66)	1,04 (0,59-1,82)	0,69 (0,37-1,26)	0,576
<b>Modèle 6</b>	1,00	0,93 (0,50-1,74)	1,12 (0,63-1,99)	0,67 (0,35-1,27)	0,464
<b>Modèle 7</b>	1,00	0,93 (0,50-1,74)	1,14 (0,64-2,04)	0,67 (0,35-1,26)	0,426
<b>Modèle 8</b>	1,00	0,91 (0,48-1,72)	1,18 (0,65-2,12)	0,61 (0,32-1,17)	0,281
<b>Modèle 9</b>	1,00	0,96 (0,53-1,71)	1,02 (0,59-1,77)	0,67 (0,37-1,22)	0,505
<b>Modèle 10</b>	1,00	0,91 (0,49-1,67)	1,06 (0,60-1,86)	0,65 (0,35-1,21)	0,458
<b>Modèle 11</b>	1,00	0,92 (0,52-1,64)	1,01 (0,58-1,74)	0,65 (0,36-1,18)	0,465
<b>Modèle 12</b>	1,00	0,89 (0,50-1,58)	1,08 (0,63-1,87)	0,66 (0,36-1,19)	0,402
<b>Modèle 13</b>	1,00	0,94 (0,53-1,69)	1,05 (0,61-1,83)	0,67 (0,37-1,21)	0,473
<b>Modèle 14</b>	1,00	0,90 (0,50-1,60)	1,00 (0,58-1,74)	0,66 (0,36-1,19)	0,494
<b>Modèle 15</b>	1,00	0,90 (0,47-1,70)	1,12 (0,62-2,03)	0,61 (0,32-1,17)	0,328

Le Tableau 20, n'indique pas de tendance significative pour la relation entre la consommation de lait fermenté et le risque de survenue du cancer du sein. Par exemple, l'OR multivarié est de 0,61 (IC 95 %: 0,32-1,17) avec un p-tendance de 0,328.

#### IV.1.4.5 Lien entre consommation totale de fromage et cancer du sein

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 21.

**Tableau 21 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation totale de fromage.**

	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤6,82	>6,82	>18,00	>41,10	
		≤18,00	≤41,10		
<b>Nombre cas/témoins</b>	61/46	50/46	43/47	30/45	
<b>Modèle 1</b>	1,00	0,82 (0,47-1,43)	0,69 (0,39-1,21)	0,50 (0,28-0,92)	0,145
<b>Modèle 2</b>	1,00	0,82 (0,47-1,43)	0,69 (0,39-1,21)	0,50 (0,28-0,92)	0,145
<b>Modèle 3</b>	1,00	0,82 (0,47-1,42)	0,69 (0,39-1,22)	0,50 (0,28-0,92)	0,148
<b>Modèle 4</b>	1,00	0,76 (0,42-1,36)	0,57 (0,31-1,04)	0,39 (0,20-0,74)	<b>0,031</b>
<b>Modèle 5</b>	1,00	0,81 (0,45-1,48)	0,61 (0,33-1,12)	0,40 (0,20-0,77)	<b>0,043</b>
<b>Modèle 6</b>	1,00	0,76 (0,41-1,41)	0,57 (0,30-1,07)	0,42 (0,21-0,84)	0,083
<b>Modèle 7</b>	1,00	0,76 (0,41-1,41)	0,57 (0,30-1,09)	0,42 (0,21-0,85)	0,093
<b>Modèle 8</b>	1,00	0,68 (0,36-1,27)	0,55 (0,29-1,05)	0,38 (0,19-0,79)	0,065
<b>Modèle 9</b>	1,00	0,82 (0,47-1,43)	0,70 (0,40-1,24)	0,49 (0,27-0,90)	0,133
<b>Modèle 10</b>	1,00	0,75 (0,41-1,35)	0,63 (0,34-1,14)	0,49 (0,26-0,94)	0,167
<b>Modèle 11</b>	1,00	0,76 (0,43-1,33)	0,67 (0,38-1,19)	0,46 (0,25-0,85)	0,100
<b>Modèle 12</b>	1,00	0,77 (0,44-1,36)	0,65 (0,36-1,15)	0,48 (0,26-0,87)	0,107
<b>Modèle 13</b>	1,00	0,82 (0,47-1,44)	0,71 (0,40-1,26)	0,50 (0,27-0,92)	0,155
<b>Modèle 14</b>	1,00	0,83 (0,47-1,45)	0,71 (0,40-1,25)	0,50 (0,27-0,92)	0,161
<b>Modèle 15</b>	1,00	0,70 (0,37-1,33)	0,57 (0,30-1,09)	0,38 (0,18-0,78)	0,066

Une association négative entre la consommation totale de fromage et le risque de cancer du sein a été observée pour tous les modèles d’ajustement. Dans le modèle 15 (multivarié) par exemple, Les femmes qui sont dans la plus haute catégorie de consommation de fromage ont un risque de cancer du sein réduit de 62% par rapport à celles de la catégorie la plus basse (OR multivariée = 0,38, IC 95 %: 0,18–0,78, P-tendance = 0,066). Cependant, la tendance n’a pas présenté de puissance statistique, celle-ci est significative uniquement dans les modèles d’ajustement 4 et 5 avec un p égale à 0,031 et 0,043, respectivement. Pour rappel le modèle 4 est ajusté à : l’âge, IMC, niveau d’éducation, catégorie professionnelle, statut marital ; et le Modèle 5 est ajusté : à l’âge, IMC, niveau d’éducation, catégorie professionnelle, statut marital, statut ménopausique, âge de ménarche, âge à la ménopause. C’est-à-dire que les résultats sont significatifs uniquement lorsque qu’on ajuste pour les facteurs sociaux, les mesures anthropométriques et les facteurs hormonaux endogènes.

**IV.1.4.6 Lien entre consommation de fromage à pâte fondue et cancer du sein**

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 22.

**Tableau 22 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte fondue.**

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	≤ 2,40	>2,40 ≤8,70	>8,70	
<b>Nombre cas/témoins</b>	77/78	65/47	42/59	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,40 (0,86-2,29)	0,72 (0,43-1,20)	0,058
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,39 (0,85-2,28)	0,71 (0,42-1,20)	0,056
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,39 (0,85-2,27)	0,70 (0,42-1,18)	0,053
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,48 (0,89-2,45)	0,67 (0,39-1,14)	<b>0,023</b>
<b>Modèle 5</b>	1,00	1,54 (0,92-2,59)	0,69 (0,40-1,20)	<b>0,024</b>
<b>Modèle 6</b>	1,00	1,60 (0,94-2,74)	0,71 (0,40-1,25)	<b>0,026</b>
<b>Modèle 7</b>	1,00	1,60 (0,93-2,74)	0,72 (0,41-1,27)	<b>0,029</b>
<b>Modèle 8</b>	1,00	1,58 (0,92-2,73)	0,71 (0,40-1,26)	<b>0,031</b>
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,37 (0,83-2,25)	0,69 (0,41-1,17)	0,053
<b>Modèle 10</b>	1,00	1,49 (0,88-2,53)	0,72 (0,41-1,26)	<b>0,045</b>
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,40 (0,85-2,30)	0,70 (0,41-1,18)	0,050
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,37 (0,84-2,26)	0,67 (0,40-1,14)	<b>0,041</b>
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,37 (0,83-2,26)	0,70 (0,41-1,18)	0,058
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,39 (0,84-2,28)	0,71 (0,42-1,21)	0,063
<b>Modèle 15</b>	1,00	1,61 (0,93-2,78)	0,74 (0,41-1,32)	<b>0,037</b>

Dans le Tableau 22, pas d'association significative n'a été observée concernant la relation entre consommation de fromage à pâte fondue et le cancer du sein à travers tous les modèles d'ajustement. Pour le modèle multivarié, l'OR est de 0,74 (IC 95 %: 0,41-1,32, p=0,037).

**IV.1.4.7 Lien entre consommation de fromage à pâte fraîche et cancer du sein**

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 23.

**Tableau 23 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte fraîche.**

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	0	>0 ≤14	>14	
<b>Nombre cas/témoins</b>	97/73	69/66	18/45	
<b>Modèle 1</b>	1,00	0,79 (0,50-1,24)	0,30 (0,16-0,56)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 2</b>	1,00	0,77 (0,49-1,22)	0,29 (0,15-0,56)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 3</b>	1,00	0,77 (0,49-1,22)	0,29 (0,15-0,54)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 4</b>	1,00	0,67 (0,42-1,09)	0,23 (0,12-0,45)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Modèle 5</b>	1,00	0,72 (0,44-1,18)	0,23 (0,12-0,46)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Modèle 6</b>	1,00	0,67 (0,41-1,11)	0,25 (0,12-0,51)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 7</b>	1,00	0,67 (0,41-1,11)	0,25 (0,12-0,51)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 8</b>	1,00	0,66 (0,40-1,09)	0,24 (0,12-0,50)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 9</b>	1,00	0,79 (0,50-1,25)	0,29 (0,15-0,55)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 10</b>	1,00	0,74 (0,45-1,19)	0,29 (0,15-0,58)	<b>0,002</b>
<b>Modèle 11</b>	1,00	0,74 (0,47-1,18)	0,29 (0,15-0,56)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 12</b>	1,00	0,76 (0,48-1,20)	0,26 (0,14-0,51)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Modèle 13</b>	1,00	0,78 (0,49-1,24)	0,29 (0,15-0,55)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 14</b>	1,00	0,78 (0,49-1,24)	0,28 (0,15-0,55)	<b>0,001</b>
<b>Modèle 15</b>	1,00	0,67 (0,40-1,12)	0,24 (0,12-0,51)	<b>0,001</b>

Une association négative a été dévoilée entre la consommation de fromage à pâte fraîche et le risque de développer un cancer du sein. Cette association est significative pour tous les modèles d'ajustement et les p-tendance sont également statistiquement significatifs pour tous ces modèles. L'OR multivarié est de 0,24 (IC 95 % : 0,12-0,51, p=0,001). En somme, les personnes ayant la consommation la plus élevée de fromage à pâte fraîche ont 76% moins de chance de développer un cancer du sein.

#### **IV.1.4.8 Lien entre consommation de fromage à pâte molle et cancer du sein**

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 24.

**Tableau 24 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte molle.**

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	0	>0 ≤1,78	>1,78	
<b>Nombre cas/témoins</b>	89/89	38/34	57/61	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,12 (0,65-1,93)	0,93 (0,59-1,49)	0,836
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,12 (0,65-1,93)	0,93 (0,59-1,49)	0,836
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,11 (0,64-1,93)	0,94 (0,59-1,49)	0,851
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,04 (0,59-1,82)	0,81 (0,49-1,34)	0,647
<b>Modèle 5</b>	1,00	0,93 (0,52-1,66)	0,80 (0,48-1,34)	0,706
<b>Modèle 6</b>	1,00	0,90 (0,50-1,63)	0,80 (0,47-1,36)	0,717
<b>Modèle 7</b>	1,00	0,89 (0,49-1,62)	0,80 (0,47-1,36)	0,707
<b>Modèle 8</b>	1,00	0,88 (0,48-1,60)	0,77 (0,45-1,32)	0,627
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,04 (0,59-1,81)	0,92 (0,57-1,47)	0,905
<b>Modèle 10</b>	1,00	0,93 (0,52-1,66)	0,89 (0,54-1,45)	0,890
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,12 (0,65-1,95)	0,90 (0,56-1,45)	0,768
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,08 (0,62-1,88)	0,92 (0,57-1,46)	0,851
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,03 (0,59-1,81)	0,93 (0,58-1,50)	0,935
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,11 (0,64-1,93)	0,97 (0,60-1,55)	0,890
<b>Modèle 15</b>	1,00	0,87 (0,48-1,59)	0,79 (0,46-1,36)	0,696

Aucun lien significatif n'a été présenté entre la consommation de fromage à pâte molle et le risque de survenue du cancer du sein. Le modèle multivarié montre un OR de 0,79 (IC 95 % : 0,46-1,36) et un p-tendance=0,696.

#### **IV.1.4.9 Lien entre consommation de fromage à pâte dure et cancer du sein**

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein en fonction des catégories de consommation sont présentés dans le Tableau 25.

**Tableau 25 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC à 95%) du cancer du sein selon les tertiles de consommation de fromage à pâte dure.**

	Tertile 1	Tertile 2	Tertile 3	p-tendance
<b>Quantité (g/j)</b>	0	>0 ≤1,32	>1,32	
<b>Nombre cas/témoins</b>	89/92	47/36	48/56	
<b>Modèle 1</b>	1,00	1,35 (0,80-2,28)	0,89 (0,55-1,44)	0,348
<b>Modèle 2</b>	1,00	1,35 (0,80-2,28)	0,89 (0,55-1,44)	0,348
<b>Modèle 3</b>	1,00	1,35 (0,80-2,28)	0,89 (0,55-1,44)	0,349
<b>Modèle 4</b>	1,00	1,28 (0,75-2,20)	0,77 (0,46-1,28)	0,239
<b>Modèle 5</b>	1,00	1,27 (0,73-2,19)	0,74 (0,44-1,25)	0,226
<b>Modèle 6</b>	1,00	1,29 (0,73-2,27)	0,78 (0,45-1,35)	0,304
<b>Modèle 7</b>	1,00	1,28 (0,72-2,26)	0,79 (0,45-1,36)	0,328
<b>Modèle 8</b>	1,00	1,27 (0,71-2,27)	0,73 (0,42-1,28)	0,245
<b>Modèle 9</b>	1,00	1,33 (0,79-2,25)	0,89 (0,55-1,45)	0,388
<b>Modèle 10</b>	1,00	1,26 (0,73-2,19)	0,83 (0,50-1,40)	0,417
<b>Modèle 11</b>	1,00	1,36 (0,81-2,31)	0,85 (0,52-1,38)	0,276
<b>Modèle 12</b>	1,00	1,31 (0,78-2,22)	0,86 (0,53-1,40)	0,356
<b>Modèle 13</b>	1,00	1,33 (0,78-2,26)	0,90 (0,55-1,47)	0,404
<b>Modèle 14</b>	1,00	1,36 (0,80-2,31)	0,91 (0,56-1,49)	0,381
<b>Modèle 15</b>	1,00	1,25 (0,70-2,24)	0,74 (0,42-1,31)	0,295

Dans le Tableau 25, aucune association significative n'a été démontrée entre la consommation de fromage à pâte dure et le risque de développer un cancer du sein. Le modèle multivarié montre un OR de 0,74 (IC 95 %: 0,42-1,31) et un p-tendance=0,295.

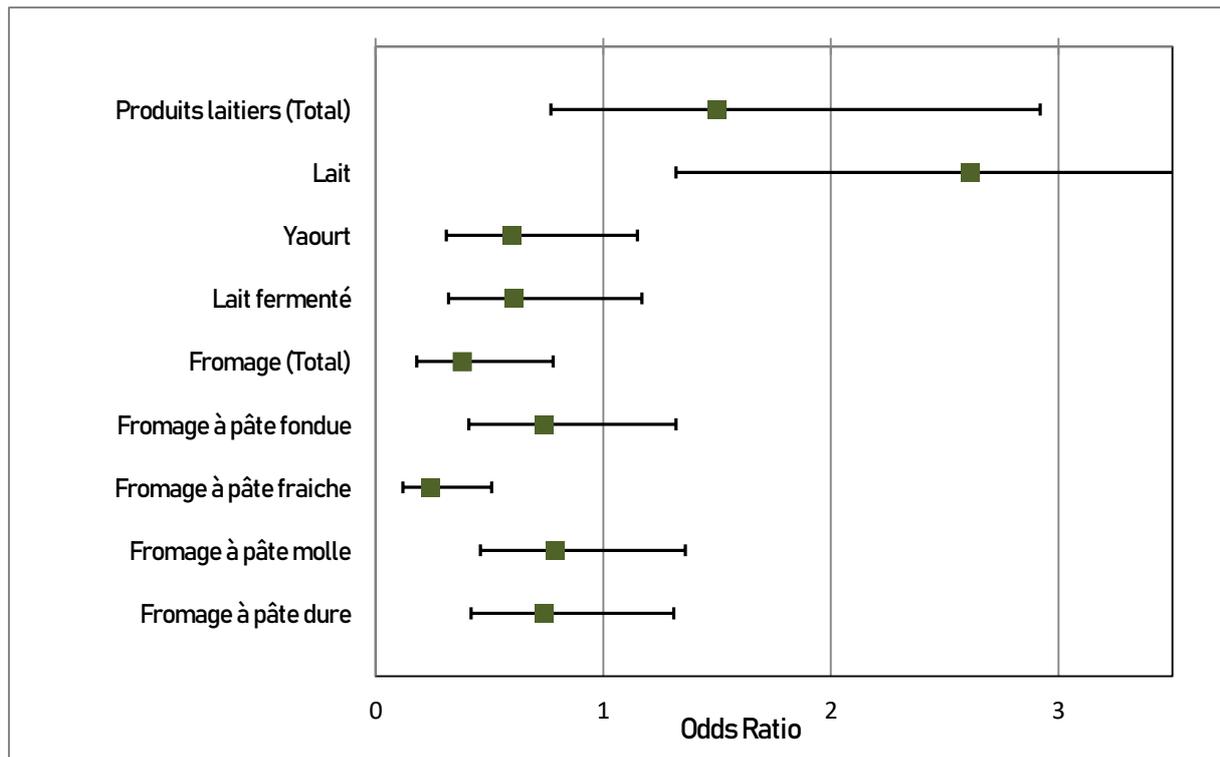
#### IV.1.5 Discussion et interprétation des résultats

Lors de la comparaison des caractéristiques entre cas et témoins, nous n'avons observé qu'une seule différence significative entre ces deux groupes, et elle concerne l'historique familial du cancer du sein (parents du premier et deuxième degré). Cette dernière présente en effet un lien significatif avec la maladie (p=0,026), puisque les cas présentent plus de chance d'avoir un parent atteint d'un cancer du sein que les témoins. Globalement, le manque de divergence entre cas et témoins reflète la similitude de ces deux groupes dans cette étude concernant les facteurs : sociodémographiques, reproductifs, hormonaux et environnementaux. Ceci

expliquerait également le fait que les résultats varient très peu entre modèles d'ajustement puisque la plupart des facteurs étudiés n'ont pas d'influence significative sur le cancer du sein. Ceci serait peut-être en rapport avec le fait que les contrôles ont été enrôlés en milieu hospitalier, ce qui les rapproche des cas.

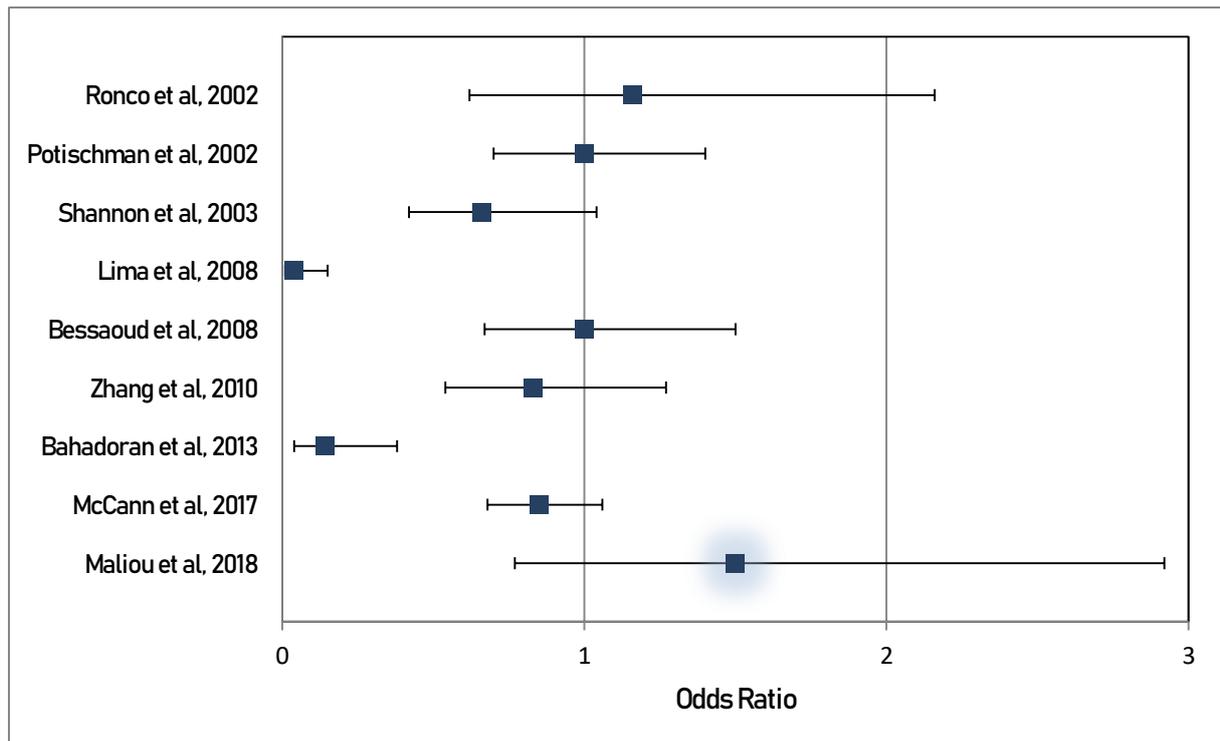
Concernant la comparaison des caractéristiques entre catégories de consommation de produits laitiers, elle a été réalisée uniquement dans un but descriptif. Dans la plupart des cas nous n'avons pas remarqué de différence significative. Concernant la consommation totale de produits laitiers, de lait et de yaourt, les quartiles ont présenté une parfaite homogénéité pour toutes les caractéristiques sélectionnées. Cependant, nous avons observé des sous-populations quelque peu hétérogènes à des degrés différents pour les paramètres sélectionnés, entre les catégories de consommation de : lait fermenté, de fromage total et des types de fromages. Néanmoins, force est de constater qu'aucune de ces comparaisons n'a présenté d'hétérogénéité totale, elle concerne une partie des paramètres étudiés seulement. De plus, aucune divergence n'est notée concernant l'historique familial du cancer du sein, qui est le seul facteur dans notre étude qui a été lié au risque de développer un cancer du sein.

Cette étude cas-témoins réalisée en milieu hospitalier a révélé une association différentielle entre divers produits laitiers et le risque de survenue du cancer du sein. Une association positive a été observée entre la consommation de lait et le risque de développer un carcinome mammaire. À l'inverse, un lien négatif a été noté avec la prise totale de fromage (lien pas statistiquement significatif dans 13 modèles) et de fromage à pâte fraîche. Aucune tendance significative n'est présentée pour les autres types de produits laitiers (Voir Figure 17).



**Figure 17 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation des différents types de produits laitiers dans notre étude.**

Plusieurs études ont été publiées sur la relation entre la consommation totale de produits laitiers et le risque de survenue du cancer du sein. La plupart d'entre elles n'ont pas présenté d'association, comme le rapportent de récentes études cas-témoins (**Potischman et al., 2002; Ronco et al., 2002; Shannon et al., 2003; Bessaoud et al., 2008; Zhang et al., 2011**) et cohortes prospectives (**Cho et al., 2003; Kesse-Guyot et al., 2007; Park et al., 2009; Hjartåker et al., 2010; Buckalnd et al., 2013; Li et al., 2013; McCann et al., 2017; Farvid et al., 2018**), ce qui est en adéquation avec nos résultats. Cependant, certaines études épidémiologiques ont dévoilé une association négative entre la prise de produits laitiers et le cancer du sein (**McCullough et al., 2005; de Lima et al., 2008; Bahadoran et al., 2013**). Les résultats des études cas témoins les plus récentes, sont illustrés dans la Figure 18.

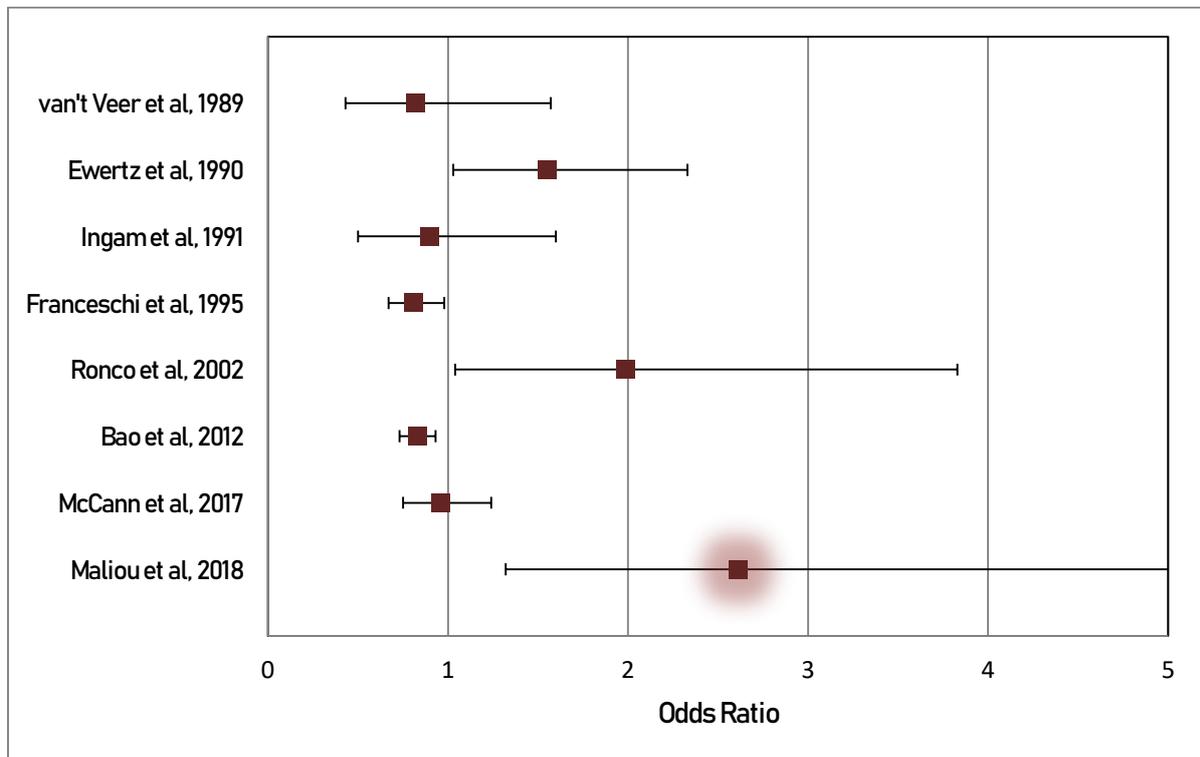


**Figure 18 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation totale de produits laitiers au niveau d'études cas-témoins.**

D'un point de vue qualitatif et quantitatif, la consommation en produits laitiers diffère d'une étude à une autre. Cela peut expliquer la dissemblance des résultats entre les analyses épidémiologiques. En outre, les différents produits laitiers appartiennent à un groupe hétérogène et il serait plus approprié d'envisager l'association pour chaque type de ces produits à part.

Notre découverte d'un risque accru de cancer du sein avec une consommation de lait plus élevée est cohérente avec les résultats de Ronco *et al.* (Ronco et al., 2002), Galván-Salazar *et al.*, ainsi que McCann *et al.* (pour les femmes atteintes d'un cancer du sein avec récepteur d'œstrogènes négatif) (Galván-Salazar et al., 2015; McCann et al., 2017). Les données de l'étude cohorte menée par le Service national de dépistage médical (NHSS) en Norvège ont confirmé cette association positive, ce qui correspond presque à un risque trois fois plus élevé comparant la catégorie de consommation de lait entier la plus élevée à la plus basse. D'autres études ont cependant suggéré des résultats opposés (Knekt et al., 1996; Shin et al., 2002; Bao et al., 2012). Une analyse groupée comprenant 12 études cas-témoins a révélé une augmentation légèrement marginale du risque de cancer du sein en relation avec la consommation de lait (Résumé RR: 1,25, IC 95 % : 0,99–1,58) (Boyd et al., 2003), mais cette relation est restée non significative lorsque l'analyse prend en compte les résultats d'études

cohortes. Cette même association nulle a été observée dans les méta-analyses (**Dong et al., 2011; Zang et al., 2015**) et d'autres études épidémiologiques (**Van't Veer et al., 1989; Ingam et al., 1991; Hjartåker et al., 2010; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013; Haraldsdottir et al., 2018**). Les résultats d'études cas-témoins analysant cette association sont présentés dans la Figure 19.



**Figure 19 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de lait au niveau d'études cas-témoins.**

Plusieurs facteurs peuvent éventuellement contribuer à la variabilité des résultats d'une étude à une autre, notamment: les types de lait et les niveaux d'ingestion, les particularités ethniques des populations, et l'ajustement variable pour les facteurs de confusion. De plus, il fut impossible dans notre étude d'examiner l'association pour chaque type de lait en fonction de sa teneur en matière grasse comme cela est le cas dans d'autres analyses, car 97% des participants qui consomment du lait dans notre étude prennent exclusivement du lait demi-écrémé (Voir Tableau 36 dans les Annexes).

Certains mécanismes pourraient expliquer nos résultats. Le premier est que le lait consommé par les femmes algériennes n'est généralement pas enrichi en vitamine D, contrairement à celui des pays occidentaux. Pour rappel, la vitamine D sous sa forme active peut inhiber la prolifération cellulaire des cellules malignes du sein (**Cui et Rohan, 2006**).

La seconde explication possible est la présence d'œstrogènes dans le lait, considérés comme des facteurs de risque du cancer du sein (**Yager, 2006**). En effet, une étude transversale a établi un lien entre la consommation de lait et des taux plasmatiques élevés d'estradiol (**Brinkman et al., 2010**); cela serait dû aux estrogènes endogènes présents dans le lait commercialisé (**Farlow et al., 2009; Pape-Zambito et al., 2010**).

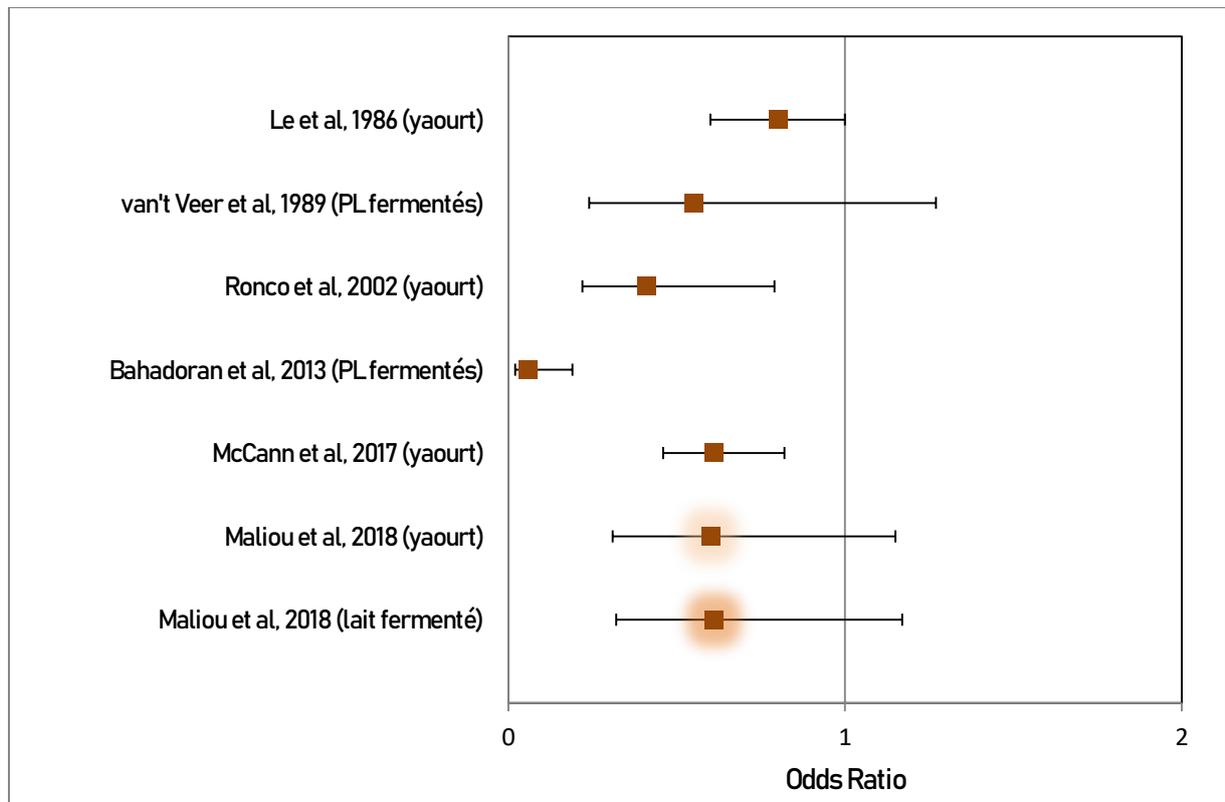
La troisième possibilité est l'influence du lait sur les taux plasmatiques d'IGF-I, qui est une hormone mitotique et anti-apoptotique importante (**Pollak, 2008**) associée au risque de cancer du sein (**Hormones TE, Breast Cancer Collaborative Group, 2010**), et dont les niveaux circulants sont augmentés par la consommation de lait (**Quin et al., 2009**). En outre, la consommation de sucre (saccharose) qui est liée à la prise de lait a pu avoir une influence sur les résultats.

Fait intéressant, dans notre analyse, seule la consommation de lait a été positivement liée au risque de survenue du cancer du sein. Cela pourrait également être expliqué par l'effet différentiel que ces produits peuvent avoir sur les niveaux circulants d'IGF-I. Car contrairement au lait, la consommation d'autres produits laitiers comme le yogourt ou le fromage, n'augmentent pas les taux de cette hormone (**Norat et al., 2007; Maruyama et al., 2009**) ; certainement à cause de la fermentation qui altère l'activité biologique de l'IGF-I dans ces dérivés (**Kang et al., 2006**).

De plus, la consommation de lait contrairement à celle d'autres produits laitiers augmenterait l'apparence de certains facteurs de risque du cancer du sein, tels que : une grande taille, ménarche précoce, ménopause tardive et donner naissance à un enfant avec un poids élevé, toujours à travers l'influence de l'IGF-I. Ce qui pourrait également expliquer l'impact différent de ces produits sur le risque de cancer du sein (**Maliou et Bitam, 2015**).

Dans notre étude, le risque de cancer du sein n'a pas été lié à la consommation de yogourt, ce qui est conforme aux résultats de cinq études cohortes (**Shin et al., 2002; Kesse-Guyot et al., 2007; Hjartåker et al., 2010; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013**). Deux études cas-témoins ont révélé une relation négative entre la consommation de yaourt et le risque de survenue du cancer du sein (**Ronco et al., 2002; McCann et al., 2017**). Une méta-analyse récente a observé la même association protectrice avec une réduction du risque de 9 % chez les femmes consommant les plus grandes quantités de yaourt, comparées à celles qui consomment les plus faibles (**Zang et al., 2015**). Une étude cas-témoins précédente a avancé une relation inverse entre le risque de cancer du sein et la consommation de produits

fermentés, mais elle n'a pas montré de résultats pour le yaourt et le lait fermenté en tant qu'exposition unique (**Bahadoran et al., 2013**) (Voir Figure 20).



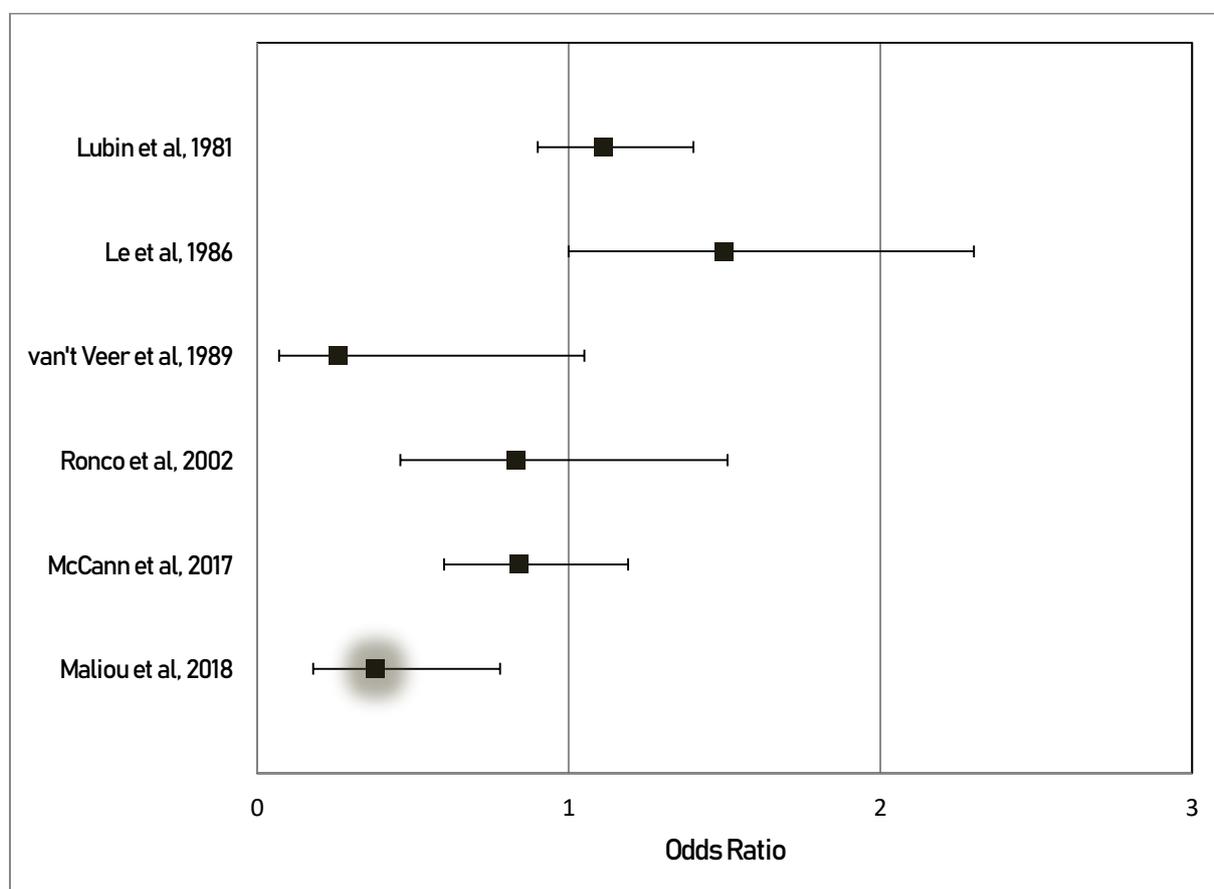
**Figure 20 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de produits laitiers fermentés au niveau d'études cas-témoins.**

Cet effet protecteur exposé dans les autres études cas-témoins peut s'expliquer par l'influence positive du calcium, mais également des bactéries lactiques et des peptides bioactifs, tous deux résultants de la fermentation (**Cui et Rohan, 2006; Chaves-López et al., 2014**). Dans notre analyse, aucun effet protecteur des produits laitiers fermentés n'a été observé. L'une des raisons possibles, serait que les femmes algériennes consomment principalement des yaourts entiers avec sucre ajouté (3 à 4% de matière grasse) (l'effet de la matière grasse laitière sera discuté un peu plus loin) (Voir Tableau 36 dans les Annexes). De plus, les quantités consommées de yaourt et de lait fermenté sembleraient être plus faibles que dans d'autres études, où un effet positif a été observé (**Bahadoran et al., 2013**).

Notre analyse soutient l'existence d'une association différentielle entre chaque type de fromage et le risque de cancer du sein. L'association inverse avec la consommation totale de fromage n'a été confirmée que pour le fromage à pâte fraîche. Ceci est cohérent avec les résultats d'une étude menée par la Finnish cohort, qui a obtenu la même association négative pour le fromage blanc (type de fromage à pâte fraîche) (**Hjartåker et al., 2010**). D'autres

études épidémiologiques n'ont pas soutenu une association significative entre la consommation de fromage et le risque de survenue du cancer du sein (**Ronco et al., 2002; Boyd et al., 2003; Kesse-Guyot et al., 2007; Wirfält et al., 2011; Genkinger et al., 2013; Zang et al., 2015**). Les résultats d'études cas témoins examinant cette association sont résumés dans la Figure 21.

La grande différence de composition entre les types de fromage, et l'écart de consommation de fromage entre les pays expliqueraient ces résultats divergents entre les études. En outre, notre analyse a été probablement influencée par le nombre élevé de non-consommateurs pour chaque type de fromage et l'hétérogénéité des caractéristiques de la population entre tertiles. C'est pour cela que les résultats doivent être interprétés avec prudence.



**Figure 21 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de fromage au niveau d'études cas-témoins.**

L'effet protecteur du fromage indiqué dans nos résultats peut être dû à sa teneur élevée en calcium, qui est un important régulateur de la prolifération cellulaire (**Chui et Rohan, 2006**).

En ce qui concerne la différence entre le fromage à pâte fraîche et les autres types de fromage, nous suggérons que cela est dû à la différence de teneur en matière grasse. En effet, le

fromage à pâte fraîche généralement consommé en Algérie ne contient que 4 à 5% de matière grasse, beaucoup moins que les fromages à pâte molle, dure et à pâte fondue. Pour rappel, la matière grasse laitière contient principalement des acides gras saturés (**Lindmark-Månsson, 2008**), qui ont été corrélés de manière suggestive à un risque accru de cancer du sein (**Boyd et al., 2003; Sczaniecka et al., 2012**). De plus, les œstrogènes dont l'effet est supposé contrecarrer l'effet protecteur du calcium, sont principalement contenus dans les graisses laitières (**Pape-Zambito et al., 2010**).

### IV.2 Résultats stratifiés par statut ménopausique

#### IV.2.1 Détermination des catégories de consommation de produits laitiers pour chaque statut ménopausique

**Tableau 26 : Moyennes et percentiles de consommation de produits laitiers parmi les témoins chez les deux groupes.**

Variable	Statut ménopausique	P25 Q1	P50 Q2	P75 Q3
Produits laitiers totaux (g/j)	Pré	157,52	341,68	603,71
	Post	212,20	372,15	640,40
Lait (g/j)	Pré	53,51	155,10	387,75
	Post	116,32	186,12	387,75
Yaourt (g/j)	Pré	14,00	50,00	112,5
	Post	14,00	29,00	100,00
Lait fermenté (g/j)	Pré	6,13	25,75	45,61
	Post	6,13	20,44	42,92
Fromage total (g/j)	Pré	6,82	18,27	43,34
	Post	6,44	17,00	37,77

P : percentile Q : quartile

Afin de procéder à l'analyse « régression logistique » dans le but d'obtenir l'odds ratio du cancer du sein pour chaque catégorie de consommation, nous devons catégoriser les quantités consommées en fonction des valeurs des quartiles ou des tertiles en se basant sur les données

de la population de référence qui est représentée par les témoins chez les femmes pré et post ménopausées (Voir Tableau 26 et Tableau 27).

**Tableau 27 : Catégories de consommation des produits laitiers chez les deux groupes.**

Variable	Statut ménopausique	Quartile 1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4
<b>Produits laitiers totaux (g/j)</b>	Pré	≤ 157,52	>157,52	>341,68	>603,71
	Post	≤ 212,20	>212,20	>372,15	>640,40
<b>Lait (g/j)</b>	Pré	≤ 53,51	>53,51	>155,10	>387,75
	Post	≤116,32	>116,32	>186,12	>387,75
<b>Yaourt (g/j)</b>	Pré	≤ 14	>14	>50	>112,5
	Post	≤ 14	>14	>29	>100
<b>Lait fermenté (g/j)</b>	Pré	≤6,13	>6,13	>25,75	>42,61
	Post	≤6,13	>6,13	>20,44	>42,92
<b>Fromage total (g/j)</b>	Pré	≤6,82	>6,82	>18,27	>43,34
	Post	≤6,44	>6,44	>17,00	>37,77

#### IV.2.2 Comparaison des caractéristiques entre cas et témoins chez les femmes pré et post ménopausées

Encore une fois, le test t de student peut être utilisé pour les variables numériques lors de la comparaison de moyennes de deux échantillons (cas et témoins) chez les femmes pré et post ménopausées, si elles répondent à deux conditions : la variable doit suivre une distribution

#### IV. Résultats et discussion

---

normale (gaussienne) et les variances entre les deux groupes comparés doivent être égales (Voir Tableau 35 dans les Annexes).

Les variables (âge et IMC) répondent aux conditions mais uniquement chez les femmes pré-ménopausées, pour qui le test de student a été utilisé pour la comparaison de moyennes. Chez les femmes post ménopausées, le test de comparaison des médianes a été employé pour l'âge et le test de Khi-deux pour l'IMC. Toutes les autres variables que ce soit chez les pré- ou post-ménopausées ont également été comparées grâce au test de Khi-deux.

Les caractéristiques des femmes pré et post ménopausées atteintes d'un cancer du sein et des témoins recrutés dans cette étude sont montrées dans le Tableau 28.

Le Tableau 28 présente les caractéristiques sélectionnées des femmes atteintes du cancer du sein et des témoins inclus dans cette étude, chez les deux statuts ménopausiques. Concernant les femmes pré-ménopausées, les cas sont plus susceptibles d'avoir un historique d'une maladie bénigne du sein (0,011) et un historique familial du cancer du sein (0,003), ce qui n'est pas le cas chez les femmes post-ménopausées. En revanche chez ces dernières, les témoins ont un IMC moins élevé que chez les cas.

**Tableau 28 : Répartition des cas et des contrôles selon les caractéristiques sélectionnées en fonction du statut ménopausique.**

Caractéristiques	Femmes pré-ménopausées			Femmes post-ménopausées		
	Cas (n=106)	Témoins (n=94)	Valeur- p	Cas (n=78)	Témoins (n=90)	Valeur- p
<b>Age</b> ( an, moyenne ± SD)	41,50±7,18	40,37±7,42	0,276	57,74±6,79	56,72±7,42	0,130
<b>IMC</b> (Kg/m <sup>2</sup> , moyenne ± SD)	27,39±4,57	27,84±5,07	0,499	29,21±4,32	28,16±4,31	<b>0,024</b>
Normal (<25) (n)				8	24	
Surpoids (≥25 <30)				44	39	
Obésité (≥30)				26	27	
<b>Statut marital</b> (n)			0,734			0,269
Mariée, divorcée, veuve	86	78		69	84	
Célibataire	20	16		9	6	
<b>Education</b> (n)			0,756			0,262
Non scolarisée	4	6		17	16	
Primaire	18	21		22	29	
Collège (secondaire)	26	21		15	23	
Lycée	34	28		20	13	
Université ou équivalent	24	18		4	9	
<b>Profession</b> (n)			0,497			0,882
Femme au foyer	63	63		59	71	
Employée ou femme active	42	33		13	13	
Retraitée	1	0		6	6	
<b>Age de la ménarche</b> (an, n)			0,448			0,230
≤12	33	32		23	32	
13-14	54	40		43	38	
≥15	19	22		12	20	
<b>Age à la ménopause<sup>a</sup></b> (an, n)						0,488
<45				16	23	
45-49				33	41	
>50				29	26	
<b>Nombre d'enfants</b> (naissances vivantes, n)			0,982			0,237
Nullipare	24	20		13	15	
1-2	34	29		11	16	
3-4	36	33		30	22	
≥5	12	12		24	37	
<b>Age à la première naissance vivante<sup>b</sup></b> (an, n)			0,225			0,465
≤19	6	7		12	19	
20-24	20	30		28	27	

## IV. Résultats et discussion

<b>25-29</b>	29	20		13	21	
<b>≥30</b>	27	17		12	8	
<b>Période d'allaitement<sup>b</sup> (mois, n)</b>			<b>0,852</b>			<b>0,383</b>
≤ 3	14	10		11	7	
<b>4-11</b>	10	12		5	9	
<b>12-23</b>	10	10		16	11	
<b>24-47</b>	27	19		8	14	
≥ 48	21	23		25	34	
<b>Historique familial du cancer du sein (n)</b>			<b>0,003</b>			<b>0,922</b>
<b>Non</b>	82	87		68	78	
<b>Oui</b>	24	7		10	12	
<b>Historique d'une maladie bénigne du sein (n)</b>			<b>0,011</b>			<b>0,376</b>
<b>Non</b>	80	84		68	74	
<b>Oui</b>	26	10		10	16	
<b>Utilisation d'un THS<sup>a</sup> (n)</b>						<b>0,891</b>
<b>Non</b>				69	79	
<b>Oui</b>				9	11	
<b>Utilisation d'une contraception orale (n)</b>			<b>0,729</b>			<b>0,181</b>
<b>Non</b>	42	35		32	28	
<b>Oui</b>	64	59		46	62	
<b>Activité physique (n)</b>			<b>0,948</b>			<b>0,071</b>
<b>Non</b>	91	81		74	78	
<b>Oui</b>	15	13		4	12	
<b>Tabagisme actuel ou passé (n)</b>			<b>0,932</b>			<b>0,885</b>
<b>Non</b>	105	93		76	88	
<b>Oui</b>	1	1		2	2	

<sup>a</sup> Parmi les femmes post-ménopausées. <sup>b</sup> Parmi les femmes pères. SD : standard deviation = écart type. n : nombre.

### IV.2.3 Détermination du lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein pour chaque statut ménopausique

#### IV.2.3.1 Lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées en fonction des catégories de consommation de produits laitiers sont présentés dans le Tableau 29.

## IV. Résultats et discussion

**Tableau 29 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de produits laitiers chez les femmes pré-ménopausées.**

	Quartile1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Produits laitiers (total)</b>					
No. cas/témoins	18/23	26/24	35/24	27/23	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	1,43 (0.62-3.30)	1.89 (0.84-4.25)	1.51 (0.66-3.47)	0.494
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	2,12 (0.80-5.64)	2.84 (1.08-7.46)	1.91 (0.74-4.91)	0.203
<b>Lait</b>					
No. cas/témoins	16/23	20/25	39/31	31/15	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	1,07 (0,44-2,58)	1,78 (0,80-3,95)	2,83 (1,16-6,91)	0,063
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	1,05 (0,38-2,89)	1,64 (0,64-4,18)	3,18 (1,16-8,74)	0,068
<b>Yaourt</b>					
No. cas/témoins	32/26	31/24	28/21	15/23	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	1,07 (0,51-2,26)	1,09 (0,50-2,35)	0,53 (0,23-1,23)	0,329
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	1,44 (0,58-3,56)	1,21 (0,51-2,89)	0,58 (0,22-1,53)	0,301
<b>Lait fermenté</b>					
No. cas/témoins	33/28	28/26	25/17	20/23	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,90 (0,3-1,88)	1,22 (0,59-2,71)	0,73 (0,33-1,60)	0,693
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	0,74 (0,31-1,72)	1,35 (0,53-3,44)	0,70 (0,29-1,74)	0,548
<b>Fromage (total)</b>					
No. cas/témoins	32/23	33/24	28/24	13/23	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,97 (0,46-2,07)	0,84 (0,39-1,80)	0,41 (0,17-0,98)	0,182
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	0,90 (0,37-2,18)	0,61 (0,24-1,57)	0,28 (0,10-0,83)	0,118

<sup>a</sup> Ajusté à l'âge.

<sup>b</sup> Model multivarié, ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, âge de ménarche, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement, utilisation d'une contraception orale, historique d'une maladie bénigne du sein, historique familial du cancer du sein, l'activité physique, tabagisme.

Le Tableau 29 ne présente pas de tendance significative entre la consommation de produits laitiers et le risque de survenue de cancer du sein chez les femmes pré-ménopausées. Cependant, comme dans l'analyse de la population totale, une association positive a été observée pour l'apport de lait et un effet protecteur pour le fromage dans le Modèle multivarié.

### IV.2.3.2 Lien entre consommation de produits laitiers et cancer du sein chez les femmes post-ménopausées

Les odds ratios (OR) du risque de cancer du sein chez les femmes post ménopausées en fonction des catégories de consommation de produits laitiers sont présentés dans le Tableau 30.

**Tableau 30 : Rapports de cotes (OR) et intervalles de confiance à 95% (IC 95%) du cancer du sein selon les quartiles de consommation de produits laitiers chez les femmes post-ménopausées.**

	Quartile1	Quartile 2	Quartile 3	Quartile 4	p-tendance
<b>Produits laitiers (total)</b>					
No. cas/témoins	19/22	14/23	27/23	18/22	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,67 (0,27-1,67)	1,32 (0,57-3,03)	0,87 (0,36-2,13)	0,487
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	0,76 (0,25-2,30)	1,70 (0,61-4,78)	1,39 (0,48-4,44)	0,493
<b>Lait</b>					
No. cas/témoins	16/21	16/27	20/24	26/18	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,77 (0,31-1,89)	1,08 (0,45-2,61)	1,83 (0,75-4,46)	0,257
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	1,06 (0,34-3,29)	1,50 (0,46-4,82)	3,54(1,03-12,16)	0,137
<b>Yaourt</b>					
No. cas/témoins	23/34	9/14	33/21	13/21	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,99 (0,36-2,68)	2,36 (1,10-5,07)	0,91 (0,38-2,18)	0,076
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	1,10 (0,30-4,02)	2,59 (1,03-6,53)	0,85 (0,29-2,52)	0,133
<b>Lait fermenté</b>					
No. cas/témoins	23/23	19/23	24/23	12/21	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,86 (0,37-2,00)	1,05 (0,46-2,37)	0,59 (0,24-1,48)	0,630
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	0,93 (0,32-2,70)	1,10 (0,38-3,19)	0,68 (0,21-2,27)	0,878
<b>Fromage (total)</b>					
No. cas/témoins	28/22	18/23	15/23	17/22	
Ajusté à l'âge <sup>a</sup>	1,00	0,65 (0,28-1,51)	0,54 (0,23-1,28)	0,59 (0,25-1,38)	0,476
Modèle multivarié <sup>b</sup>	1,00	0,59 (0,20-1,77)	0,61 (0,20-1,82)	0,49 (0,14-1,71)	0,669

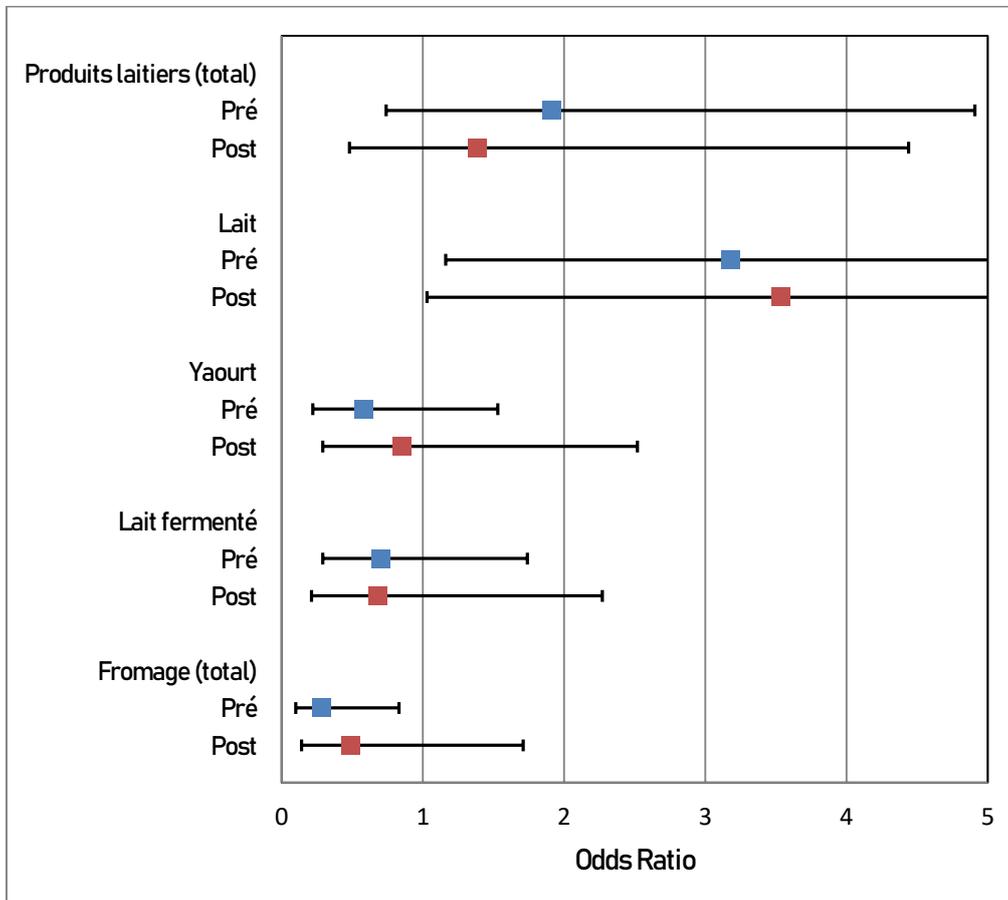
<sup>a</sup> Ajusté à l'âge.

<sup>b</sup> Model multivarié, ajusté à l'âge, IMC, niveau d'éducation, catégorie professionnelle, statut marital, âge de ménarche, âge à la ménopause, parité, âge à la première naissance, période d'allaitement, utilisation d'un THS, utilisation d'une contraception orale, historique d'une maladie bénigne du sein, historique familial du cancer du sein, l'activité physique, tabagisme.

Le Tableau 30 ne présente pas de tendance significative entre la consommation de produits laitiers et le risque de survenue de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées.

Cependant, contrairement à l'analyse effectuée sur les femmes pré-ménopausées, on ne remarque pas de lien protecteur du fromage vis-à-vis de la maladie ; et l'association positive avec l'apport en lait est confirmée uniquement dans le Modèle multivarié.

En résumé, l'étude stratifiée a révélé que l'association positive entre le cancer du sein et la consommation de lait s'est maintenue chez les femmes pré et post ménopausées. Tandis que l'effet protecteur du fromage n'a été confirmé que chez les femmes pré-ménopausées (OR multivarié = 0,28, IC 95 % : 0,10–0,83, P = 0,118). Encore une fois, la consommation totale de produits laitiers, de yogourt et de lait fermenté n'était pas liée au risque de cancer du sein, séparément pour les femmes pré et post ménopausées (Voir Figure 22). Cependant, les p-tendance de l'étude stratifiée étaient tous supérieurs à 0,05.



**Figure 22 : Forest plot des Odds ratios du cancer sein comparant la catégorie la plus élevée à la plus basse de consommation de produits laitiers chez les femmes pré et post ménopausées.**

### IV.2.4 Discussion et interprétation des résultats

Lors de la comparaison des caractéristiques entre cas et témoins chez les femmes pré-ménopausées, nous avons observé une différence significative entre ces deux groupes concernant l'historique familial du cancer du sein et l'historique d'une maladie bénigne du

sein, ce qui n'est pas le cas chez les femmes post-ménopausées. En effet, des études confirment que le lien entre maladie bénigne et carcinome mammaire est plus significatif chez les femmes pré-ménopausées, et serait sûrement dû à un environnement riche en œstrogènes (**Schnitt, 2001**). De plus, une autre étude implique également que l'historique familial du cancer du sein est plus important chez les femmes pré-ménopausées (**Tazzite et al., 2013**).

En revanche chez les femmes post-ménopausées nous avons observé une différence significative pour l'IMC. En effet, le nombre de femmes ayant un poids normal est plus élevé chez les témoins par rapport aux cas. D'autres études confirment que la relation entre IMC et cancer du sein dépend du statut ménopausique (**Kluttig et Schmidt-Pokrzywniak, 2009; Borghesan et al., 2016**). Une analyse groupée montre de manière non-linéaire une augmentation du risque de développer une néoplasie mammaire avec une élévation de l'IMC chez les femmes post-ménopausées uniquement (**Xia et al., 2014**), comme cela est observé dans notre analyse.

Certaines études ont montré un lien négatif entre la consommation totale de produits laitiers et le risque de développer un cancer du sein, mais uniquement chez les femmes pré-ménopausées (**Lin et al., 2007**), comme indiqué dans deux méta-analyses avec une variation des résultats en fonction statut ménopausique (**Dong et al., 2011; Zang et al., 2015**). Ce phénomène serait expliqué par l'effet du calcium. Par le fait, ce dernier a aussi été inversement associé au risque de cancer du sein exclusivement chez les femmes avant la ménopause (**Chen et al., 2010; Hong et al., 2012**).

Cela expliquerait également la différence de nos résultats selon le statut ménopausique. Car notre étude a suggéré une association négative entre la consommation de fromage total et le risque de survenue du cancer du sein seulement chez les femmes pré-ménopausées ; même s'il existe un manque de significativité statistique, probablement lié au petit nombre de sujets dans chaque sous-groupe (femmes pré et post ménopausées).

### IV.3 Limitations de l'étude

Plusieurs limitations doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats de la présente étude cas-témoins.

Une limitation majeure concerne les biais de rappels inhérents aux études transversales rétrospectives. De plus, il y'a une probabilité accrue que les personnes atteintes de la maladie se souviennent et déclarent leur exposition, par rapport aux personnes non malades. Cela peut évidemment influencer les résultats de l'étude.

Nos résultats pourraient également être affectés par plusieurs autres sources de biais. D'abord, les contrôles sélectionnés en milieu hospitalier ne sont pas représentatifs de la population générale. Puis, la validité du questionnaire alimentaire n'a pas été évaluée, ce qui a pu biaiser nos résultats. Ensuite, La taille relativement petite de l'échantillon constitue également une des faiblesses de l'étude.

Même si les facteurs de risque établis ont été contrôlés dans les analyses de régression logistique multivariée, l'ajustement pour diverses variables confusionnelles n'a pas inclus l'apport énergétique total.

En outre, lors de l'appariement un seul témoin a été recruté par cas alors que lorsque plusieurs témoins sont appariés à un cas la puissance statistique de l'étude est augmentée.

En contrepartie, la vérification histologique des patientes atteintes du cancer du sein et le nombre de critères d'éligibilité utilisés pour la sélection de la population de l'étude, représentent les points forts de notre étude. Le taux de réponse élevé des cas et des témoins représente également un facteur important pour réduire les erreurs de mesure. Les biais d'information étaient aussi peu probables car les participants étaient sans connaissance de l'hypothèse de l'étude.

Toutes les entrevues ont été menées par le même interviewer, qui a suivi la même procédure pour les cas et les témoins afin d'éviter les biais intra-intervieweur, tandis que les biais de recrutement ont été minimisés en effectuant un échantillonnage au niveau de différents services et hôpitaux.

Néanmoins, il est recommandé de répéter l'étude avant de généraliser les résultats à l'ensemble de la population.

# **V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES**



## V. Conclusion et perspectives

---

Dans cette étude cas-témoins conduite en milieu hospitalier, nous avons révélé que la consommation de lait était positivement associée au risque de survenue du cancer du sein ; tandis que la prise totale de fromage et plus particulièrement de fromage à pâte fraîche montre un lien inverse avec le risque.

En revanche, la consommation totale de produits laitiers n'a pas été liée au risque de développer la maladie, tout comme les autres types de dérivés, comme : le yaourt, le lait fermenté et les fromages à pâte fondue, à pâte molle et à pâte dure.

Cette différence dans les résultats serait expliquée par l'hétérogénéité dans la composition de ces produits laitiers. Le lait contient par exemple certains composés tels que l'IGF-I et les œstrogènes qui peuvent augmenter le risque de survenue de la maladie. D'autres éléments comme le calcium et un faible taux de matière grasse, pourraient expliquer l'effet protecteur du fromage à pâte fraîche.

Les résultats n'ont pas varié de manière significative en fonction du statut ménopausique. Il y'a eu une différence uniquement pour le fromage total, dont l'effet protecteur n'a été confirmé que chez les femmes en pré-ménopause. Même si un manque de significativité statistique entoure ces résultats, cette différence peut être expliquée par l'impact distinct du calcium sur le cancer du sein en fonction du statut ménopausique.

En conclusion, dans notre analyse chaque type de produit laitier peut influencer différemment le risque de développer un cancer du sein. Et cet effet peut même varier selon le statut ménopausique.

Néanmoins, ce travail doit être poursuivi et d'autres études épidémiologiques conduites sur une population similaire sont nécessaires pour confirmer nos résultats.

Ainsi, Certaines perspectives doivent être prises en compte lors de la conduite de futures études pour diminuer les biais, augmenter la significativité des résultats, ou même apporter de nouvelles données intéressantes. Elles sont résumées dans les points suivants:

- Conduire une étude du même type en enrôlant un échantillon plus grand, et en prenant soin d'apparier chaque cas avec 2 ou plusieurs témoins, afin d'augmenter la puissance statistique de l'étude.

- Développer et tester la validité ainsi que la reproductibilité d'un questionnaire de fréquence alimentaire dans le but d'améliorer la justesse des données de consommation collectées.
- Illustrer et valider un manuel-photos pour l'estimation des quantités alimentaires, adapté aux habitudes et à la population algérienne pour optimiser de manière qualitative et quantitative l'estimation des quantités consommées.
- Procéder à l'ajustement des résultats (Odds ratios) à la consommation énergétique totale lors de l'analyse statistique en incluant dans le questionnaire toutes les catégories alimentaires permettant le calcul de celle-ci, comme cela est fait dans la plupart des études.
- Etendre également l'analyse à d'autres groupes alimentaires pour obtenir d'autres données et avoir une idée globale sur la relation entre alimentation et cancer du sein en Algérie.
- Etudier l'effet de la consommation de produits laitiers sur d'autres maladies chroniques, pour avoir toutes les informations nécessaires avant de tirer des conclusions définitives concernant l'effet de ce groupe alimentaire sur la santé, ou d'émettre des recommandations nutritionnelles.

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**



Abid L. Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. *Journal africain du cancer*. 2009; 1(2):98-103.

Ahmad A. Pathways to breast cancer recurrence. *ISRN oncology*. 2013;2013:290568.

Aikins AD, Unwin N, Agyemang C, Allotey P, Campbell C, Arhinful D. Tackling Africa's chronic disease burden: from the local to the global. *Globalization and health*. 2010; 6(1):5.

Albuquerque RC, Baltar VT, Marchioni DM. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutrition reviews*. 2014; 72(1):1-7.

Amellal R. La filière lait en Algérie : entre l'objectif de la sécurité alimentaire et la réalité de la dépendance. In : *Les agricultures maghrébines à l'aube de l'an 2000*. Montpellier : CIHEAM, 1995. p. 229-238 (Options Méditerranéennes : Série B. Etudes et Recherches; n. 14).

Ammann P, Laib A, Bonjour JP, Meyer JM, Rügsegger P, Rizzoli R. Dietary essential amino acid supplements increase bone strength by influencing bone mass and bone microarchitecture in ovariectomized adult rats fed an isocaloric low-protein diet. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2002; 17(7):1264-1272.

Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical research*. 2008; 25(9):2097-2116.

Antoine J-M. *Cancers et grossesse*. Paris: Editions John Libbey Eurotext, 2002. 135p.

Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg Å, Pasini B. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *The American Journal of Human Genetics*. 2003; 72(5):1117-1130.

Aro A, Männistö S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutrition and cancer*. 2000; 38(2):151-157.

Ashbeck EL, Rosenberg RD, Stauber PM, Key CR. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2007; 16(3):467-472.

Atashgaran V, Wrin J, Barry SC, Dasari P, Ingman WV. Dissecting the biology of menstrual cycle-associated breast cancer risk. *Frontiers in oncology*. 2016; 6:267.

Bahadoran Z, Karimi Z, Houshiar-rad A, Mirzayi HR, Rashidkhani B. Is dairy intake associated to breast cancer? A case control study of Iranian women. *Nutrition and cancer*. 2013; 65(8):1164-1170.

- Ban KA, Godellas CV. Epidemiology of breast cancer. *Surgical oncology clinics of North America*. 2014; 23(3):409-422.
- Band PR, Le ND, Fang R, Deschamps M. Carcinogenic and endocrine disrupting effects of cigarette smoke and risk of breast cancer. *The Lancet*. 2002; 360(9339):1044-1049.
- Bao PP, Shu XO, Zheng Y, Cai H, Ruan ZX, Gu K, Su Y, Gao YT, Zheng W, Lu W. Fruit, vegetable, and animal food intake and breast cancer risk by hormone receptor status. *Nutrition and cancer*. 2012; 64(6):806-819.
- Belahsen R. Nutrition transition and food sustainability. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2014; 73(3):385-388.
- Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutrition and cancer*. 2000; 36(2):217-223.
- Benkerroum N. Traditional fermented foods of North African countries: technology and food safety challenges with regard to microbiological risks. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2013; 12(1):54-89.
- Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Holmberg SB, Lindtner J, Erien D, Collins J, Snyder R. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the International Breast Cancer Study Group experience. *Annals of Oncology*. 2004; 15(6):875-884.
- Bessaoud F, Daures JP, Gerber M. Dietary factors and breast cancer risk: a case control study among a population in Southern France. *Nutrition and cancer*. 2008; 60(2):177-187.
- Borghesan D, Agnolo C, Gravena A, Demitto MO, Lopes TC, Carvalho MD, Pelloso SM. Risk factors for breast cancer in postmenopausal women in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17:3587-3593.
- Boundedjar A. Epidemiology and Characteristic of Breast Cancer in CHU Blida, Algeria. *Pan Arab Journal of Oncology*. 2016; 9(2):54.
- Boutet G, Mathieu MC. De la signature génomique aux applications pratiques. *La Lettre du Sénologue*. 2005; 28:5-23.
- Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*. 1993; 68(3): 627–636.
- Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *British journal of cancer*. 2003; 89(9):1672-1685.
- Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *British journal of cancer*. 2003; 89(9): 1672–1685.

- Boye J, Wijesinha-Bettoni R, Burlingame B. Protein quality evaluation twenty years after the introduction of the protein digestibility corrected amino acid score method. *British Journal of Nutrition*. 2012; 108(S2):S183-211.
- Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, Fairley LL, Zheng T, Zhang Y, Pasterk M, Smans M. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2012; 107(9):1608-1617.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6):394-424.
- Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside JV. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis—. *The American journal of clinical nutrition*. 2010; 91(5):1294-1302.
- Brinkman MT, Baglietto L, Krishnan K, English DR, Severi G, Morris HA, Hopper JL, Giles GG. Consumption of animal products, their nutrient components and postmenopausal circulating steroid hormone concentrations. *European journal of clinical nutrition*. 2010; 64(2):176-183.
- Brinton LA, Hoover R, Fraumeni JF. Epidemiology of minimal breast cancer. *Jama*. 1983; 249(4):483-487.
- Brinton LA, Hoover R, Fraumeni Jr JF. Reproductive factors in the aetiology of breast cancer. *British Journal of Cancer*. 1983; 47(6):757-762.
- Britt K, Ashworth A, Smalley M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2007; 14(4):907-933.
- Buckland G, Travier N, Cottet V, Gonzalez CA, Luján-Barroso L, Agudo A, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Peeters PH, May A. Adherence to the mediterranean diet and risk of breast cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition cohort study. *International journal of cancer*. 2013; 132(12):2918-2927.
- Bukowski R, Chlebowski RT, Thune I, Furberg AS, Hankins GD, Malone FD, D'Alton ME. Birth weight, breast cancer and the potential mediating hormonal environment. *PloS one*. 2012; 7(7):e40199.
- Byrne C, Ursin G, Ziegler RG. A comparison of food habit and food frequency data as predictors of breast cancer in the NHANES I/NHEFS cohort. *The Journal of nutrition*. 1996; 126(11):2757-2764.
- Caroli A, Poli A, Ricotta D, Banfi G, Cocchi D. Invited review: Dairy intake and bone health: A viewpoint from the state of the art1. *Journal of dairy science*. 2011; 94(11):5249-5262.

Caroli AM, Chessa S, Erhardt GJ. Invited review: Milk protein polymorphisms in cattle: Effect on animal breeding and human nutrition. *Journal of dairy science*. 2009; 92(11):5335-5352.

CDC (Centers of disease control and prevention). 2003-2004 Data Documentation, Codebook, and Frequencies. NHANES 2003-2004 Website. Publié en Février 2008. [en ligne] [https://www.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2003-2004/FFQDC\\_C.htm](https://www.cdc.gov/Nchs/Nhanes/2003-2004/FFQDC_C.htm) [consulté le 21 septembre 2015]

Chaves-López C, Serio A, Paparella A, Martuscelli M, Corsetti A, Tofalo R, Suzzi G. Impact of microbial cultures on proteolysis and release of bioactive peptides in fermented milk. *Food microbiology*. 2014; 42:117-121.

Checkoway H, Pearce N, Kriebel D. Selecting appropriate study designs to address specific research questions in occupational epidemiology. *Occupational and environmental medicine*. 2007; 64:633-638.

Chen P, Hu P, Xie D, Qin Y, Wang F, Wang H. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2010; 121(2):469-477.

Cheriet F. Analyse des alliances stratégiques entre FMN et PME: cas de l'accord Danone Djurdjura en Algérie. Thesis Master of Science n° 79, CIHEAM -IAMM, 2006.

Cherif MH, Serraino D, Mahnane A, Laouamri S, Zaidi Z, Boukharouba H, Cherka D, Rakeb M, Kara L, Ayat A, Birri S. Time trends of cancer incidence in Setif, Algeria, 1986–2010: an observational study. *BMC cancer*. 2014; 14(1):637.

Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. High-protein intake enhances the positive impact of physical activity on BMC in prepubertal boys. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2008; 23(1):131-142.

Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003; 95(14):1079-1085.

Clavel-Chapelon F. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer causes & control*. 2002; 13(9):831-838.

Clemmesen J. Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica Supplement*. 1974; Suppl 247:1-266.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58 515 women with breast cancer and 95 067 women without the disease. *British journal of cancer*. 2002; 87(11):1234-1245.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries,

including 50 302 women with breast cancer and 96 973 women without the disease. *The Lancet*. 2002; 360(9328):187-195.

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. *The Lancet*. 1996; 347(9017):1713-1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet*. 2001; 358(9291):1389-1399.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The lancet oncology*. 2012; 13(11):1141-1151.

Colston KW. Mechanisms implicated in the growth regulatory effects of vitamin D in breast cancer. *Endocrine-related cancer*. 2002; 9(1):45-59.

Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Roddam A, Overvad K, Grønbæk H, Tjønneland A, Halkjær J, Dossus L, Boeing H. The association between diet and serum concentrations of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-2, and IGFBP-3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009; 18(5):1333-1340.

Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, calcium, and breast cancer risk: a review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006; 15(8):1427-1437.

da Silva R, Bach-Faig A, Quintana BR, Buckland G, de Almeida MD, Serra-Majem L. Worldwide variation of adherence to the Mediterranean diet, in 1961–1965 and 2000–2003. *Public health nutrition*. 2009; 12(9A):1676-1684.

Dai X, Li T, Bai Z, Yang Y, Liu X, Zhan J, Shi B. Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American journal of cancer research*. 2015; 5(10):2929-2943.

Davoodi H, Esmaeili S, Mortazavian AM. Effects of milk and milk products consumption on cancer: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 2013; 12(3):249-264.

de Lima FE, Latorre MD, de Carvalho Costa MJ, Fisberg RM. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cadernos de Saúde Pública*. 2008; 24(4):820-828.

Devery R, Miller A, Stanton C. Conjugated linoleic acid and oxidative behaviour in cancer cells. *Biochemical Society transactions*. 2001; 29(Pt 2):341-344.

- Dieterich M, Stubert J, Reimer T, Erickson N, Berling A. Influence of lifestyle factors on breast cancer risk. *Breast care*. 2014; 9(6):407-414.
- Dong JY, Zhang L, He K, Qin LQ. Dairy consumption and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Breast cancer research and treatment*. 2011; 127(1):23-31.
- Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, Judd JT, Brown ED, Corle DK, Campbell WS, Hartman TJ, Tejpar AA, Clevidence BA, Giffen CA. Serum hormones and the alcohol–breast cancer association in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 93(9):710-715.
- Duarte DC, Nicolau A, Teixeira JA, Rodrigues LR. The effect of bovine milk lactoferrin on human breast cancer cell lines. *Journal of dairy science*. 2011; 94(1):66-76.
- Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk-where do we stand in 2005?. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2005; 9(1):208-221.
- Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2015; 149(3):569-575.
- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran: a case-control study. *Breast cancer research*. 2002; 4(5):R10.
- Eliassen AH, Missmer SA, Tworoger SS, Spiegelman D, Barbieri RL, Dowsett M, Hankinson SE. Endogenous steroid hormone concentrations and risk of breast cancer among premenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006; 98(19):1406-1415.
- Eliyatkın N, Yalçın E, Zengel B, Aktaş S, Vardar E. Molecular classification of breast carcinoma: from traditional, old-fashioned way to a new age, and a new way. *The journal of breast health*. 2015; 11(2):59-66.
- Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(8):606-616.
- Ershler WB. The influence of advanced age on cancer occurrence and growth. In: *Biological Basis of Geriatric Oncology*. Springer, Boston, MA. 2005, pp. 75-87.
- Ewertz M, Gill C. Dietary factors and breast-cancer risk in Denmark. *International journal of cancer*. 1990; 46(5):779-784.
- Falck JF, Ricci JA, Wolff MS, Godbold J, Deckers P. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Archives of Environmental Health*. 1992; 47(2):143-146.
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). FAOSTAT Database. Rome, Italie: FAO. 2017. Disponible sur: <http://www.fao.org/faostat/fr/#data/RF>

- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations). Le lait et les produits laitiers dans la nutrition humaine. Collection FAO : Alimentation et Nutrition. Rome, Italie: FAO, 1995; Volume 28. 271p.
- Farlow DW, Xu X, Veenstra TD. Quantitative measurement of endogenous estrogen metabolites, risk-factors for development of breast cancer, in commercial milk products by LC-MS/MS. *Journal of Chromatography B*. 2009; 877(13):1327-1334.
- Farvid MS, Eliassen AH, Cho E, Chen WY, Willett WC. Dairy Consumption in Adolescence and Early Adulthood and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2018; 27(5):575-584.
- Food Standards Agency. McCance and Widdowson's The Composition of Foods, 6th summary edition. The Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2002.
- Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The American Journal of Human Genetics*. 1998; 62(3):676-689.
- Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, Decarli A, Giacosa A. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *International Journal of Cancer*. 1995; 63(6):785-789.
- Frazier AL, Li L, Cho E, Willett WC, Colditz GA. Adolescent diet and risk of breast cancer. *Cancer Causes & Control*. 2004; 15(1):73-82.
- Friedenreich CM. The role of physical activity in breast cancer etiology. *Seminars in oncology*. 2010; 37(3):297-302.
- Fromer M. New SEER Report Documents High Risk of Second Cancers in Cancer Survivors. *Oncology Times*. 2007; 29(5):8.
- Fung TT, Hu FB, Holmes MD, Rosner BA, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer. *International journal of cancer*. 2005; 116(1):116-121.
- Gaard M, Tretli S, Løken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *International journal of cancer*. 1995; 63(1):13-17.
- Galván-Salazar HR, Arreola-Cruz A, Madrigal-Pérez D, Soriano-Hernández AD, Guzman-Esquível J, Montes-Galindo DA, López-Flores RA, Espinoza-Gomez F, Rodríguez-Sanchez IP, Newton-Sanchez OA, Lara-Esqueda A. Association of milk and meat consumption with the development of breast cancer in a western Mexican population. *Breast Care*. 2015; 10(6):393-396.

- Ganmaa D, Qin LQ, Wang PY, Tezuka H, Teramoto S, Sato A. A two-generation reproduction study to assess the effects of cows' milk on reproductive development in male and female rats. *Fertility and sterility*. 2004; 82:1106-1114.
- Ganmaa D, Sato A. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Medical hypotheses*. 2005; 65(6):1028-1037.
- Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1990; 30(1):219-249.
- Gaucheron F. Milk and dairy products: a unique micronutrient combination. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011; 30(sup5):400S-409S.
- Genkinger JM, Makambi KH, Palmer JR, Rosenberg L, Adams-Campbell LL. Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in the Black Women's Health Study. *Cancer Causes & Control*. 2013; 24(4):675-684.
- Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SH. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *International journal of cancer*. 2011; 129(6):1443-1449.
- Giovannucci E, Pollak M, Liu Y, Platz EA, Majeed N, Rimm EB, Willett WC. Nutritional predictors of insulin-like growth factor I and their relationships to cancer in men. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2003; 12(2):84-89.
- Gnerlich JL, Deshpande AD, Jeffe DB, Seelam S, Kimbuende E, Margenthaler JA. Poorer survival outcomes for male breast cancer compared with female breast cancer may be attributable to in-stage migration. *Annals of surgical oncology*. 2011; 18(7):1837-1844.
- Godden S. Colostrum management for dairy calves. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. 2008; 24(1):19-39.
- Goodman MT, Nomura AM, Wilkens LR, Hankin J. The association of diet, obesity, and breast cancer in Hawaii. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 1992; 1(4):269-275.
- Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, He J. Hypertension and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2017; 7:44877.
- Hankinson SE, Willett WC, Manson JE, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Longcope C, Speizer FE. Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1995; 87(17):1297-1302.
- Haraldsdottir A, Torfadottir JE, Valdimarsdottir UA, Adami HO, Aspelund T, Tryggvadottir L, Thordardottir M, Birgisdottir BE, Harris TB, Launer LJ, Gudnason V. Dietary habits in adolescence and midlife and risk of breast cancer in older women. *PloS one*. 2018; 13(5):e0198017.

- Hartmann S, Lacorn M, Steinhart H. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food chemistry*. 1998; 62(1):7-20.
- Haug A, Høstmark AT, Harstad OM. Bovine milk in human nutrition—a review. *Lipids in health and disease*. 2007; 6(1):25.
- Heaney RP. Dairy and bone health. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009; 28(sup1):82S-90S.
- Hejmadi M. *Introduction to cancer biology*. Londres: Bookboon, 2009. 46p.
- Hercberg S, Deheeger M, Preziosi P, Collectif. *SU.VI.MAX Portions alimentaires manuel-photos pour l'estimation des quantités*. Paris: Editions polytechnica, 2002.
- Hidayat K, Chen GC, Zhang R, Du X, Zou SY, Shi BM, Qin LQ. Calcium intake and breast cancer risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *British Journal of Nutrition*. 2016; 116(1):158-166.
- Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, Brauer G, Kan L. Childhood and recent eating patterns and risk of breast cancer. *Cancer detection and prevention*. 1986; 9(1-2):47-58.
- Hjartåker A, Laake P, Lund E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women—the Norwegian women and cancer study. *International journal of cancer*. 2001; 93(6):888-893.
- Hjartåker A, Thoresen M, Engeset D, Lund E. Dairy consumption and calcium intake and risk of breast cancer in a prospective cohort: the Norwegian Women and Cancer study. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21(11):1875-1885.
- Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis*. 1997; 18(9):1739-1743.
- Honegger A, Humbel RE. Insulin-like growth factors I and II in fetal and adult bovine serum. Purification, primary structures, and immunological cross-reactivities. *Journal of Biological Chemistry*. 1986; 261(2):569-575.
- Hong Z, Tian C, Zhang X. Dietary calcium intake, vitamin D levels, and breast cancer risk: a dose–response analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012; 136(1):309-312.
- Hormones TE, Breast Cancer Collaborative Group. Insulin-like growth factor 1 (IGF1), IGF binding protein 3 (IGFBP3), and breast cancer risk: pooled individual data analysis of 17 prospective studies. *The lancet oncology*. 2010; 11(6):530-542.
- Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. *International journal of cancer*. 1990; 46(5):796-800.

Hunter DJ, Kelsey KT. Pesticide residues and breast cancer: the harvest of a silent spring?. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85(8):598-599.

Hyde JN. Lecture 2: Observational Studies. Publié en 2005. [En ligne] <http://www2.myoops.org/twocw/tufts/courses/1/content/193106.htm> [consulté le 01 Septembre 2018]

IARC (International Agency for Research on Cancer). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: IARC, 2013. Disponible sur: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)

IARC (International Agency for Research on Cancer). GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018. Lyon, France: IARC, 2018. Disponible sur: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC handbooks of cancer prevention. Lyon: IARC press; 2002. 229p.

IARC (International Agency for Research on Cancer). IARC Monographs. Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon: WHO; 1999.

Iigo M, Alexander DB, Long N, Xu J, Fukamachi K, Futakuchi M, Takase M, Tsuda H. Anticarcinogenesis pathways activated by bovine lactoferrin in the murine small intestine. *Biochimie*. 2009; 91(1):86-101.

INCA (Institut National du cancer). Cancers du sein. Mise à jour le 23 Mai 2018. [en ligne] <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein> [consulté le 30/08/2018].

INCA (Institut national du cancer). Les traitements des cancers du sein, collection Guides patients Cancer info. INCA, 2013.

Ingram DM, Nottage E, Roberts T. The role of diet in the development of breast cancer: a case-control study of patients with breast cancer, benign epithelial hyperplasia and fibrocystic disease of the breast. *British journal of cancer*. 1991; 64(1):187-191.

Insel P, Turner E, Ross D. Nutrition. 2nd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers; 2003. 730p.

Ip C, Briggs SP, Haegele AD, Thompson HJ, Storkson J, Scimeca JA. The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet. *Carcinogenesis*. 1996; 17(5):1045-1050.

Ip C, Ip MM, Loftus T, Shoemaker S, Shea-Eaton W. Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells and premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2000; 9(7):689-696.

Iscovich JM, Iscovich RB, Howe G, Shiboski S, Kaldor JM. A case-control study of diet and breast cancer in Argentina. *International journal of cancer*. 1989; 44(5):770-776.

- Javitt NB, Budai K, Raju U, Levitz M, Miller DG, Cahan AC. Breast-gut connection: origin of chenodeoxycholic acid in breast cyst fluid. *The Lancet*. 1994; 343(8898):633-635.
- Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, Ward E, Wu XC, Ehemann C, Anderson R, Ajani UA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008; 100(23):1672-1694.
- Jensen RG. The composition of bovine milk lipids: January 1995 to December 2000. *Journal of dairy science*. 2002; 85(2):295-350.
- Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Lactose intolerance and risk of lung, breast and ovarian cancers: aetiological clues from a population-based study in Sweden. *British journal of cancer*. 2015; 112(1):149-152.
- Jones JJ, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocrine reviews*. 1995; 16(1):3-34.
- Jones LP, Stefansson S, Kim MS, Ahn SN. Comparison of radioimmuno and carbon nanotube field-effect transistor assays for measuring insulin-like growth factor-1 in a preclinical model of human breast cancer. *Journal of nanobiotechnology*. 2011; 9(1):36.
- Kabat GC, Jones JG, Olson N, Negassa A, Duggan C, Ginsberg M, Kandel RA, Glass AG, Rohan TE. A multi-center prospective cohort study of benign breast disease and risk of subsequent breast cancer. *Cancer Causes & Control*. 2010; 21(6):821-828.
- Kaci M, Yahiaoui S. Etude lait conditionné et des boissons lactées Algérie - synthèse 2017. Cap-PME/APAB, 2017.
- Kalač P, Samková E. The effects of feeding various forages on fatty acid composition of bovine milk fat: A review. *Czech Journal of Animal Science*. 2010; 55(12):521-537.
- Kamby C, Ejlertsen B, Andersen J, Birkler NE, Rytter L, Zedeler K, Rose C. The Pattern of Metastases in Human Breast Cancer Influence of systemic adjuvant therapy and impact on survival. *Acta Oncologica*. 1988; 27(6):715-719.
- Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*. 2015; 14(3):196-202.
- Kang SH, Kim JU, Imm JY, Oh S, Kim SH. The effects of dairy processes and storage on insulin-like growth factor-I (IGF-I) content in milk and in model IGF-I-fortified dairy products. *Journal of dairy science*. 2006; 89(2):402-409.
- Kapil U, Bhadoria AS, Sareen N, Singh P, Dwivedi SN. Reproductive factors and risk of breast cancer: a review. *Indian journal of cancer*. 2014; 51(4):571-576.
- Karamanos B, Thanopoulou A, Angelico F, Assaad-Khalil S, Barbato A, Del Ben M, Dimitrijevic-Sreckovic V, Djordjevic P, Gallotti C, Katsilambros N, Migdalis I. Nutritional habits in the Mediterranean Basin. The macronutrient composition of diet and its relation with

the traditional Mediterranean diet. Multi-centre study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD). *European Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 56(10):983-991.

Katsouyanni K, Trichopoulos D, Boyle P, Xirouchaki E, Trichopoulou A, Lisseos B, Vasilaros S, MacMahon B. Diet and breast cancer: A case-control study in Greece. *International journal of cancer*. 1986; 38(6):815-820.

Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *The Journal of nutrition*. 2007 Dec 1;137(12):2599-2607.

Kesse-Guyot E, Bertrais S, Duperray B, Arnault N, Bar-Hen A, Galan P, Hercberg S. Dairy products, calcium and the risk of breast cancer: results of the French SU. VI. MAX prospective study. *Annals of nutrition and metabolism*. 2007; 51(2):139-145.

Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public health nutrition*. 2004; 7(1a):187-200.

Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, Mabuchi K. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *British journal of cancer*. 1999; 81(7):1248-1256.

Kim JH, Lee J, Jung SY, Kim J. Dietary Factors and Female Breast Cancer Risk: A Prospective Cohort Study. *Nutrients*. 2017; 9(12):1331.

King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2003; 302(5645):643-646.

Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and suspected risk factors in breast cancer aetiology. *Breast Care*. 2009; 4(2):82-87.

Knekt P, Järvinen R, Seppänen R, Pukkala E, Aromaa A. Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *British journal of cancer*. 1996; 73(5):687-691.

Kotepui M. Diet and risk of breast cancer. *Contemporary Oncology*. 2016; 20(1):13-19.

Krajcinovic M, Ghadirian P, Richer C, Sinnott H, Gandini S, Perret C, Lacroix A, Labuda D, Sinnott D. Genetic susceptibility to breast cancer in French-Canadians: Role of carcinogen-metabolizing enzymes and gene-environment interactions. *International journal of cancer*. 2001; 92(2):220-225.

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T; American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. *CA: a cancer journal of clinicians*. 2012; 62(1):30-67.

Kushi LH, Doyle C, McCullough M, Rock CL, Demark-Wahnefried W, Bandera EV, Gapstur S, Patel AV, Andrews K, Gansler T, American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on nutrition

and physical activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012; 62(1):30-67.

La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *The oncologist*. 2011; 16(6):726-729.

Lacerda L, Pusztai L, Woodward WA. The role of tumor initiating cells in drug resistance of breast cancer: Implications for future therapeutic approaches. *Drug Resistance Updates*. 2010; 13(4-5):99-108.

Lake JK, Power C, Cole TJ. Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life. *International journal of obesity*. 1997; 21(6):432-438.

Landa MC, Frago N, Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *European journal of cancer prevention: the official journal of the European Cancer Prevention Organization (ECP)*. 1994; 3(4):313-320.

Larsson SC, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *International journal of cancer*. 2007; 121(4):856-862.

Le MG, Moulton LH, Hill C, Kramar A. Consumption of dairy produce and alcohol in a case-control study of breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1986; 77(3):633-636.

Le Roith D. Insulin-like growth factors. In: *Encyclopedic Reference of Cancer*. Berlin: Springer, Heidelberg, 2001. p.456-459.

Lesieur B, Vercambre M, Dubernard G, Khosrotehrani K, Uzan S, Aractingi S, Rouzier R. Risk of breast cancer related to pregnancy. *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction*. 2008; 37(1):77-81.

Levi F, Guile C, La Vecchia C, Negri E. Dietary Factors and Breast Cancer Risk in Vaud, Switzerland. *Nutrition and Cancer*. 1993; 19(3):327-335.

Li J, Koh WP, Jin AZ, Yuan JM, Mimi CY, Butler LM. Calcium intake is not related to breast cancer risk among Singapore Chinese women. *International journal of cancer*. 2013; 133(3):680-686.

Lin J, Manson JE, Lee IM, Cook NR, Buring JE, Zhang SM. Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. *Archives of Internal Medicine*. 2007; 167(10):1050-1059.

Lindmark-Månsson H, Fondén R, Pettersson HE. Composition of Swedish dairy milk. *International Dairy Journal*. 2003; 13(6):409-425.

Lindmark-Månsson H. Fatty acids in bovine milk fat. *Food & nutrition research*. 2008; 52(1):1821.

- Linos E, Willett WC, Cho E, Frazier L. Adolescent diet in relation to breast cancer risk among premenopausal women. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2010; 19(3):689–696.
- Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. *Journal of the American College of Nutrition*. 1999; 18(sup5):392S-397S.
- Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(4):302-312.
- Little EM, Holt C. An equilibrium thermodynamic model of the sequestration of calcium phosphate by casein phosphopeptides. *European Biophysics Journal*. 2004; 33(5):435-447.
- Liu F. Prolactin-Jak2 Signaling in Mammary Epithelial Cellular Morphogenesis, Stemness and Genomic Integrity. Thèse de doctorat. McGill University Libraries. 2017.
- Liu K, Zhang W, Dai Z, Wang M, Tian T, Liu X, Kang H, Guan H, Zhang S, Dai Z. Association between body mass index and breast cancer risk: evidence based on a dose–response meta-analysis. *Cancer management and research*. 2018; 10:143-151.
- Loprinzi PD, Cardinal BJ, Smit E, Winters-Stone KM. Physical activity and breast cancer risk. *Journal of Exercise Science & Fitness*. 2012; 10(1):1-7.
- Lubin JH, Burns PE, Blot WJ, Ziegler RG, Lees AW, Fraumeni Jr JF. Dietary factors and breast cancer risk. *International journal of cancer*. 1981; 28(6):685-689.
- Lubin JH, Gail MH, Ershow AG. Sample size and power for case-control studies when exposures are continuous. *Statistics in Medicine*. 1988; 7(3):363-376.
- Luce D. Biais et facteurs de confusion en épidémiologie des risques professionnels. *Encyclopédie médico-chirurgicale. Toxicologie, Pathologie professionnelle*. 1999; 16:885A10.
- Lui KJ. Estimation of sample sizes in case-control studies with multiple controls per case: dichotomous data. *American journal of epidemiology*. 1988; 127(5):1064-1070.
- Lynch HT, Lynch JF. Breast cancer genetics in an oncology clinic: 328 consecutive patients. *Cancer genetics and cytogenetics*. 1986; 22(4):369-371.
- Macacu A, Autier P, Boniol M, Boyle P. Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast cancer research and treatment*. 2015; 154(2):213-224.
- Makhlouf M, Montaigne E, Tessa A. La politique laitière algérienne: entre sécurité alimentaire et soutien différentiel de la consommation. *New Medit*. 2015; 14(1):12-23.
- Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer biology & therapy*. 2010; 10(10):955-960.

- Maliou D, Bitam A. Implication of milk and dairy products consumption through insulin-like growth factor-I in induction of breast cancer risk factors in women. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2015; 29(4):219-225.
- Mallepell S, Krust A, Chambon P, Brisken C. Paracrine signaling through the epithelial estrogen receptor  $\alpha$  is required for proliferation and morphogenesis in the mammary gland. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006; 103(7):2196-2201.
- Männistö S, Pietinen P, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M. Diet and the risk of breast cancer in a case-control study: does the threat of disease have an influence on recall bias?. *Journal of clinical epidemiology*. 1999; 52(5):429-439.
- Margolin S, Johansson H, Rutqvist LE, Lindblom A, Fornander T. Family history, and impact on clinical presentation and prognosis, in a population-based breast cancer cohort from the Stockholm County. *Familial cancer*. 2006; 5(4):309-321.
- Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7(7):CD004143.
- Maruyama K, Iso H, Ito Y, Watanabe Y, Inaba Y, Tajima K, Nakachi K, Tamakoshi A. Associations of food and nutrient intakes with serum IGF-I, IGF-II, IGF-BP-3, TGF- $\beta$ 1, total SOD activity and sFas levels among middleaged Japanese: the JACC Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009; 10:6-22.
- Mathieu MC. Les sous-types moléculaires des cancers du sein. *La Lettre du Sénologue-n*. 2007; 38:33-34.
- McCann SE, Hays J, Baumgart CW, Weiss EH, Yao S, Ambrosone CB. Usual Consumption of Specific Dairy Foods Is Associated with Breast Cancer in the Roswell Park Cancer Institute Data Bank and BioRepository1. *Current Developments in Nutrition*. 2017; 1(3):e000422.
- McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2006; 15(6):1159-1169.
- McCredie M, Paul C, Skegg DC, Williams S. Reproductive factors and breast cancer in New Zealand. *International journal of cancer*. 1998; 76(2):182-188.
- McCullough ML, Rodriguez C, Diver WR, Feigelson HS, Stevens VL, Thun MJ, Calle EE. Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005; 14(12):2898-2904.
- McDermott SP, Wicha MS. Targeting breast cancer stem cells. *Molecular oncology*. 2010; 4(5):404-419.

- McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Advances in Nutrition*. 2011; 2(3):293–294.
- McPherson K, Steel C, Dixon JM. Breast cancer--epidemiology, risk factors, and genetics. *British Medical Journal*. 2000; 321(7261):624-628.
- McTiernan A, Kooperberg C, White E, Wilcox S, Coates R, Adams-Campbell LL, Woods N, Ockene J. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *Jama*. 2003; 290(10):1331-1336.
- McTiernan AN. Obesity and Cancer: The Risks, Science, and Potential Management Strategies. *Oncology*. 2005; 19(7):871-881.
- Mehta BM. Chemical composition of milk and milk products. *Handbook of food chemistry*. 2014:1-34.
- Meribai A, Ouarkoub M, Bensoltane A. La problématique de la production et d'importation du lait en Algérie : état des lieux, aspects déficitaires et perspectives. 2016, *Journal of new sciences, Agriculture and Biotechnology*. 2016; 35(7):1986-1992.
- Mieszkowski MR. Cancer – A biophysicist's point of view. In: *Digital Recordings*. 2006.
- Mills PK, Lawrence Beeson W, Phillips RL, Fraser GE. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh-day Adventists. *Cancer*. 1989; 64(3):582-590.
- Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, Van Den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *International journal of epidemiology*. 2002; 31(1):78-85.
- Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW, van Leeuwen FE. Physical activity and breast cancer: a systematic review. *Epidemiology*. 2007; 18(1):137-157.
- Montagnese C, Santarpia L, Buonifacio M, Nardelli A, Caldara AR, Silvestri E, Contaldo F, Pasanisi F. European food-based dietary guidelines: a comparison and update. *Nutrition*. 2015; 31(7-8):908-915.
- Moorman PG, Terry PD. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *The American journal of clinical nutrition*. 2004; 80(1):5-14.
- Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. Diet and breast cancer: a systematic review. *International journal of food sciences and nutrition*. 2015; 66(1):1-42.
- Narvaez CJ, Zinser G, Welsh J. Functions of  $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in mammary gland: from normal development to breast cancer. *Steroids*. 2001; 66(3-5):301-308.

- NIH (National Health Institutes) – NCI (National Cancer Institute). Cancer types. Mise à jour le 26 Février 2018. [en ligne] <https://www.cancer.gov/types> [consulté le 19 Septembre 2018]
- Norat T, Dossus L, Rinaldi S, Overvad K, Grønbaek H, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-chapelon F, Boutron-ruault MC, Boeing H, Lahmann PH. Diet, serum insulin-like growth factor-i and Igf-binding protein-3 in European women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2007; 61(1):91-98.
- OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Centre des médias. Les 10 principales causes de mortalité (monde). Publié le 24 Mai 2018. [en ligne] <http://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [consulté le : 18 Septembre 2018]
- ONS (Office nationale des statistiques). Population résidente par age, par sexe et par wilaya. Alger : ONS, 2008. Disponible sur : [http://www.ons.dz/IMG/pdf/pop3\\_national.pdf](http://www.ons.dz/IMG/pdf/pop3_national.pdf)
- Ott JJ, Ullrich A, Mascarenhas M, Stevens GA. Global cancer incidence and mortality caused by behavior and infection. *Journal of Public Health*. 2010; 33(2):223-233.
- Outwater JL, Nicholson A, Barnard N. Dairy products and breast cancer: the IGF-I, estrogen, and bGH hypothesis. *Medical Hypotheses*. 1997; 48(6):453-461.
- Pala V, Krogh V, Berrino F, Sieri S, Grioni S, Tjønneland A, Olsen A, Jakobsen MU, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort–. *The American journal of clinical nutrition*. 2009; 90(3):602-612.
- Pape-Zambito DA, Roberts RF, Kensinger RS. Estrone and 17 $\beta$ -estradiol concentrations in pasteurized-homogenized milk and commercial dairy products. *Journal of dairy science*. 2010; 93(6):2533-2540.
- Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Archives of internal medicine*. 2009; 169(4):391-401.
- Parodi PW. Dairy product consumption and the risk of breast cancer. *Journal of the American College of Nutrition*. 2005; 24(sup6):556S-568S.
- Parodi PW. Milk fat in human nutrition. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2004; 59(1):3-59.
- Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health. *Nutrition*. 2014; 30(6):619-627.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 1997; 71(5):800-809.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nature Reviews Cancer*. 2008; 8(12):915-928.

- Pöschl G, Stickel F, Wang XD, Seitz HK. Alcohol and cancer: genetic and nutritional aspects. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2004; 63(1):65-71.
- Potischman N, Coates RJ, Swanson CA, Carroll RJ, Daling JR, Brogan DR, Gammon MD, Midthune D, Curtin J, Brinton LA. Increased risk of early-stage breast cancer related to consumption of sweet foods among women less than age 45 in the United States. *Cancer Causes & Control*. 2002; 13(10):937-946.
- Prat A, Parker JS, Karginova O, Fan C, Livasy C, Herschkowitz JI, He X, Perou CM. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast cancer research*. 2010; 12(5):R68.
- Pusztai L, Mazouni C, Anderson K, Wu Y, Symmans WF. Molecular classification of breast cancer: limitations and potential. *The Oncologist*. 2006; 11(8):868-877.
- Qin LQ, He K, Xu JY. Milk consumption and circulating insulin-like growth factor-I level: a systematic literature review. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009; 60(sup7):330-340.
- Rahman M, Deleyrolle L, Vedam-Mai V, Azari H, Abd-El-Barr M, Reynolds BA. The cancer stem cell hypothesis: failures and pitfalls. *Neurosurgery*. 2011; 68(2):531-545.
- Rajaram S, Baylink DJ, Mohan S. Insulin-like growth factor-binding proteins in serum and other biological fluids: regulation and functions. *Endocrine reviews*. 1997; 18(6):801-831.
- Ramdane S, Brahim M, Djermoun A, Hadj S. Consumption of milk and dairy products according to deciles: survey of Algerian households. *AgroBiologia*. 2017; 7(1):371-381.
- Richardson S, Gerber M, Céné S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France. *International journal of cancer*. 1991; 48(1):1-9.
- Rich-Edwards JW, Ganmaa D, Pollak MN, Nakamoto EK, Kleinman K, Tserendolgor U, Willett WC, Frazier AL. Milk consumption and the prepubertal somatotrophic axis. *Nutrition journal*. 2007; 6(1):28-35.
- Ritte R, Lukanova A, Berrino F, Dossus L, Tjønneland A, Olsen A, Overvad TF, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Fournier A, Fagherazzi G. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast cancer research*. 2012; 14(3):R76.
- Rizzoli R. Dairy products, yogurts, and bone health—. *The American journal of clinical nutrition*. 2014; 99(5):1256S-1262S.
- Rodrigues L, Teixeira J, Schmitt F, Paulsson M, Månsson HL. Lactoferrin and cancer disease prevention. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2008; 49(3):203-217.

- Rogers IS, Gunnell D, Emmett PM, Glynn LR, Dunger DB, Holly JM. Cross-sectional associations of diet and insulin-like growth factor levels in 7-to 8-year-old children. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005; 14(1):204-212.
- Rohan TE, Jain M, Howe GR, Miller AB. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes & Control*. 2000; 11(3):239-247.
- Ronco AL, De Stéfani E, Dátoli R. Dairy foods and risk of breast cancer: a case-control study in Montevideo, Uruguay. *European journal of cancer prevention*. 2002; 11(5):457-463.
- Rossi RE, Pericleous M, Mandair D, Whyand T, Caplin ME. The role of dietary factors in prevention and progression of breast cancer. *Anticancer research*. 2014; 34(12):6861-6875.
- Rozenberg S, Body JJ, Bruyere O, Bergmann P, Brandi ML, Cooper C, Devogelaer JP, Gielen E, Goemaere S, Kaufman JM, Rizzoli R. Effects of dairy products consumption on health: benefits and beliefs—a commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Calcified tissue international*. 2016; 98(1):1-7.
- Ruiz RB, Hernández PS. Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. *Maturitas*. 2014; 77(3):202-208.
- Saglier J, Beuzeboc P, Pommeyrol A, Toledano A. *Cancer du sein: Questions et réponses au quotidien Abrégés* (Masson, éditeur). Edition 3. Paris: Elsevier Masson, 2011. 208p.
- Salimi V, Shahsavari Z, Safizadeh B, Hosseini A, Khademian N, Tavakoli-Yaraki M. Sodium butyrate promotes apoptosis in breast cancer cells through reactive oxygen species (ROS) formation and mitochondrial impairment. *Lipids in health and disease*. 2017; 16(1):208.
- Sanguinetti A, Bistoni G, Avenia N. Stem cells and breast cancer, where we are? A concise review of literature. *Il Giornale di chirurgia*. 2011; 32(10):438-446.
- Sathian B, Sreedharan J, Baboo SN, Sharan K, Abhilash ES, Rajesh E. Relevance of sample size determination in medical research. *Nepal Journal of Epidemiology*. 2010; 1(1):4-10.
- Schaafsma G. The protein digestibility-corrected amino acid score. *The Journal of nutrition*. 2000; 130(7):1865S-1867S.
- Schlesselman JJ, Stolley PD. *Case-control studies: design, conduct, analysis*. Oxford University Press; 1982.
- Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Advances in nutrition*. 2013; 4(4):453-462.
- Schnitt SJ. Benign breast disease and breast cancer risk: potential role for antiestrogens. *Clinical cancer research*. 2001; 7(12):4419s-4422s.

- Sczaniecka AK, Brasky TM, Lampe JW, Patterson RE, White E. Dietary intake of specific fatty acids and breast cancer risk among postmenopausal women in the VITAL cohort. *Nutrition and cancer*. 2012; 64(8):1131-1142.
- Setia MS. Methodology Series Module 2: Case-control Studies. *Indian journal of dermatology*. 2016; 61(2):146-151.
- Séverin S, Wenshui X. Milk biologically active components as nutraceuticals. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005; 45(7-8):645-656.
- Shah R, Rosso K, Nathanson SD. Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World journal of clinical oncology*. 2014; 5(3):283-298.
- Shannon J, Cook LS, Stanford JL. Dietary intake and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes & Control*. 2003; 14(1):19-27.
- Shapira N. The potential contribution of dietary factors to breast cancer prevention. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017; 26(5):385-395.
- Sharif S, Moran A, Huson S, Iddenden R, Shenton A, Howard E, Evans G. Women with neurofibromatosis 1 (nf1) are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *Journal of medical genetics*. 2007; 44(8):481-484.
- Sharma GN, Dave R, Sanadya J, Sharma P, Sharma KK. Various types and management of breast cancer: An overview. *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. 2010; 1(2):109-126.
- Sharpe CR. A developmental hypothesis to explain the multicentricity of breast cancer. *Canadian Medical Association Journal*. 1998; 159(1):55-59.
- Shin MH, Holmes MD, Hankinson SE, Wu K, Colditz GA, Willett WC. Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002; 94(17):1301-1310.
- Simonsen N, Veer PV, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, Kok FJ, Kohlmeier L. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. *American Journal of Epidemiology*. 1998; 147(4):342-352.
- Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *Jama*. 2001; 286(17):2143-2151.
- Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of surgery*. 2003; 237(4):474-482.
- Skinner ML, Simpson JA, Buchholz AC. Dietary and total calcium intakes are associated with lower percentage total body and truncal fat in young, healthy adults. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011; 30(6):484-490.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Van Den Brandt PA, Folsom AR, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Howe GR, Marshall JR, Miller AB. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *Jama*. 1998; 279(7):535-540.

SNDLF (Société de Nutrition et de Diététique de Langue Française). Cahiers de nutrition et de diététique. *Cahiers de nutrition et de diététique*. 2001; 36:2S1-2S163 (hors série 1).

Söderqvist G, Isaksson E, von Schoultz BO, Carlström K, Tani E, Skoog L. Proliferation of breast epithelial cells in healthy women during the menstrual cycle. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1997; 176(1):123-128.

Song JW, Chung KC. Observational Studies: Cohort and Case-control Studies. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010; 126(6):2234-2242.

Soukehal A. Dossier filière lait : Comment atteindre l'autosuffisance en 10 ans ! *Revue Perspectives N9- 3eme trimestre 2013*. 2013. p.23-29.

Souki H. Les stratégies industrielles et la construction de la filière lait en Algérie: portée et limites. *Revue Campus*. 2009; 15:3-15.

Sraïri MT, Benyoucef MT, Kraiem K. The dairy chains in North Africa (Algeria, Morocco and Tunisia): from self sufficiency options to food dependency?. *SpringerPlus*. 2013; 2(1):162.

Stewart BW, Wild CP, editors. *World cancer report 2014* Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.

Synnott D, Gaudreau G. Le cancer du sein .*Magazine facteur santé*. Publié le 1 Octobre 2014. [en ligne] <http://magfacteursante.com/le-cancer-du-sein/> [page consultée le 30 Aout2018].

Talamini R, La Vecchia C, Decarli A, Franceschi S, Grattoni E, Grigoletto E, Liberati A, Tognoni G. Social factors, diet and breast cancer in a northern Italian population. *British journal of cancer*. 1984; 49(6):723-729.

Tang JE, Moore DR, Kujbida GW, Tarnopolsky MA, Phillips SM. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *Journal of applied physiology*. 2009; 107(3):987-992.

Tazzite A, Jouhadi H, Saiss K, Benider A, Nadifi S. Relationship between family history of breast cancer and clinicopathological features in Moroccan patients. *Ethiopian journal of health sciences*. 2013; 23(2):150-157.

Tenny S, Bhimji SS. Case Control Studies. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448143/>

Terry P, Suzuki R, Hu FB, Wolk A. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2001; 10(12):1281-1285.

The European Council. Regulation EC No 1234/2007. 2007.

Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of the insulin-like growth factors. *Endocrine reviews*. 1994; 15(1):80-101.

Thorning TK, Raben A, Tholstrup T, Soedamah-Muthu SS, Givens I, Astrup A. Milk and dairy products: good or bad for human health? An assessment of the totality of scientific evidence. *Food & nutrition research*. 2016; 60(1):32527.

Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M, Cappa AP. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1989; 81(4):278-286.

Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology*. 1994; 5(4):391-397.

Tsuda H, Sekine K, Fujita KI, Iigo M. Cancer prevention by bovine lactoferrin and underlying mechanisms a review of experimental and clinical studies. *Biochemistry and Cell Biology*. 2002; 80(1):131-136.

Ursin G, Bjelke E, Heuch I, Vollset SE. Milk consumption and cancer incidence: a Norwegian prospective study. *British journal of cancer*. 1990; 61(3):454-459.

Van Den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *American journal of epidemiology*. 2000; 152(6):514-527.

Van Der Pols JC, Bain C, Gunnell D, Davey Smith G, Frobisher C, Martin RM. Childhood dairy intake and adult cancer risk: 65-y follow-up of the Boyd Orr cohort-. *The American journal of clinical nutrition*. 2007; 86(6):1722-1729.

van't Veer P, Dekker JM, Lamers JW, Kok FJ, Schouten EG, Brants HA, Sturmans F, Hermus RJ. Consumption of fermented milk products and breast cancer: a case-control study in The Netherlands. *Cancer research*. 1989 Jul 15;49(14):4020-4023.

Velie EM, Schairer C, Flood A, He JP, Khattree R, Schatzkin A. Empirically derived dietary patterns and risk of postmenopausal breast cancer in a large prospective cohort study-. *The American journal of clinical nutrition*. 2005; 82(6):1308-1319.

Vieth R. Vitamin D nutrition and its potential health benefits for bone, cancer and other conditions. *Journal of nutritional & environmental medicine*. 2001; 11(4):275-291.

Visioli F, Strata A. Milk, dairy products, and their functional effects in humans: a narrative review of recent evidence. *Advances in Nutrition*. 2014; 5(2):131-143.

Vissers PA, Streppel MT, Feskens EJ, de Groot LC. The contribution of dairy products to micronutrient intake in the Netherlands. *Journal of the American College of Nutrition*. 2011; 30(sup5):415S-421S.

Vogel VG. Breast cancer risk factors and preventive approaches to breast cancer. In: *Cancer in women*. Malden, MA: Blackwell Science. 1998: 58–91 Blackwell Science, 1998. p.58–91.

Voorrips LE, Brants HA, Kardinaal AF, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *The American journal of clinical nutrition*. 2002; 76(4):873-882.

Ward PP, Paz E, Conneely OM. Lactoferrin. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2005; 62(22):2540.

Weber A, Tannapfel A, Wittekind C, Bootz F. Carcinogen-induced site-specific mutagenesis and genetic susceptibility in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oncology Research and Treatment*. 2002; 25(1):8-13.

Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception*. 1999; 59(1):25S-28S.

White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *American journal of public health*. 1987; 77(4):495-497.

Wirfält E, Li C, Manjer J, Ericson U, Sonestedt E, Borgquist S, Landberg G, Olsson H, Gullberg B. Food sources of fat and sex hormone receptor status of invasive breast tumors in women of the Malmö Diet and Cancer cohort. *Nutrition and cancer*. 2011; 63(5):722-733.

Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast cancer research and treatment*. 1997; 42(3):243-251.

World Cancer Research Fund (WCRF), American Institute for Cancer Research (AICR). *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. American Institute for Cancer Research; 2007.

Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast cancer research and treatment*. 2013; 137(3):869-882.

Xia H, Ma S, Wang S, Sun G. Meta-analysis of saturated fatty acid intake and breast cancer risk. *Medicine*. 2015; 94(52): e2391.

Xia X, Chen W, Li J, Chen X, Rui R, Liu C, Sun Y, Liu L, Gong J, Yuan P. Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Scientific reports*. 2014; 4:7480.

Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(3):270-282.

Yanagi S, Yamashita M, Imai S. Sodium butyrate inhibits the enhancing effect of high fat diet on mammary tumorigenesis. *Oncology*. 1993; 50(4):201-204.

Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *Journal of the National Cancer Institute*. 2000; 92(18):1472-1489.

Zang J, Shen M, Du S, Chen T, Zou S. The association between dairy intake and breast cancer in western and Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Journal of breast cancer*. 2015; 18(4):313-322.

Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ, Zeng C, Michailidou K, Bolla MK, Wang Q, Dennis J, Wen W, Long J, Li C. Height and breast cancer risk: evidence from prospective studies and mendelian randomization. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015; 107(11):djv219.

Zhang CX, Ho SC, Fu JH, Cheng SZ, Chen YM, Lin FY. Dairy products, calcium intake, and breast cancer risk: a case-control study in China. *Nutrition and cancer*. 2011; 63(1):12-20.

# ANNEXES



Tableau 31 : données de l'étude préliminaire.

Paire	Cas (n=40)		Témoins (n=40)	
	Age	Consommation de lait (g/j)	Age	Consommation de lait (g/j)
1	51	517	50	90,475
2	63	186,12	60	155,1
3	43	0	47	1163,25
4	58	7,755	53	186,12
5	52	186,12	50	323,125
6	48	155,1	50	517
7	51	387,75	51	139,59
8	63	646,25	63	129,25
9	45	620,4	50	310,2
10	40	129,25	43	387,75
11	34	723,8	33	186,12
12	39	387,75	38	209,385
13	38	20,68	36	387,75
14	37	155,1	36	387,75
15	56	387,75	56	0
16	55	323,125	59	46,53
17	43	387,75	46	0
18	56	186,12	51	46,53
19	48	775,5	49	186,12
20	54	139,59	53	116,325
21	67	387,75	66	232,65
22	52	387,75	52	155,1
23	48	323,125	50	46,53
24	47	387,75	48	155,1
25	51	697,95	52	155,1
26	47	0	50	387,75
27	50	0	55	232,65
28	62	55,836	66	646,25
29	44	465,3	43	646,25
30	62	387,75	63	55,836
31	57	387,75	52	646,25
32	38	54,285	36	46,53
33	27	206,8	27	232,65
34	40	387,75	40	129,25
35	32	155,1	28	2,7918
36	40	517	44	323,125
37	42	186,12	42	0
38	60	186,12	61	54,285
39	39	517	44	323,125
40	43	646,25	43	323,125

**Tableau 32 : Test de normalité (Shapiro-Wilk) et d'égalité des variance (Levene) pour certaines variables numériques.**

Variable	Signification du test de normalité (Shapiro-Wilk)			Test F de Levene
	Ensemble des participants	Chez les cas	Chez les témoins	
<b>Age</b>	0,14	0,393	0,297	0,989
<b>IMC</b>	0,093	0,068	0,245	0,263
<b>Age de ménarche</b>	0,000	0,000	0,000	/
<b>Age à la ménopause <sup>a</sup></b>	0,000	0,004	0,000	/
<b>Nombre de naissances vivantes</b>	0,000	0,000	0,000	/
<b>Age à la première naissance <sup>b</sup></b>	0,000	0,000	0,000	/
<b>Période d'allaitement <sup>b</sup></b>	0,000	0,000	0,000	/

<sup>a</sup>Parmi les femmes post-ménopausées.

<sup>b</sup>Parmi les femmes pères.

Test de normalité (Shapiro-Wilk) :  $H_0$ : la distribution n'est pas gaussienne ou statistiquement différente de la distribution normale ( $p < 0,05$ ) et  $H_1$  : la distribution est gaussienne ( $p \geq 0,05$ )

Test d'égalité des variances (Levene) :  $H_0$ : les variances sont statistiquement différentes ( $p < 0,05$ ) et  $H_1$  : les variances ne sont pas statistiquement différentes ( $p \geq 0,05$ )

**Tableau 33 : Test de normalité des variables numériques dans chaque catégorie de consommation de produits laitiers.**

	Variable	Catégorie1	Catégorie2	Catégorie3	Catégorie4
Produits laitiers totaux	Age	0,636	0,100	0,323	0,088
	IMC	0,358	0,303	0,083	0,526
Lait	Age	0,325	0,374	0,449	0,214
	IMC	0,234	0,312	0,514	0,708
Yaourt	Age	0,338	0,283	0,468	0,239
	IMC	0,059	0,775	0,083	0,631
Lait fermenté	Age	0,126	0,327	0,759	0,344
	IMC	0,132	0,794	0,405	0,669
Fromage total	Age	0,137	0,852	0,253	0,072
	IMC	0,202	0,641	0,578	0,117
Fromage à pâte fondue	Age	0,627	0,916	0,088	
	IMC	0,057	0,443	0,349	
Fromage à pâte fraîche	Age	<b>0,017</b>	0,891	0,074	
	IMC	0,277	0,803	0,845	
Fromage à pâte molle	Age	0,244	0,915	0,156	
	IMC	0,287	0,642	0,126	
Fromage à pâte dure	Age	0,329	0,736	0,640	
	IMC	0,428	0,200	0,576	

Test de normalité (Shapiro-Wilk) :  $H_0$ : la distribution n'est pas gaussienne ( $p < 0,05$ ) et  $H_1$  : la distribution est gaussienne ( $p \geq 0,05$ )

**Tableau 34 : Test de Levene pour tester l'égalité des variances à travers les différentes catégories de consommation de produits laitiers.**

	Age (valeur de p)	IMC (valeur de p)
Produits laitiers totaux	0,347	0,182
Lait	0,249	0,787
Yaourt	0,987	0,359
Lait fermenté	0,804	0,633
Fromage total	<b>0,005</b>	0,213
Fromage à pâte fondue	<b>0,019</b>	0,406
Fromage à pâte fraîche	<b>0,035</b>	0,083
Fromage à pâte molle	0,081	0,417
Fromage à pâte dure	0,955	0,06

Test d'égalité des variances (Levene) : H0: les variances sont statistiquement différentes ( $p < 0,05$ ) et H1 : les variances ne sont pas statistiquement différentes ( $p \geq 0,05$ )

**Tableau 35 : Test de normalité (Shapiro-Wilk) et d'égalité de variance (Levene) pour certaines variables numériques chez les femmes pré et post ménopausées.**

Variable	Statut ménopausique	Signification du test de normalité (Shapiro-wilk)			Test K de Levene
		Ensemble des participants	Chez les cas	Chez les témoins	
<b>Age</b>	Pre	0,273	0,313	0,592	0,662
	Post	0,000	0,214	0,000	/
<b>IMC</b>	Pre	0,211	0,520	0,578	0,226
	Post	0,055	0,003	0,289	/

Test de normalité (Shapiro-Wilk) :  $H_0$ : la distribution n'est pas gaussienne ( $p < 0,05$ ) et  $H_1$  : la distribution est gaussienne ( $p \geq 0,05$ )

Test d'égalité des variances (Levene) :  $H_0$ : les variances sont statistiquement différentes ( $p < 0,05$ ) et  $H_1$  : les variances ne sont pas statistiquement différentes ( $p \geq 0,05$ )

Tableau 36 : Types de lait et de yaourt consommés par les participants à l'étude.

Type de lait	Cas	témoins	Tous les participants	Type de yaourt	cas	témoins	Tous les participants
<b>Entier</b>	5	2	7 (2%)	<b>Exclusivement nature (3/4%MG)</b>	9	10	19 (5%)
<b>Demi-écrémé</b>	159	167	326 (97%)	<b>Exclusivement sucré (3/4% MG)</b>	119	126	245 (70%)
				<b>Sucré et nature (3-4 % MG)</b>	47	40	87 (25%)
<b>Totalement écrémé</b>	2	1	3 (1%)	<b>0% MG</b>	0	0	0 (0%)
<b>Nombre total de consommateurs de lait</b>	166	170	336	<b>Nombre total de consommateurs de yaourt</b>	175	176	351

Ce travail a fait l'objet d'une publication scientifique :

Intitulée: **“Effect of dairy products intake on breast cancer risk: A case-control study in Algeria”**, publiée dans la revue impactée « Nutrition clinique et métabolisme » en Juin 2018.

Dans le même thème de recherche, voici nos autres travaux :

Un article : **“Implication of milk and dairy products consumption through insulin-like growth factor-I in induction of breast cancer risk factors in women”** publié dans la revue « Nutrition clinique et métabolisme » en Novembre 2015.

Une communication : **“Implication of milk and dairy products consumption through insulin-like growth factor-I in induction of breast cancer risk factors in women: a narrative review”**, présentée sous forme de poster lors de la Conférence « The Food Factor I », qui s’est déroulée du 2 au 4 Novembre 2016 à Barcelone.