

Université de Montréal

**ACIDES GRAS SPÉCIFIQUES ET RISQUE DE
CANCERS COLORECTAL ET DU SEIN:
ÉTUDE CAS-TÉMOINS DANS LA POPULATION
CANADIENNE FRANÇAISE DE MONTRÉAL**

par

André Nkondjock

Département de Nutrition

Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Ph.D.
en Nutrition

Novembre, 2002



© André Nkondjock, 2002

QU

145

U58

2003

v.003

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :

**ACIDES GRAS SPÉCIFIQUES ET RISQUE DE
CANCERS COLORECTAL ET DU SEIN:
ÉTUDE CAS-TÉMOINS DANS LA POPULATION
CANADIENNE FRANÇAISE DE MONTRÉAL**

présentée par :
André Nkondjock

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Marielle Ledoux, président-rapporteur
Parviz Ghadirian, directeur de recherche
Bryna Shatenstein, co-directrice
Jean Marie Ékoé, membre du jury
Nicole Hébert-Croteau, examinatrice externe
Jean Pierre Thouez, représentant du doyen de la FES

Thèse acceptée le : 31 mars 2003

RÉSUMÉ

Les cancers colorectal et du sein constituent dans la plupart des pays industrialisés un véritable problème de santé publique, en raison de l'augmentation de leur incidence et surtout de leur piètre pronostic. Les femmes atteintes d'un cancer colorectal (CCR) sont également à haut risque de cancer du sein, ce qui suggère une cause commune. Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques menées à travers le monde ont mis en évidence l'implication des facteurs nutritionnels dans l'étiologie de ces deux cancers. Parmi ces facteurs, un apport élevé en graisses totales semble associé à un risque accru. Toutefois, la controverse persiste dans la nature de l'association entre les graisses alimentaires et les deux cancers. Cette controverse est en partie due au fait qu'une moindre attention a été accordée aux acides gras spécifiques, qui du fait de leur implication dans de nombreuses réactions exercent différents effets en terme de promotion ou de répression du développement des tumeurs. Par ailleurs, les acides gras poly-insaturés (AGPI) sont très susceptibles de peroxydation lipidique par des radicaux libres, et les composés hautement réactifs qui en résultent semblent jouer un rôle important dans la cancérogenèse. Cette recherche est entreprise pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'association entre les graisses alimentaires et le risque des CCR et du sein est dépendante du niveau d'apport en acides gras spécifiques. Cette recherche explore également les interactions d'effets des AGPI spécifiques et le statut antioxydant afin de déterminer si le risque associé à ces acides gras diffère selon l'apport en antioxydants. Entre 1989 et 1993, une étude cas-témoins impliquant 816 cas incidents de CCR (402) et du sein (414), et 668 témoins sélectionnés dans la population générale a été menée dans la communauté canadienne française de Montréal. Les apports alimentaires ont été déterminés par un questionnaire de fréquence semi-quantitatif validé et administré par entrevues. Ce questionnaire, qui portait sur plus de 200 aliments et recettes couvrait les deux années précédant le diagnostic de la maladie (cas) ou la sélection (témoins).

A) Cancer colorectal: Après ajustement pour l'âge, le statut matrimonial, l'histoire familiale du CCR chez les proches parents, l'indice de masse corporelle, l'activité physique, l'apport en énergie totale, une association inverse a été détectée chez les femmes entre le risque de CCR et l'apport alimentaire en acides butyrique [rapport de cotes (OR)=0,57; intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) (0,34-0,96); P= 0.006], α -linoléinique (ALA) [OR=0,78; IC_{95%}(0,46-1,32); P=0,016] et ω -3 [OR=0,84; IC_{95%} (0,50-1,41); P=0,028], en comparant le quatrième au premier quartile. Les mêmes associations ont été retrouvées chez les hommes, sans atteindre la signification statistique. Un risque élevé associé au ratio ω -6/ ω -3 [OR=1,47; IC_{95%}(0,86-2,50); P=0,001] a été trouvé parmi les femmes, tandis que chez les hommes, une association significative et positive a été détectée entre l'acide arachidonique (AA) et le risque de CCR [OR=2,03; IC_{95%}(1,16-3,54); P=0,001]. Ce risque était fortement accru avec une tendance plus significative chez les hommes qui avaient un apport élevé en vitamine C [OR=5,33; IC_{95%} (2,04-13,95); P=0,0004]. Les femmes qui avaient un faible apport en caroténoïdes totaux étaient à risque élevé associé à AA [OR=4,04; IC_{95%}(1,84-8,99), P=0,003]; l'acide eicosapentaénoïque [OR=3,50; IC_{95%}(1,59-7,71); P=0,015], et l'acide docosahexaénoïque [OR=5,77; IC_{95%} (2,50-13,33); P=0,002].

B) Cancer du sein: Aucune association n'est trouvée entre les acides gras spécifiques et le risque de cancer du sein après ajustement pour l'âge à la première grossesse à terme, la parité, l'histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, l'histoire familiale de la maladie du sein, la cigarette, le statut matrimonial, et l'apport en énergie totale. Une interaction a été détectée chez les femmes ménopausées entre AA et la vitamine E (P=0,013). Parmi les femmes qui avaient un faible apport en vitamine E (\leq apport médian des témoins), une association significative et inverse a été trouvée entre AA et le risque de cancer du sein [OR=0,41; IC_{95%} (0,20-0,82); P=0,02], tandis que celles qui avaient un apport élevé en vitamine E ($>$ apport médian des témoins) présentaient un risque significativement élevé [OR=2,46; IC_{95%} (1,12-5,39); P=0,024], en comparant le quatrième quartile au premier.

Indépendamment de l'apport en énergie totale, les résultats de cette étude suggèrent: (1)- que la substitution de l'AA par le butyrate, ALA ou les acides gras ω -3 pourrait réduire le risque de CCR; (2)- l'existence d'une relation inverse dose-effet entre AA et le cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant un faible apport en vitamine E.

Mots-clés : cancer colorectal, cancer du sein, acides gras, étude cas-témoins, vitamine C, vitamine E, prévention.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) and breast cancer (BC) have a high incidence with mortality in most industrialized countries. There is a known reciprocal association between colorectal and breast cancer in women, suggesting a common cause. Many experimental and epidemiological studies have been carried out worldwide and a large proportion of them has suggested the implication of fats in the etiology of colorectal and breast cancer. However, discrepancies in findings on the association between dietary fats and these two important cancers persist. This controversy was partly due to the fact that very little attention has been paid to specific fatty acids (FA), which are postulated to exert effects on both the promotion and inhibition of tumor formation and growth, because of their physiological functions. This study is undertaken to verify the hypothesis that differences observed in CRC and BC risk associated with dietary fats are attributed to specific FA consumed. This investigation also explores whether CRC and BC risk associated with individual polyunsaturated fatty acids (PUFA) differs with regard to intake of antioxidants, since persistent oxidative stress, involving enhanced peroxidation of PUFA in cell membranes by free radicals and reactive species is known to modulate the development of malignant diseases. Between 1989 and 1993, a case-control study involving 816 incident cases of CRC (402) and breast cancer (414) and 668 population-based controls was conducted among French-Canadians in Montreal. Dietary intake was assessed by a validated food frequency questionnaire gathering information on over 200 food items in face-to-face interviews. The questionnaire covered a period 2 years prior to diagnosis (cases) or interview (controls).

A) Colorectal cancer: After adjustment for age, marital status, history of CRC in first-degree relatives, body mass index 1 year prior to diagnosis, physical activity, and total energy intake; a significant inverse association was found among females between CRC and butyrate [OR=0.57; 95%CI(0.34-0.96); P=0.006], α -linoleic acid (ALA) [OR=0.78; 95%CI(0.46-1.32); P=0.016], and ω -3 FAs [OR=0.84; 95%CI(0.50-1.41); P=0.028],

comparing the upper to the lower quartiles of intake. Similar trends were obtained among males without reaching statistical significance. An increased risk was associated with the $\omega 6/\omega 3$ ratio [OR=1.47; 95%CI(0.86-2.50); P=0.001] in women. Among males, arachidonic acid (AA) was directly associated with CRC [OR=2.03; 95%CI(1.16-3.54); P=0.001], and the risk increased up to about 5-fold [OR=5.33; 95%CI(2.04-13.95); P=0.0004 for trend] among those with high vitamin C intake. Females with lower carotenoid intake were at elevated CRC risk associated with AA [OR=4.07; 95%CI(1.84-8.99); P=0.003], eicosapentaenoic acid [OR=3.50; 95%CI(1.59-7.71); P=0.015], and docosahexaenoic acid [OR=5.77; 95%CI(2.50-13.33); P=0.002].

B) Breast cancer: After adjustment for age at first-full term pregnancy, number of full-term pregnancies, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, smoking, marital status, and total energy intake; no overall association was found between specific fatty acids and BC risk. Among postmenopausal women, an interaction effect on BC risk was detected between AA and vitamin E (P for interaction =0.013). In women with low vitamin E intake (\leq median intake among controls), there was a significant inverse and dose-dependant association between AA and BC risk [OR=0.41; 95%CI(0.20-0.82); P for trend=0.02], while those with high vitamin E intake ($>$ median intake among controls) exhibited a significant elevated risk [OR=2.46; 95%CI(1.12-5.39); P for trend=0.024] when comparing the upper to the lower quartiles of intake.

The results of this study suggest that independently of total energy intake, substituting AA by butyrate, ALA, and ω -3 FAs may reduce CRC risk. They also suggest an inverse and monotonic dose-response relationship between AA and BC in postmenopausal women with low vitamin E intake.

Keywords : colorectal cancer, breast cancer, case-control study, fatty acid, vitamin C, vitamin E, prevention.

Table des matières

| | |
|---|----------|
| RÉSUMÉ | III |
| ABSTRACT..... | VI |
| LISTE DES TABLEAUX..... | XVI |
| LISTE DES FIGURES..... | XVII |
| LISTE DES ABRÉVIATIONS..... | XVIII |
| REMERCIEMENTS..... | XXV |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE | 3 |
| 1.1 CANCER COLORECTAL..... | 3 |
| 1.1.1 Épidémiologie | 3 |
| 1.1.2 Pathogenèse..... | 5 |
| 1.1.3 Facteurs de risque/protection | 7 |
| 1.1.3.1 Facteurs associés à un risque accru..... | 7 |
| 1.1.3.1.1 <i>Obésité et indice de masse corporelle</i> | 7 |
| 1.1.3.1.2 <i>Histoire familiale</i> | 8 |
| 1.1.3.1.3 <i>Prédisposition génétique</i> | 8 |
| 1.1.3.1.3.1 Polyadénome familial..... | 9 |
| 1.1.3.1.3.2 Polypose non héréditaire | 9 |
| 1.1.3.1.4 <i>Cigarette</i> | 9 |
| 1.1.3.2 Facteurs associés à un risque réduit | 10 |
| 1.1.3.2.1 <i>Activité physique</i> | 10 |
| 1.1.3.2.2 <i>Hormones exogènes et de reproduction</i> | 11 |
| 1.1.3.2.3 <i>Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés (AINS)</i> | 12 |
| 1.1.3.2.4 <i>Statut matrimonial</i> | 12 |
| 1.1.4 Déterminants nutritionnels..... | 13 |

| | | |
|-----------|--|----|
| 1.1.4.1 | Déterminants associés à un risque accru..... | 13 |
| 1.1.4.1.1 | <i>Viandes</i> | 13 |
| 1.1.4.1.2 | <i>Alcool</i> | 15 |
| 1.1.4.2 | Déterminants associés à un risque réduit..... | 16 |
| 1.1.4.2.1 | <i>Fruits et légumes</i> | 16 |
| 1.1.4.2.2 | <i>Calcium et vitamine D</i> | 17 |
| 1.1.4.2.3 | <i>Autres déterminants nutritionnels</i> | 17 |
| 1.1.5 | Niveau de preuves de l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse colorectale..... | 19 |
| 1.1.5.1 | Acide butyrique..... | 19 |
| 1.1.5.2 | Acide laurique..... | 22 |
| 1.1.5.3 | Acide myristique..... | 24 |
| 1.1.5.4 | Acide palmitique..... | 25 |
| 1.1.5.5 | Acide stéarique..... | 26 |
| 1.1.5.6 | Acide oléique..... | 27 |
| 1.1.5.7 | Acides gras <i>trans</i> | 29 |
| 1.1.5.8 | Acide linoléique..... | 31 |
| 1.1.5.9 | Acide α -linoléique..... | 33 |
| 1.1.5.10 | Acide arachidonique..... | 34 |
| 1.1.5.11 | Acide eicosapentaénoïque..... | 35 |
| 1.1.5.12 | Acide docosahexaénoïque..... | 37 |
| 1.1.5.13 | Ratio ω -3/ ω -6..... | 38 |
| 1.2 | CANCER DU SEIN..... | 40 |
| 1.2.1 | Épidémiologie..... | 40 |
| 1.2.2 | Pathogenèse..... | 42 |
| 1.2.3 | Facteurs de risque/protection..... | 43 |
| 1.2.3.1 | Facteurs associés à un risque accru..... | 43 |
| 1.2.3.1.1 | <i>Âge précoce lors des premières règles</i> | 43 |
| 1.2.3.1.2 | <i>Ménopause tardive</i> | 44 |

| | | |
|------------|--|----|
| 1.2.3.1.3 | <i>Taille</i> | 44 |
| 1.2.3.1.4 | <i>Obésité</i> | 45 |
| 1.2.3.1.5 | <i>Poids corporel et indice de masse corporelle</i> | 45 |
| 1.2.3.1.6 | <i>Histoire familiale</i> | 47 |
| 1.2.3.1.7 | <i>Facteurs génétiques</i> | 48 |
| 1.2.3.1.8 | <i>Facteurs cliniques: les maladies bénignes du sein et la densité du parenchyme mammaire</i> | 48 |
| 1.2.3.1.9 | <i>Statut socio-économique</i> | 49 |
| 1.2.3.1.10 | <i>Contraceptifs oraux</i> | 50 |
| 1.2.3.1.11 | <i>Thérapie hormonale de remplacement</i> | 51 |
| 1.2.3.1.12 | <i>Radiations ionisantes</i> | 52 |
| 1.2.3.2 | <i>Facteurs associés à un risque réduit</i> | 52 |
| 1.2.3.2.1 | <i>Parité et âge précoce à la première maternité</i> | 52 |
| 1.2.3.2.2 | <i>Activité physique</i> | 54 |
| 1.2.3.2.3 | <i>Allaitement</i> | 55 |
| 1.2.3.2.4 | <i>Statut matrimonial</i> | 57 |
| 1.2.3.2.5 | <i>Cigarette</i> | 58 |
| 1.2.4 | <i>Déterminants nutritionnels</i> | 59 |
| 1.2.4.1 | <i>Graisses totales</i> | 59 |
| 1.2.4.2 | <i>Alcool</i> | 61 |
| 1.2.4.3 | <i>Autres facteurs reliés à l'alimentation</i> | 63 |
| 1.2.5 | <i>Niveau de preuves de l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse mammaire</i> | 64 |
| 1.2.5.1 | <i>Acide butyrique</i> | 64 |
| 1.2.5.2 | <i>Acide laurique</i> | 64 |
| 1.2.5.3 | <i>Acide myristique</i> | 65 |
| 1.2.5.4 | <i>Acide palmitique</i> | 67 |
| 1.2.5.5 | <i>Acide stéarique</i> | 69 |
| 1.2.5.6 | <i>Acide oléique</i> | 70 |

| | | |
|--|--|-----------|
| 1.2.5.7 | Acide linoléique | 74 |
| 1.2.5.8 | Acides gras <i>trans</i> | 76 |
| 1.2.5.9 | Acide α -linoléique | 77 |
| 1.2.5.10 | Acide arachidonique..... | 78 |
| 1.2.5.11 | Acide eicosapentaénoïque | 80 |
| 1.2.5.12 | Acide docosahexaénoïque | 81 |
| 1.2.5.13 | Ratio ω -3/ ω -6..... | 82 |
| CHAPITRE 2 OBJECTIF GÉNÉRAL ET HYPOTHÈSES | | 84 |
| 2.1 | OBJECTIF GÉNÉRAL | 84 |
| 2.2 | HYPOTHÈSES | 84 |
| 2.2.1 | L'association entre les graisses alimentaires et le risque de cancers colorectal et du sein dépend de l'apport en acides gras spécifiques | 84 |
| 2.2.2 | Le risque de cancers colorectal et du sein associé aux AGPI individuels diffère en fonction de l'apport en anti-oxydants..... | 84 |
| 2.2.3 | Les cancers colorectal et du sein ont une étiologie commune qui dépend de l'apport alimentaire en acides gras spécifiques. | 84 |
| CHAPITRE 3 PARTICIPANTS ET MÉTHODES | | 85 |
| 3.1 | POPULATION À L'ÉTUDE..... | 85 |
| 3.1.1 | Recrutement des cas..... | 85 |
| 3.1.1.1 | Cancer colorectal..... | 85 |
| 3.1.1.2 | Cancer du sein..... | 87 |
| 3.1.2 | Recrutement des témoins | 88 |
| 3.2 | QUESTIONNAIRES | 90 |
| 3.2.1 | Questionnaires d'information générale (Core) | 90 |
| 3.2.1.1 | Cancer colorectal..... | 90 |
| 3.2.1.2 | Cancer du sein..... | 91 |
| 3.2.2 | Questionnaire de fréquence alimentaire..... | 93 |
| 3.3 | SAISIE ET CORRECTION DES DONNÉES | 94 |

| | | |
|----------------------------------|---|-----------|
| 3.4 | ANALYSE STATISTIQUE | 94 |
| 3.4.1 | Détermination de l'apport en acides gras spécifiques..... | 94 |
| 3.4.2 | Détermination du risque de cancer colorectal associé aux acides gras spécifiques | 96 |
| 3.4.3 | Détermination du risque de cancer du sein associé aux acides gras spécifiques | 97 |
| 3.4.4 | Détermination de l'effet combiné des acides gras poly-insaturés et antioxydants sur le risque de cancers colorectal et du sein. | 98 |
| CHAPITRE 4 ARTICLE I..... | | 99 |

SPECIFIC FATTY ACIDS AND HUMAN COLORECTAL CANCER:

| | | |
|--------------------------|--|-----------|
| AN OVERVIEW | | 99 |
| 4.1 | ABSTRACT..... | 101 |
| 4.2 | INTRODUCTION..... | 102 |
| 4.3 | METHODS | 103 |
| 4.4 | RESULTS | 104 |
| 4.4.1 | Short-chain fatty acids (SCFAs) | 104 |
| 4.4.2 | Medium-chain fatty acids (MCFAs)..... | 107 |
| 4.4.3 | Long-chain saturated fatty acids (LCSFAs)..... | 108 |
| 4.4.3.1 | Palmitic acid..... | 108 |
| 4.4.3.2 | Stearic acid | 109 |
| 4.4.4 | Monounsaturated fatty acids (MUFAs) | 110 |
| 4.4.5 | <i>Trans</i> fatty acids..... | 111 |
| 4.4.6 | Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)..... | 112 |
| 4.4.6.1 | Linoleic acid (LA)..... | 113 |
| 4.4.6.2 | Alpha-linolenic acid (ALA)..... | 114 |
| 4.4.6.3 | Eicosapentaenoic acid (EPA)..... | 115 |
| 4.4.6.4 | Docosahexaenoic acid (DHA)..... | 116 |
| 4.4.6.5 | Arachidonic acid (AA)..... | 117 |

| | | |
|---|---|------------|
| 4.4.6.6 | The ω -3/ ω -6 fatty acid ratio | 118 |
| 4.5 | CONCLUSIONS..... | 119 |
| 4.6 | REFERENCES | 121 |
| CHAPITRE 5 | ARTICLE II | 141 |
| ASSESSMENT OF RISK ASSOCIATED WITH SPECIFIC FATTY | | |
| ACIDS AND COLORECTAL CANCER AMONG FRENCH-CANADIANS | | |
| IN MONTREAL: A CASE-CONTROL STUDY..... | | |
| | | 141 |
| 5.1 | ABTRACT | 143 |
| 5.2 | INTRODUCTION..... | 144 |
| 5.3 | METHODS..... | 145 |
| 5.3.1 | Study population | 145 |
| 5.3.2 | Data collection | 146 |
| 5.3.3 | Food intake..... | 147 |
| 5.3.4 | Food grouping..... | 147 |
| 5.3.5 | Statistical analysis | 148 |
| 5.4 | RESULTS | 149 |
| 5.5 | DISCUSSION..... | 152 |
| 5.6 | REFERENCES | 157 |
| CHAPITRE 6 | ARTICLE III..... | 175 |
| A CASE-CONTROL STUDY OF BREAST CANCER AND DIETARY | | |
| INTAKE OF INDIVIDUAL FATTY ACIDS AND ANTIOXIDANTS IN | | |
| MONTREAL, CANADA..... | | |
| | | 176 |
| 6.1 | SUMMARY | 177 |
| 6.2 | INTRODUCTION..... | 177 |
| 6.3 | MATERIALS AND METHODS | 179 |

| | | |
|--|--|------------|
| 6.3.1 | Study population | 179 |
| 6.3.2 | Data collection | 180 |
| 6.3.3 | Food intake..... | 181 |
| 6.3.4 | Food grouping..... | 181 |
| 6.3.5 | Statistical analysis..... | 181 |
| 6.4 | RESULTS | 182 |
| 6.5 | DISCUSSION | 184 |
| 6.6 | REFERENCES..... | 188 |
| CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE..... | | 202 |
| 7.1 | CANCER COLORECTAL ET ACIDES GRAS SPÉCIFIQUES | 203 |
| 7.2 | CANCER DU SEIN ET ACIDES GRAS SPÉCIFIQUES..... | 207 |
| 7.3 | LES INSTRUMENTS DE MESURE | 210 |
| 7.3.1 | Le questionnaire d'information générale | 210 |
| 7.3.2 | Le questionnaire de fréquence | 212 |
| 7.4 | TABLES DE COMPOSITION ALIMENTAIRE | 213 |
| 7.5 | SÉLECTION DES PARTICIPANTS | 214 |
| 7.6 | AUTRES LIMITES..... | 215 |
| CONCLUSION..... | | 217 |
| CHAPITRE 8 BIBLIOGRAPHIE..... | | 219 |
| CHAPITRE 9 ANNEXES..... | | I |
| 9.1 | LETTRES D'ACCEPTATION D'ARTICLES | II |
| 9.2 | ABRÉGÉ PRÉSENTÉ À ISSFAL 2002-DIETARY FATTY ACIDS AND HEALTH | VII |
| 9.3 | ABRÉGÉ PRÉSENTÉ AU XVI IEA WORLD CONGRESS OF EPIDEMIOLOGY | IX |
| 9.4 | ABRÉGÉ PRÉSENTÉ À LA 44 ^E RÉUNION ANNUELLE DU CLUB DE RECHERCHES CLINIQUES DU QUÉBEC | XI |

| | | |
|-----|---|--------|
| 9.5 | ABRÉGÉ ACCEPTÉ POUR PRÉSENTATION AU 94 TH WORLD ANNUAL CONGRESS OF THE AMERICAN CANCER SOCIETY..... | XIII |
| 9.6 | ACCORD DES AUTEURS..... | XV |
| 9.7 | QUESTIONNAIRE D'INFORMATION GÉNÉRALE: CANCER COLORECTAL..... | XVII |
| 9.8 | QUESTIONNAIRE D'INFORMATION GÉNÉRALE: CANCER DU SEIN | XLIII |
| 9.9 | QUESTIONNAIRE DE FRÉQUENCE ALIMENTAIRE..... | LXVIII |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|-----|
| TABLE 1. Characteristics of different fatty acids | 130 |
| TABLE 2. Studies examining the effect of specific fatty acids on colorectal cancer risk | 132 |
| TABLE 3. Characteristics of the study population | 165 |
| TABLE 4. Major sources (%) and intake of specific fatty acids in the study population | 167 |
| TABLE 5. OR ¹ and 95% CI for CRC associated with dietary fatty acids | 168 |
| TABLE 6. OR ¹ and 95% CI for CRC associated with dietary PUFAs and antioxidants | 173 |
| TABLE 7. Selected characteristics of the study population | 194 |
| TABLE 8. Intake and main sources (%) of specific fatty acids in cases and controls | 196 |
| TABLE 9. Odds Ratios (OR) ¹ and 95% Confidence Intervals (CI) of breast cancer risk associated with intake of specific fatty acids | 198 |
| TABLE 10. Odds Ratios (OR) ¹ and 95% Confidence Intervals (CI) of breast cancer associated with intake of AA and antioxidants | 200 |

LISTE DES FIGURES

- Figure 1. Modèle hypothétique de la relation entre le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), le stress oxydatif persistant et les dommages de l'ADN dans la carcinogenèse 18
- Figure 2. Structure et formule de quelques acides gras spécifiques 23

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ω -3: Acides gras de série oméga-3

ω -6: Acides gras de série oméga-6

ω -9: Acides gras de série oméga-9

β cat: β -catenin

4-HNE: *trans*-4-hydroxy-2-nonenal

AA: Acide arachidonique

ADN: Acide désoxyribonucléique

AGCM: Acide gras à chaîne moyenne

AGMI: Acides gras mono-insaturés

AGPI: Acides gras poly-insaturés

AINS: Anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés

ALA: Acide α -linoléinique

AMT: Aminomethyltransferase

ANAES: Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé

APC: Adenomatous polyposis coli

BRCA1: Breast cancer 1

BRCA2: Breast cancer 2

CCR: Cancer colorectal

CGHFBC: The collaborative group on hormonal factors in breast cancer

COMA: The committee on medical aspects of food and nutrition policy

COX2: Cyclo-oxygénase -2

DHA: Acide docosahexaénoïque

DPA: Acide docosapentaénoïque

EPA: Acide eicosapentaénoïque

*ErbB*₂: Erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2

EURAMIC: European Community Multicenter Study on antioxydants

FCEN: Fichier canadien sur les éléments nutritifs

GST1: Glutathione S-transférase T1

GSTM1: Glutathione S-transférase M1

HETE: Hydroxyeicotetraenoic acid

HPETE: Hydroperoxyeicosatetraenoic acid

HZ: Hazard ratio

IC_{95%}: Intervalle de confiance à 95%

IGF: Insulin growth-factor

IMC: Indice de masse corporelle

LA: Acide linoléique

LCSFAS: Long-chain saturated fatty acids

LOX: Lipoxygénase

MDA: Malondialdehyde

MEDLINE: National Library of Medicine

MMR: Mismatch repair

MMWR: The morbidity and mortality weekly report

MONICA : Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease surveys

MUFA: Monounsaturated fatty acids

NAS: The national academy of sciences

NBSS: The national breast screening study

NHANES: National health and examination survey

OMS: Organisation mondiale de la santé

OR: Odds ratio

PAF: Polyadénome familial

PGs: Prostaglandines

PKC: Protéine kinase C

PLA₂: Phospholipase A2

PLD: Phospholipase D

PNH: Polypose non héréditaire

PUFA: Polyunsaturated fatty acids

QF: Questionnaire de fréquence

RICUM: Réseau inter-hospitalier de cancérologie de l'Université de Montréal

RR: Risque relatif

SCC / INCC: Société Canadienne du Cancer/ Institut National du Cancer du Canada

SCFA: Short-chain fatty acids

SPSS: Statistical package for the social sciences

TP53: Tumor protein p53

TX: Tromboxanes

VIP: Visual impairment project

WCRF: World Cancer Research Fund

WHO: World health organization

À Rosalie

À Charlène Rosalie

À Ulysse Médard

Puissent votre amour, votre patience, et vos sacrifices être récompensés!

REMERCIEMENTS

Je tiens particulièrement à remercier le professeur **Parviz Ghadirian**, mon directeur de thèse, pour son soutien, ses conseils, et sa disponibilité de tous les instants. Le professeur Ghadirian m'a communiqué son enthousiasme et son ardeur au travail. Il est pour moi un modèle.

Qu'il retrouve ici toute ma profonde gratitude

Mes remerciements vont ensuite au docteur **Bryna Shatenstein**, ma co-directrice, pour son aide, sa disponibilité, et son dévouement particulier à mon travail. Les conseils, l'amour du travail bien fait, l'intégrité intellectuelle, et la rigueur scientifique de docteur Shatenstein m'ont énormément aidé durant mes études doctorales.

Qu'elle retrouve ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

Je tiens également à remercier les personnes ci-après: les professeurs **Antoine Ntetu** et **Jean Marie Ékoé**, les familles **Nguimbus** et **Nyeck**, et madame **Josée Blais** pour leurs encouragements et leur soutien.

Qu'elles retrouvent ici toutes mes marques de sympathie et de profonde sollicitude.

Je remercie sincèrement les organismes subventionnaires MRCC, MBCF, et CCERN qui ont permis la réalisation de cette recherche.

Qu'ils retrouvent ici mes meilleurs sentiments

Enfin toute œuvre et tout bien vient de Dieu. Je le glorifie et lui rends grâce pour tous les bienfaits qu'il n'a cessés de me combler tout au long de ce dur et interminable combat pour la vie.

INTRODUCTION

Les cancers colorectal et du sein constituent un problème de santé publique en raison de l'augmentation de leur incidence et surtout de leur piètre pronostic. Au Canada en 2002, environ 17 600 nouveaux cas de cancer colorectal (CCR) et 20 700 cas de cancer du sein seront recensés, tandis qu'il est estimé que 6 600 et 5 400 décès vont être causés par ces deux cancers, respectivement (SCC/INCC, 2002).

L'existence d'une association réciproque a été démontrée entre les deux cancers. Les femmes atteintes d'un CCR sont également à haut risque de cancer du sein, ce qui suggère une cause commune (Agarwal et coll., 1986; Murray et coll., 1992).

Plusieurs études épidémiologiques et expérimentales menées à travers le monde ont mis en évidence l'implication des facteurs nutritionnels dans l'étiologie de ces deux importants cancers. Parmi ces facteurs, un apport élevé en graisses serait associé à un risque accru. Toutefois, la controverse persiste dans la littérature sur la nature de l'association entre les graisses alimentaires et ces deux cancers. Les facteurs qui pourraient expliquer cette controverse sont: les difficultés inhérentes à la collection de l'information alimentaire de manière fiable dans des études épidémiologiques (Cuzick, 1992); l'interaction entre une alimentation riche en graisses et le changement hormonal pendant l'enfance et l'adolescence, qui représentent des moments critiques pour l'initiation du cancer (Bradlow, 1993); le fait qu'une réduction modérée de l'apport en matières grasses soit insuffisante pour modifier la cancérogenèse (Wynder et coll., 1994); et surtout le fait que l'association entre le risque de ces deux cancers et les graisses alimentaires ait davantage été examinée selon l'origine (animale ou végétale), la quantité (totale), ou le type (saturés, mono-insaturés, ou poly-insaturés) d'acide gras. Une moindre attention a été accordée à la composition en acides gras individuels dont dépend davantage l'effet des graisses (Reddy,

1992). Les acides gras spécifiques sont impliqués dans de nombreuses réactions biologiques et exercent différents effets en terme d'initiation, de promotion, et de répression du développement des tumeurs (Bartsch et coll., 1999; Rose et Connelly, 1999).

Des investigateurs (Howe et coll., 1997; Hunter et coll., 1996) ont rapporté la promotion des cancers colorectal et du sein par les acides gras spécifiques, tandis que d'autres (Bakker et coll., 1997) ont mis en évidence la répression de ces deux cancers par certains acides gras individuels. Enfin, un dernier groupe (Holmes et coll., 1999; Pala et coll., 2001; Slattery et coll., 1997; Terry et coll., 2001) n'a trouvé aucune relation entre le risque de ces cancers et une partie ou la totalité de ces acides gras. Il est par conséquent difficile de tirer une conclusion. Bien plus, les acides gras poly-insaturés (AGPI) sont très susceptibles d'auto-oxydation lipidique par des radicaux libres et espèces réactives. Les produits de cette réaction semblent à la fois promouvoir et réprimer la cancérogenèse (Bartsch et coll., 1999; Bartsch et coll., 2002; Gonzales et coll., 1991), suggérant l'importance de l'apport en antioxydants.

Le but de ce travail est de décrire la distribution des acides gras spécifiques dans l'alimentation de la communauté canadienne française de Montréal, une population relativement homogène, et de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'association entre les graisses alimentaires et le risque des deux cancers est dépendante du niveau d'apport en acides gras individuels. Cette étude examine en outre l'interaction possible entre l'apport alimentaire en AGPI et le statut antioxydant, afin de déterminer si certains sous-groupes de la population ont un risque de cancer différent, compte tenu de leur apport en antioxydants.

CHAPITRE 1 REVUE DE LA LITTÉRATURE

Ce chapitre comprend deux sections. La première traite du CCR et la seconde du cancer du sein. Dans chaque section sont examinés l'épidémiologie, la pathogenèse, les facteurs de risque/protection, les déterminants nutritionnels, et le niveau de preuves de l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse.

1.1 Cancer colorectal

1.1.1 Épidémiologie

Le CCR est l'un des cancers les plus fréquents dans l'ensemble de la population. Les cancers du côlon et du rectum sont combinés parce qu'il est difficile de déterminer si la tumeur se situe sur le côlon sigmoïde ou sur la jonction recto-sigmoïdienne, et parce que ces régions sont le siège de la majorité des cancers du gros intestin.

En 1996, on a estimé à travers le monde 875 000 cas de CCR, représentant environ 8,5% tous les cas incidents de cancer (WHO, 1997). Les taux d'incidence varient de 20 fois environ. Les taux les plus élevés sont observés dans les pays industrialisés, tandis que le plus bas est observé en Inde (Muir et coll., 1987; Parkin et coll., 1992). Parmi les immigrants et leurs descendants, les taux d'incidence ont rapidement atteint ceux des pays d'accueil (McMichael et coll., 1988).

Au Canada le CCR occupe la troisième place en terme d'incidence et de mortalité de tous les cancers pour les deux sexes. Depuis les 10 dernières années, les taux

d'incidence et de mortalité ont considérablement diminué. Cette diminution est davantage prononcée chez les femmes où le taux d'incidence a diminué de 21% et le taux de mortalité de 30%. En 2002, il est estimé que les taux d'incidence standardisés pour l'âge seront de 59 et 39 pour 100 000, pour les hommes et les femmes, respectivement. Quant aux taux de mortalité standardisés pour l'âge, ils sont estimés à 22,4 et 13,6 pour 100 000, pour les hommes et les femmes, respectivement (SCN/INCC, 2002).

Au Québec, le CCR occupe la première place en terme de mortalité et la cinquième place en terme d'incidence, en comparaison aux autres provinces du Canada. En 2002, il est estimé que les taux d'incidence standardisés pour l'âge seront de 61 et 40 pour 100 000, pour les hommes et les femmes, respectivement. Quant aux taux de mortalité standardisés pour l'âge, ils sont estimés à 31 et 19 pour 100 000, pour les hommes et les femmes, respectivement (SCN/INCC, 2002).

En France, le CCR est le plus fréquent des cancers dans l'ensemble de la population. Les données d'incidence fournies par le réseau français des registres de cancers permettent d'estimer à 33 500 environ le nombre de nouveaux cas par an dont 21 500 (65%) sont des cancers du côlon (ANAES, 1998). Le taux d'incidence du CCR a augmenté régulièrement de 1970 à 1990 : il semble actuellement se stabiliser. En revanche, le taux de décès est resté stable durant les 20 dernières années.

Aux USA, le CCR tient la quatrième place de tous les cancers en terme d'incidence. C'est la seconde cause de mortalité par cancer avec approximativement 130 000 nouveaux cas et 55 000 décès par an (ACS, 1997). Howe et coll.(2001) ont publié dans un récent rapport les tendances du CCR entre 1973 et 1998. Le taux d'incidence a augmenté de manière continue dans toute la population jusqu'en 1985. Ensuite, il a diminué de 1,8% par an jusqu'en 1995, avant de se stabiliser en 1998. Parmi les groupes ethniques, le taux d'incidence varie de 22,8% dans la population noire à 10,2% dans la population hispanique.

Quant aux taux de mortalité, ils ont diminué de 1992 à 1998 chez les hommes de race blanche et noire, les femmes de race blanche, tandis que les taux sont restés stables chez les femmes de race noire. Les tendances à long terme montrent que la réduction du taux de mortalité a d'abord commencé chez les femmes par rapport aux hommes, ensuite elle est plus accentuée dans la population blanche, comparativement à la population noire.

Le CCR a longtemps été considéré comme le seul cancer qui survient approximativement avec la même fréquence chez les hommes et les femmes (McMichael et coll., 1980). Actuellement, dans les régions à fort taux d'incidence comme l'Amérique du Nord, l'Australie, le Japon et l'Italie, le taux d'incidence chez les hommes dépasse d'environ 20% celui des femmes (Potter, 1999). Pendant longtemps, on a pensé que le CCR apparaissait plus fréquemment dans certaines familles (Macklin, 1960). On avait également observé plusieurs syndromes génétiques rares associés à un risque élevé (Veale, 1965; Utsunomiya et Lynch, 1990). Compte-tenu du niveau de preuves actuelles, les causes du CCR semblent reliées à la fois à l'environnement et aux gènes.

1.1.2 Pathogenèse

La genèse du CCR est le résultat de la perte progressive du contrôle de l'équilibre entre la multiplication, la maturation et l'apoptose des entérocytes. La pathogenèse du CCR est un processus qui passe par plusieurs étapes avant d'atteindre la malignité. Ce processus semble durer au moins 10 ans (Hoops et Traber, 1997). Les premières lésions sont des cryptes foci anormales. Lorsque ces cryptes présentent des changements dysplasiques, ils sont appelés micro-adénomes. Au fur et à mesure que les micro-adénomes croissent, une lésion polypoïde se développe. Les adénomes se répartissent à peu près également entre le

côlon droit et le côlon gauche. En revanche, un tiers seulement des CCR sont situés dans le côlon droit.

Au moins quatre mécanismes par lesquels le développement du CCR se déclenche ont été identifiés (Potter, 1999). Les équipes de Hill et Morson ont décrit pour la première fois la pathogenèse du CCR comme étant une séquence adénome-carcinome (Hill et coll., 1978; Morson et coll., 1974). Ce processus est actuellement accepté pour la majorité des CCR, et l'événement déclencheur serait la mutation héritée ou acquise du gène *APC* (Grodén et coll., 1991). La mutation ou la perte du gène *APC* induit la formation des polypes. Les polypes augmentent graduellement en taille et se désorganisent jusqu'à ce qu'elles soient capables d'envahir la paroi intestinale et devenir le cancer. Cette voie utilise la β -caténine et surtout le *Tcf* (T-cell factor), un gène activateur de transcription (Morin et coll., 1997). Les mutations acquises du gène *APC* comptent pour environ 80% des cas sporadiques de CCR (Powell et coll., 1992), et plus de 90% des CCR sont des adénocarcinomes (Potter, 1999).

Le second mécanisme comprend les mutations sur le gène *MMR* qui assure la réparation de l'ADN (Potter, 1999). Ces mutations induisent l'instabilité des microsatellites. Cette instabilité survient approximativement dans 16% des CCR (Samawitz et coll., 2001), et il semble actuellement qu'il existe un cercle vicieux de l'augmentation de l'instabilité des microsatellites. Ce cercle impliquerait les gènes *MMR* eux-mêmes, ainsi que les pertes additionnelles d'importants contrôleurs de l'ADN et de l'intégrité cellulaire (Potter, 1999).

Le troisième mécanisme implique la colite ulcéreuse (Brentnall, 1999). Cette maladie provoque l'inflammation chronique du côlon et la perte de l'intégrité épithéliale. Il a été démontré que les personnes qui souffrent de cette pathologie présentent un risque accru d'environ 20 fois (Potter, 1999). La voie de la colite ulcéreuse correspond à la

séquence dysplasie-carcinome, et elle serait déclenchée par la mutation du gène *p53* (Morson, 1994). Par ailleurs, il a été démontré que 40% à 50% des tumeurs du côlon et du rectum présentent des altérations sur le gène *p53* (Hollstein et coll., 1994 ; Vogelstein et coll., 1988).

Le quatrième mécanisme correspond à une perte de réponse des récepteurs d'estrogènes. Le niveau de preuves actuelles semble convainquant à l'effet que presque tous les CCR proviennent des cellules dans lesquelles le gène qui code pour les récepteurs d'estrogènes ne s'exprime plus correctement (Issa et coll., 1994). Ce phénomène serait induit par l'hyperméthylation des récepteurs, et il semble qu'il serait relié à l'âge (Potter, 1999).

1.1.3 Facteurs de risque/protection

1.1.3.1 Facteurs associés à un risque accru

1.1.3.1.1 Obésité et indice de masse corporelle

L'obésité, en particulier chez les hommes semble associée à un risque accru, environ deux fois (WCRF/AICR, 1997; Singh et coll., 1998). Cependant, cette association n'est pas retrouvée dans toutes les études (Potter et coll., 1993). Chez les femmes, les résultats sont encore plus controversés.

Slattery et coll. (1997) ont mené une grande étude cas-témoins dans huit centres aux USA. Cette investigation visait à déterminer comment l'inactivité physique interagissait avec la balance énergétique pour déterminer le risque de cancer du côlon. Les auteurs ont interviewé 2 073 cas et 2 466 témoins. Les témoins étaient sélectionnés dans la population générale. Ils étaient appariés aux cas pour l'âge et le sexe. Alors que l'indice de masse corporelle (IMC) n'était pas significativement associé à un risque accru pour les niveaux

élevés d'activité physique, le risque apparaissait relié à l'apport en énergie totale et à l'IMC pour les faibles niveaux d'activité. Le rapport des cotes (OR) pour les sujets les moins actifs, avec le plus haut apport énergétique et l'IMC le plus élevé était de 3,4 [intervalle de confiance à 95% (IC_{95%}) (2,1-5,4)], en comparaison à l'extrême opposée. Cette association devenait plus forte (OR=7,2; IC_{95%}=3,4-15,2) lorsque les femmes étaient exclues de l'analyse. Par ailleurs, il a été suggéré que la circonférence abdominale soit associée à un risque accru chez les hommes (Giovannucci, 1995), mais non chez les femmes (Bostick et coll., 1994).

1.1.3.1.2 Histoire familiale

Les sujets qui appartiennent à une famille atteinte de CCR sont potentiellement à risque très élevé. Quinze à 20% de patients atteints de CCR sporadique ont eu un parent atteint, et un seul cas de CCR chez un parent du premier degré (parent, fratrie, enfant) multiplie le risque personnel par deux. Cependant, si le parent est âgé de moins de 45 ans au diagnostic, le risque relatif est multiplié par quatre alors qu'il est voisin de celui de la population générale si ce parent a plus de 60 ans. Par ailleurs, si deux parents du premier degré sont atteints d'un CCR quel que soit l'âge, le risque relatif est également multiplié par quatre (ANAES, 1998). Il semble que cette observation n'est pas seulement le résultat d'une transmission autosomique dominante (Gardner, 1951). Dans la population générale, on observe chez ces sujets un risque approximativement égal à deux fois celui des individus sans histoire familiale (Burt et coll., 1985; Carstensen et coll., 1996).

1.1.3.1.3 Prédisposition génétique

La prédisposition génétique joue un rôle important dans la cancérogenèse colorectale. Elle représente environ 5% à 10% de l'ensemble des cas de CCR (Slattery et coll., 1994; Winawer et coll., 1997). Dans les groupes de population qui présentent un syndrome familial ou héréditaire de CCR, le risque est accru de 15% chez les parents des

individus diagnostiqués avant l'âge de 45 ans. Ce risque est augmenté de 20% parmi les membres de la famille qui ont deux parents du premier degré atteints d'un CCR. Le risque atteint des proportions variant entre 70% et 95% parmi les patients ayant un polyadénome familial et une polypose non héréditaire (Burt, 1996)

1.1.3.1.3.1 Polyadénome familial

Le polyadénome familial (PAF) est un syndrome autosomique dominant caractérisé par des polypes multiples dans le côlon et le rectum. L'âge moyen de début se situe aux alentours de 25 ans, tandis que les symptômes commencent à apparaître vers 33 ans (Olopade et coll., 2001). Le locus génétique du PAF a été cartographié sur le chromosome 5q21-22 et le gène de *APC* a été cloné en 1991 (Nishisho et coll., 1991). Les individus qui héritent d'un gène *APC* muté ont un risque accru de développer le CCR.

1.1.3.1.3.2 Polypose non héréditaire

La polypose non héréditaire (PNH) est causée par la mutation sur l'un des plusieurs gènes de réparation (MMR) de l'ADN (Peltomaki et de la Chapelle, 1997). Ces gènes fonctionnent pour assurer la fidélité de l'ADN durant la réplication. Contrairement au PAF, les patients ayant une PNH n'ont pas un nombre anormal de polypes. Il est estimé que cette forme compte pour environ 5% de tous les CCR (Rustgi, 1994). Le diagnostic de la PNH est posé aux alentours de 44 ans, tandis que celui du CCR sporadique survient à 64 ans.

1.1.3.1.4 Cigarette

La cigarette n'est pas régulièrement associée à un risque accru du CCR (Heineman et coll., 1994; Nyren et coll., 1996). Toutefois, un risque élevé associé à la fumée du cigare et de la pipe a été documenté (Winder et coll., 1967; Slattery et coll., 1990; Ghadirian et coll., 1998). Il a été suggéré que le CCR se développe seulement après une période

d'induction d'environ 35 ans (Giovannucci, 2001). Afin de vérifier cette hypothèse, Terry et coll. (2002) ont mené une étude de cohorte de la cigarette et du CCR auprès de 89 835 femmes âgées de 40 à 59 ans suivies pendant 10,6 ans. Après ajustement pour l'âge, l'IMC, l'activité physique, la thérapie hormonale de remplacement, le statut ménopausal et la consommation d'alcool, les auteurs ont rapporté un risque accru de cancer du rectum [hazard ratio (HR)=3,14; IC_{95%}=1,33-7,42] associé à une consommation de la cigarette pendant plus de 40 ans.

La fumée du tabac est une importante source de carcinogènes parmi lesquels les amines hétérocycliques, les hydrocarbures polycycliques et les nitrosamines (Potter, 1999).

1.1.3.2 Facteurs associés à un risque réduit

1.1.3.2.1 Activité physique

La relation entre l'activité physique et la réduction du risque de CCR est bien documentée (WCRF/AICR, 1997). Les individus qui maintiennent un haut niveau d'activité physique tout au long de leur vie présentent un risque réduit.

Une hypothèse du rôle de l'activité physique est qu'elle stimule le péristaltisme du côlon et diminue le temps pendant lequel le contenu du côlon est en contact avec l'épithélium. Bien plus, une activité physique vigoureuse est associée à une insulïnémie et une glycémie réduites, un faible niveau de triglycérides et des autres facteurs de croissance. Tous ces éléments sont moins favorables au développement du cancer en général, et particulièrement du CCR (McKeown-Eyssen, 1994).

1.1.3.2 Hormones exogènes et de reproduction

Fraumeni et coll. (1969) ont les premiers mis en évidence que les nullipares présentent une forte prévalence non seulement des cancers hormono-dépendants, mais également du cancer du côlon. Plusieurs études cas-témoins conduites dans les années 1970 ont rapporté un risque accru de CCR chez les nullipares (Alford et coll., 1979 ; Dales et coll., 1979).

McMichael et Potter (1980) ont suggéré qu'une parité élevée, un âge précoce à la première maternité, et l'utilisation des contraceptifs oraux soient chacun associés à un risque réduit de CCR. Par ailleurs, il a été démontré que la thérapie hormonale de remplacement est associée à une diminution de risque de CCR d'environ 50% (Newcomb et coll., 1995; Kampman et coll., 1997). Cette réduction de risque serait maintenue pendant 10 ans après l'arrêt de l'utilisation. Les données sur la durée d'utilisation suggèrent également qu'une utilisation prolongée soit associée à un risque réduit (Bostick et coll., 1994; Fernandez et coll., 1998).

D'autre part, le fait que l'hyperméthylation des récepteurs d'estrogènes, une caractéristique importante du CCR, augmente avec l'âge suggère l'importance du niveau des récepteurs. La relation inverse entre la thérapie hormonale de remplacement et le CCR ou les polypes serait la conséquence d'une compensation du niveau réduit des estrogènes endogènes. La thérapie hormonale de remplacement réduirait la probabilité que la méthylation bloque l'expression du gène qui code pour les récepteurs d'estrogènes (Potter, 1995).

1.1.3.2.3 Aspirine et anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés (AINS)

L'aspirine et les AINS ont été de manière constante associés à une réduction du risque de CRC dans les études cas-témoins (Peleg et coll., 1994; Muscat et coll., 1994; Rosenberg et coll., 1998) et de cohorte (Schreinemachers et coll., 1994; Giovannucci et coll., 1995). Une association inverse entre l'utilisation régulière de l'aspirine et le risque de polypes adénomateux, précurseurs de CCR a également été rapportée (Suh et coll., 1993; Logan et coll., 1993). Toutefois, un essai clinique randomisé à double insu (Gann et coll., 1993) d'utilisation régulière de l'aspirine n'a démontré aucune réduction substantielle d'incidence de CCR après cinq années de traitement et de suivi.

L'aspirine et les AINS bloquent l'initiation et la croissance des adénomes (Reddy, 1987). Toutefois, il semble qu'une prise hebdomadaire d'environ 4 à 6 comprimés pendant 10 à 20 ans est nécessaire pour qu'une réduction consistante de risque du CCR devienne évidente (Giovannucci et coll., 1995). Cependant, l'effet n'est que suspensif. Il disparaît à l'arrêt de la prise du produit (ANAES, 1998). L'aspirine et les AINS sont des inhibiteurs puissants et irréversibles de la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme nécessaire à la synthèse des prostaglandines (PGs) qui influencent la croissance tumorale (Marnett, 1992). Il a également été démontré que ces composés inhibent l'activité de la phospholipase C (Bomalaski et coll., 1986), une autre enzyme très importante dans plusieurs aspects de la signalisation intracellulaire (Powis et Alberts, 1994). Par ailleurs, l'aspirine et les AINS sont susceptibles de supprimer directement l'agent qui cause la mutation du phénotype associé à la PNH, à travers une sélection génétique des cellules qui n'expriment pas l'instabilité des microsatellites (Ruschoff et coll., 1998).

1.1.3.2.4 Statut matrimonial

Le statut matrimonial est souvent associé au CCR. Les célibataires présentent un risque accru de CCR (Ghadirian et coll., 1998). Parmi les patients atteints de CCR, une

durée de survie significativement courte a été rapportée chez les célibataires, en comparaison aux patients qui sont en couple (Kato et coll., 1992; Johansen et coll., 1998). Toutefois, les conjoint(e)s des malades ayant un CCR semblent avoir un risque deux fois plus élevé, comparativement à la population générale (Mellempgaard et coll., 1989; Walach et coll., 1998). Les habitudes alimentaires et autres facteurs socio-économique, comportemental, et biologique pourraient expliquer ces différences.

1.1.4 Déterminants nutritionnels

Le CCR est l'un des deux principaux cancers dont il est admis que le risque est principalement modifié par l'alimentation et la nutrition (WCRF/AICR, 1997). Les déterminants nutritionnels pourraient contribuer pour environ 80% des différences entre les pays (Cummings et Bingham, 1998). De tous les aliments, nutriments et facteurs nutritionnels pour lesquels on a trouvé des associations avec le risque de CCR, le niveau de preuves actuelles suggère que les faits les mieux établis soient l'effet protecteur des fruits et légumes, et l'effet néfaste de la consommation excessive de la viande (WCRF/AICR, 1997). D'autres facteurs semblent impliqués, mais les résultats sont controversés.

1.1.4.1 Déterminants associés à un risque accru

1.1.4.1.1 Viandes

En 1997, le panel d'experts (WCRF/AICR, 1997) concluait à la lumière des 86 estimés de risque associés à toutes les études examinées que "le niveau de preuves montre que la viande rouge augmente probablement le risque de CCR."

En 1998, le rapport COMA publié au Royaume-Uni concluait que "le niveau de preuves est modérément consistant à partir des études de cohorte, qu'il existe une association positive, entre la consommation de la viande et des produits transformés à base de viande et le risque de CCR" (COMA, 1998).

En 1999, une allégation du consensus de l'OMS arrivait à une conclusion similaire en statuant que "la consommation de la viande rouge est probablement associée à un risque accru de CCR" (WHO, 1999).

Norat et Riboli (2001) ont révisé 32 études cas-témoins et 13 études de cohorte du CCR et de la consommation de la viande. Ces auteurs ont conclu que la consommation de la viande est associée à une légère augmentation du risque de CCR. Toutefois, ils ont relevé que cette association semble plus régulière avec la consommation de la viande rouge et des produits transformés à base de viande, que de la consommation totale de la viande.

Sandhu et coll (2001) ont réalisé une méta-analyse de 13 études de cohorte du CCR et de la consommation de la viande. Ils ont trouvé qu'une augmentation de la consommation de la viande est associée à un risque accru de CCR, variant entre 12% et 17%. Selon ces auteurs, une augmentation quotidienne de 25 g de l'apport alimentaire en produits transformés à base de viande est associée à un risque accru de 49%.

Plusieurs mécanismes biochimiques et modèles génétiques par lesquels la consommation de la viande rouge et des produits transformés à base de viande augmente le risque de CCR ont été proposés. Ces mécanismes comprennent la formation à partir des produits dérivés de la viande, en particulier cuite à très haute température, des agents cancérigènes tels les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les amines hétérocycliques (Potter, 1999; Roberts-Thomson et coll., 1999). Certains produits

transformés à base de viande sont convertis dans le côlon en composés carcinogènes *N*-nitroso (Bingham et coll., 1996), et de fortes concentrations de fer dans le côlon augmentent la formation des radicaux libres mutagéniques (Lund et coll., 1999). Un autre mécanisme supposé semble dépendre de la composition en graisses totales de la viande rouge. La matière grasse provenant de la viande rouge serait moins digeste ou absorbée à une vitesse réduite dans l'intestin grêle à cause de sa concentration élevée en stéarate. En plus, cette matière grasse serait fortement incrustée dans le tissu musculaire et par conséquent, une grande proportion atteindrait le côlon sous une forme intacte (Giovannucci et coll., 1997). Enfin, les acides biliaires sont convertis en carcinogènes ou promoteurs de carcinogène. Il a été démontré qu'une consommation élevée de viande augmente la concentration des selles en acides biliaires secondaires (Reddy et coll., 1980).

1.1.4.1.2 Alcool

Stocks (1957) a rapporté le premier une augmentation du risque de CCR, de signification marginale parmi les buveurs quotidiens de bière, en comparaison aux non-buveurs. Par la suite, plusieurs investigations ont exploré l'association entre l'alcool et le risque de CCR. La plupart de ces études ont montré des associations statistiquement significatives entre la consommation d'alcool et un risque accru (WCRF/AICR, 1997). Cependant, ces associations sont plus constantes chez les hommes que chez les femmes (Potter, 1999).

Certains mécanismes par lesquels l'alcool augmente le risque de CCR ont été suggérés. L'effet cytotoxique de l'éthanol sur certains tissus a été démontré, en particulier sur le tractus digestif supérieur. Il semble que l'alcool inhibe la réparation de l'ADN (Farinati et coll., 1985). L'effet de l'alcool se manifeste également à travers des carences en nutriments, en particulier les folates (Giovannucci, 1995).

1.1.4.2 Déterminants associés à un risque réduit

1.1.4.2.1 Fruits et légumes

Plusieurs études épidémiologiques (WCRF/AICR, 1997) ont rapporté une association entre la consommation des fruits et légumes, et le risque de CCR. Cette association a surtout été observée dans le cas des légumes.

Ces études, réalisées dans plusieurs pays, ont examiné divers régimes alimentaires. Le consensus du panel d'experts du WCRF/AICR est le suivant: il y a suffisamment de preuves convaincantes qui indiquent une association inverse entre la consommation des légumes et le risque de CCR. Toutefois, de récentes études de cohorte (Flood et coll., 2002 ; Michels et coll., 2000; Voorrips et coll., 2000) et d'intervention (Schatzkin et coll., 2000) n'ont montré aucune association significative entre la consommation des légumes ou fruits et le risque de CCR

Le mécanisme de l'effet protecteur des légumes n'est pas entièrement connu. Cependant, il semble qu'il résulte d'au moins deux facteurs. Les légumes tendent à être riches en fibres, qui exercent plusieurs effets dont la promotion sélective de la croissance des bactéries potentiellement bénéfiques au côlon. Les fibres lient les acides biliaires et augmentent la masse fécale, ce qui est susceptible de diluer les cancérogènes. En plus, les légumes contiennent une variété de micro-nutriments (caroténoïdes, folates, ascorbate) et des composés bio-actives (phénols, flavonoïdes, indoles), qui possèdent des propriétés anti-cancérogènes potentielles (WCRF/AICR, 1997).

1.1.4.2.2 Calcium et vitamine D

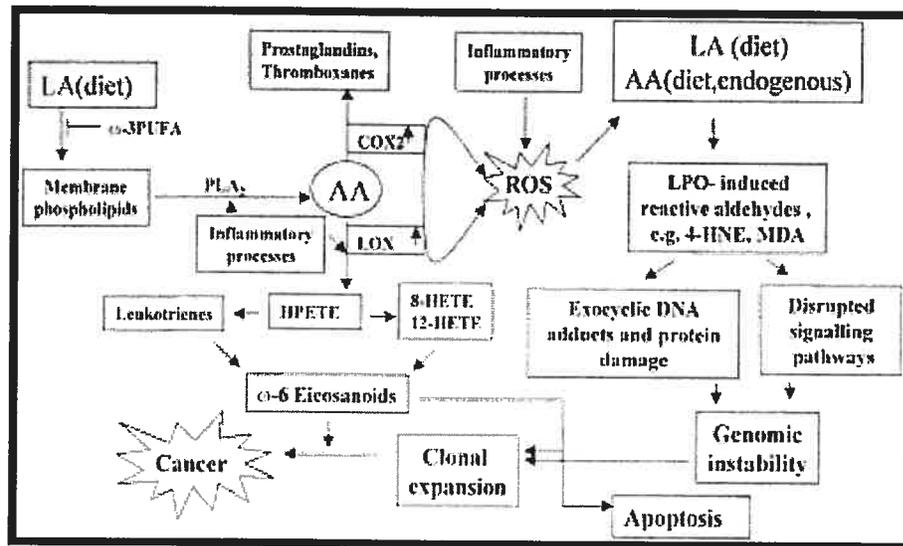
L'association entre le calcium, la vitamine D, et le risque de CCR a été explorée dans plusieurs études cas-témoins et de cohorte (COMA, 1998; WCRF/AICR, 1997). Les résultats sont intéressants, mais controversés. Ils montrent une diminution du risque ou aucune association. Toutefois, le niveau de preuves actuelles suggère qu'un apport élevé en calcium, vitamine D ou les deux réduise le risque de CCR. Un essai contrôlé, à double insu (Baron et coll., 1999) de la supplémentation en calcium a montré une diminution statistiquement significative, de 15% à 20%, de l'incidence des adénomes colorectales métachroneuses.

1.1.4.2.3 Autres déterminants nutritionnels

Certaines variables nutritionnelles et habitudes alimentaires semblent, à des degrés divers, associées à un risque accru de CCR. C'est le cas de la consommation d'œuf, l'apport énergétique élevé, et la fréquence des repas. D'autres variables sont associées possiblement à un risque réduit. Il s'agit des hydrates de carbone et la vitamine E (WCRF/AICR, 1997). Cependant, le niveau de preuves reste insuffisant.

En résumé, la carcinogenèse colorectale est un processus multifactoriel qui implique plusieurs voies biologiques, une accumulation des altérations génétiques, et des facteurs nutritionnels. Ces déterminants doivent probablement interagir.

Figure 1. Modèle hypothétique de la relation entre le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), le stress oxydatif persistant et les dommages de l'ADN dans la carcinogénèse (d'après Bartsch et coll., 1999)



Légende: Dans les cellules néoplasiques (par ex. du côlon), PLA₂, COX-2, et LOX sont surexprimées. Il s'ensuit une augmentation de la libération de AA et une accélération de la peroxydation lipidique des AGPI suivant un processus sans fin. Ce processus donne lieu à des formes variées d'ADN exocycliques et de protéines modifiées via 4-HNE et MDA. Les changements génétiques et la perturbation des voies de signalisation se produisent dans ces cellules qui se divisent rapidement. Ces événements provoquent la transformation des cellules pré malignes en cellules cancéreuses. Les AGPI ω-3 inhibent le métabolisme de AA et l'activité de COX. Ils bloquent la formation des eicosanoïdes ω-6 dérivés du linoléate (LA) alimentaire. Ces eicosanoïdes sont associés à la croissance des tumeurs et la cascade métastatique.

1.1.5 Niveau de preuves de l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse colorectale

1.1.5.1 Acide butyrique

L'acide butyrique (C4:0) est le principal acide gras à chaîne courte dont l'effet sur le cancer a été le plus examiné. Le butyrate est principalement apporté par le lait et les produits laitiers. L'acide butyrique a été l'objet de plusieurs investigations en relation avec le risque de CCR car il est considéré comme le candidat majeur qui expliquerait le mieux l'effet protecteur des fibres alimentaires contre le CCR.

Neoptolemos et coll. (1988) ont mené une étude cas-témoins visant à examiner le profil en acides gras des érythrocytes et du tissu adipeux. Les cas (n= 49) étaient des patients (30 hommes et 19 femmes âgés de 49-92 ans) avec un diagnostic confirmé de CCR. Les témoins (n=49) étaient issus des hôpitaux et avaient été admis pour une maladie non-digestive. Ils étaient appariés aux cas pour l'âge et le sexe. L'apport alimentaire était déterminé par sept journaux alimentaires. Un apport en acide butyrique statistiquement élevé ($P < 0,0001$) a été observé chez les témoins, comparativement aux cas.

Clausen et coll. (1991) dans une investigation clinique ont caractérisé la concentration et la fermentation en acides gras en chaîne courte dans les selles de 17 patients avec adénomes, 17 patients avec CCR, et 18 témoins. Tous les participants suivaient une diète danoise régulière sans restriction ni recommandation. Après 24 heures d'incubation des selles, une diminution significative ($P < 0,05$) du ratio butyrate sur la production totale des acides gras à chaîne courte a été observée chez les patients avec adénomes du côlon et les patients atteints de CCR, suggérant une relative production élevée ou une diminution d'utilisation de l'acide butyrique chez les sujets en santé.

Bradburn et coll. (1993) ont mené une étude clinique visant à comparer la production du butyrate dans les échantillons de selles de 20 patients ayant des polyadénomes familiaux, et ceux de 11 témoins sains. La production de l'acide butyrique était déterminée par fermentation des hydrates de carbone dans le côlon. Les auteurs ont rapporté une diminution de la production de l'acide butyrique chez les patients avec polyadénomes familiaux, suggérant qu'une production réduite de butyrate dans le côlon prédispose au CCR.

Cummings et coll. (1992) ont utilisé, dans une étude écologique, les données de 20 groupes populationnels en bonne santé répartis dans 12 pays. Les auteurs ont émis l'hypothèse selon laquelle une diminution du risque de CCR serait associée à une masse de la matière fécale quotidienne supérieure à 150 g. Ils ont en outre proposé que la masse fécale soit un bon marqueur des maladies du côlon et du risque de CCR. Cherchant à vérifier cette hypothèse, Birkett et coll. (1997) ont réalisé une étude en Australie pour déterminer si une masse fécale supérieure à 150 g pouvait servir de marqueur fécal de CCR. Les investigateurs ont examiné 53 sujets (16 hommes et 37 femmes) âgés de 18 à 67 ans. Ils ont trouvé une augmentation significative de l'acide butyrique (5,2 contre 2,0 mmol/jour; $P < 0,05$) dans les selles des sujets ayant une masse fécale > 150 g, comparés à ceux qui avaient moins de 150 g, suggérant qu'une concentration élevée en acide butyrique puisse protéger contre le CCR.

Toutefois, certains investigateurs rapportent des résultats contraires. Slattery et coll., (1997) ont mené une étude cas-témoins du cancer du côlon et d'apport en acides gras spécifiques dans trois centres aux USA. Cette investigation avait utilisé 1 993 cas de cancer de côlon (1 099 hommes et 894 femmes) âgés de 30 à 79 ans et 2 410 témoins sélectionnés dans la population générale. Les témoins étaient appariés aux cas pour l'âge et le sexe. L'apport alimentaire était évalué par un questionnaire de fréquence (QF) semi-quantitatif

validé. Les variables d'ajustement étaient les suivantes : l'âge, l'énergie totale, les fibres, le cholestérol, le calcium, l'IMC, l'histoire familiale de CCR, et l'utilisation des AINSNS. Les auteurs n'ont rapporté aucune différence significative entre l'apport quotidien en acide butyrique des cas et celui des témoins.

En Afrique du Sud, le CCR est rare dans la population noire. La prévalence de CCR dans cette communauté est inférieure à 1:100 000, tandis que la communauté blanche est considérée comme une population à haut risque, avec une prévalence de 17:100 000 (O'Keefe et coll., 1999). Segal et coll. (1995) ont dirigé une étude transversale dans le but de comparer la concentration fécale en acides gras à chaîne courte entre ces populations blanche et noire. Ils ont examiné un groupe de 17 sujets de race blanche (10 hommes et 7 femmes) et un groupe de 20 femmes de race noire. Les deux groupes étaient en bonne santé. Aucune différence significative entre la concentration en acide butyrique des deux groupes n'a été relevée.

O'Keefe et coll. (1999) ont mené une investigation similaire visant à examiner si la rareté du CCR chez les Sud Africains de race noire était due à une différence de fermentation bactérienne dans le côlon. Deux groupes dont le premier composé de 75 sujets de race noire et le second de 24 sujets de race blanche ont été comparés. Tous les participants étaient en bonne santé. Les auteurs ont observé une augmentation de la concentration en butyrate chez les sujets de race noire. Toutefois, la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative.

Schloss et coll. (1997) ont mené une étude transversale en Afrique du Sud pour déterminer si l'apport en acides gras pouvait expliquer la faible incidence du CCR dans la population de race noire. Un groupe de 101 pêcheurs de race noire (40 hommes et 61 femmes) âgés de 42 à 62 ans et un groupe de 99 résidents en zone urbaine de race blanche

ont participé à l'investigation. Les deux groupes étaient appariés pour l'âge et le sexe. La consommation alimentaire était évaluée par un QF et un seul rappel de 24 heures.

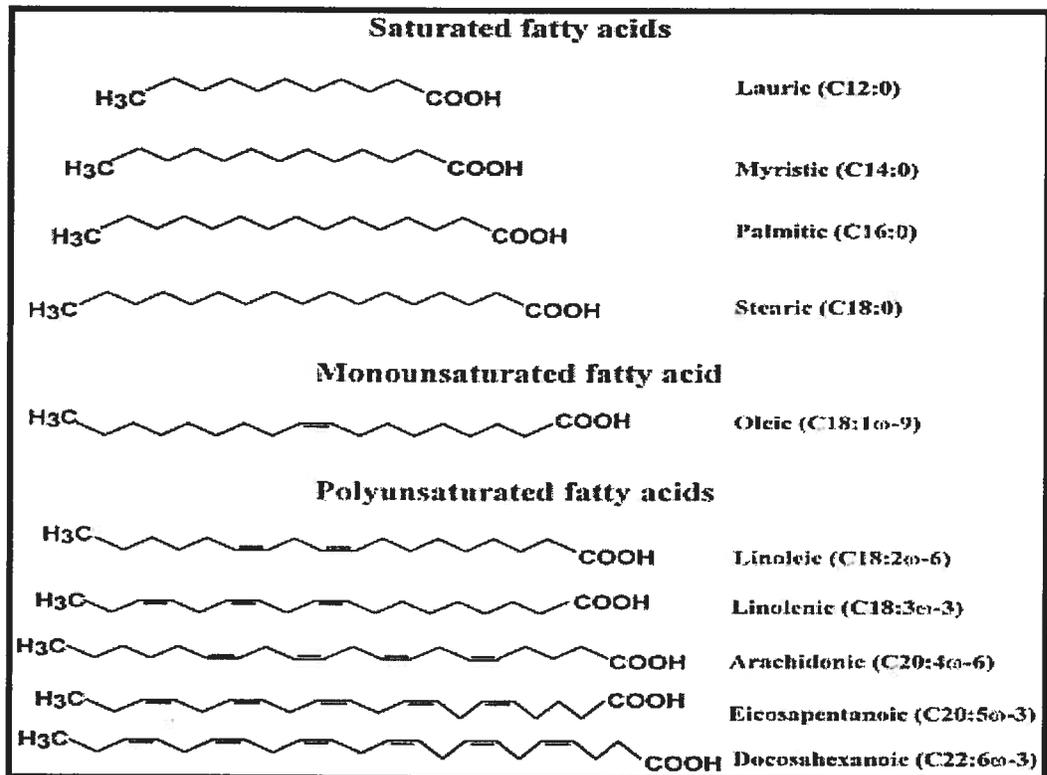
De manière surprenante, Ces auteurs ont observé un apport en butyrate significativement élevé (0,39 contre 0,18 g/jour; $P < 0,0001$) dans le groupe des sujets de race blanche, comparé à celui des pêcheurs de race noire.

Deux principaux mécanismes par lesquels l'acide butyrique pourrait diminuer le risque de CCR ont été proposés. Ces mécanismes sont: l'induction de l'apoptose (Lipkin et coll., 1999) et la régulation des gènes (D'Argenio et coll., 1999).

1.1.5.2 Acide laurique

L'acide laurique (C10 :0) est l'un des deux principaux acides gras à chaîne moyenne (AGCM). Il est principalement apporté par l'huile de coco. Cependant, il a été démontré que la proportion de cet acide à chaîne intermédiaire est déterminée principalement par la contribution relative des graisses et hydrates de carbone dans l'alimentation (Schmeits et coll., 1999). Un apport élevé en acide laurique a été rapporté (1,56 contre 1,14 g/jour; $P = 0,047$) chez les cas de CCR, comparativement aux témoins d'une étude cas-témoins (Neoptolemos et coll., 1988). Une étude transversale (Schloss et coll., 1997) a également mis en évidence une augmentation significative de l'apport quotidien en acide laurique (0,68 contre 0,34 g/j; $P = 0,0001$) dans la population à haut risque de CCR, relativement à une population dans laquelle l'incidence du CCR est faible. Aucune différence significative n'a été trouvée entre l'apport en acide laurique des cas et celui des témoins dans une autre étude cas-témoins (Slattery et coll., 1997).

Figure 2. Structure et formule de quelques acides gras spécifiques (d'après Bartsch et coll., 1999)



Légende : Le chiffre avant les deux points (:) indique le nombre d'atomes de carbone dans la chaîne carbonée de l'acide gras. Le chiffre après les deux points indique le nombre de double liaisons. La famille d'appartenance des acides gras insaturés est représentée par ω -3, ω -6, et ω -9.

Le mécanisme par lequel l'acide laurique pourrait moduler le risque de CCR n'est pas entièrement connu. Il a été démontré que l'acide laurique induit la surexpression de COX-2 (Lee et coll., 2001), une enzyme impliquée dans la cancérogenèse colorectale. Par contre, la détermination de l'effet inhibiteur de différents acides gras sur la croissance des cellules cancéreuses de côlon humain en culture a révélé que l'acide laurique possède des propriétés anti-néoplasiques (Salerno et Smith, 1991).

1.1.5.3 Acide myristique

L'acide myristique est également un important acide gras à chaîne intermédiaire. Il est apporté en abondance par l'huile de coco. Une augmentation significative de l'apport (2,3 contre 1,37 g/jour; $P=0,0001$) et de la concentration du plasma (0,72% contre 0,44%; $P=0,002$) en acide myristique a été rapportée dans un groupe des sujets à haut risque de CCR, comparativement au groupe à faible risque (Schloss et coll., 1997). Aucune différence significative n'a été observée entre l'apport quotidien en acide myristique des cas et celui des témoins dans deux études cas-témoins (Neoptolemeos et coll., 1988; Slattery et coll., 1997).

Il a été démontré que les acides laurique et myristique réduisent la synthèse des prostanoïdes (Schmeits et coll., 1999), et possèdent une activité anti-oxydante car ils protègent les acides gras essentiels contre l'oxydation (Uauy-Dagach et coll., 1998). En plus, ces deux acides à chaîne intermédiaire favorisent l'incorporation des acides gras poly-insaturés dans les phospholipides des membranes cellulaires (Ng et coll., 1992).

1.1.5.4 Acide palmitique

L'acide palmitique est l'un des principaux acides gras saturés à chaîne longue. Il est principalement fourni par les huiles végétales. L'acide palmitique joue un rôle dans la réserve énergétique.

Hietanen et coll. (1994) ont réalisé une étude cas-témoins portant sur le cancer du côlon et le statut pro-oxydant. Ces investigateurs ont examiné 20 patients (8 hommes et 12 femmes) âgés de 38 à 84 ans avec un diagnostic confirmé de cancer du côlon. Les témoins (n=20), appariés aux cas pour l'âge et le sexe étaient issus des mêmes hôpitaux que les cas. Ils étaient admis pour une maladie autre que le cancer. La consommation alimentaire était déterminée par un QF semi-quantitatif. Aucune différence significative n'a été trouvée entre la composition des érythrocytes en acide palmitique des cas et celle des témoins. Deux autres études cas-témoins (Neopteleomos et coll., 1988; Slattery et coll., 1997) n'ont rapporté aucune différence significative entre l'apport alimentaire en acide palmitique des cas et des témoins. En comparant l'apport alimentaire et la composition plasmatique en acide palmitique des sujets à haut risque de CCR à ceux des témoins, Schloss et coll. (1997) n'ont rapporté aucune différence significative.

Neopteleomos et coll. (1991) ont mené une investigation clinique pour comparer la composition en acides gras à longue chaîne de la muqueuse saine à celle de la muqueuse cancéreuse. Les auteurs ont examiné 15 patients (5 hommes et 10 femmes) âgés de 58 à 88 ans. Une augmentation non significative de la concentration en acide palmitique a été observée dans les cellules cancéreuses de la muqueuse, comparativement à celle des cellules saines.

Hendrickse et coll. (1994) ont dirigé une étude clinique visant à évaluer la relation entre la peroxydation des graisses et les prostaglandines dans le CCR chez l'humain. Les auteurs ont examiné un groupe composé de 12 femmes. Les participantes étaient âgées de 52 à 92 ans. Elles avaient subi une chirurgie pour un CCR. Aucune différence significative n'a été observée entre la composition en palmitate de la fraction phospholipide du mucus normal et celle du mucus cancéreux.

Baró et coll. (1998) ont mené une investigation clinique en examinant un groupe de 17 patients ayant un CCR (11 hommes et 6 femmes) âgées de 35 à 82 ans et 12 témoins (8 hommes et 4 femmes) âgés de 33 à 81 ans. Ces auteurs ont trouvé une grande variation de la concentration en acide palmitique selon le constituant sanguin considéré. Les patients atteints du cancer présentaient une concentration en palmitate du sérum significativement basse (43,08 contre 56,08 mg/dl; $P < 0,05$), comparée aux témoins. Cependant, la concentration en acide palmitique des phospholipides plasmatiques était significativement élevée (27,80 contre 24,92 %; $P < 0,05$) chez les patients atteints de cancer, en comparaison au groupe témoin. Enfin, les deux groupes ne présentaient aucune différence significative par rapport à la composition des phospholipides érythrocytaires en palmitate, suggérant la complexité du métabolisme de cet acide gras dans le sang.

1.1.5.5 Acide stéarique

L'acide stéarique est un important acide gras saturé à chaîne longue. Sa principale source alimentaire est le beurre. L'acide stéarique joue un rôle fonctionnel dans la structure des phospholipides.

Dans une étude clinique (Neoptolemos et coll., 1991) comparant les tissus de la muqueuse saine à ceux de la muqueuse cancéreuse, 15 patients atteints d'un CCR ont été

examinés. Une augmentation significative de la concentration en acide stéarique (0,695 contre 0,577 mg/g de tissu; $P < 0,05$) a été observée dans la muqueuse cancéreuse, comparativement à la muqueuse saine. Une augmentation non significative de la concentration en acide stéarique a également été observée dans les globules rouges des patients ayant un CCR, comparés aux témoins (Néoptolemeos et coll., 1988).

La concentration sanguine en acide stéarique semble varier selon le constituant du sang sur lequel la mesure a porté. Une diminution significative de la concentration plasmatique en acide stéarique (14,10 contre 18,83 mg/dl; $P < 0,05$) a été observée chez les patients atteints du CCR, en comparaison aux témoins (Baró et coll., 1998). À l'inverse, les cas de cancer présentaient une concentration en stéarate des phospholipides érythrocytaires significativement élevée (14,2% contre 13,6%; $P < 0,05$), par rapport au groupe témoin. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre les phospholipides plasmatiques des deux groupes. Chez les patients atteints du CCR, une diminution significative de la concentration en stéarate du mucus cancéreux (4% contre 8%; $P < 0,0005$) est observée, comparativement au mucus sain (Hendrickse et coll., 1994).

Une étude transversale (Schloss et coll., 1997) ne trouve aucune différence entre l'apport et la composition plasmatique en stéarate des sujets à haut risque de CCR et celui des témoins. Deux études cas-témoins (Hietanen et coll., 1994; Slattery et coll., 1997) ne rapportent aucune relation entre l'acide stéarique et le CCR.

1.1.5.6 Acide oléique

L'acide oléique est considéré comme l'acide gras mono-insaturé le plus important parce que c'est le principal acide gras de l'huile d'olive, et la principale matière grasse de la cuisine méditerranéenne. Plusieurs études ont examiné la relation entre l'acide oléique et le CCR. Parmi les patients atteints du CCR, une augmentation significative de la

concentration des phospholipides en acide oléique (24,4 contre 18,6 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de protéine; $P < 0,0005$) du mucus tumoral a été observée, en comparaison à celle du mucus sain (Hendrickse et coll., 1994).

Aucune différence significative n'a été rapportée entre l'apport et la concentration plasmatique en acide oléique des sujets à haut et ceux à faible risque de CCR (Schloss et coll., 1997). Aucune différence significative n'a été observée entre la concentration en acide oléique des phospholipides plasmatiques des patients atteints du CCR et celle des témoins exempts de maladie maligne (Baró et coll., 1998). Toutefois, une augmentation significative de la concentration en oléate des triglycérides (45% contre 38%; $P < 0,05$) et des esters du cholestérol (24% contre 20%; $P < 0,05$) a été détectée chez les patients cancéreux, suggérant que le métabolisme de l'acide oléique puisse varier selon le constituant sanguin considéré.

Tuyns et coll. (1987) ont dirigé en Belgique une étude cas-témoins multicentrique portant sur le CCR et l'apport en nutriments. Les cas ($n=818$) âgés de 35 à 74 ans et les témoins ($n=1\ 196$) ont été interviewés. Les témoins étaient sélectionnés dans la population générale. La consommation alimentaire était évaluée par un questionnaire d'histoire diététique, au moyen d'entrevues. Le questionnaire examinait l'apport moyen une semaine avant le début de la maladie chez les cas, et au moment de l'interview chez les témoins. Après ajustement pour l'âge, le sexe, la province et l'apport en énergie totale, aucune association significative n'a été trouvée entre l'apport alimentaire en acide oléique et le risque de CCR. Par ailleurs, une investigation clinique (Neoptolemos et coll., 1994) et trois études cas-témoins (Neoptolemos et coll., 1988; Hietanen et coll., 1994; Slattery et coll., 1997) n'ont trouvé aucune relation entre l'acide oléique et le CCR.

Certains mécanismes par lesquels l'acide oléique pourrait influencer le risque du CCR ont été proposés. L'huile d'olive, la principale source d'acide oléique semble avoir un effet protecteur contre le développement du CCR. Il a été suggéré que l'huile d'olive exerce une influence sur les acides biliaires du côlon. Les acides biliaires agissent à leur tour sur le métabolisme des polyamines dans les entérocytes de manière à réduire la progression du mucus normal vers l'adénome et le carcinome (Stoneham et coll., 2000). En revanche, il a aussi été démontré que l'acide oléique favorise la croissance tumorale du côlon humain, à travers des mécanismes qui utilisent l'augmentation de l'oxydation des acides gras et la perturbation des membranes enzymatiques (Calder et coll., 1998; Suziki et coll., 1997).

1.1.5.7 Acides gras *trans*

Les acides gras *trans* sont formés par hydrogénation partielle des huiles végétales, un processus par lequel le nombre de double liaisons des acides gras insaturés est réduit par addition d'un ou de plusieurs atomes d'hydrogène. En plus, certaines double liaisons sont réarrangées de la configuration *cis* à la configuration *trans*.

Suivant un devis d'étude écologique à travers 11 pays européens, Bakker et coll. (1997) ont utilisé le tissu adipeux pour étudier l'association entre l'incidence du cancer du côlon et le statut en acides gras *trans*. Ces auteurs ont trouvé une forte corrélation positive ($r=0,93$; $IC_{95\%}=0,74$ à $0,98$) entre l'incidence du cancer du côlon et les acides gras *trans*.

Slattery et coll. (2001) ont mené aux USA une étude cas-témoins des acides gras *trans* et du cancer de côlon. Les cas ($n=1\ 993$) étaient composés de 1 099 hommes et 894 femmes, âgés de 30 à 79 ans. Les témoins ($n=2\ 410$) étaient sélectionnés dans la population générale et comprenaient 1 290 hommes et 920 femmes. Les témoins étaient appariés aux

cas pour l'âge et le sexe. La consommation alimentaire était évaluée par un QF semi-quantitatif, validé, et administré par entrevues. Après ajustement pour l'âge au moment du diagnostic, l'IMC, l'activité physique, l'utilisation de l'aspirine et des AINSNS, l'énergie totale, les fibres alimentaires et le calcium, une association positive a été trouvée entre le risque de cancer de côlon et l'apport en acides gras *trans* chez les femmes (OR=1,5; IC_{95%}=1,1-2,0). Parmi les sujets âgés de 67 ans et plus, la consommation d'acides gras *trans* était positivement associée au risque de cancer de côlon (OR=1,4; IC_{95%}=0,9-2,1 et OR=1,6; IC_{95%}=1,0 - 2,4), pour les hommes et les femmes, respectivement.

Slattery et coll. (2002) ont mené une investigation similaire pour évaluer comment la diète et le style de vie sont reliés aux mutations du gène *p53* dans le cancer du côlon. Ces auteurs ont examiné le statut mutant du gène *p53* de 1 458 cas incidents de cancer du côlon âgés de 30 à 79 ans, parmi lesquels 686 étaient porteurs du gène muté, et 772 porteurs du type sauvage. Les témoins (n=2 410) étaient sélectionnés dans la population générale. La consommation alimentaire était évaluée par un questionnaire d'histoire diététique. Après ajustement pour l'âge, une alimentation caractérisée par un apport élevé en viande rouge, repas-minute et acides gras *trans* s'est avérée significativement associée à un risque accru de cancer du côlon. Les risques relatifs associés étaient 1,40 (IC_{95%}=1,00-1,89) et 1,92 (IC_{95%}=1,14-2,56) en comparant le groupe porteur du gène *p53* muté à celui du type sauvage, et au groupe témoin, respectivement.

McKelvey et coll. (1999) ont conduit une étude cas-témoins de la consommation d'aliments contenant des huiles partiellement hydrogénées et des polyadénomes, un important précurseur du CCR. Au total, 516 cas âgés de 50 à 74 ans et 551 témoins hospitalisés devant passer un dépistage par sigmoïdoscopie ont été interviewés. Les témoins étaient appariés aux cas pour l'âge, le sexe, le centre, et la date de sigmoïdoscopie. La consommation alimentaire était déterminée par un QF auto-administré. Après ajustement pour l'âge, le sexe, la cigarette, l'IMC, l'activité physique, l'énergie totale, la viande rouge,

et les légumes, aucune association significative n'a été détectée entre l'apport en acides gras *trans* et le risque d'adénome colorectal.

Certains mécanismes potentiels par lesquels les acides gras *trans* influencent le risque de CCR ont été suggérés. Ces mécanismes comprennent la désintégration des phospholipides de la membrane cellulaire et l'altération de la synthèse des écosanoïdes (Mckelvey et coll., 1999). Le ralentissement du cycle phosphoinositide, qui favorise l'incorporation des acides gras *trans* dans les membranes lipidiques semble également impliqué (Awad et coll., 1995).

1.1.5.8 Acide linoléique

L'acide linoléique (LA) est un acide gras essentiel. Il ne peut être synthétisé par l'organisme et doit être apporté par l'alimentation. LA appartient à la classe des AGPI de la série ω -6. La principale source de LA est la graisse animale. Une association significative et inverse a été rapportée entre l'apport en LA et le risque de cancers du côlon (OR=0,59; P=0,00005) et du rectum (OR=0,68; P=0,004) (Tuyns et coll., 1987).

Fernández-Bañares et coll. (1996) ont mené une investigation clinique visant à examiner les changements de la composition du mucus en acide gras dans la séquence adénome-carcinome. Trois groupes de patients ont été étudiés: 22 patients atteints du CRC (16 hommes et 6 femmes), 27 ayant des polyadénomes sporadiques (22 hommes et 5 femmes), et 12 témoins hospitalisés avec un côlon normal (6 hommes et 6 femmes). Une diminution significative (16,6% contre 18,9%; P<0,05) de la concentration en LA des phospholipides plasmatiques a été observée chez les patients atteints d'un CCR, comparés aux témoins. Toutefois, cette diminution est restée non significative lorsque les patients ayant un CCR ont été comparés à ceux ayant des polypes adénomateuses. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée entre la concentration en LA du mucus des

trois groupes étudiés. Une diminution significative (10,0% contre 11,3%; $P < 0,01$) de la concentration érythrocytaire en LA a été observée chez les cas de cancer du côlon lorsque ceux-ci étaient comparés aux témoins (Hietanen et coll., 1994). Une diminution de la teneur en LA a également été reportée dans les phospholipides (18,7% contre 14,9%; $P < 0,05$) et les triglycérides (18,9% contre 11,25%; $P < 0,05$) plasmatiques, lorsque les patients atteints de CCR ont été comparés aux témoins (Baró et coll., 1998). Une réduction significative (15,65 contre 17,14 g/jour; $P = 0,02$) de l'apport alimentaire en LA est observée chez les sujets à haut risque de CCR, comparativement aux témoins (Schloss et coll., 1997). Toutefois, les sujets à haut risque de CCR présentaient une concentration plasmatique en LA significativement supérieure (33,50% contre 29,72%; $P = 0,013$), en comparaison aux témoins, suggérant une modification du métabolisme de LA.

Deux investigations cliniques (Neoptelomos et coll., 1991; Hendrickse et coll., 1994) et deux études cas-témoins (Neoptolemos et coll., 1988; Slattery et coll., 1997) n'ont rendu compte d'aucune relation significative entre LA et le CCR.

Une méta-analyse (Zock et Katan, 1998) de 16 études cas-témoins et 6 études de cohorte n'a montré aucune association significative entre LA et le risque de cancer colorectal. Le risque relatif combiné était de 0,92 ($IC_{95\%} = 0,84-1,08$) et 0,92 ($IC_{95\%} = 0,70-1,22$), pour les études cas-témoins et de cohorte, respectivement.

Terry et coll. (2001) ont mené en Suède une étude prospective de CCR et de la consommation des graisses et acides gras. Cette cohorte était constituée de 61 463 femmes. Les participantes ont été suivies pendant 11 ans. La consommation alimentaire était déterminée par un QF auto-administré. Après ajustement pour l'âge, l'IMC, le niveau d'éducation, l'apport en énergie totale, l'apport en viande rouge et en alcool, les fibres, le calcium, l'acide folique et les vitamines C et D, aucune association significative n'a été trouvée entre l'apport en LA et le risque de CCR.

LA est le précurseur de l'acide arachidonique (AA). Certains investigateurs (Glasgow et coll., 1992) ont montré que LA agit en synergie avec certains facteurs de croissance pour stimuler la croissance tumorale.

1.1.5.9 Acide α -linoléinique

L'acide α -linoléinique (ALA) est un acide gras essentiel dont la principale source est l'huile de canola. Il est le précurseur de l'acide eicosapentaénoïque (EPA). Une diminution significative de la concentration plasmatique en ALA (0,70 contre 0,97 mg/dl; $P < 0,05$) a été observée chez les patients ayant un CCR, comparés aux témoins (Baró et coll., 1998).

En comparant le mucus sain et le mucus malade des patients ayant un côlon adénomateux, Hendrickse et coll. (1994) ont observé une augmentation significative (0,24% contre 0,14%; $P = 0,001$) de la concentration en ALA dans le mucus sain de ces patients, comparativement au mucus malade. La même observation est rapportée parmi les patients atteints de cancer du côlon (0,19% contre 0,13%; $P = 0,02$) (Fernandez-Banares et coll. 1996).

Les patients atteints de CCR ne présentent aucune différence significative entre la concentration en ALA de la portion de leur muqueuse normale et celle de la muqueuse cancéreuse (Neoptolemos et al., 1991). Trois études cas-témoins (Neoptolemos et coll., 1988; Slattery et coll., 1997; Tuyns et al., 1987) et une étude de cohorte (Terry et coll., 2001) n'ont détecté aucune association significative entre ALA et le risque de CCR.

Il a été suggéré qu'une augmentation de l'apport en ALA donne lieu à une augmentation subséquente de EPA et de l'acide docosahexaénoïque (DHA), les deux principaux acides gras ω -3 (Valsta et coll., 1996). Une alimentation riche en acides gras ω -

3 réprime l'induction de la COX-2. L'inhibition de l'expression de COX-2 est corrélée à une faible incidence et une multiplication réduite des cellules cancéreuses du côlon (Rose et Connelly, 1999).

1.1.5.10 Acide arachidonique

AA est un acide gras essentiel. Les viandes et l'huile de sardine constituent les principales sources. Cet acide gras joue un rôle essentiel dans la production des eicosanoïdes pro-inflammatoires. En étudiant la concentration en AA de la muqueuse des patients atteints de CCR, Neoptolemos et coll. (1991) ont observé une augmentation significative de la concentration en AA (0,703 contre 0,603 mg/g de tissu; $P < 0,05$) des tissus cancéreux, comparativement aux tissus sains. L'augmentation de la concentration en AA de la muqueuse cancéreuse (10,3 contre 8,3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ de protéine; $P < 0,0005$), en comparaison à celle de la muqueuse saine a également été observée dans une étude clinique (Hendrickse et coll., 1994). Une augmentation similaire (1,06% contre 0,76%; $P = 0,03$) a été rapportée dans une étude clinique (Fernandez-Bañares et coll., 1996).

Une étude cas-témoins (Hietanen et coll., 1994) a rapporté une réduction significative (18,5% contre 20,2%; $P < 0,05$) de la composition érythrocytaire en AA chez les patients ayant un CCR, relativement aux témoins. Une diminution significative (0,07 contre 0,15 g/jour; $P < 0,0001$) de l'apport alimentaire en AA est observée chez les sujets à haut risque de CCR, en comparaison aux témoins. Toutefois, cette différence n'est pas retrouvée dans la composition plasmatique en AA (Schloss et coll., 1997).

D'autres investigateurs ont examiné la composition plasmatique (Baró et coll., 1998) en AA des sujets à haut risque de CCR et l'apport alimentaire (Hietanen et coll., 1994; Slaterry et coll., 1997) en AA des sujets souffrant de cancer du côlon, comparativement aux témoins. Aucune différence significative n'a été trouvée.

Il a été suggéré que AA et EPA compétent dans la voie enzymatique de la COX. Cette compétition augmente l'expression de COX-2 et induit une accélération de la croissance tumorale (Bartsch et coll., 1999). Bien plus, on a observé dans les cellules cancéreuses du côlon, une augmentation importante de l'activité de la δ -6 désaturase (Neoptolemos et coll., 1991). La surexpression de cette enzyme entraîne comme conséquence l'augmentation de la concentration en AA, et surtout de la quantité des prostaglandines E₂, caractéristiques de la croissance tumorale (Woutersen et coll., 1999).

1.1.5.11 Acide eicosapentaénoïque

EPA est un acide gras essentiel. C'est le substrat des prostanoides de série-3 et la principale source est l'huile de poisson. Anti et coll. (1992) ont dirigé un essai clinique randomisé, contrôlé à double insu de l'effet des acides gras ω -3 sur la prolifération cellulaire de la muqueuse. Vingt sujets à haut risque de CCR (11 hommes et 9 femmes âgés de 42-68 ans) ont pris part à cette investigation d'une durée de 12 semaines. Le groupe expérimental recevait une dose quotidienne de 4,1 g d'EPA. À la fin de l'investigation, le groupe expérimental a présenté une réduction significative de la prolifération anormale des cellules de la muqueuse, comparativement au groupe placebo. Le même groupe de chercheurs (Anti et coll., 1994) a conduit une investigation similaire de supplémentation d'une durée de six mois. Ils ont examiné 14 patients ayant un polyadénome sporadique. Une diminution significative de l'indice de prolifération rectale a été observée dans le groupe des patients qui recevaient une dose journalière de 1,4 g d'EPA. Dans le même temps, on a rapporté dans le groupe expérimental une augmentation significative de la concentration en EPA de la muqueuse rectale, suggérant que EPA puisse protéger les sujets à haut risque contre le CCR.

En étudiant les changements de la composition de la muqueuse en acides gras ω -3 et ω -6 au cours de la séquence adénome-carcinome, Fernandez-Bañares et coll. (1995) ont trouvé une diminution significative de la concentration des phospholipides plasmatiques en EPA chez les patients atteints de CCR. Cette diminution était observée aussi bien en comparaison aux témoins (0,46% contre 0,70%; $P=0,0001$) qu'aux patients ayant des polyadénomes sporadiques (0,46% contre 0,73%; $P=0,0001$). Par ailleurs, les auteurs ont observé, suivant une tendance linéaire, une diminution significative des concentrations en EPA de l'adénome bénigne à la forme la plus avancée du CCR (0,99% contre 0,38%; $P=0,009$), suggérant que EPA puisse exercer son influence dès les premières phases de la cancérogenèse colorectale. Une diminution significative de l'apport alimentaire en EPA (0,05 contre 0,37 g/jour; $P<0,0001$) a été observée chez les sujets à haut risque de CCR comparativement aux témoins (Schloss et coll., 1997). Toutefois, certaines investigations ne confirment pas cette tendance.

Aucune différence significative n'est trouvée entre la concentration en EPA des phospholipides et triglycérides plasmatiques des cas de CCR et celle des témoins (Baró et coll., 1998). Une étude cas-témoins (Slattery et coll., 1997) et une étude de cohorte (Terry et coll., 2001) ne rapportent aucune association significative entre EPA et le risque de CCR.

Plusieurs mécanismes par lesquels les acides gras ω -3 pourraient réprimer la carcinogenèse colorectale ont été proposés. Ces mécanismes comprennent l'inhibition de la COX-2, l'augmentation de l'activité apoptotique, l'angiogenèse, l'activation de la protéine kinase C, la diminution de l'activité de l'ornithine décarboxylase, de la production des acides biliaires et de l'excrétion des stérols (Rose et Connelly, 1999).

1.1.5.12 Acide docosahexaénoïque

DHA est un acide gras essentiel de la série ω -3. Sa principale source est le poisson et les fruits de mer. Dans deux essais cliniques (Anti et coll., 1992; Anti et coll., 1994), un traitement à base de 1,1 g/jour de DHA a provoqué une diminution significative de tous les indices de prolifération rectale chez les patients atteints de CCR. Une diminution significative de l'apport alimentaire (0,14 contre 0,71 g/jour; $P < 0,0001$), et de la concentration plasmatique (2,97 contre 5,56%; $P < 0,0001$) en DHA a été observée chez les sujets à haut risque de CCR, en comparaison aux sujets à faible risque (Schloss et coll., 1997). Une diminution significative (7 contre 9 mg/dl; $P < 0,05$) de la concentration plasmatique en DHA est également observée chez les patients atteints du CCR, par rapport aux témoins (Baró et coll., 1998).

En étudiant l'état de la muqueuse des patients atteints de CCR en relation avec la peroxydation lipidique, on a relevé une augmentation significative (1,57 contre 0,66 $\mu\text{g}/\text{mg}$; $P < 0,0001$) de la concentration en DHA de la muqueuse cancéreuse, comparativement à celle de la muqueuse saine (Hendrickse et coll., 1994). En plus, dans les tissus cancéreux des patients atteints de CCR, on a rapporté une augmentation significative (0,211 contre 0,039 mg/g de tissu; $P < 0,001$) de la concentration en DHA, en comparaison à celle des tissus sains (Neoptolemos et coll., 1991). Ces observations suggèrent soit une diminution de la peroxydation lipidique dans la muqueuse cancéreuse, soit une augmentation de la disponibilité en substrats pour la peroxydation.

L'étude de la séquence adénome-carcinome ne révèle aucune différence significative entre la concentration en DHA du plasma et de la muqueuse des patients atteints du CCR, des polypes, et les témoins (Fernandez-Bañares et coll., 1996). Deux études cas-témoins (Hietanen et coll., 1994; Slattery et coll., 1997) et une étude de cohorte

(Terry et coll., 2001) ne trouvent aucune association significative entre DHA et le risque de CCR.

1.1.5.13 Ratio ω -3/ ω -6

La compétition entre les précurseurs des acides gras ω -3 et ω -6 dans la voie de la COX pour la production des prostaglandines de série-2 et 3 a amené certains investigateurs à proposer que le changement du ratio ω -3/ ω -6 contribue chez l'humain, à l'initiation de la cancérogenèse colorectale (Hendrickse et coll., 1994).

Huang et coll. (1996) ont dirigé un essai clinique randomisé visant à examiner l'efficacité du ratio ω -3/ ω -6 des phospholipides plasmatiques dans la prévention du développement du cancer du côlon et des métastases. Ces investigateurs ont examiné 27 patients, parmi lesquels 17 recevaient une supplémentation d'acides gras ω -3. Après trois mois d'intervention, une augmentation significative ($P < 0,01$) du ratio ω -3/ ω -6 des phospholipides plasmatiques a été observée dans le groupe expérimental. Cette augmentation était corrélée à une inhibition de la prolifération néoplasique de la muqueuse.

Staessen et coll. (1997) ont mené une étude écologique dans 42 districts en Belgique pour examiner si le ratio ω -3/ ω -6 pouvait expliquer les différences de mortalité due au CCR. La consommation alimentaire était déterminée par un seul rappel de 24 heures. Après ajustement pour l'apport en énergie totale, la cigarette et les fibres alimentaires, une association significative et inverse ($RR = 0,88$; $IC_{95\%} = 0,80-0,96$) a été trouvée chez les hommes, entre le ratio ω -3/ ω -6 et le risque de CCR.

Bartram et coll. (1993) dans une investigation clinique, ont évalué l'effet de l'huile de poisson sur la prolifération épithéliale du côlon, et la composition de la membrane de la

muqueuse en acides gras. Ces auteurs ont examiné 12 sujets (5 hommes et 7 femmes) âgés de 20 à 31 ans. Outre leur régime alimentaire habituel, les participants recevaient une dose quotidienne de 4,4 g d'acides gras ω -3. Après quatre semaines d'intervention, aucune différence significative n'a été trouvée entre le ratio ω -3/ ω -6 de la muqueuse du groupe expérimental et celui du groupe placebo.

Dans une investigation transversale (O'Keefe et coll., 1999) visant à explorer la rareté du CCR chez les sud-Africains de race noire, deux groupes de participants composés de 25 sujets de race noire et 57 sujets de race blanche ont été comparés. La consommation alimentaire était évaluée par un QF. Après ajustement pour l'âge et le sexe, aucune différence significative n'a été observée entre le ratio ω -3/ ω -6 du plasma des sujets de race blanche (considérés à haut risque), et celui des sujets de race noire qui présentent une faible prévalence de CCR. Aucune association significative entre le ratio ω -3/ ω -6 et le risque de CCR n'est détectée dans une étude de cohorte (Terry et coll., 2001) et une étude cas-témoins (Slattery et coll., 1997).

En résumé, le niveau de preuves actuelles qui découle des études menées dans plusieurs pays suggère l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse colorectale. L'acide butyrique et EPA semblent réduire le risque de CCR, tandis que AA serait associé à un risque accru. Les acides gras saturés individuels à longue chaîne ne paraissent pas reliés au CCR. La preuve d'une association entre l'apport alimentaire en LA, ALA, DHA, acide oléique, acides gras *trans* ou le ratio ω -3/ ω -6, et le risque de CCR est soupçonnée mais demeure non convaincante.

1.2 Cancer du sein

Le cancer du sein ou adénocarcinome du sein, est une tumeur maligne développée au dépend de la partie glandulaire du sein. Le sein est composé de tissu glandulaire dont la fonction première est de produire le lait pour l'allaitement. Le lait est élaboré, puis évacué par des conduits microscopiques, appelés canaux galactophores. C'est à partir des cellules qui bordent ces canaux que se développe le cancer du sein.

Il existe deux formes typiques de cancer du sein : la forme lobulaire, développée au dépend de la partie terminale des canaux galactophores (la moins fréquente, représentant 30 % des cancers du sein), et la forme canalaire, développée au dépend du reste de la structure galactophorique (la plus commune).

1.2.1 Épidémiologie

Le cancer du sein occupe chez la femme la première place en terme d'incidence et de mortalité. Il représente 20% de tous les cancers féminins à travers le monde (Higginson et coll., 1992).

Entre 1988 et 1992, les données des registres du cancer à travers le monde suggéraient que les taux d'incidence ajustés pour l'âge varient internationalement d'un facteur de trois. Les taux annuels les plus bas (moins de 32 pour 100 000 femmes) étaient enregistrés en Chine, au Japon, en Inde, et au Costa Rica. Les taux intermédiaires (entre 40 et 60 pour 100 000) étaient observés en Amérique du Sud, en Europe de l'est, et les taux les

plus élevés (plus de 70 pour 100000) en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord (Parkin et coll., 1997).

En 1996, on a estimé à travers le monde 910 000 cas de cancer de sein, représentant environ 9% de tous les cas incidents de cancer (WCRF/AICR, 1997). La mortalité attribuable au cancer du sein est estimée à 5,5% de tous les décès par cancer (WHO, 1997).

En général, plus de la moitié des cas incidents de cancer du sein surviennent dans les pays économiquement développés. Les taux les plus élevés sont retrouvés en Amérique du Nord et en Europe, tandis que les taux les plus faibles sont observés en Afrique et en Asie (Lacey et coll., 2002). Toutefois, le cancer du sein est actuellement en rapide progression dans des pays autrefois considérés à faible risque tel le Japon, et parmi les résidents chinois de Singapour (King et Schottenfeld, 1996). Par ailleurs, les populations qui migrent d'un pays à faible taux vers un pays à taux élevé tendent à développer les taux de cancer du sein des pays d'accueil (Stanford et coll., 1995).

Au Canada en 2002, il est estimé que le cancer du sein sera le site cancéreux le plus diagnostiqué chez les femmes, avec un taux d'incidence standardisé pour l'âge de 106 pour 100 000 et un taux de mortalité standardisé pour l'âge de 26 pour 100000 (SCN/INCC, 2002).

Au Québec, le cancer du sein occupe la deuxième place en terme de mortalité et la quatrième place en terme d'incidence, en comparaison aux autres provinces du Canada. En 2002, il est estimé un taux d'incidence standardisé pour l'âge de 107 pour 100 000 et un taux de mortalité standardisé pour l'âge de 28 pour 100000 (SCN/INCC, 2002).

Aux USA, on observe des disparités parmi les cinq principaux groupes raciaux et ethniques. Le taux de mortalité par cancer du sein est plus élevé chez les femmes de race noire, suivies des femmes de race blanche, des hispaniques, des indiennes d'Amérique/natives d'Alaska, enfin des Asiatiques/ îles du pacifique (Howe et al., 2001). Durant la période de 1990 à 1998, le taux de mortalité relié au cancer du sein a diminué de 2,5% par an chez les femmes de race blanche, de 1,2% chez les hispaniques, et il est resté inchangé chez les femmes des autres ethnies (MMWR, 2002).

1.2.2 Pathogenèse

La genèse du cancer du sein est le résultat des mutations de gènes qui assurent la régulation de la prolifération cellulaire et la réparation de l'ADN. Trois gènes semblent particulièrement concernés par les mutations. Les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, impliqués dans la prédisposition génétique des cancers du sein et de l'ovaire, et le gène *ATM*, dont la forme mutée cause l'instabilité génomique (Cortez et coll., 1999 ; Li et coll., 2000). Bien plus, un certain nombre d'oncogènes et de gènes suppressifs des tumeurs semblent impliqués dans la progression du cancer du sein (WCRF/AICR, 1997). Le gène *p53* est muté dans 20% à 40% des cancers du sein, et cette mutation amplifie l'expression de l'oncogène *erbB2*, un récepteur du facteur de croissance associé à un piètre pronostic (Eyfjord et coll., 1995). Il a été démontré que le développement du cancer du sein implique l'inactivation de *BRCA1* dans les précurseurs des cellules épithéliales du sein, avant la prolifération et la différenciation induites par les estrogènes qui accompagnent la puberté (Haber, 2001). Le gène *ATM* muté code pour une kinase qui assure la phosphorylation. Il active le suppresseur des tumeurs *p53*, un gène essentiel à la régulation de l'ADN endommagé. La protéine *BRCA1* est également activée par *ATM*. Elle est directement impliquée dans la réparation de l'ADN endommagé. Les mutations qui induisent l'inactivation des gènes codant pour ces

protéines causent le cancer du sein (Haber, 2000). Par ailleurs, même si le mécanisme n'est pas complètement connu, l'augmentation de l'exposition aux estrogènes serait également une étape vers la carcinogenèse mammaire. Les estrogènes semblent jouer un rôle dans la phase promotionnelle en stimulant la division mitotique des cellules initiées (Key et coll., 2001).

1.2.3 Facteurs de risque/protection

1.2.3.1 Facteurs associés à un risque accru

1.2.3.1.1 Âge précoce lors des premières règles

En 1997, à la lumière de quatre études de cohorte menées aux USA, au Canada et en Allemagne, et de six études cas-témoins réalisées en Europe et en Asie, le panel d'experts (WCRF/AICR, 1997) a conclu qu'il y a suffisamment de preuves convaincantes que l'âge précoce à la survenue des premières règles augmente le risque de cancer du sein.

Les mécanismes par lesquels l'âge précoce lors des premières menstruations augmente le risque de cancer du sein ne sont pas entièrement connus. Toutefois, il semble qu'ils comprennent l'exposition précoce et prolongée au milieu hormonal durant la période d'activité des ovaires. Cette exposition est d'autant plus importante que les cycles menstruels soient réguliers. Par ailleurs, il a été suggéré que les femmes qui ont eu leurs menstruations précocement ont des taux d'estrogènes élevés après les règles, et ce durant toute la période reproductive (Kelsey et coll., 1993).

1.2.3.1.2 Ménopause tardive

Les femmes qui ont une ménopause tardive (par exemple après 50 ans) ont un risque accru de cancer du sein, en comparaison à celles qui cessent leurs menstruations précocement. En re-analysant les données individuelles de 52 705 femmes ayant un cancer du sein et 108 411 témoins à partir de 51 études menées dans 21 pays, un groupe d'investigateurs a montré que le risque de cancer du sein augmente d'environ 3%, pour chaque année supplémentaire à partir de l'âge présumé à la ménopause (CGHFBC, 1997). L'ampleur de cet effet est similaire suivant que la ménopause soit survenue naturellement ou que celle-ci soit le résultat d'une oophorectomie bilatérale. Le mécanisme par lequel la ménopause module le risque de cancer du sein semble comprendre l'arrêt de la production hormonale du cycle ovarien.

1.2.3.1.3 Taille

Plusieurs études ont examiné la relation entre la croissance rapide, la taille à l'âge adulte, et le risque de cancer du sein. Le niveau de preuves actuelles est jugé convaincant à l'effet que la grande taille à l'âge adulte augmente le risque de cancer du sein (WCRF/AICR, 1997; Palmer et coll., 2001).

L'un des mécanismes qui expliqueraient cette relation implique la nutrition pendant l'enfance et l'adolescence. La nutrition durant ces périodes détermine la taille et influence le risque de cancer du sein (de Waard et coll., 1988). Un autre mécanisme comprend la réduction de la masse de la glande mammaire (Trichopoulos et coll., 1972). Il semble également que la prédisposition génétique des hormones endogènes et des facteurs de croissance contribue à la détermination de la taille. Ces hormones et facteurs de croissance affectent la fermeture de l'épiphyse et contribuent à la promotion de la cancérogenèse du sein, en particulier durant la puberté, période pendant laquelle le sein se développe rapidement (Ballard-Barbash et coll., 1994).

1.2.3.1.4 Obésité

L'obésité est associée à un profil hormonal soupçonné favoriser le développement du cancer du sein (Chlebowski et coll., 2002). L'obésité augmente le risque de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées d'environ 50%, probablement à cause de l'augmentation dans le sérum des concentrations d'estradiol libre (Key et coll., 2001). Cependant, l'obésité n'augmente pas le risque chez les femmes pré-ménopausées. Elle serait même associée à un risque réduit chez les femmes pré-ménopausées dans les pays économiquement développés (WCRF/AICR, 1997). Cette diminution de risque serait attribuable à une réduction de l'exposition aux hormones, car l'obésité provoque régulièrement des cycles menstruels anovulaires (Key et coll., 2002). Toutefois, l'obésité des femmes pré-ménopausées entraîne une obésité au cours de la vie, et comme la plupart des cancers du sein se développent chez les femmes post-ménopausées, l'obésité apparaît comme un important facteur de risque.

1.2.3.1.5 Poids corporel et indice de masse corporelle

Le poids corporel est souvent associé à un risque accru de cancer du sein (van den Brandt et coll., 2000). Un risque élevé a été rapporté avec un gain de poids, indépendamment de l'IMC (Ballard-Barbash, 1990) ou avec un gain de poids au cours de la vie (Ziegler et coll., 1996). Cependant, l'augmentation du poids dès l'âge de 18 ans semble avoir un effet important. Les données de la cohorte des infirmières américaines ont montré que les femmes qui gagnent plus de 20 kg après l'âge de 18 ans, et qui n'ont jamais utilisé des hormones de remplacement, présentent après la ménopause un risque de développer le cancer du sein approximativement égal à deux fois, celui des femmes qui n'ont pas eu un gain de poids (Huang et coll., 1997). De façon similaire, une étude cas-témoins (Wenten et coll., 2002) a rapporté qu'un changement de poids dès l'âge de 18 ans est associé à un risque accru de cancer du sein (OR=2,41; IC_{95%}=1,45-4,03), indépendamment du statut de la ménopause.

D'autre part, plusieurs investigations ont rapporté que l'augmentation du poids corporel ou de l'IMC exerce une influence négative sur le pronostic des patients atteints de cancer du sein (Chlebowski et coll., 2002). Une association positive statistiquement significative a été rapportée entre le poids corporel (Boyd et coll., 1981; Lees et coll., 1989; Kumar et coll., 2000), l'IMC (Holmberg et coll., 1994; Vatten et coll., 1991), et le risque de récurrence du cancer du sein ou le risque de décès des suites de cette maladie. Dans une méta-analyse (Goodwin et coll., 1995), l'estimé combiné de l'effet d'une augmentation du poids corporel sur le risque de récurrence du cancer du sein à cinq ans était de 1,78 (IC_{95%}:1,50-2,11). L'estimé du risque de décès à 10 ans après le diagnostic était de 1,36 (IC_{95%}=1,19-1,55). Par ailleurs, pour une augmentation de l'IMC, l'estimé combiné du risque de récurrence à 5 ans était de 1,95 (IC_{95%}=1,52-2,40), et celui du risque de décès à 10 ans de 1,6 (IC_{95%}=1,38-1,76). Ces estimés suggèrent que les femmes qui possèdent un excès de poids au diagnostic soient significativement à risque accru de récurrence, et qu'elles aient moins de chance de survivre.

Dans une récente revue (Chlebowski et coll., 2002) examinant le poids corporel des patients atteints du cancer du sein, 17 études sur 26 ont rapporté qu'une augmentation du poids corporel ou de l'IMC est un facteur de risque significatif de récurrence de la maladie et d'une survie réduite. Parmi les études qui ont trouvé une association significative et positive entre la surcharge pondérale et le cancer du sein, les femmes appartenant au quartile le plus élevé (relativement au plus bas) de poids corporel présentaient un risque accru de décès des suites de cancer du sein qui variait entre 30% à 540%.

Plusieurs mécanismes par lesquels le poids corporel et l'IMC influencent le risque de cancer du sein ont été proposés. Le changement du poids corporel semble avoir un effet soit direct sur la production des hormones peptidiques et ovariennes, soit indirect via les changements de l'apport énergétique totale et du tissu adipeux, qui modulent le temps

d'exposition aux hormones peptidiques et stéroïdiennes (Kirschner et coll., 1990). Un autre mécanisme impliquerait l'insuline, insulin-like growth factor 1 (IGF-1), et les interactions de ces facteurs avec le tissu adipeux et le gain de poids (Pollak et coll., 1998). L'insuline et IGF-1 stimulent la synthèse des stéroïdes sexuelles. Leurs effets promotionnels sur la progression du cancer du sein serviraient de médiateur à travers une influence sur les hormones sexuelles. Par ailleurs, la récurrence de la maladie et la diminution de la durée de survie semblent impliquer la diminution de l'activité physique et la réduction de l'efficacité du métabolisme (Demark-Wahnefried et coll., 2001). Enfin une autre explication de la courte durée de survie des femmes qui ont un IMC élevé au moment du diagnostic a été proposée par Madarnas et coll. (2001). Selon cette équipe, l'échec du traitement chez ces femmes qui ont un IMC ou un poids corporel élevé serait causé par le fait que la pratique courante de la chimiothérapie assure seulement la couverture d'une surface corporelle égale à 2 m^2 . Les femmes ayant un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ subissent une réduction de la dose moyenne administrée d'environ 7%, comparativement à celles qui ont un $\text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$, qui ont une réduction de la dose d'environ 4%. Par conséquent, un IMC élevé procurerait un bénéfice sub-optimal du traitement.

1.2.3.1.6 Histoire familiale

L'histoire familiale positive est associée de manière constante à un risque accru de cancer du sein. Dans une méta-analyse de 74 études épidémiologiques publiées de 1935 à 1995, Pharaoh et coll. (1997) ont trouvé un risque relatif combiné associé aux différents membres de la famille de la manière suivante : membre de la famille non spécifié ($\text{RR}=1,9$; $\text{IC}_{95\%}=1,7-2,0$); parenté du premier degré ($\text{RR}=2,1$; $\text{IC}_{95\%}=2,0-2,2$); mère ($\text{RR}=2,0$; $\text{IC}_{95\%}=1,8-2,1$); sœur ($\text{RR}=2,3$; $\text{IC}_{95\%}=2,1-2,4$); fille ($\text{RR}=1,8$; $\text{IC}_{95\%}=1,6-2,0$); mère et sœur ($\text{RR}=3,6$; $\text{IC}_{95\%}=2,5-5,0$); et parenté du second degré ($\text{RR}=1,5$; $\text{IC}_{95\%}=1,4-1,6$). En plus, le risque serait accru chez les sujets de moins de 50 ans, en particulier lorsque la parenté a été diagnostiquée avant l'âge de 50 ans. Par ailleurs, les agrégats familiaux de deux ou plusieurs cas de cancer du sein qui surviennent fréquemment seraient dus au hasard. Si une

femme atteinte d'un cancer du sein a eu cinq parentés octogénaires de sexe féminin, la probabilité pour qu'une au moins ait développé le cancer du sein par chance est supérieure à 1 sur 3. Si par contre le nombre de telles parentés est égale à 10, la probabilité devient supérieure à 1 sur 2 (Hopper, 2001).

1.2.3.1.7 Facteurs génétiques

La prédisposition génétique semble moins fréquente et il a été suggéré que la susceptibilité au cancer du sein ou la prédisposition des gènes soit associée à une proportion des cas de cancer du sein variant entre 4% et 8% (Colditz et coll., 1993; Lancaster et Wiseman, 1997).

Bien que les mutations de nombreux gènes soient susceptibles d'augmenter le risque du cancer du sein, trois gènes, *BRCA1*, *BCRA2* et *TP53* semblent les plus pertinents (Olopade et coll., 2001). La proportion des cancers du sein héréditaires causés par *BRCA1* et *BRCA2* varie de 30% à 84 % (Parmigiani et coll., 1998; Ford et coll., 1998). Le gène *TP53* compte pour moins de 1% des cas (Sidransky et coll., 1992).

Par ailleurs, il est estimé que les porteuses hétérozygotes d'une mutation *ATM* ont un risque accru d'environ neuf fois de développer le cancer du sein, comparativement aux non-hétérozygotes. En plus, ce type de cancer semble avoir des caractéristiques spécifiques telles un âge précoce du début, une fréquente apparition bilatérale de la maladie, et une longue durée de survie (Broeks et coll., 2000).

1.2.3.1.8 Facteurs cliniques: les maladies bénignes du sein et la densité du parenchyme mammaire

La majorité des femmes qui ont une biopsie du sein ne sont pas à risque accru de cancer du sein (Key et coll., 2001). Toutefois, les maladies bénignes du sein constituent un

facteur de risque de cancer du sein. Elles sont histologiquement divisées en deux groupes. Les lésions prolifératives et les lésions non prolifératives. Les lésions non prolifératives ne sont pas généralement associées à un risque de cancer du sein ou alors si elles le sont, ce risque est très faible (Bodian et coll., 1993). Par contre, les lésions bénignes prolifératives, qui comprennent essentiellement la maladie fibrokystique et la fibroadénome, sont associées à un risque accru. Ce risque peut varier de 2 à au moins 4 fois, en comparaison aux femmes qui ne souffrent pas de maladies du sein (Key et coll., 2001).

S'agissant des modèles de parenchyme mammaire, il a été démontré que les femmes qui ont des seins avec une forte proportion de tissus radiodenses sont à risque élevé pouvant varier entre 1,8 à 6 fois, comparativement à celles qui ont des seins plus radiotranslucents (Boyd et coll., 1998 ; Saftlas et coll., 1991 ; Wolfe, 1976).

1.2.3.1.9 Statut socio-économique

Le statut socio-économique se mesure à l'aide de plusieurs indicateurs. Parmi ces indicateurs, on retrouve généralement le revenu, le niveau d'éducation, le niveau de pauvreté, la densité de la population, l'occupation, le pouvoir ou n'importe quelle combinaison de ces variables (Liberatos et coll., 1988; Baquet et coll., 2000).

En utilisant les données de « The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) epidemiology follow-up study », Heck et coll. (1997) ont trouvé une relation positive dose-réponse entre le niveau d'instruction et le cancer du sein chez les femmes post-ménopausées. En plus, les femmes qui ont un revenu élevé présentent un risque de cancer du sein accru de 70%, en comparaison à celles qui ont un faible revenu.

Le statut socio-économique semble relié à la fois positivement au risque de cancer du sein (Pukkala et coll., 1995; Yost et coll., 2001), et inversement au risque de mortalité des suites de cette maladie (Bassett et coll., 1986; Gordon et coll., 1992).

1.2.3.1.10 Contraceptifs oraux

Le risque de cancer du sein est augmenté d'environ 25% chez les consommatrices courantes de contraceptifs oraux. Cependant, cet excès de risque chute dès l'arrêt de la consommation, de sorte que 10 ans après l'arrêt de l'utilisation, aucune augmentation significative de risque n'est manifeste (CGHBC, 1996). Le risque de cancer du sein ne change pas de manière significative avec la durée d'utilisation, et l'effet des contraceptifs oraux sur le risque de cancer du sein est indépendant du type d'estrogène ou de la combinaison des préparations utilisées.

Le cancer du sein est rare chez les jeunes femmes en âge de procréer qui utilisent couramment les contraceptifs oraux, et une grande utilisation de ces produits n'entraîne pas un nombre supplémentaire de cas. Par contre, l'utilisation des contraceptifs oraux par les femmes tard dans leur vie reproductive va provoquer une augmentation relative du risque de cancer du sein, au moment où le risque naturel devient appréciable. Ainsi, plus tard les contraceptifs oraux seront utilisés, plus important sera le nombre des cas de cancer du sein qui en résulteront (CGHBC, 1996).

Grabrick et coll. (2000) ont montré que les femmes qui ont un parent du premier degré atteint d'un cancer du sein, et qui ont utilisé les contraceptifs oraux avant 1976 (lorsque les préparations contenaient de fortes doses d'estrogènes et de progestérone) présentent un risque relatif trois fois plus élevé, en comparaison aux femmes qui n'ont jamais utilisé des contraceptifs oraux. Cependant, certaines investigations ne confirment pas cette observation.

Marchbanks et coll. (2002) ont mené une étude cas-témoins multicentrique de cancer du sein et des contraceptifs oraux. Ces auteurs ont interviewé 4 575 femmes âgées de 35 à 65 ans et 4 682 témoins sélectionnés dans la population générale. Les cas et les témoins étaient appariés pour l'âge, la race, et le centre. Après ajustement pour la ménopause, l'âge lors des premières règles, la parité, l'âge à la première grossesse à terme, l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein et la thérapie hormonale de remplacement, aucune association significative n'a été trouvée entre l'utilisation passée ou courante des contraceptifs oraux et le risque de cancer du sein.

1.2.3.1.11 Thérapie hormonale de remplacement

L'utilisation de la thérapie hormonale de remplacement pour la ménopause intervient au moment où la femme est à risque accru de cancer du sein. Les utilisatrices courantes de cette thérapie ont un risque élevé, en comparaison à celles qui ne l'ont jamais utilisée (CGHBC, 1997; Magnusson et coll., 1999). Parmi les utilisatrices courantes et récentes, le risque de cancer du sein augmente avec la durée d'utilisation. Le risque attribuable (effet réel de la thérapie hormonale) diminue dès l'arrêt du traitement (CGHBC, 1997; Magnusson et coll., 1999). L'utilisation de la thérapie hormonale de remplacement pendant 10 ans augmente le risque de cancer du sein d'environ 30%. Le taux d'incidence cumulé de cancer du sein chez les femmes âgées de 50 à 70 ans qui n'ont jamais utilisé la thérapie hormonale de remplacement est estimé à 45 pour 1 000. Pour les femmes qui ont commencé l'utilisation de cette thérapie à 50 ans et l'ont poursuivie pendant 5, 10 et 15 ans, le risque attribuable est estimé à 2 ($IC_{95\%}=1-3$), 6 ($IC_{95\%}=3-9$), et 12 ($IC_{95\%}=5-20$), respectivement (CGHBC, 1997).

La thérapie hormonale de remplacement est prescrite pour combler la diminution du niveau des hormones ovariennes circulantes. L'un des mécanismes par lesquels cette

thérapie agit sur le risque de cancer du sein est qu'elle retarde les effets de la ménopause sur le risque (CGHBC, 1997).

1.2.3.1.12 Radiations ionisantes

Un suivi intensif de plusieurs groupes populationnels a révélé que le sein est parmi les tissus les plus sensibles aux effets des radiations (Key et coll., 2001). Tokunaga et coll. (1987) ont suggéré, en suivant une cohorte de 5 749 femmes pendant 30 ans, que l'exposition du tissu mammaire à la radiation ionisante à n'importe quel moment avant l'âge de 40 ans soit susceptible de causer le cancer du sein plus tard dans la vie. Il a également été démontré que l'effet de la radiation ionisante sur le risque de cancer du sein chez les femmes exposées avant l'âge de 40 ans est associé à un risque relatif, qui varie entre 1,1 à 2,7 pour une exposition évaluée à 1Gy (Boice et coll., 1996).

L'effet de la radiation ionisante sur le risque de cancer du sein est similaire pour une exposition unique et pour des expositions multiples qui résultent en une dose de radiation d'intensité égale (Little et coll., 1999).

1.2.3.2 Facteurs associés à un risque réduit

1.2.3.2.1 Parité et âge précoce à la première maternité

Les facteurs reproducteurs jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer du sein. À l'appui d'une importante étude cas-témoins internationale, MacMahon et coll. (1970) ont démontré pour la première fois que la nulliparité et l'âge tardif à la première maternité à terme sont indépendamment associés à un risque accru.

Layde et coll. (1989) ont montré que les femmes qui ont eu au moins une grossesse à terme présentent en moyenne un risque de cancer du sein diminué de 25%, par rapport aux femmes nullipares.

La Vecchia et coll. (1989) ont révisé 26 études examinant l'effet de la parité et de l'âge lors de la première maternité sur le risque de cancer du sein. La parité et l'âge au premier accouchement ont été simultanément associés au risque de cancer du sein dans 12 études, l'âge à l'accouchement seul dans 7 études, et la parité seule dans 6 études. Une seule étude n'a montré aucune association entre ces variables et le risque de cancer du sein. Par ailleurs, ces auteurs ont démontré que l'effet protecteur de la parité augmente jusqu'au moins 4 à 5 accouchements.

Hinkula et coll. (2001) ont dirigé une étude de cohorte en Finlande de 86 978 grandes multipares (>5) pour explorer si les accouchements au-delà du cinquième pouvaient conférer une protection additionnelle. Ces auteurs ont observé que les femmes qui ont eu entre 8 à 9 accouchements sont à risque réduit, d'environ 30%, en comparaison à celles qui ont eu 5 accouchements.

Par ailleurs, l'âge tardif à la première maternité semble fortement associé à un risque accru du cancer du sein. Les femmes qui ont mené leur première grossesse à terme après l'âge de 30 ans présentent un risque de cancer du sein deux fois plus élevé, comparativement à celles dont le premier enfant est né avant qu'elles n'atteignent 20 ans (Hinkula et coll., 2001).

Plusieurs mécanismes par lesquels ces facteurs influencent le risque de cancer du sein ont été proposés. De manière générale, l'effet de l'accouchement est de protéger contre la maladie (Beral et coll., 1993). Toutefois, la période reproductive semble avoir un double

effet. Le risque est accru immédiatement après l'accouchement, puis diminue graduellement et à long terme. Bien plus, il semble que les changements induits dans les glandes mammaires par la grossesse provoquent une différenciation accélérée du tissu du sein et une prolifération rapide de l'épithélium (Russo et coll., 1999). Les changements initiés au cours de la première grossesse seraient accentués par chacune des grossesses futures. Par ailleurs, le développement du cancer du sein serait relié à la vitesse de prolifération des cellules épithéliales du sein, et inversement au degré de différenciation (Russo et coll., 2000).

1.2.3.2 Activité physique

En 1997, le panel d'experts (WCRF/AICR, 1997) a conclu que l'activité physique diminue possiblement le risque de cancer du sein, en particulier chez les femmes ménopausées.

Friedenreich et coll. (2001) ont examiné 35 études traitant de la relation entre l'activité physique et le cancer du sein. Ces auteurs ont trouvé que 23 de ces études démontrent une diminution du risque de cancer du sein, chez les femmes les plus actives dans leurs activités professionnelles et/ou récréatives, en comparaison à celles qui sont moins actives. Un bénéfice maximum est tiré de l'activité physique si elle est soutenue tout au long de la vie, en particulier après la ménopause (Friedenreich et coll., 2001 ; McTieman et coll., 1996; Mezzetti et coll., 1996).

Les mécanismes par lesquels l'activité physique serait associée à une diminution de risque ont été proposés. Ils comprennent essentiellement la réduction de la production d'estrogènes (Bernstein et coll., 1994) et le maintien de l'équilibre énergétique (Hoffman-Goetz et coll., 1998). L'activité physique augmente l'âge des premières règles, l'anovulation et le nombre de cycles menstruels irréguliers. Par conséquent, elle diminue

l'exposition générale aux estrogènes endogènes (Bernstein et coll., 1987). L'activité physique influence aussi le risque de cancer du sein en diminuant le gain de poids, en particulier après la ménopause. L'obésité après la ménopause est identifiée comme un facteur de risque indépendant de cancer du sein (Ballard-Barbash, 1999), et l'activité physique est une composante majeure du maintien de la balance énergétique.

1.2.3.2.3 Allaitement

L'effet de l'allaitement sur le risque de cancer du sein est controversé, probablement parce que la modification du risque associé à la durée moyenne de l'allaitement est faible.

Layde et coll.(1989) ont mené une étude aux USA sur le cancer du sein et les hormones stéroïdiennes en examinant plus de 4 500 femmes atteintes de cancer du sein. Après ajustement pour la parité et l'âge à la première grossesse à terme, les auteurs ont observé que les femmes qui avaient allaité pendant une durée totale d'au moins 25 mois présentaient un risque réduit de 33%, par rapport à celles qui n'ont jamais allaité. Toutefois, il semble que l'effet protecteur de l'allaitement antérieur sur le risque de cancer du sein soit plus fort chez les jeunes femmes, en comparaison aux femmes plus âgées (Kelsey et coll., 1993).

Lipworth et coll. (2000) ont revu 36 études observationnelles, publiées entre 1966-1998, qui traitent de l'allaitement ou de la lactation en relation avec le cancer du sein. Même si de façon générale le niveau de preuves d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein reste limité et réfutable, ces auteurs ont conclu qu'il demeure compatible avec un effet protecteur de l'allaitement prolongé contre le cancer du sein, en particulier chez les femmes pré-ménopausées.

Un groupe d'investigateurs (CGHFBC, 2002) a analysé les données individuelles de 50 302 femmes atteintes d'un cancer du sein et 96 973 témoins à partir de 47 études épidémiologiques menées dans 30 pays. Ces données portaient sur la pratique de l'allaitement et les grossesses. Une diminution du risque de cancer du sein de 4,3% (IC_{95%} =2,9-5,8; P<0,0001) a été rapportée, pour chaque période d'allaitement de 12 mois. Par ailleurs, ces investigateurs ont relevé que l'ampleur de la diminution du risque de cancer du sein associé à l'allaitement est indépendante du niveau de développement économique du pays, de l'âge, du statut de la ménopause, de l'origine ethnique, de la parité, et de l'âge à la première maternité à terme.

De manière générale, ces observations indiquent que plus longue est la durée de l'allaitement, mieux les femmes sont protégées contre le cancer du sein.

Le fondement biologique d'une association inverse entre l'allaitement et le risque de cancer du sein n'est pas entièrement connu. Toutefois, plusieurs mécanismes ont été proposés. La lactation produit des changements hormonaux endogènes, en particulier une réduction d'estrogènes et une augmentation de la production de la prolactine, lesquelles sont supposées diminuer l'exposition cumulative de la femme aux estrogènes. Par conséquent, la lactation réprimerait l'initiation et le développement des cellules cancéreuses du sein (Byer et coll., 1985; Key et coll., 1988). Un autre mécanisme implique la synthèse des estrogènes par le sein allaitant, et l'élimination des estrogènes à travers le lait maternel. Il a été démontré que le niveau d'estrogènes dans le lait des femmes qui allaitent augmente graduellement à partir du dernier accouchement, puis se maintient pendant plusieurs années, avant d'atteindre le niveau retrouvé chez les femmes nullipares (Petrakis et coll., 1987). Ce mécanisme expliquerait pourquoi l'effet protecteur de l'allaitement est surtout prononcé chez les femmes pré-ménopausées. Il a également été suggéré que l'effet protecteur de l'allaitement contre le cancer du sein soit attribuable à l'excrétion des agents

carcinogènes du tissu ductile du sein à travers le lait (Murrel et coll., 1991). Le pH du lait qui provient des seins qui n'ont pas encore servi à l'allaitement est significativement élevé, en comparaison à celui des seins qui ont déjà servi à l'allaitement (Kennedy et coll., 1994). Durant l'allaitement, le lait est acide. Les cellules épithéliales dans un environnement alcalin subissent des altérations néoplasiques telles l'hyperplasie, l'atypie, et une augmentation d'activité mitotique à une vitesse accélérée (Murrel et coll., 1991). La lactation entraîne des changements physiques aux cellules épithéliales des conduits mammaires. Ces changements affectent directement le risque de cancer du sein en rendant le tissu du sein plus résistant à la cancérogenèse (Russo et coll., 1994). Enfin l'effet protecteur de l'allaitement serait attribuable à son rôle dans le retardement du rétablissement de l'ovulation (Henderson et coll., 1981).

1.2.3.2.4 Statut matrimonial

Le statut matrimonial semble associé au cancer du sein. Ghadirian et coll. (1998) ont rapporté un risque réduit de 36% de développer le cancer du sein chez les femmes mariées ou vivant en couple, comparativement aux célibataires. Chez les femmes atteintes de cancer du sein, le statut matrimonial est positivement associé aux indicateurs de santé émotionnelle. Les femmes mariées ont une meilleure santé émotionnelle en général, et une meilleure santé émotionnelle spécifique au cancer du sein en particulier, comparativement aux femmes célibataires (Silliman et coll., 1998). Le mariage semble avoir un impact positif sur la participation des femmes au dépistage du cancer du sein par examen clinique ou mammographie (Husaini et coll., 2001). Cependant, aucune association significative n'a été trouvée entre le statut matrimonial et l'indice global de la qualité de vie des patients atteints de cancer du sein (Nagel et coll., 2001).

Il a été démontré que le risque de cancer du sein est élevé chez les nullipares, en comparaison aux femmes qui ont accouché. En supposant que les femmes célibataires sont généralement des nullipares, les femmes mariées pourraient avoir un risque réduit de

développer le cancer du sein. Par ailleurs, les effets bénéfiques d'un dépistage régulier de cancer du sein ont été rapportés de manière régulière. Chez les femmes, le célibat est susceptible d'aggraver les barrières reliées au dépistage régulier, à cause d'un manque de support du conjoint dans les activités quotidiennes (Zhu et coll., 2002), de faibles ressources économiques et d'un nombre réduit d'interactions sociales (Arens et coll., 1982), du stress et de la dépression dus à la solitude (Porcino, 1985). Par conséquent, le célibat aiderait moins les femmes à passer régulièrement le test de dépistage du cancer du sein.

1.2.3.2.5 Cigarette

La cigarette n'est pas considérée comme un facteur de risque établi du cancer du sein. Certains investigateurs ont trouvé que les fumeuses présentent un risque réduit (Ghadirian et coll., 1998; Braga et coll., 1996), d'autres aucun risque (Smith et coll., 1994), enfin un autre groupe de chercheurs (Bennicke et coll., 1995; Kropp et coll., 2002) a rapporté un risque accru de cancer du sein chez les fumeuses.

La fumée secondaire semble associée à un risque élevé d'environ 60% (Kropp et coll., 2002), et ce risque est augmenté d'environ trois fois chez les femmes post-ménopausées (Johnson et coll., 2000).

Chez les porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, on a rapporté une diminution de risque d'environ 54% parmi les femmes qui fument plus de quatre paquets de cigarette par an, comparativement aux femmes porteuses de mutations qui n'ont jamais fumé (Brunet et coll., 1998).

Certains mécanismes par lesquels le tabac pourrait moduler le risque de cancer du sein ont été proposés. La fumée du tabac est une importante source de cancérigènes (Potter, 1999). D'autre part, l'effet protecteur de la cigarette contre le cancer du sein serait dû à une

diminution des estrogènes circulants et à l'action anti-estrogénique du tabac. Il a été rapporté que les fumeuses ont une ménopause précoce (Kaufman et coll., 1980), et une concentration urinaire réduite des estrogènes pendant la phase lutéale du cycle menstruel (MacMahon et coll., 1982). Par conséquent, il y aurait un effet carcinogénique et anti-estrogénique associé à la consommation du tabac chez les femmes.

1.2.4 Déterminants nutritionnels

L'association entre le risque de cancer du sein et les principales composantes de l'alimentation humaine (énergie, macro-nutriments, micro-nutriments, non-nutriments) a été l'objet de nombreuses études (WCRF/AICR, 1997). Un intérêt particulier a été porté sur les graisses alimentaires, depuis la démonstration de Tannebaum qu'une diète riche en graisses est associée à un risque accru de cancer du sein chez les rongeurs (Tannenbaum, 1942).

1.2.4.1 Graisses totales

En 1982, le rapport de « The National Academy of Sciences » sur l'alimentation, nutrition et cancer concluait que le cancer du sein était associé à une alimentation hypercalorique, l'association étant plus forte avec un régime riche en graisses (NAS, 1982).

En 1989, dans un autre rapport sur l'alimentation et la santé, il a été proposé que cette association soit indirecte dans la mesure où le régime alimentaire influence le risque par son effet sur les hormones.

En 1990, le rapport de l'OMS sur le régime alimentaire, la nutrition, et la prévention des maladies chroniques (WHO, 1990) a conclu à la lumière des études expérimentales et épidémiologiques, qu'une augmentation de l'apport en graisses totales et saturées est associée à une augmentation du risque de cancer du sein. Toutefois, la meilleure preuve que l'alimentation joue un rôle significatif dans l'étiologie du cancer du sein vient des études migratoires dans lesquelles les taux d'incidence et de mortalité sont déterminés à partir des flux migratoires populationnels des pays à faible risque vers les pays à risque élevé.

Entre 1962 et 1971, les données ont montré que même si la mortalité par cancer du sein est faible dans la population italienne émigrée en Australie, le taux de mortalité a rapidement augmenté avant d'atteindre celui des populations natives d'Australie en 17 ans (McMichael et coll., 1988). De manière similaire, le risque de cancer du sein chez les Chinoises et Japonaises qui ont migré vers les USA a augmenté de 80% parmi les résidentes de plus de 10 ans (Ziegler et coll., 1993). Par ailleurs, les observations selon lesquelles les taux d'incidence de cancer du sein sont plus élevés dans les pays où le régime alimentaire est riche en graisses totales, comparativement aux pays moins développés économiquement, ont généré l'hypothèse selon laquelle une alimentation riche en graisses totales augmente le risque de cancer du sein. Cette hypothèse a été vérifiée dans plusieurs études écologiques (Carroll et coll., 1975; Prentice et coll., 1988; Wynder et coll., 1991) et dans une méta-analyse de 12 études cas-témoins (Howe et coll., 1990). Par contre, l'hypothèse des graisses totales n'est pas supportée par les études de cohorte. Une méta-analyse (Hunter et coll., 1996) de 7 études de cohortes menées dans 4 continents et une grande étude prospective (Holmes et coll., 1999) de 88 795 infirmières suivies pendant 14 années n'ont pas fourni une preuve convaincante qu'une diminution de l'apport en graisses totales serait associée à un risque réduit de cancer du sein.

1.2.4.2 Alcool

Plusieurs études épidémiologiques ont montré de manière régulière que la consommation d'alcool est associée à une légère augmentation de risque du cancer du sein (WCRF/AICR, 1997). L'alcool serait le seul facteur nutritionnel établi de risque de cancer du sein (Key et coll., 2002).

Longnecker et coll. (1994) ont réalisé une méta-analyse de 38 études cas-témoins et de cohorte portant sur la consommation des boissons alcoolisées et le risque de cancer du sein. Bien que les auteurs aient relevé une hétérogénéité statistiquement significative à travers les études, ils ont trouvé par rapport aux femmes non-consommatrices d'alcool, un accroissement du risque de cancer du sein de 9%, pour une augmentation de consommation d'alcool de 10 g par jour.

Smith-Warner et coll. (1998) ont également réalisé une méta-analyse de six études prospectives menées au Canada, en Hollande, en Suisse, et aux USA. Ces auteurs ont utilisé les données de 322 647 femmes suivies pendant 11 ans. Ils ont trouvé que par rapport aux non-buveuses, les femmes qui consomment entre 30 à 60 g d'alcool par jour ont un risque accru de 41%. Le risque augmente de 10% pour 10 g d'alcool consommé quotidiennement. Par ailleurs, le risque de cancer du sein semble augmenter de manière linéaire chez les sujets qui consomment l'alcool faiblement ou modérément. Un apport journalier de 30 g d'alcool est associé à une augmentation de risque d'environ 30% (Key et coll., 2001).

Feigelson et coll. (2001) ont évalué la consommation d'alcool de 242 010 femmes enrôlées dans une importante étude prospective de mortalité (The American Cancer Society Cancer Prevention Study) suivies pendant 14 ans. Les variables d'ajustement ont été: l'effet spécifique de l'alcool, l'âge, la race, le niveau d'éducation, l'histoire familiale de cancer du

sein, la grosseur des seins, l'IMC, la taille, le niveau d'activité physique, la cigarette, la thérapie hormonale de remplacement, l'âge à la première maternité, l'âge lors des premières règles, l'âge à la ménopause, la consommation d'aliments riches en folates, et l'utilisation quotidienne des multivitamines. Chez les femmes post-ménopausées, ces auteurs ont trouvé que la consommation de la bière, du vin, et des liqueurs est indépendamment associée à un risque accru de mortalité des suites de cancer du sein. Les femmes qui boivent moins d'un verre de n'importe quel type de boisson alcoolique, sur une base journalière, ont un taux de mortalité des suites de cancer du sein accru de 15% à 40%, comparées à celles qui ne boivent pas d'alcool. Pour chaque type de boisson, les femmes qui boivent quotidiennement au moins deux verres ont un risque de cancer du sein accru de 40% à 90%, comparées aux non-buveuses.

Park et coll. (2000) ont observé une interaction significative entre la consommation d'alcool et le génotype GST (glutathione S-transférase) qui assure la détoxification des composés cancérigènes de l'organisme. Selon ces auteurs, cette interaction jouerait un rôle important dans la susceptibilité individuelle au cancer du sein. Ils ont trouvé chez les femmes préménopausées qui ne possèdent pas les gènes GSTM1 et GST1 (glutathione S-transférase M1 et T1), un risque accru de cancer du sein d'environ cinq fois (OR=5,3; IC_{95%}=1,0-27,8), comparativement à celles qui possèdent ces deux gènes.

Enfin, une récente analyse collaborative (CGHFBC, 2002) de données de 64 études épidémiologiques qui a impliqué 65 534 femmes atteintes de cancer du sein et 131 348 témoins, a montré une légère augmentation de risque avec une consommation accrue d'alcool. Le risque de cancer du sein était augmenté d'environ 7% pour une consommation moyenne d'une boisson alcoolique par jour.

Cependant, un risque accru de cancer du sein n'a pas encore été démontré parmi les grandes consommatrices d'alcool ou les femmes atteintes d'éthylisme (Smith-Warner et coll., 1998).

Plusieurs mécanismes par lesquels l'alcool est susceptible d'augmenter le risque de cancer du sein ont été proposés. L'alcool provoque une augmentation du niveau des hormones dans le sérum (Schatzkin et coll., 1994). Bien plus, l'alcool augmente la production de insulin-like growth factors (IGFs). Il a été démontré que les IGFs agissent comme des mitogènes, inhibent l'apoptose, et interagissent avec les estrogènes. Une production accrue des IGFs augmente le risque de cancer du sein (Yu, 1998).

1.2.4.3 Autres facteurs reliés à l'alimentation

D'autres déterminants nutritionnels de risque, tels la consommation de la viande, du poisson, des fruits et légumes, et des produits laitiers ont été examinés dans plusieurs études. Toutefois, les résultats sont controversés (WCRF/AICR, 1997). Dans une méta-analyse (Gandini et coll., 2000) de 26 études de cancer du sein et de consommation des fruits et légumes, l'effet protecteur des légumes a été mis en évidence. Le risque relatif combiné associé à une grande consommation de légumes était de 0,75 ($IC_{95\%}=0,66-0,85$). D'une manière générale, même si le principal facteur nutritionnel n'est pas encore déterminé, il est suggéré que dans le temps, les changements dans l'alimentation modifient considérablement le taux d'incidence de cancer du sein (Grover et Martin, 2002).

En résumé, le cancer du sein apparaît comme une maladie multifactorielle. La grande variation des taux d'incidence et de mortalité ajustés pour l'âge dans plusieurs groupes populationnels à travers le monde met en évidence l'importance de la susceptibilité génétique dans l'étiologie de cette maladie. Par ailleurs, les études écologiques et

migratoires indiquent que les immigrants acquièrent très rapidement un niveau de risque similaire à celui des habitants du pays d'accueil. Cette observation suggère que l'alimentation et/ou les autres facteurs environnementaux influencent également le risque de cancer du sein.

1.2.5 Niveau de preuves de l'implication des acides gras spécifiques dans la cancérogenèse mammaire

1.2.5.1 Acide butyrique

Le rôle de l'acide butyrique dans le cancer du sein a davantage été examiné dans le cadre des expérimentations in vitro. Il a été démontré que le butyrate module la croissance normale des cellules mammaires saines et inhibe la multiplication des cellules cancéreuses du sein. La répression du développement des cellules cancéreuses se fait par l'intermédiaire des mécanismes qui incluent la diminution du niveau des récepteurs d'estrogènes (Stavens et coll., 1984), et la suppression de la synthèse de l'ADN (Chopin et coll., 2002; Tsubaki et coll., 2001). Cependant, la preuve épidémiologique d'une association entre le butyrate et le risque de cancer du sein n'est pas encore établie.

1.2.5.2 Acide laurique

Petrek et coll. (1997) ont examiné dans une étude prospective menée aux USA, la relation entre la composition en acides gras individuels du tissu adipeux du sein et le statut lymphatique nodal, considéré comme le meilleur prédicteur du diagnostic de cancer du sein (Henson et coll., 1991). Dans cette cohorte, un groupe de 161 femmes âgées de 27 à 80 ans

ayant un diagnostic confirmé de cancer du sein a été suivi pendant 7,3 ans. La concentration du tissu adipeux en acides gras individuels a été mesurée par chromatographie gazeuse. Après ajustement pour l'IMC, aucune association significative n'a été trouvée entre la concentration en acide laurique du tissu adipeux et la durée de survie au cancer du sein. Toutefois, aucune information sur la consommation alimentaire de ces femmes n'a été mentionnée. La preuve d'une relation entre l'acide laurique et le cancer du sein est insuffisante.

1.2.5.3 Acide myristique

Aró et coll. (2000) ont réalisé en Finlande une étude cas-témoins de cancer du sein et des acides gras plasmatiques chez les femmes post-ménopausées. Un groupe de 127 femmes avec un diagnostic confirmé de cancer du sein et 133 témoins sélectionnés dans la population générale ont été interviewés. La consommation alimentaire a été évaluée par un QF semi-quantitatif. Après ajustement pour l'âge et la région de résidence, la composition du sérum en acide myristique des témoins était significativement réduite (1,29% contre 1,13% ; $P < 0,001$), en comparaison à celle des cas. Par ailleurs, une association significative et inverse ($OR = 0,3$; $IC_{95\%} = 0,1-0,7$) a été trouvée entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein, après ajustement pour l'âge, l'âge lors des premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, l'utilisation des contraceptifs oraux et la thérapie hormonale de remplacement, l'histoire familiale du cancer du sein chez les proches parents, l'histoire de la maladie bénigne du sein, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, les habitudes de fumeur, l'activité physique, la circonférence abdominale, et l'IMC.

Maillard et coll. (2002) ont mené en France une étude cas-témoins du risque de cancer du sein et des acides gras du tissu adipeux mammaire. Les cas ($n = 241$) avaient un diagnostic confirmé de cancer du sein, tandis que les témoins ($n = 88$) provenaient des mêmes hôpitaux, admises pour une maladie bénigne du sein. La composition du tissu

adipeux du sein, mesurée par chromatographie d'adsorption, était utilisée comme biomarqueur qualitatif de l'apport alimentaire en acides gras individuels. Ces auteurs ont rapporté une association significative et inverse ($OR=0,30$; $IC_{95\%}=0,16-0,59$; $P=0,0002$) entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein. Toutefois, après ajustement pour l'âge au moment du diagnostic, la taille, l'indice de masse corporelle, la ménopause et l'interaction d'effets entre la ménopause et l'IMC, cette association devenait non significative, suggérant que ces facteurs de risque soient davantage responsables de la relation observée.

Zhu et coll. (1995) ont examiné dans une étude transversale en Finlande, la relation entre le cancer du sein et la composition du tissu adipeux du sein. Deux groupes de femmes ont été comparés. Le premier comprenait 73 femmes âgées de 34 à 56 ans avec un cancer du sein. Le second était composé de 55 femmes, ayant entre 25 et 49 ans avec un diagnostic de maladie bénigne du sein. La consommation alimentaire des 12 derniers mois précédant le recrutement était évaluée par un QF semi-quantitatif auto-administré. Après ajustement pour l'âge et l'apport en énergie totale, aucune différence significative n'a été trouvée entre l'apport alimentaire, la composition des triglycérides et phospholipides du tissu adipeux du sein en myristate des deux groupes. Toutefois, les autres facteurs de risque de cancer du sein n'ont pas été pris en compte dans cette investigation.

Chajès et coll. (1999) ont mené une étude cas-témoins insérée dans trois cohortes européennes (VIP, MONICA, MSP), pour examiner la relation entre le cancer du sein et la composition des phospholipides du sérum. Les cas ($n=196$) et les témoins ($n=388$) étaient âgées en moyenne de 55 ans. La composition en acides gras individuels des phospholipides a été déterminée par chromatographie capillaire gazeuse. Après ajustement pour l'âge lors des premières règles, l'âge à la première maternité à terme, la parité, l'usage de la thérapie hormonale de remplacement, la taille, et le poids, aucune association significative n'a été observée entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein.

Holmes et coll.(1999) ont réalisé aux USA, une importante étude de cohorte avec 88 795 femmes, suivies pendant 14 ans. Cette étude prospective visait à déterminer si l'apport alimentaire en lipides et acides gras spécifiques était associé à l'incidence de cancer du sein. La consommation alimentaire des sujets était déterminée par un QF semi-quantitatif auto-administré, à quatre différents moments au cours d'une période de 10 ans. Les variables d'ajustement étaient les suivantes : apport en énergie totale, âge, énergie ajustée à l'apport en vitamine A, alcool, durée de suivi, taille, parité, âge à la première maternité, changement de poids depuis l'âge de 18 ans, IMC à 18 ans, âge à la ménopause, ménopause, utilisation de la thérapie hormonale de remplacement, histoire familiale, maladie bénigne du sein, et âge au moment des premières règles. Aucune association significative n'a été trouvée entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein.

Pala et coll., (2001) ont mené une étude cas-témoins à l'intérieur d'une cohorte de 4 052 femmes post-ménopausées, suivies durant cinq ans et demi. Cette investigation visait à examiner l'association entre la composition de la membrane érythrocytaire en acides gras et le risque de cancer du sein. Les cas (n=71) étaient âgés de 58 ans en moyenne et les témoins (n=141) étaient choisis de manière aléatoire dans la cohorte. Aucune association significative entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein n'a été détectée, après ajustement pour l'IMC, la circonférence abdominale, l'âge lors des premières règles, l'âge à la première maternité, l'âge à la ménopause, la durée de lactation, la parité et le niveau d'instruction. Le niveau de preuves actuelles suggère une association inverse ou aucune association entre l'acide myristique et le risque de cancer du sein.

1.2.5.4 Acide palmitique

Chajès et coll. (1999) ont rapporté une augmentation significative du risque de cancer du sein associé à l'acide palmitique. Les femmes qui ont une concentration élevée en acide palmitique des phospholipides sériques présentent un risque de cancer du sein

deux fois plus élevé (OR=2,09; IC_{95%}=0,95-4,63; P=0,043), par rapport à celles qui possèdent une faible concentration.

London et coll. (1993) ont mené une étude cas-témoins de femmes post-ménopausées, pour examiner la relation entre l'apport alimentaire en acides gras, la composition en acides gras du tissu adipeux sub-cutané, et le risque de cancer du sein. Ces auteurs ont examiné 380 femmes ayant un diagnostic confirmé de cancer du sein et 573 témoins tirés des mêmes hôpitaux. La consommation alimentaire était évaluée par un QF semi-quantitatif, tandis que la composition du tissu adipeux en acides gras était déterminée par chromatographie. Après ajustement pour l'âge, la consommation d'alcool, l'âge à la première maternité, la parité, l'histoire familiale de cancer du sein, l'histoire de la maladie bénigne du sein, l'âge lors des premières règles, l'âge à la ménopause, le poids cinq ans avant le diagnostic ou la sélection, et l'apport en énergie totale, aucune association significative n'a été trouvée entre l'acide palmitique et le risque de cancer du sein.

Klein et coll. (2000) ont réalisé en France une étude cas-témoins similaire du cancer du sein et d'acides gras. La teneur en acides gras du tissu adipeux du sein, déterminée par chromatographie gazeuse, a été utilisée comme bio-marqueur de l'apport alimentaire en acides gras. Un groupe de 123 cas de cancer du sein et 59 témoins avec une maladie bénigne du sein ont été examinés. Après ajustement pour l'âge, l'IMC et la ménopause, aucune association significative entre l'acide palmitique et le risque de cancer du sein n'a été trouvée.

Voorrips et coll. (2002) ont dirigé une étude prospective en Hollande visant à évaluer la relation entre les acides gras et l'incidence de cancer du sein. La population à l'étude, suivie pendant 6,3 ans, était composée de 62 573 femmes post-ménopausées âgées de 55 à 69 ans. La consommation alimentaire était évaluée par un QF semi-quantitatif. Ce questionnaire comprenait 150 aliments, et il avait été validé dans la même cohorte. L'étude-

pilote de validité avait utilisé neuf journaux alimentaires comme étalon-or. Après ajustement pour l'âge, l'histoire familiale de la maladie bénigne du sein, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge lors des premières règles, l'âge à la ménopause, l'utilisation des contraceptifs oraux, la parité, l'âge à la première maternité, l'IMC, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, la cigarette, l'énergie totale, et l'énergie ajustée pour l'apport en graisses totales, aucune association significative entre l'acide palmitique et le risque de cancer du sein n'a été détectée. Aucune différence significative n'a également été trouvée entre la composition en acide palmitique des triglycérides et phospholipides du tissu adipeux des patientes ayant un cancer du sein et celle des patientes atteintes d'une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995). Par ailleurs, aucun risque significatif de cancer du sein associé à l'acide palmitique n'a été rapporté dans une étude prospective (Holmes et coll., 1999) et trois études cas-témoins (Aró et coll., 2000; Maillard et coll., 2002; Pala et coll., 2001). Le niveau de preuves actuelles suggère que l'acide palmitique ne soit pas relié au cancer du sein.

1.2.5.5 Acide stéarique

Une association significative et inverse ($OR=0,49$; $IC_{95\%}=0,22-1,08$; $P=0,047$) a été observée entre l'acide stéarique et le risque de cancer du sein dans une étude cas-témoin (Chejès et coll., 1999).

Une étude transversale (Zhu et coll., 1995) ne rapporte aucune différence significative entre la composition en acide stéarique des triglycérides et phospholipides des seins des femmes ayant un cancer et celle des femmes atteintes d'une maladie bénigne du sein. Par ailleurs, deux études prospectives (Holmes et coll., 1999; Voorrips et coll., 2002) et quatre études cas-témoins (Klein et coll., 1999; London et coll., 1993; Maillard et coll., 2002; Pala et coll., 2001) ne trouvent aucune association significative entre l'acide

stéarique et le risque de cancer du sein. Ainsi, l'acide stéarique ne semble pas relié au cancer du sein.

1.2.5.6 Acide oléique

Witte et coll. (1997) ont réalisé une étude cas-témoins multi-centrique dans trois régions au Québec, en Californie, et au Connecticut. Cette investigation visait à déterminer l'effet de l'alimentation sur le risque de cancer du sein. Les cas (n=140) étaient des femmes pré-ménopausées âgées de moins de 50 ans, avec un diagnostic confirmé de cancer du sein bilatéral. Les témoins (n=222) étaient des sœurs aux cas. Elles étaient exemptes de cancer du sein. L'apport alimentaire était évalué par un QF semi-quantitatif auto-administré. Une association significative et inverse ($OR=0,4$; $IC_{95\%}=0,2-0,9$; $P=0,02$) a été détectée entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein après ajustement pour l'âge, l'âge lors des premières règles, la parité, l'usage des contraceptifs oraux, l'alcool, l'IMC, et l'apport en énergie totale.

Simonsen et coll. (1998) ont mené une étude cas-témoins visant à examiner la relation entre la concentration en acide oléique du tissu adipeux et le risque de cancer du sein. Les données de 291 femmes post-ménopausées et 351 témoins réparties dans cinq centres du projet EURAMIC (European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer) ont été utilisées. Les témoins étaient appariés aux cas pour l'âge et le centre. Les facteurs de risque considérés dans le modèle étaient les suivants: l'âge, l'IMC, l'utilisation des contraceptifs oraux et hormones, l'histoire familiale de cancer du sein, la parité, le statut socio-économique, la cigarette, l'alcool, l'âge à la première maternité, l'âge lors des premières règles, et l'âge à la ménopause. Les auteurs ont rapporté une association significative et négative ($OR=0,40$; $IC_{95\%}=0,28-0,58$), entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein dans le premier centre, et une association positive non significative ($OR=1,27$; $IC_{95\%}=0,88-1,85$) dans les quatre autres centres réunis.

Une diminution significative de l'incidence de cancer du sein de 14% associée à l'acide oléique (RR=0,86; IC_{95%}=0,77-0,96) a été trouvée dans une grande étude de cohorte (Holmes et coll., 1999). De façon similaire, une autre étude prospective rapporte une diminution de l'incidence de cancer du sein de 33% (RR=0,67 ; IC_{95%}=0,44-1,03 ; P=0,001) chez les femmes post-ménopausées (Voorrips et coll., 2002).

Franceschi et coll. (1996) ont mené une étude cas-témoins de cancer du sein et de l'apport en macro-nutriments dans six différentes régions en Italie. Ces auteurs ont interviewé 2 569 femmes (âge médian 55 ans) avec un diagnostic de cancer du sein confirmé, et 2 588 témoins (âge médian 56 ans) sélectionnées dans les mêmes hôpitaux, et admises pour une maladie non néoplasique. Un QF administré par entrevues a permis l'évaluation de la consommation alimentaire des deux années précédant le diagnostic du cancer (cas) ou l'admission à l'hôpital (témoins). Une association inverse marginalement significative a été rapportée entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein (OR=0,81; P=0,06) après ajustement pour l'âge, la zone de résidence, le niveau d'instruction, la ménopause, la consommation d'alcool, l'IMC, l'âge lors des premières règles, l'âge à la première maternité à terme, l'histoire de la maladie bénigne du sein, l'utilisation des contraceptifs ou de la thérapie hormonale de remplacement, l'histoire familiale de cancer du sein, et l'apport en énergie totale.

Dans une étude cas-témoins (Pala et coll., 2001), une association significative et positive (OR=2,79; IC_{95%}=1,24-6,28; P=0,01) a été détectée entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein. Deux études prospectives (Petrek et coll., 1997; Velie et coll., 2000) ont également rapporté un risque accru de cancer du sein associé à l'acide oléique. Les risques relatifs trouvés dans ces deux investigations ont été 7,56 (IC_{95%}=1,78-32,1; P=0,02) et 1,82 (IC_{95%}=0,89-3,71; P=0,03), respectivement.

Toniolo et coll., (1994) ont rapporté les résultats des six premières années de suivi d'une investigation prospective, the New York University Women's Health Study. Cette étude examinait l'effet de la consommation des lipides, protéines, viande et autres aliments d'origine animale sur le risque de cancer du sein. Parmi les 14 291 femmes âgées de 35 à 60 ans enrôlées dans cette cohorte, 180 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués tandis que 829 témoins étaient choisies au hasard dans la même cohorte. L'apport alimentaire était déterminé par un QF auto-administré. Une association positive non significative a été rapportée ($RR=1,57$; $IC_{95\%}=0,90-2,71$; $P=0,24$) entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein, après ajustement pour les facteurs de risque ci-après: taille, IMC, âge lors des premières règles, âge lors de la première maternité à terme, parité, histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, histoire de la maladie bénigne du sein, race, religion, et apport en énergie totale.

Dans une étude prospective de 89 835 femmes au Canada, the National Breast Screening Study, Jain et coll. (1994) ont examiné l'effet de l'alimentation habituelle avant le diagnostic de cancer du sein sur la durée de survie. Les participantes, âgées de 40 à 59 ans, ont complété un questionnaire auto-administré d'histoire diététique, basé sur leur consommation alimentaire du mois précédent le dépistage. Après ajustement pour l'apport en énergie totale, l'âge au moment du diagnostic, la cigarette, et le poids corporel une association positive non significative ($HZ=1,25$; $IC_{95\%}=0,90-1,74$) a été observée entre l'apport en acide oléique et la durée de survie.

Martin-Moreno et coll. (1994) ont réalisé en Espagne une étude cas-témoins multicentrique de cancer du sein et d'apport alimentaire en graisses et en huile d'olive. Cinq régions géographiques ont été impliquées. Un groupe de 762 cas de cancer du sein, âgés de 18 à 75 ans, et 988 témoins sélectionnées dans la population générale ont été examinés. Les témoins ont été appariés aux cas pour l'âge. La consommation alimentaire a été déterminée

par un QF semi-quantitatif. Aucune association significative n'a été décelée entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein après ajustement pour l'âge, la région géographique, le statut socio-économique, l'IMC, l'histoire familiale de cancer du sein, l'âge à la ménopause, l'âge à la première grossesse à terme, et la consommation d'alcool. Toutefois, l'apport en énergie totale n'avait pas été pris en compte dans cette investigation.

Byrne et coll. (2002) ont évalué l'association entre l'acide oléique et le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées de la cohorte d'infirmières américaines recrutées en 1976 (the Nurses' Health Study). Les 44 697 participantes, exemptes de maladie bénigne du sein ont été suivies pendant 14 ans durant lesquels 1 071 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués. L'apport alimentaire a été déterminé par un QF, auto-administré quatre fois au cours du suivi. Les auteurs n'ont rapporté aucune association significative entre l'apport en acide oléique et le risque de cancer du sein, après ajustement pour l'âge, la taille, l'âge au moment des règles, l'âge à la ménopause, l'utilisation d'hormones, la parité, l'âge à la première maternité à terme, l'IMC, le changement du poids depuis l'âge de 18 ans, l'histoire familiale de cancer du sein, la consommation d'alcool, l'apport en énergie totale et en vitamine A.

Plusieurs investigateurs ont proposé des mécanismes par lesquels l'acide oléique pourrait influencer le risque de cancer du sein. La phospholipase D (PLD) joue un rôle important dans la prolifération cellulaire et la cancérogenèse. La PLD active la protéine kinase C (PKC) qui se trouve surexprimée et transloquée dans les cellules cancéreuses du sein. Uchida et coll. (1997) ont montré que dans les tumeurs du sein humain, l'activité de la PLD est considérablement élevée. L'acide oléique stimule de manière significative l'activité de la PLD (Chiliforu et Kanfer, 1982; Okumura et Yamashita, 1994; Uchida et coll., 1997). Il a également été démontré expérimentalement que l'acide oléique stimule la prolifération des cellules cancéreuses du sein humain en augmentant l'activité de la phosphatidylinositol 3-kinase, une protéine de transduction impliquée dans le contrôle de la croissance cellulaire

(Hardy et coll., 2000). Toutefois, le niveau de preuves épidémiologiques que l'oléate diminue le risque de cancer du sein reste non-convaincant.

1.2.5.7 Acide linoléique

Une diminution du risque de cancer du sein d'environ 30% (RR=0,69; P<0,001) a été associée à LA dans une étude prospective (Franceschi et coll., 1996). Dans une étude cas-témoins (Witte et coll., 1997), une association significative et inverse (OR=0,30; IC_{95%}=0,1-0,7; P<0,01) a été documentée entre LA et le risque de cancer du sein.

De Stefani et coll. (1998) ont conduit une étude cas-témoins de cancer du sein et des acides gras essentiels dans six hôpitaux en Uruguay. Un groupe de 365 femmes âgées de 30 à 89 ans avec un diagnostic histologique confirmé de cancer du sein a été interviewé. Les témoins (n=397) étaient des patientes hospitalisées. Elles étaient appariées aux cas pour l'âge et le lieu de résidence. La consommation alimentaire était déterminée par un QF semi-quantitatif. Une association significative et inverse (OR=0,24; IC_{95%}=0,12-0,45; P<0,001) a été rapportée entre LA et le risque de cancer du sein après ajustement pour l'âge, le lieu de résidence, l'histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, l'IMC, l'âge lors des premières règles, la parité, la consommation d'alcool, les graisses totales, les fibres et folates alimentaires, et l'apport en énergie totale. Une grande étude prospective (Holmes et coll., 1999) a décelé une association significative et inverse (RR=0,95; IC_{95%}= 0,92-0,98) entre LA et l'incidence du cancer de sein après un suivi de 14 ans. Dans l'étude cas-témoins de Pala et coll. (2001) réalisée dans la cohorte ORDET, une association inverse marginalement significative (OR= 0,44; IC_{95%}=0,20-1,00; P=0,06) a été rapportée entre LA et le risque cancer du sein.

Michels et coll. (2001) ont mené en Suède une étude de cohorte de cancer du sein et d'apport alimentaire en vitamines anti-oxydantes. Dans cette investigation prospective, 59

036 femmes âgées de 40 à 76 ans ont été suivies pendant 508 267 personnes-années. L'alimentation habituelle a été évaluée par un QF semi-quantitatif auto-administré. Cet instrument évaluait la consommation alimentaire des participantes, six mois avant leur recrutement. Il avait été validé dans une étude-pilote utilisant 129 femmes de la même cohorte. La corrélation entre l'évaluation de l'apport en AGPI déterminée par le QF, en comparaison à la composition du tissu adipeux en AGPI était de 0,5. Les variables d'ajustement étaient: l'âge, l'histoire familiale de cancer du sein, la taille, l'IMC, l'éducation, la parité, l'âge à la première maternité, l'apport en énergie totale, en alcool, en fibres et en acides gras mono-insaturés. Les auteurs ont trouvé chez les femmes ayant une surcharge pondérale ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) et qui consomment plus de 6 g de LA par jour, une diminution du risque de cancer du sein d'environ 60% associé à l'acide ascorbique ($HR = 0,43$; $IC_{95\%} = 0,24-0,75$; $P = 0,01$).

De façon surprenante, une augmentation de risque de cancer du sein de signification marginale ($OR = 2,31$; $IC_{95\%} = 1,15-4,67$; $P = 0,06$) a été associée à LA dans une étude cas-témoins (Maillard et coll., 2002).

Aucune différence significative n'a été trouvée, en comparant la composition en LA des triglycérides et phospholipides du sein des femmes pré- et post-ménopausées ayant un cancer du sein, à celle des femmes atteintes d'une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995). Quatre études cas-témoins (Chajès et coll., 1999; Klein et coll., 1999; London et coll., 1993; Martin-Moreno et coll., 1994) et six études de cohorte (Byrne et coll., 2002; Jain et coll., 1994; Petrek et coll., 1997; Toniolo et coll., 1994; Velie et coll., 2000; Voorrips et coll., 2002) n'ont rapporté aucun risque significatif de cancer du sein associé à LA. Bien plus, dans une méta-analyse (Zock et Katan, 1998) de 16 études cas-témoins et 14 études de cohorte, aucune relation significative n'a été trouvée entre LA et le cancer du sein. Les risques relatifs combinés ont été 0,84 ($IC_{95\%} = 0,71-1,00$) et 1,05 ($IC_{95\%} = 0,83-1,34$), pour les études cas-témoins et de cohortes, respectivement.

Certains mécanismes par lesquels LA pourrait influencer le risque de cancer du sein ont été proposés. LA promouvrait la cancérogenèse du sein et la prolifération des cellules tumorales directement et indirectement à travers la biosynthèse des éicosanoïdes et l'activation de la PKC (Rose et coll, 1994). Il a également été suggéré que LA, de concert avec les estrogènes, active l'expression du gène *BRCA1*, et donc augmente le risque de cancer du sein (Kachhap et coll., 2000). Cependant, le niveau de preuves actuelles reliant LA au cancer du sein semble encore non-probant.

1.2.5.8 Acides gras *trans*

Une étude de cohorte (Petrek et coll., 1997) a rapporté une association significative et inverse ($RR=0,24$; $IC_{95\%}=0,07-0,77$) entre les acides gras *trans* du tissu adipeux et le risque de cancer du sein. Une association significative et inverse ($RR=0,87$; $IC_{95\%}=0,79-0,95$) entre l'apport alimentaire en acides gras *trans* et l'incidence de cancer du sein a également été observée dans une étude prospective de cohorte (Holmes et coll., 1999). De manière similaire, une étude cas-témoins (Aró et coll. 2000) a rapporté une relation significative et inverse ($OR=0,3$; $IC_{95\%}=0,1-0,7$) entre la concentration du sérum en acide *trans*-vaccénique et le cancer du sein.

Bakker et coll. (1997) suivant un devis d'étude écologique, ont examiné l'association entre l'incidence de cancer du sein et les acides gras *trans* à travers 11 centres répartis dans 8 pays européens. La relation entre les acides gras *trans* du tissu adipeux, l'incidence de cancer du sein et les bilans alimentaires de la FAO a été déterminée en utilisant les corrélations de Pearson. Une forte corrélation significative et positive ($r=0,89$; $IC_{95\%}=0,62-0,97$) a été trouvée entre les acides gras *trans* et l'incidence de cancer du sein.

Kohlmeier et coll. (1997) ont mené une étude cas-témoins multicentrique de cancer du sein dans la communauté européenne. La concentration en acides gras *trans* des biopsies du tissu adipeux fessier a été mesurée chez 698 cas et témoins. Les participantes étaient des femmes post-ménopausées âgées de 50 à 74 ans. Une association significative et positive (OR=1,40; IC_{95%}=1,02-1,93) a été détectée entre les acides gras *trans* et le risque de cancer du sein, après ajustement pour l'âge, l'IMC, l'utilisation des hormones, et le statut socio-économique. Parmi les femmes ménopausées, une augmentation significative de l'incidence de cancer du sein de 30% (RR=1,30; IC_{95%}=0,93-1,80; P=0,01) a aussi été rapportée dans une étude de cohorte (Voorrips et coll., 2002).

Aucune relation n'a été trouvée significative entre la concentration des phospholipides des érythrocytes en acide élaïdique et le cancer du sein dans une étude cas-témoins (Pala et coll., 2001) conduite dans une cohorte. Une étude cas-témoins (London et coll., 1993) et une étude prospective (Byrne et coll., 2002) de cancer du sein et d'apport en acides gras *trans* réalisées auprès des femmes ménopausées sans maladie bénigne du sein n'ont rapporté aucune association significative. Le niveau de preuves reliant les acides gras *trans* au cancer du sein reste insuffisant.

1.2.5.9 Acide α -linoléinique

Plusieurs études ont rapporté un risque réduit de cancer du sein associé à ALA. Une association significative et inverse (OR=0,36; IC_{95%}=0,12-1,02; P=0,026) est observée entre la concentration en ALA du tissu adipeux du sein et le risque de cancer du sein (Klein et coll., 2000). Une réduction du risque d'environ 60% (OR=0,39; IC_{95%}=0,19-0,78; P=0,01) a été associée à la concentration en ALA du tissu adipeux (Maillard et coll., 2002). Dans une cohorte de femmes ménopausées, une diminution de l'incidence de cancer du sein de 30% (RR=0,70; IC_{95%}=0,51-0,97; P=0,006) a également été trouvée (Voorrips et coll., 2002). Cependant, d'autres investigateurs ne confirment pas cette observation.

Kohlmeier et coll. (1997) ont mené une étude cas-témoins multicentrique de cancer du sein dans la communauté européenne. La concentration en acides gras *trans* des biopsies du tissu adipeux fessier a été mesurée chez 698 cas et témoins. Les participantes étaient des femmes post-ménopausées âgées de 50 à 74 ans. Une association significative et positive (OR=1,40; IC_{95%}=1,02-1,93) a été détectée entre les acides gras *trans* et le risque de cancer du sein, après ajustement pour l'âge, l'IMC, l'utilisation des hormones, et le statut socio-économique. Parmi les femmes ménopausées, une augmentation significative de l'incidence de cancer du sein de 30% (RR=1,30; IC_{95%}=0,93-1,80; P=0,01) a aussi été rapportée dans une étude de cohorte (Voorrips et coll., 2002).

Aucune relation n'a été trouvée significative entre la concentration des phospholipides des érythrocytes en acide élaïdique et le cancer du sein dans une étude cas-témoins (Pala et coll., 2001) conduite dans une cohorte. Une étude cas-témoins (London et coll., 1993) et une étude prospective (Byrne et coll., 2002) de cancer du sein et d'apport en acides gras *trans* réalisées auprès des femmes ménopausées sans maladie bénigne du sein n'ont rapporté aucune association significative. Le niveau de preuves reliant les acides gras *trans* au cancer du sein reste insuffisant.

1.2.5.9 Acide α -linoléinique

Plusieurs études ont rapporté un risque réduit de cancer du sein associé à ALA. Une association significative et inverse (OR=0,36; IC_{95%}=0,12-1,02; P=0,026) est observée entre la concentration en ALA du tissu adipeux du sein et le risque de cancer du sein (Klein et coll., 2000). Une réduction du risque d'environ 60% (OR=0,39; IC_{95%}=0,19-0,78; P=0,01) a été associée à la concentration en ALA du tissu adipeux (Maillard et coll., 2002). Dans une cohorte de femmes ménopausées, une diminution de l'incidence de cancer du sein de 30% (RR=0,70; IC_{95%}=0,51-0,97; P=0,006) a également été trouvée (Voorrips et coll., 2002). Cependant, d'autres investigateurs ne confirment pas cette observation.

Une étude cas-témoins (De Stefani et coll., 1998) a documenté une association significative et positive (OR=2,76; IC_{95%}=1,08-7,03; P=0,02) entre ALA et le risque de cancer du sein.

Par ailleurs, aucune différence significative n'a été trouvée entre la composition en ALA des triglycérides et phospholipides du sein des femmes atteintes d'un cancer du sein et celle des femmes souffrant d'une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995).

Simonsen et coll. (1998) ont mené une étude cas-témoins visant à examiner la relation entre le profil du tissu adipeux en acides gras et le cancer du sein. Ces auteurs ont utilisé les données du projet multicentrique EURAMIC mené dans cinq pays européens entre 1991 et 1992. Les cas (n=291) étaient des femmes post-ménopausées âgées de 50 à 74 ans. Les témoins (n=351), sélectionnés dans la population générale étaient appariés aux cas pour l'âge. Après ajustement pour l'IMC, l'âge à la première maternité et l'histoire familiale de cancer du sein, aucune association significative entre ALA et le risque de cancer du sein n'a été rapportée dans aucun des cinq centres étudiés. Par ailleurs, aucune relation significative entre ALA et le cancer du sein n'a été trouvée dans trois études cas-témoins (Chajès et coll., 1999; London et coll., 1993; Pala et coll., 2001). Par conséquent, le niveau de preuves que ALA diminue le risque de cancer du sein reste non-convaincant.

1.2.5.10 Acide arachidonique

Chez les femmes post-ménopausées, une diminution significative de la concentration en AA (0,33 contre 0,55%; P<0,01) des triglycérides du tissu adipeux du sein est observée chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, comparativement à celles ayant une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995).

Aró et coll. (2000) ont observé une augmentation significative de la concentration du sérum en AA (5,66% contre 5,27% ; $P < 0,05$) des femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein, comparativement aux témoins. En plus, ces auteurs ont trouvé une association significative et positive ($OR=3,1$; $IC_{95\%}=1,3-7,8$) entre AA plasmatique et le risque de cancer du sein. Maillard et coll. (2002) ont détecté une relation positive avec une tendance très significative ($OR=2,94$; $IC_{95\%}=1,55-5,58$; $P=0,0002$) entre AA du tissu adipeux du sein et le cancer du sein. Toutefois, cette association devenait non significative lorsque les facteurs de risque (l'âge, l'âge lors des premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, l'utilisation des contraceptifs oraux et la thérapie hormonale de remplacement, l'histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, l'histoire de la maladie bénigne du sein, le niveau d'éducation, la consommation d'alcool, les habitudes de fumeur, l'activité physique, la circonférence abdominale, et l'IMC) et d'interaction d'effets (le statut ménopausique) du cancer de sein étaient pris en considération, suggérant que ces facteurs expliquent la relation observée. Cependant, d'autres études ne rapportent aucun risque accru associé à AA.

Aucune association significative entre AA et le risque de cancer du sein n'est observée dans deux études cas-témoins (Chajès et coll., 1999; London et coll., 1993) et trois études de cohorte (Holmes et coll., 1999; Pala et coll., 2001; Voorrips et coll., 2002).

AA est incorporé dans les phospholipides membranaires par les transcyclases. La libération de AA des phospholipides se fait sous l'action de plusieurs stimuli exogènes qui incluent de nombreux facteurs de croissance, et surtout la phospholipase A_2 (PLA_2). AA est métabolisé dans la voie enzymatique de la COX en prostanoides (PGs) de série-2, en particulier PGE_2 , et dans la voie de la 5-lipoxygénase, en leukotriène et 5-HETE (Hansen, 1983). Il a été démontré expérimentalement que les produits de ces réactions, PGE_2 , leukotriène B₄ et C₄ sont associés à la promotion du cancer du sein à travers leurs effets

sur le signal de transduction (Lupulescu et coll., 1996). Il a également été suggéré que AA réduit l'expression de *nm-23*, un gène suppresseur de métastases trouvé en quantité réduite chez les patientes ayant un cancer du sein (Noguchi et coll., 1994; Simpson et coll., 1994). Cependant, le niveau de preuves actuelles que AA augmente au niveau populationnel le risque de cancer du sein reste insuffisant.

1.2.5.11 Acide eicosapentaénoïque

Une diminution significative de l'apport alimentaire (107 contre 152 mg/jour; $P < 0,01$) et de la concentration des triglycérides du tissu adipeux du sein (0,11% contre 0,14%; $P < 0,01$) en EPA est observée chez les femmes post-ménopausées ayant un cancer du sein, comparativement à celles atteintes d'une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995).

Par contre, une faible association positive marginalement significative ($RR=1,05$; $IC_{95\%}=1,06-1,10$) entre EPA et l'incidence du cancer de sein est rapportée dans une étude de cohorte (Holmes et coll., 1999).

Par ailleurs, aucune relation significative entre EPA et le cancer du sein n'est documentée dans une étude de cohorte (Voorrips et coll., 2002) et trois études cas-témoins (Chajès et coll., 1999; London et coll., 1993; Pala et coll., 2001).

Un des mécanismes par lesquels EPA pourrait induire l'inhibition du développement et la cytotoxicité des cellules cancéreuses du sein est l'augmentation de la génération des radicaux libres (Das et coll., 1987). Cependant, le niveau de preuves actuelles que EPA diminue le risque de cancer du sein est insuffisant.

1.2.5.12 Acide docosahexaénoïque

Une diminution significative de l'apport alimentaire (258 contre 350 mg/jour; $P < 0,05$) et de la concentration des phospholipides du tissu adipeux du sein (0,56% contre 1,25%; $P < 0,01$) en DHA est observée chez les femmes post-ménopausées atteintes d'un cancer du sein, comparativement à celles ayant une maladie bénigne du sein (Zhu et coll., 1995). Une association significative et inverse ($OR = 0,48$; $IC_{95\%} = 0,23-1,00$; $P = 0,05$) entre la concentration en DHA des phospholipides des membranes érythrocytaires et le risque de cancer du sein a été documentée dans une étude cas-témoins (Pala et coll., 2001). Dans le tissu adipeux du sein, une forte association significative et inverse ($OR = 0,31$; $IC_{95\%} = 0,13-0,75$; $P = 0,016$) a été mise en évidence entre DHA et le risque de cancer du sein (Maillard et coll., 2002).

Une faible association positive de signification marginale ($RR = 1,04$; $IC_{95\%} = 1,01-1,06$) entre DHA et l'incidence du cancer de sein a été rapportée dans une large étude prospective de 14 années de suivi (Holmes et coll., 1999).

Dans une étude cas-témoins multicentrique menée en Europe (Simonsen et coll., 1998), une association significative et inverse a été détectée entre DHA et le cancer du sein dans le centre de Zeist en Hollande ($OR = 0,35$; $IC_{95\%} = 0,14-0,89$; $P = 0,03$), tandis qu'un risque accru d'environ quatre fois ($OR = 3,84$; $IC_{95\%} = 1,49-9,87$; $P = 0,01$) a été associé à DHA dans le centre de Malaga en Espagne.

Par ailleurs, aucune association significative entre DHA et le risque de cancer du sein n'est rapportée dans une étude de cohorte (Voorrips et coll., 2002) et deux études cas-témoins (Chajès et coll., 1999 ; London et coll., 1993).

EPA et DHA sont les deux principaux acides gras ω -3. Une méta-analyse (Fay et coll., 1997) de 97 études expérimentales a montré que les acides gras ω -3 exercent une action légèrement inhibitrice sur le développement des tumeurs mammaires et des métastases. Les mécanismes potentiels par lesquels ces acides gras sont susceptibles de réprimer la cancérogenèse du sein ont été proposés par Rose et Connelly (1999). Ces mécanismes incluent la dérégulation de la synthèse de l'acide mevalonique, l'activation de la voie apoptotique, l'angiogenèse et le métabolisme des estrogènes. Toutefois, le niveau de preuves actuelles que DHA diminue le risque de cancer du sein reste non-convaincant.

1.2.5.13 Ratio ω -3/ ω -6

Bagga et coll. (1997) ont mené en Californie une étude d'intervention destinée à évaluer l'impact du ratio ω -3/ ω -6 plasmatique et du tissu adipeux du sein chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. Un groupe de 25 femmes âgées de 29 à 62 ans a participé à cet essai. L'intervention, d'une durée de trois mois, a consisté en un régime alimentaire dont la valeur énergétique comprenait 15% des calories totales sous forme des lipides, 15% sous forme des protéines, et 70% sous forme des glucides. En plus, les participantes ont reçu quotidiennement 10 capsules de suppléments d'huile de poisson correspondant à 3g d'acides gras ω -3. La consommation alimentaire a été évaluée au début de l'intervention par un QF semi-quantitatif et quatre journaux alimentaires. À la fin de l'intervention, les auteurs ont observé une augmentation significative du ratio ω -3/ ω -6 (de 0,09 à 0,41; $P < 0,0001$) dans le plasma et (de 0,052 à 0,075; $P = 0,0001$) dans le tissu adipeux du sein. Cette observation suggère qu'une courte intervention puisse donner lieu à une hausse statistiquement significative du ratio ω -3/ ω -6 dans ces tissus.

Dans l'étude cas-témoins multicentrique dirigée par Simonsen et coll. (1998), le risque de cancer du sein associé au ratio ω -3/ ω -6 avait diminué dans 4 des 5 centres

étudiés. La tendance a été significative (OR=0,32; IC_{95%}=0,13-0,82; P=0,02) dans le centre de Malaga, en Espagne. Lorsque tous les centres ont été combinés, la direction de l'association est restée inchangée, mais la force s'est atténuée et la signification est devenue marginale (OR= 0,65; IC_{95%}=0,41-1,03; P=0,055).

L'inhibition compétitive qui existe entre les deux classes d'acides gras ω -3 et ω -6 dans les voies enzymatiques des désaturases et élongases, a conduit certains investisseurs à suggérer que ce soit davantage le ratio ω -3/ ω -6, que les niveaux absolus de ces classes d'acides gras qui était important dans la modulation de la biosynthèse des eicosanoïdes à partir de AA (Simonsen et coll., 1998; Rose et Connelly, 1999). D'autre part, il a été démontré que l'augmentation du ratio ω -3/ ω -6 dans les cellules de la tumeur mammaire en culture est associée à une réduction de la production des PGE₂ par ces cellules (Karmali et coll., 1983; Rose et coll., 1993). Cependant, le niveau de preuves que l'augmentation du ratio ω -3/ ω -6 détermine le risque de cancer du sein demeure non-convaincant.

En conclusion, cet état des connaissances montre que les cancers colorectal et du sein sont des pathologies multifactorielles. La susceptibilité génétique et l'environnement jouent un rôle de premier plan et ces déterminants interagissent dans l'étiologie de ces deux cancers. L'alimentation semble également exercer une importante influence. Cependant, même s'il n'existe pas de consensus sur la nature de l'association entre les acides gras spécifiques, principaux constituants des graisses alimentaires, et le risque de ces deux cancers, cette revue de la littérature met en évidence l'implication de ces acides gras dans la cancérogenèse colorectale et mammaire. Par ailleurs, tandis que les AGCM présentent des propriétés anti-oxydantes, les AGPI sont très susceptibles de peroxydation lipidique par des radicaux libres et espèces réactives, et peuvent avoir, compte tenu de cette particularité, un effet ambivalent sur la cancérogenèse. Par conséquent, l'étude du risque de cancer associé aux apports en acides gras spécifiques devrait tenir compte des interactions d'effets avec d'autres nutriments.

CHAPITRE 2 OBJECTIF GÉNÉRAL ET HYPOTHÈSES

2.1 Objectif général

Cette recherche est entreprise pour examiner la relation entre les acides gras spécifiques et le risque de cancers colorectal et du sein.

2.2 Hypothèses

- 2.2.1 L'association entre les graisses alimentaires et le risque de cancers colorectal et du sein dépend de l'apport en acides gras spécifiques;**
- 2.2.2 Le risque de cancers colorectal et du sein associé aux AGPI individuels diffère en fonction de l'apport en anti-oxydants;**
- 2.2.3 Les cancers colorectal et du sein ont une étiologie commune qui dépend de l'apport alimentaire en acides gras spécifiques.**

CHAPITRE 3 PARTICIPANTS ET MÉTHODES

3.1 Population à l'étude

Les données utilisées dans cette recherche ont été extraites des informations recueillies lors de l'étude cas-témoins (Ghadirian et coll., 1992) du CCR et du cancer du sein, menée dans de la communauté canadienne française de Montréal entre 1989 et 1993.

3.1.1 Recrutement des cas

3.1.1.1 Cancer colorectal

Entre 1989 et 1993, les patients âgés de 35 à 79 ans ayant un diagnostic histologique confirmé de CCR étaient identifiés dans les bureaux d'accueil des cinq principaux hôpitaux universitaires francophones du Réseau Inter-hospitalier de Cancérologie de Montréal (RICUM). À l'époque, ce réseau assurait la couverture sanitaire de plus de 90% des Canadiens-Français de la région d'étude. Lorsqu'un cas éligible était identifié, le médecin traitant était sollicité pour une permission d'interviewer le patient. Dans l'affirmative, le patient était contacté directement à l'hôpital ou par courrier postal. Ce premier contact était suivi d'un appel téléphonique pour fixer une entrevue. Dans cette étude, aucune entrevue n'a utilisé de mandataires.

Durant les 5 années, 1 268 cas incidents de CCR ont été identifiés dans les 5 hôpitaux. Parmi eux, 596 (47%) ont été exclus de l'étude pour des raisons suivantes:

178 (29,9%) ne remplissaient pas les conditions d'âge,

210 (35,2%) vivaient en dehors de la région d'étude;

151 (25,3%) souffraient d'un autre cancer primaire ou étaient incorrectement diagnostiqués;

57 (9,6%) étaient décédés avant l'interview.

Parmi les 672 cas éligibles restant,

87 (12,9%) n'ont pas été interviewés parce que le médecin traitant n'avait pas répondu à la demande d'entrevue;

31 (4,6%) n'ont pas été interviewés à cause du refus du médecin traitant;

54 (8%) ont donné de fausses adresses;

96 (14,3%) ont refusé d'être interviewés;

2 (0,3%) ont été exclus plus tard à cause d'un diagnostic incorrect.

Au total, 402 patients éligibles (200 hommes et 202 femmes) ont été interviewés, correspondant à un taux de réponse de 59,8%.

3.1.1.2 Cancer du sein

De 1989 à 1993, les cas incidents de cancer du sein âgés de 31 à 79 ans ayant un diagnostic histologique confirmé de cancer du sein étaient identifiés dans les bureaux d'admission des cinq principaux hôpitaux universitaires du RICUM. Lorsqu'un cas éligible était identifié, le médecin traitant était sollicité pour une permission d'interviewer la patiente. Si l'accord du médecin était acquis, la patiente était contactée par courrier postal, suivi d'un appel téléphonique pour fixer une entrevue.

Entre 1989 et 1993, 935 nouveaux cas de cancer du sein ont été identifiés. Parmi eux, 396 (42%) ont été exclus de l'étude pour des raisons suivantes:

62 (7%) ne remplissaient pas les conditions d'âge;

286 (30%) vivaient en dehors de la région d'étude;

37 (4%) souffraient d'un autre cancer primaire ou étaient incorrectement diagnostiqués;

11 (1%) étaient décédés avant l'entrevue.

Au total, il est resté 539 cas éligibles, correspondant à 58% de tous les cas identifiés. Parmi ces cas éligibles,

45 (8%) n'ont pas été interviewés à cause du refus du médecin traitant;

6 (1%) ont donné de fausses adresses;

72 (13%) ont refusé d'être interviewés;

2 (<1%) ont eu un diagnostic incorrect.

Finalement, 414 patientes ont été interviewées, correspondant à un taux de réponse de 77%.

3.1.2 Recrutement des témoins

L'étude cas-témoins du CCR et celle du sein ont été menées parallèlement, et une population-témoin commune a été sélectionnée. Les témoins étaient sélectionnés dans la population générale. Ils étaient appariés aux cas pour l'âge (± 5 ans) et la zone de résidence. La sélection a utilisé une approche modifiée de "*random digit dialing method*". À partir d'un répertoire téléphonique dans lequel le cas correspondant figurait (tous les cas interviewés possédaient un numéro téléphonique) et suivant la structure de l'échantillon, une page du répertoire téléphonique était choisie au hasard. Les noms et adresses de 10 personnes possédant les mêmes 3 premiers chiffres (sur un code à 7 chiffres) du numéro téléphonique que le cas étaient choisis. Cette approche a permis de contrôler pour le statut socio-économique et surtout l'environnement résidentiel. Le choix de 10 personnes était empirique dans la mesure où il était nécessaire pour chaque cas, de contacter environ 10 individus pour trouver un témoin éligible. Les personnes répertoriées étaient d'abord contactées à leur domicile par courrier postal, et les objectifs de l'étude leur étaient clairement expliqués. Ensuite, environ une semaine plus tard, ces personnes étaient

contactées de nouveau par téléphone, pour savoir si à leur domicile se trouvait un témoin, assorti au cas pour l'âge et le sexe, et qui acceptait d'être interviewé. Dans l'affirmative, une entrevue était fixée au domicile du témoin. Si le témoin n'était pas disponible, la date et l'heure de l'appel étaient enregistrées et le même numéro était composé sept fois durant la journée, la soirée, et les fins de semaine avant d'être rejeté. Si plusieurs témoins éligibles étaient contactés à une adresse donnée, un seul était retenu pour l'entrevue.

Parmi les 2 085 témoins choisis, 724 (34,8%) ont été exclus pour des raisons suivantes:

171 (8,2%) n'ont pas donné de réponse;

335 (16,1%) ont refusé de participer, avant même que l'étude leur ait été expliquée;

167 (8%) ont refusé après l'explication de l'étude.

Au total, 688 témoins (239 hommes et 429 femmes) ont été interviewés, représentant 33% de tous les témoins sélectionnés et 51% des témoins éligibles.

3.2 Questionnaires

3.2.1 Questionnaires d'information générale (Core)

Pour les cas et les témoins, les entrevues ont été conduites au domicile du répondant. Si le cas était hospitalisé au moment programmé de l'entrevue ou ne pouvait être disponible à son domicile durant une période de deux semaines, une autre entrevue était fixée à l'hôpital. Si le cas était très malade, l'entretien était réalisé à son domicile ou à l'hôpital, en présence et avec l'aide d'un membre de la famille ou de toute personne susceptible de fournir une information pertinente. Les témoins ont été interviewés au plus tard trois mois après l'entrevue des cas correspondants. Les questionnaires d'information générale ont été développés, évalués et testés par l'unité de recherche en épidémiologie du CHUM, Hôtel-Dieu. Ils étaient administrés de manière standardisée aux cas et témoins par des interviewers entraînés.

3.2.1.1 Cancer colorectal

Le questionnaire d'information générale portant sur le CCR était divisé en sept sections. La première section examinait les informations relatives aux origines du participant. Il s'agissait pour le participant de fournir des renseignements sur le groupe ethnique de ses ancêtres paternels et maternels avant leur installation au Canada, son statut matrimonial, son niveau d'instruction, et son appartenance religieuse. La seconde section portait sur les caractéristiques corporelles. Le participant donnait sa taille et son poids actuel. Il devait également donner son poids il y a 1, 2 et 10 ans, et son apparence comparée à celle des jeunes de son âge. La troisième section portait sur l'histoire médicale. Le participant était invité à répondre aux questions concernant certaines maladies telles les polypes intestinaux, l'inflammation des intestins, la cholécystite et éventuellement préciser

l'âge au diagnostic de la maladie. Il s'agissait également de savoir si dans la famille immédiate (parenté par le sang) du participant, il y a eu des cas de cancer. Enfin dans cette section, des informations concernant les problèmes de constipation du participant, et sa fréquence d'utilisation des laxatifs étaient recueillies. La quatrième section portait sur l'expérience professionnelle. Le répondant décrivait les emplois occupés au cours de sa vie et l'effort physique déployé au travail. La cinquième section portait sur le tabagisme. Il s'agissait pour le participant au cours de sa vie, de décrire ce qu'il fumait (cigarette, cigare, pipe, marijuana), la fréquence, l'âge du début et éventuellement celui du sevrage tabagique. La sixième section portait sur l'activité physique. Le participant se souvenait de sa jeunesse et décrivait comment était son activité physique, comparée à celle des jeunes de son âge. En plus, il précisait comment il était (beaucoup moins actif, moins actif, plus actif, beaucoup plus actif) à 10, 15 et 20 ans, et comment il se considérait comme adulte sur la même échelle. Il est à noter que le choix « pareil » n'avait pas été retenu dans le questionnaire final. Les résultats de l'étude-pilote d'évaluation de ce questionnaire avaient montré que la majorité des participants se considérait « pareil » aux personnes de leur âge. La septième section portait sur les revenus. Sur une carte des revenus, le répondant indiquait le niveau qui représentait le plus exactement son revenu personnel l'année antérieure.

3.2.1.2 Cancer du sein

Le questionnaire d'information générale portant sur le cancer du sein était divisé en 11 sections. La première section examinait les informations relatives aux origines de la participante. Il s'agissait pour elle de fournir des renseignements sur le groupe ethnique de ses ancêtres paternels et maternels avant leur installation au Canada, son statut matrimonial, son niveau d'instruction et éventuellement ses habitudes alimentaires spéciales dictées par sa religion. La seconde section portait sur les caractéristiques corporelles. La participante donnait sa taille, son poids actuel, son poids il y a 1, 2 et 10 ans. Durant sa jeunesse, elle décrivait, en comparaison aux filles de son âge, comment était son apparence (beaucoup

plus mince, plus mince, plus grosse, beaucoup plus grosse), et sa taille (beaucoup plus petite, plus petite, plus grande, beaucoup plus grande) à 10, 15 et 20 ans. Le choix « pareil » pour l'apparence et la taille n'avait pas été retenu dans ce questionnaire. La troisième section portait sur les grossesses. La participante donnait des informations sur toutes ses grossesses et allaitements. La quatrième section portait sur les menstruations. Il s'agissait de préciser l'âge lors des premières règles, la durée et la régularité du cycle menstruel, et l'histoire de la ménopause. La sixième section portait sur les pilules contraceptives. La participante précisait la fréquence de consommation, l'âge au début et à l'arrêt de la prise. La septième section évaluait l'histoire médicale. La participante était invitée à répondre aux questions concernant certaines maladies telles la maladie fibrokystique, la dysplasie, la mastite, et éventuellement préciser la période durant laquelle la maladie avait été diagnostiquée et sur quel sein elle avait porté. Il s'agissait également de révéler si dans la famille immédiate (parenté par le sang) du participant, il y a eu des cas de cancer. La huitième section portait sur l'histoire occupationnelle. La répondante décrivait les emplois occupés au cours de sa vie, et l'effort physique déployé au travail. La neuvième section examinait la consommation de tabac. La participante énumérait ce qu'elle fumait (cigarette, cigare, pipe, marijuana) au cours de sa vie, la fréquence, l'âge du début et éventuellement celui du sevrage. La dixième section portait sur l'activité physique. La participante se souvenait de sa jeunesse et décrivait comment était son activité physique, comparée à celle des jeunes filles de son âge. En plus, elle décrivait comment elle était (beaucoup moins active, moins active, plus active, beaucoup plus active) à 10, 15 et 20 ans, et comment elle se considérait comme adulte sur la même échelle. Ici également, le choix « pareil » concernant l'activité physique n'avait pas été retenu. Enfin la onzième section évaluait le revenu. Sur une carte des revenus, la répondante indiquait le niveau qui représentait le plus exactement son revenu personnel annuel il y a un an.

3.2.2 Questionnaire de fréquence alimentaire

L'apport alimentaire des participants a été évalué par un QF semi-quantitatif, administré par entrevues. Le QF utilisé dans cette étude a été développé par l'Institut national du cancer du Canada. La version originale (anglaise) a été traduite en français pour les Canadiens-Français. Cet instrument utilisait des modèles d'aliments pour aider les participants à mieux quantifier leurs apports alimentaires passés. Il avait été testé et validé pour la plupart des macro- et micro-nutriments (Jain et coll., 1989; Jain et coll., 1996; Shatenstein et Ghadirian, 1996). L'étude de validité, qui avait examiné certains acides gras spécifiques (oléate, linoléate) était menée auprès d'un échantillon de 95 hommes et 108 femmes tirés de la population générale. Sept journaux alimentaires servaient d'étalon-or. Les corrélations entre le QF et les journaux alimentaires étaient égales à 0,50 et 0,59 pour l'acide oléique et l'acide linoléique, respectivement (Jain et coll., 1996). Le QF évaluait l'alimentation habituelle deux années avant le diagnostic de cancer pour les cas, et un intervalle de temps correspondant pour les témoins. La version française du QF utilisé dans cette étude a porté sur plus de 200 aliments et recettes. Cette version comportait également une section de questions ouvertes pour les aliments qui n'avaient pas été spécifiés, et qui étaient consommés au moins une fois par mois. Le temps moyen pendant lequel l'interviewer administrait le QF était d'environ 1H30 minutes.

Chaque aliment était identifié par un code à quatre chiffres. Il était demandé aux participants de décrire pour chaque aliment la saisonnalité (nombre de mois par an) et la fréquence (quotidienne, hebdomadaire, mensuelle ou annuelle) auxquelles l'aliment considéré avait été consommé. En plus, les participants indiquaient la quantité, le modèle, et éventuellement l'épaisseur de chaque aliment. Pour les aliments cuits, le mode de cuisson utilisé était demandé, ainsi que l'huile et les différents ingrédients utilisés pour la cuisson.

3.3 Saisie et correction des données

Pour chacun des deux cancers, deux fichiers informatiques, suivant le format SPSS, ont été créés pour la saisie des données. Le premier fichier a porté sur des informations contenues dans le questionnaire d'information générale, tandis que le second a capté des informations du QF. Durant la saisie, le programme émettait un signal sonore en cas d'erreur de saisie. Ce signal permettait de corriger immédiatement des données aberrantes. Une double saisie a été effectuée et les deux séries de données ont été comparées. Les aliments, identifiés à partir du QF, qui étaient consommés seulement une ou deux fois sur une base annuelle ont été exclus. Les deux fichiers ont ensuite été nettoyés, ordonnés et fusionnés suivant le numéro d'identification des cas et des témoins. Le fichier final obtenu pour chaque type de cancer a servi pour l'analyse statistique.

3.4 Analyse statistique

3.4.1 Détermination de l'apport en acides gras spécifiques

À partir du QF, 1185 aliments différents, incluant les recettes et noms de marque ont été identifiés. Trois tables de composition alimentaire ont permis la compilation de la banque de données: les versions 1991 et 1997 du Fichier Canadien sur les Éléments Nutritifs (FCÉN), et la version 1994 de USDA Handbook No 8. Le FCÉN est une base de données normalisées sur la teneur en éléments nutritifs des aliments consommés au Canada. Le FCÉN version 1991 a fourni la composition de 11 (0,9%) aliments, le FCÉN version 1997 a contribué pour 1 173 (99%) aliments, et USDA pour 1 (0,1%) aliment.

Pour déterminer les principales sources des acides gras spécifiques, les 21 groupes d'aliments que compte le FCÉN (version 1997) étaient triés suivant l'ordre décroissant de

leur contribution (en pourcentage) pour l'apport total en chaque acide gras. Seuls les deux premiers groupes étaient sélectionnés comme les sources les plus importantes de l'acide gras considéré. Au total, six groupes d'aliments ont constitué les sources majeures des acides gras examinés. Ces groupes comprenaient: les produits laitiers et produits d'œufs, les sucreries et amuse-gueules, les produits de boulangerie, les matières grasses et huiles, les produits de la volaille, et les poissons et crustacés. Il est à noter que la viande n'apparaît pas comme une source importante. Ceci s'explique par le fait que dans le FCÉN, la viande ne constitue pas un groupe d'aliments. Elle est retrouvée dans les quatre groupes ci-après: saucisses et viandes froides, produits de porc, produits du bœuf, et agneau, veau et gibier. Parmi ces groupes, seule la contribution des produits du bœuf s'est avérée relativement importante. Toutefois, ce groupe venait au troisième (acide palmitoléique), quatrième (acide myristique), et cinquième (acides palmitique, stéarique, et arachidonique) rang de l'ensemble des groupes d'aliments.

Le QF a utilisé trois types de modèles d'aliments: volume, unité et poids. Le modèle volume offrait 94 choix, les modèles unité et poids 11 choix chacun. À chaque type de modèle correspondait une densité et un facteur de conversion. L'apport journalier en chaque acide gras spécifique a été obtenu de la manière suivante : le poids moyen (en grammes) de chaque aliment consommé a d'abord été calculé en multipliant sa fréquence de consommation quotidienne par la densité, le facteur de conversion correspondant au type de modèle utilisé, et éventuellement l'épaisseur. L'apport journalier a ensuite été obtenu en multipliant le poids calculé par la composition de l'aliment, donnée par la table de composition, et en faisant la somme de tous les aliments. Les apports absolus en acides gras spécifiques ainsi obtenus ont été ajustés pour l'apport en énergie totale en utilisant une analyse de régression (Willett et Stampfer, 1986). L'apport quotidien en chaque acide gras a été régressé (en effectuant une régression linéaire) sur l'énergie totale, et le résidu standardisé de l'acide gras considéré a été ajouté au niveau moyen de cet acide gras, qui

correspond à l'apport calorique moyen de tous les participants pour former l'apport ajusté pour l'énergie.

3.4.2 Détermination du risque de cancer colorectal associé aux acides gras spécifiques

Pour déterminer l'association entre les acides gras spécifiques et le risque de CCR, les sujets ont été divisés en quatre catégories correspondant aux quartiles de chaque acide gras ajusté pour l'énergie totale parmi les témoins. Cette répartition a été faite séparément pour les hommes, les femmes, et les deux réunis. Un modèle de régression logistique non-conditionnelle a été utilisé. Ce modèle permet l'examen simultané de plusieurs facteurs de risque, nutritionnels et non nutritionnels, susceptibles d'induire une confusion mutuelle. Les OR et IC_{95%} ont été calculés en utilisant ce modèle. Les facteurs de risque ci-après ont été considérés: l'âge, l'IMC deux ans avant le diagnostic de la maladie, l'histoire familiale de CCR chez les proches parents, le statut matrimonial, l'activité physique, la cigarette, le statut socio-économique (revenu, niveau d'éducation), l'utilisation des hormones exogènes et de reproduction, l'apport en fibres, en alcool, en viande, en graisses totales, et en énergie totale. Parmi tous ces facteurs, seuls ceux présentant une différence statistiquement significative entre les cas et les témoins ont été pris en compte dans le modèle de régression. Par ailleurs, lorsque deux facteurs de risque étaient fortement corrélés (coefficient de Pearson $\rho \geq 0,7$), ils n'étaient pas inclus simultanément dans le modèle.

3.4.3 Détermination du risque de cancer du sein associé aux acides gras spécifiques

Pour déterminer l'association entre les acides gras spécifiques et le risque de cancer du sein, les sujets étaient divisés en quatre catégories correspondant aux quartiles de chaque acide gras ajusté pour l'énergie totale, parmi les témoins. La répartition a été réalisée séparément pour les femmes pré et post-ménopausées. Un modèle de régression logistique non-conditionnelle a été utilisé. Les OR et IC_{95%} ont été calculés sur la base du même modèle. Les facteurs de risque considérés dans cette analyse ont été les suivants: l'âge lors des premières règles, l'âge à la première grossesse à terme, la taille, le poids deux ans avant le diagnostic de la maladie, l'histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, l'histoire de la maladie bénigne du sein, l'usage des pilules contraceptives, l'usage de la thérapie hormonale de remplacement, la parité, l'allaitement, l'activité physique, le statut socio-économique (revenu, niveau d'éducation), la situation matrimoniale, la cigarette, la consommation d'alcool, l'apport en graisses totales et en énergie totale. De tous ces facteurs de risque, seuls ceux présentant une différence statistiquement significative entre les cas et les témoins ont été pris en compte dans le modèle de régression. En outre, lorsque deux facteurs de risque étaient fortement corrélés (coefficient de Pearson $\rho \geq 0,7$), ils n'étaient pas introduits simultanément dans le modèle.

3.4.4 Détermination de l'effet combiné des acides gras poly-insaturés et antioxydants sur le risque de cancers colorectal et du sein.

Pour évaluer les interactions d'effets entre les AGPI spécifiques (LA, ALA, AA, EPA, DHA) et les antioxydants (vitamines A, C, E, caroténoïdes totaux) sur le risque de cancer, une analyse de sous-groupes a été effectuée. Les participants à chaque étude cas-témoins ont été divisés en deux catégories correspondant à la médiane de l'apport en chaque antioxydant, ajusté pour l'énergie totale parmi les témoins. La valeur de P du terme multiplicatif de l'interaction ajouté au modèle de régression ajusté était examinée. En présence d'une signification statistique, une stratification pour l'apport en antioxydant considéré était réalisée. Dans le cas particulier de l'interaction avec la vitamine C, l'apport en fer et la consommation de tabac ont été ajoutés au modèle de régression. Les analyses portant sur le CCR ont été effectuées pour les hommes et les femmes, séparément. Celles portant sur le cancer du sein étaient réalisées séparément pour les femmes pré et post-ménopausées. L'analyse de données a été faite à l'aide du logiciel statistique SPSS (version 10,02, SPSS, Inc., 1987-1999).

CHAPITRE 4 ARTICLE I

**Specific Fatty Acids and Human Colorectal Cancer:
An Overview**

Cancer Detection and Prevention 27 (2003) 55-66

Specific Fatty Acids and Human Colorectal Cancer: An Overview

Running title: Role of fatty acids in colorectal cancer

A Nkondjock, MSc(PhD candidate), B Shatenstein, PhD, P.Dt

P Maisonneuve, PhD, and P Ghadirian, PhD

Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal (AN, BS, PG);
Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal (BS); Division of
Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy (PM); Unité
de recherche en épidémiologie, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (AN, PG),
and Visiting Scholar, McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute
of Population Health, University of Ottawa, Ontario, Canada (PG)

Address correspondence and reprint requests to: Dr. Parviz Ghadirian, Epidemiology
Research Unit, Research Centre, CHUM-Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 3850 St. Urbain St.,
Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7.

E-mail: parviz.ghadirian@umontreal.ca

Telephone: (514) 890-8000 local 12742

Fax: (514) 412-7185

4.1 ABSTRACT

Background. Evidence suggests that dietary fats are associated with risk of colorectal cancer. The effect of fats depends not only on the quantity, but also on their composition in specific fatty acids. Moreover, fats are peroxidizable, and peroxidation products as well as antioxidants play a role in the pathogenic process of colorectal cancer. **Methods.** The published literature was reviewed for the relationship between dietary intake or concentration of specific fatty acids in adipose tissue, erythrocytes, plasma or feces in relation to colorectal cancer. **Results.** Increased concentrations of short-chain fatty acids (SCFAs) and eicosapentaenoic acid (EPA) seem to protect against colorectal cancer. Increased concentrations of medium-chain fatty acids (MCFAs) and arachidonic acid (AA) might be associated with increased risk. Long-chain saturated fatty acids (LCSFAs) seem unrelated to colorectal cancer, while the associations between monounsaturated fatty acids (MUFAs), *trans* fatty acids, polyunsaturated fatty acids (PUFAs) such as linoleic acid (LA), α -linolenic acid (ALA), docosahexaenoic acid (DHA), ω -3/ ω -6 ratio and colorectal cancer are unconvincing. **Conclusions.** It is suggested that the substitution of food with high MCFAs and AA content by a SCFAs- and EPA-rich diet may contribute to reduced risk of colorectal cancer.

KEY WORDS: fatty acids, dietary fats, colorectal cancer, carcinogenesis, prevention, epidemiological studies

4.2 INTRODUCTION

In most industrialized societies, carcinoma of the large bowel has a high incidence among both women and men. In Canada in 2002, an estimated 17,600 new cases and 6,500 deaths from colorectal cancer will be recorded.¹ In 1971, Burkitt² proposed the study of colon and rectum tumors together since there are probably common etiological factors, and many of the variations in relative incidence can be accounted for by tumors near the pelvirectal junction which could be classified in either group. Colorectal cancer incidence is particularly high in countries with high intake of red and processed meat³ such as Canada and Australia. Mediterranean countries have lower rates of colorectal cancer, compared with other western countries,⁴ and it has been suggested that their low incidence rates may be due to some extent to their diet,⁵ with their high consumption of fruits, vegetables, fish and olive oil. Basing their conclusions on Japanese data, Wynder et al.⁶ first suggested in 1969 that patients with colon cancer have a high caloric intake in the form of fats and, furthermore, that dietary fats may be involved in the pathogenesis of colon cancer. Since this pioneering case-control study, many epidemiological studies have been carried out worldwide, and a large proportion of them have shown the implication of fat in the etiology of colorectal cancer.⁷ However, some of the inconsistencies in findings on dietary fats may relate to the fact that they are generally assessed in accordance with their quantity (total fat), origin (animal and vegetable) or type (saturated, monounsaturated and polyunsaturated). Very few authors have paid much attention to the composition of fat in specific fatty acids for which an association with risk of colorectal cancer had been suggested in experimental and epidemiological studies.⁸⁻¹⁰

Several hypothesized mechanisms regarding the possible role of specific fatty acids in the etiology of colorectal cancer have been proposed. Short chain fatty acids (SCFAs), such as butyric acid, have been shown to promote cellular differentiation and may have

anti-neoplastic properties as a result of specific effects on apoptosis¹¹ and regulation of various oncogenes expression.¹² Lauric acid, a medium chain fatty acid (MCFA), may induce cyclo-oxygenase-2 (COX-2) expression and inflammatory marker gene products in a dose-dependent manner,¹³ while ω -3 fatty acids influence the neoplastic process through their role in the synthesis of prostaglandins (PGs) and thromboxanes (TX),¹⁴ and in the metastasis cascade.¹⁵ Furthermore, some food processing techniques and cooking methods convert monounsaturated fatty acids (MUFA) naturally present in food in the *cis* form to their *trans* form, and the latter configuration increases the risk of cancer.¹⁶ Drawing on evidence supporting plausible mechanisms, this paper provides an overview of main points related to the differing effects of individual fatty acids on colorectal carcinogenesis.

4.3 METHODS

To identify studies on the relationship between specific fatty acids and colorectal cancer, a literature search was undertaken of electronic databases: Current Contents (Institute for Scientific Information, PA), and Medline (National Library of Medicine, MD) for the years 1986- 2002. The publications considered were those addressing the dietary intake or concentration of specific fatty acids in adipose tissue, erythrocytes, plasma or feces in relation to colorectal cancer risk. Papers cited in relevant articles were also examined.

4.4 RESULTS

The characteristics of individual fatty acids are listed in Table 1. A summary of studies addressing the effects of specific fatty acids on colorectal cancer risk is cited in Table 2. Our findings are presented for individual fatty acids within their classification categories (short-, medium- and long-chain saturated, monounsaturated, *trans*, and polyunsaturated fatty acids) and their role in the etiology of colorectal cancer.

4.4.1 Short-chain fatty acids (SCFAs)

SCFAs are the main end products of fermentation of dietary fibers in the human large bowel.¹⁷ The principal SCFAs include acetic (C2:0), propionic (C3:0) and butyric acids (C4:0), which account for 85 to 95% of total fecal SCFAs.¹⁸ Dietary sources of SCFAs are almost entirely dairy products. Recent data support the notion that endogenous colon production of SCFAs may decrease the risk of neoplasia in colonocytes through mechanisms that include the induction of apoptosis¹¹ as well as the regulation of histone acetylation, which is important in gene regulation.¹⁹ Among the three major SCFAs, acetic and propionic acids have been scarcely investigated, particularly in relation to colorectal cancer risk. Butyric acid has attracted the most attention because it is considered a major candidate that could explain the hypothesized protective effect of dietary fibers against colorectal cancer.

A case-control study²⁰ in the United Kingdom assessed the erythrocyte and adipose tissue fatty acid profiles of 49 colorectal cancer patients (30 men and 19 women aged 49-92 years) and 49 hospital-based controls without digestive disease. The cases and controls were age- and sex-matched; food intake was ascertained through dietary history. Although

a small number of subjects was involved, a significantly high intake of butyric acid was reported in the control group when compared to the colorectal cancer cases.

In Denmark, an investigation²¹ characterized differences in the concentration and fermentative production of SCFAs in the feces of 17 patients with colon adenomas, 17 patients treated for colon cancer, and 18 healthy controls. All subjects were on a regular Danish diet without dietary restrictions. After 24 hours of feces incubation, a significant reduction in the ratio of butyrate to total SCFA production was found in patients with adenomas and colon cancer, suggesting a relatively high generation or decreased utilization of butyric acid in healthy subjects.

Bradburn et al.²² examined stool samples from 20 patients with familial adenomatous polyposis and 11 normal controls in the United Kingdom. They postulated that decreased butyric acid production by colonic carbohydrate fermentation in patients with familial adenomatous polyposis may predispose to colorectal cancer.

An ecological study²³ using data on 20 healthy populations in 12 countries provided evidence that a reduced risk of colon cancer was associated with daily fecal weight > 150 g and suggested that fecal weight may provide a good index of bowel diseases and colorectal cancer risk. Following this finding, an Australian study²⁴ sought to determine whether fecal weight > 150 g is associated with beneficial changes in fecal markers relevant to colorectal cancer risk. The investigators examined 53 Australians (16 men and 37 women) aged 18 to 67 years, and noted a significant increase of fecal butyric acid in subjects with fecal weight > 150 g when compared with those with < 150 g, indicating that high butyrate concentration could protect against chronic bowel diseases.

Butyric acid intake was examined in 1,993 cases of colon cancer (1,099 men and 894 women) aged 30-79 years and 2,410 population-based controls matched for age and sex in a multicentre, case-control study²⁵ in the U.S.A. Although male cancer patients did show suggestive increases in butyric acid intake, the authors detected no significant difference between cases and controls.

Colorectal cancer is rare or uncommon among blacks²⁶ in South Africa (prevalence <1:100,000), whereas whites are considered a high-risk population (prevalence 17:100,000). A group of researchers²⁷ compared fecal SCFA concentrations in 17 healthy whites (10 men and 7 women) and 20 healthy black women and observed no significant difference in fecal butyric acid concentration between the two groups.

One cross-sectional study²⁸ in South Africa sought to determine whether dietary fatty acid content could explain the low incidence of colorectal cancer in blacks. 101 healthy black fisherfolk (40 men and 61 women) aged 42-62 years and 99 age- and sex-matched urban whites were examined. Food intake was assessed by 24-hour dietary recall and a food frequency questionnaire (FFQ). Surprisingly, the authors observed a significantly high intake of butyric acid in whites compared to black fishermen. This finding is questionable, and may have been due to bias in the ascertainment of food intake, and to confounding since more subjects in the study group were smokers, drinkers and consumed less fiber, fruit and vegetables than in the control group.

The rarity of colorectal cancer in black South Africans could be due to differences in colonic bacterial fermentation. A group of investigators²⁶ explored this hypothesis by comparing fecal SCFA concentrations in 74 healthy black Africans and 29 healthy urban white Africans (14 men and 15 women), a relatively high-risk population. A non-significant increase in butyrate concentration was found in blacks. However, the case-control study²⁵

failed to observe a statistical difference in butyrate intake because of insufficient variability in the study population diet. Moreover, the two cross-sectional investigations^{26,27} failed to find a statistical difference in butyrate concentration because of low statistical power, and the fact that no adjustment was made for sex, which is known to exert a modifier effect. Several mechanisms have been proposed for butyrate's presumed protective influence in regard to colorectal carcinogenesis. It has been shown to promote cellular differentiation, enhance apoptosis, and suppress the growth of neoplastic cells.^{11,29} Butyrate exerts its effects through the regulation of various oncogenes expression,¹² and the induction of histone hyperacetylation.^{12,30} Considering this and basing our conclusion on clinical studies,^{20-22,24} high butyric acid concentration may decrease the risk of colorectal cancer.

4.4.2 Medium-chain fatty acids (MCFAs)

MCFAs are saturated fatty acids often referred to as *de novo* fatty acids because they arise through biosynthesis from acetyl-CoA in mammary tissue.³¹ Although the principal dietary source is coconut oil, it is widely accepted that the proportion of these intermediate chain-length fatty acids in humans is determined mainly by the relative contributions of dietary fats and carbohydrate of the diet.³¹

The major dietary MCFAs are lauric (C12:0) and myristic (C14:0) acids. Few authors have examined their association with colorectal cancer. One investigation²⁸ reported a significant rise in the intake of lauric and myristic acids among subjects at high risk for colorectal cancer. A case-control study²⁰ noted a significant increment of lauric acid intake and no difference in myristic acid intake, while another study²⁵ recorded a non-significant increase in consumption of lauric and myristic acids in colorectal cancer patients. However, some degree of measurement error in assessing fatty acids intake might have attenuated the relationship.

It has been proposed that lauric and myristic acids may protect against oxidation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs)³² and augment their incorporation into cell membranes.³³ Moreover, these fatty acids are able to induce COX-2 overexpression in human tissues,¹³ as it is up-regulated from 2- to 50-fold in 85% to 90% of colorectal cancer patients.³⁴ Both lauric and myristic acids seem to act preferentially in favor of omega-6 fatty acids, since the metabolism of the latter leads to 2-series PGs, and thromboxane A₂ (TXA₂), both AA-derived eicosanoids that cause inflammation and tumor promotion.^{15,35} Taken together, higher intakes of both lauric and myristic acids could be associated with an elevated risk of colorectal cancer.

4.4.3 Long-chain saturated fatty acids (LCSFAs)

LCSFAs include palmitic (C16:0), margaric (C17:0), stearic (C18:0), arachidic (C20:0), and behemic (C22:0) acids. These fatty acids are mainly found in vegetable oils, and the major ones are palmitate and stearate.

4.4.3.1 Palmitic acid

Palmitic acid content showed no significant difference in the erythrocytes of 20 colon cancer patients (8 men and 12 women) aged 38-84 years and 20 age- and sex-matched controls in a Finnish case-control study³⁶. In Spain, palmitic acid concentrations in plasma and erythrocyte phospholipids were measured in 17 colorectal cancer patients (11 men and 6 women) aged 35-82 years and in 12 age-matched, hospital-based controls free of digestive diseases.³⁷ No significant difference in palmitate was detected between colorectal cancer patients and controls. A clinical trial³⁸ in the United Kingdom examined palmitic acid content in colorectal tumor tissue of 5 men and 10 women, aged 58-88 years and reported a non-significant increase of palmitate in cancerous specimens. Two other case-

control studies^{20,25} and one cross-sectional investigation²⁸ failed to establish any differences in palmitic acid intake between colorectal cancer cases or high-risk individuals and controls. Although an association may have been missed, because the small number of subjects did not allow statistical power to be achieved, the evidence seems consistent with no relationship between palmitic acid and colorectal cancer.

4.4.3.2 Stearic acid

An increase bordering on the statistical significance of stearic acid in red blood cells of colorectal cancer patients was reported in one case-control study²⁰. However, red blood cell analysis only provides an indication of the dietary intake of fatty acids in the preceding 2 days to 18 weeks.³⁹ Thus, it is possible that this difference was artifactual, since the authors found no variance, between cases and controls, of stearic acid in adipose tissue in which the turnover time for fatty acids has been estimated to be 1-3 years.^{40,41} A clinical trial³⁸ reported a significant elevation of stearate in cancerous specimens with no difference in normal tissue. One clinical investigation³⁷ recorded a significant increase of stearic acid in erythrocyte phospholipids and plasma of colorectal cancer patients compared to their controls. However, because of the small number of patients, these differences could have occurred by chance or could have been due to changes in stearic acid metabolism.

The relationship between lipid peroxidation and PGs in 20 patients undergoing surgery for colorectal cancer (8 men and 12 women aged 52-90 years) was examined in a clinical study⁴² in the United Kingdom. No significant difference in stearic acid concentration was reported in the phospholipid fraction of tumors compared to normal mucosa. Other investigators evaluated stearic acid intake (2 case-control studies)^{25,36} and plasma stearate composition (1 cross-sectional investigation)²⁸ in colorectal cancer cases and high-risk individuals compared to healthy controls, and the evidence suggests no relationship between stearic acid and colorectal cancer.

4.4.4 Monounsaturated fatty acids (MUFAs)

MUFAs include myristoleic (C14:1), palmitoleic (C16:1), oleic (C18:1), gadoleic (C20:1) and erucic (C22:1) acids. These fatty acids are found in red meat, dairy products and nuts. Among them, oleic acid appears to be the most important as it is the major fatty acid in olive oil and the main fat component of Mediterranean cuisine. Consequently, a considerable amount of attention has been focused on this fatty acid.

A significant increase of oleic acid concentration in the phospholipid fraction of tumors compared to normal mucosa was reported in one clinical study.⁴² Another clinical investigation³⁷ determined a significant elevation of oleic acid concentration in the plasma of colorectal cancer patients. An increase of oleic acid intake bordering on statistical significance was found in another study²⁸ examining high-risk subjects for colorectal cancer. Nevertheless, since no information was provided on dietary assessment of these populations, the results may have been due to changes in oleic acid metabolism attributed to the pathogenic process. Another case-control study²⁰ ascertained a suggestive increment of oleate content in erythrocytes among patients with colorectal cancer.

Conversely, in a case-control study⁴³ of colorectal cancer and dietary intake in Belgium, 818 cases aged 35-74 years and 2,851 population-based controls were interviewed. Dietary intake was assessed by a FFQ. No association was found between oleic acid intake and the risk of colorectal cancer after adjustment for age. Similarly, one clinical³⁸ and two case-control studies^{25,36} conducted in the U.S.A. and Denmark ascribed no significant risk with oleic acid.

It has been shown that human colon tumor growth is promoted by oleic acid⁴⁴ through mechanisms that comprise an increase in fatty acid oxidation and disturbance of

membrane enzymes.⁴⁵ In contrast, olive oil, an important source of oleic acid, may protect against the development of colorectal cancer through its influence on secondary bile acid patterns in the colon. Bile acids, in turn, might influence polyamine metabolism in colonic enterocytes in ways that reduce the progression from normal mucosa to adenoma and carcinoma.⁴⁶ Overall, the evidence relating oleic acid to the risk of colorectal cancer is unconvincing.

4.4.5 *Trans* fatty acids

Trans fatty acids are formed during partial hydrogenation of vegetable oils, a process by which the number of double bonds in unsaturated fatty acids is reduced by the addition of one or several hydrogen atoms. Furthermore, some double bonds rearrange from the *cis* to the *trans* configuration. This process results in the desired stability and texture of certain food products such as margarine and shortening. Three major fatty acids namely oleic, elaidic, and stearic acids⁴⁷ are formed by hydrogenation.

An ecological study⁴⁸ across 11 European countries used fat aspirates to establish the association of colorectal cancer incidence and *trans* fatty acid status. A strong positive significant correlation was found between *trans* fatty acids and the incidence of colorectal cancer [$r = 0.93$; 95% confidence interval (CI) = 0.74 to 0.98]. Nevertheless, this international study did not take into account several important risk factors for colorectal cancer, such as a positive family history, age, meat consumption, smoking, and alcohol consumption.

In a case-control study,⁴⁹ a total of 1,993 cases with colon cancer and 2,410 population-based controls matched for age and sex were interviewed. Dietary information was collected via a detailed diet history questionnaire. A significant and positive

association was found between *trans* fatty acid and colon cancer risk in women only [odds ratio (OR)=1.5; 95%CI=1.0-2.4], after adjustment for age at diagnosis, body size, physical activity, aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug use, energy intake, and dietary calcium.

The association between colorectal adenomatous polyps and the consumption of foods containing partially hydrogenated oils was examined in a case-control study.⁵⁰ A total of 516 cases aged 50-74 years and 551 hospital-based controls undergoing screening sigmoidoscopy were interviewed in two centres in the U.S.A. The controls were matched to cases for age, sex, centre and date of sigmoidoscopy. Dietary intake was obtained from a self-administered FFQ. Although there was a tendency towards increased risk of polyps with high consumption of sweetened baked goods (OR=2.1; 95%CI=1.3 to 3.5), no significant association was found between total dietary *trans* fatty acids and adenomas (OR=0.90; 95%CI=0.40-2.0). Nevertheless, the use of hospital-based controls and a sigmoidoscopy- screened population confers disadvantages: there is a potential for incomplete case ascertainment,⁵⁰ and the possible inclusion of cases in the control group could introduce biases toward the null in estimating the main effect of *trans* fatty acids intake. Although potential mechanisms for an effect have been proposed, including disruption of the phospholipid cell membrane and of eicosanoid synthesis,⁵⁰ the evidence relating high intake of *trans* fatty acids to the risk of colorectal cancer is unconvincing.

4.4.6 Polyunsaturated fatty acids (PUFAs)

PUFAs include the essential fatty acids linoleic acid (LA) and α -linolenic acid (ALA) as well as their metabolites. These fatty acids are found in animal fat and vegetable oils, meats and fish.

4.4.6.1 Linoleic acid (LA)

Changes in mucosal fatty acid content in the adenoma-carcinoma sequence were assessed in a Spanish clinical investigation.⁵¹ In this study, 22 patients (16 men and 6 women) with colorectal cancer, 27 with sporadic adenoma (22 men and 5 women) and 12 hospital-based controls (6 men and 6 women) with a normal colon were examined. A significant decrease in plasma phospholipid LA concentration was noted in the cancer patients compared to their hospital-based controls. One case-control study⁴³ found a significant and inverse association between LA intake and the risk of colorectal cancer (OR=0.57; p=0.00005 for colon, OR=0.68; p=0.004 for rectum). Other case-control³⁶ and clinical studies³⁷ reported significant declines in red blood cell and plasma LA concentrations in colorectal cancer patients. While none of these investigations assessed food intake, their findings may be ascribed to cancer-related changes in tissue LA metabolism.

In contrast, a cross-sectional investigation²⁸ registered an increase in plasma LA concentration in subjects at high risk for colorectal cancer. However, this observation is difficult to interpret because the subjects at high risk for colorectal cancer had lower LA intakes and higher plasma LA composition than the controls. Since LA is an essential fatty acid that cannot be produced by the body and must be consumed in the diet, inaccuracy in diet assessment was most likely responsible for these results.

However, two clinical^{38,42} and two case-control studies^{20,25} found no association between LA and colorectal cancer. A cohort study⁵² of fatty acids intake and the risk of colorectal cancer comprised 61,463 women, with an average follow-up period of 9.6 years. Dietary intake was assessed by FFQ. After adjustment for age, body mass index, education level, energy intake, intakes of red meat and alcohol, dietary fiber, calcium, vitamin C, folic

acid and vitamin D, no significant risk was associated with LA. Moreover, in a meta-analysis⁵³ of 16 case-control and six cohort investigations, no relationship was established between LA and the risk of colorectal cancer. The combined relative risk (RR) was 0.92 (95%CI: 0.85 to 1.08) and 0.92 (95%CI: 0.70 to 1.22) for the case-control and cohort studies, respectively. Considering this, and although it has been shown that LA might act synergistically with other growth factors to stimulate tumor growth,⁵⁴ the available evidence suggests that the association between LA and the risk of colorectal cancer is unconvincing.

4.4.6.2 Alpha-linolenic acid (ALA)

A significant decrease in plasma ALA concentration in cancer patients compared to hospital-based controls was reported in a clinical study.³⁷ Another clinical investigation⁵¹ demonstrated that patients with a normal colon exhibit high mucosal ALA content compared to those with colon adenoma and colon cancer. One cross-sectional study²⁸ recorded a significant increase in ALA intake in subjects at high risk for colorectal cancer, and no difference in plasma ALA composition when compared with normal individuals. Nevertheless, it is possible that this latter result may be attributed to modifications in ALA metabolism in the different phases of colorectal carcinogenesis.

One clinical,³⁸ three case-control^{20,25,43} and one cohort study⁵² found no relationship between ALA and the risk of colorectal cancer. However, these findings may have been due to error in measuring the exposure to dietary fatty acids, and to the fact that no consideration was given to lipid peroxidation, which is a feature of colorectal tumor growth and metastasis.^{14,15}

An increase of ALA intake leads to an elevation in eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA).⁵⁵ Because of competition in the COX pathway, an increase in EPA is related to a reduction of arachidonic acid (AA) and suppression of COX-2 induction,¹⁴ all of which may decrease the formation of PGs and other TX and lipoxygenase products that correlate with a low incidence and multiplicity of colorectal tumors.¹⁴ However, despite these proposed mechanisms, the existing evidence suggests that the association between ALA and colorectal cancer risk is unconvincing.

4.4.6.3 Eicosapentaenoic acid (EPA)

A 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial⁵⁶ was conducted in Italy on the effect of ω -3 fatty acids on mucosal cell proliferation in 20 subjects at risk for colorectal cancer (11 men and 9 women aged 42-68 years). A significant reduction was found in abnormal mucosal cell proliferation in the experimental group receiving EPA (4.1 g/day). The same researchers undertook another long-term supplementation investigation⁵⁷ for 6 months, studying 14 patients with sporadic adenomatous colorectal polyps. They observed a significant diminution of rectal proliferative indices in patients receiving 1.4 g/day of EPA and a marked elevation of their EPA rectal mucosal concentration. These effects suggested that EPA might protect high-risk subjects from colorectal cancer.

Significantly decreased EPA levels in mucosa and in plasma phospholipid in patients with polyps and colorectal cancer were found in a clinical study.⁵¹ Two investigations^{28,37} noted significant declines in intake and plasma concentration of EPA among patients with colorectal cancer and high-risk individuals compared to the controls.

One case-control²⁵ and one cohort study⁵² reported no association between EPA and colon cancer. However, these investigations might have been biased in the direction of null

since, by including several potentially intercorrelated variables in the regression model, the researchers may have over-adjusted for a large number of colorectal cancer risk factors.

It has been hypothesized that EPA may modulate colorectal carcinogenesis through mechanisms such as COX-2 inhibition, increased apoptotic activity, angiogenesis, activation of protein kinase C, decreased ornithine decarboxylase activity and reduction of fecal bile acids as well as neutral sterol excretion.¹⁴ From the results of these randomized, placebo-controlled trials^{56,57} which provide a better quantitative measurement of EPA and are consistent with hypothesized mechanisms,¹⁴ we suggest that high EPA intake lowers the risk of colorectal cancer.

4.4.6.4 Docosahexaenoic acid (DHA)

Treatment of colorectal cancer patients with DHA (1.1 g/day) led to a reduction of rectal proliferative indices,^{56,57} suggesting that this fatty acid has an inhibitory effect on the later stages of colorectal carcinogenesis. As this treatment consisted of a mixture of EPA and DHA, and EPA decreases colorectal cancer risk, the apparent beneficial influence of DHA could have been due to the former fatty acid since no significant increase in DHA content was seen after supplementation. Two other trials^{28,37} found significantly low intake and plasma concentration of DHA among colorectal cancer patients and subjects at high risk for colorectal cancer. In contrast, two clinical studies^{38,42} reported a noticeable increase of DHA in the phospholipid fraction of colorectal cancer tissue when compared to normal mucosa. This could have been due to the stage of the disease since these investigations examined DHA by pairing the tumor and normal mucosa of patients with colorectal cancer. One clinical investigation⁵¹ failed to observe differences either in DHA plasma phospholipids or in DHA mucosa concentrations between colorectal cancer patients and hospital-based controls, while one cohort⁵² and two case-control studies^{25,36} found no relationship between DHA and the risk of colorectal cancer.

It has been established that DHA is a potent inducer of apoptosis in a time- and dose-dependent manner.⁵⁸ Moreover, although EPA and DHA are metabolized differently,⁵⁹ nearly all studies which addressed the association between ω -3 fatty acids and the risk of colorectal cancer used a mixture of EPA and DHA, suggesting that the two fatty acids may possess similar effects on colorectal carcinogenesis. Nevertheless, the evidence relating DHA to colorectal cancer is unconvincing.

4.4.6.5 Arachidonic acid (AA)

A significant increase in plasma and tissue concentrations of AA in colorectal cancer patients compared with the controls was found in two clinical investigations.^{38,42} In contrast, a significant decrease of AA in red blood cells of colorectal cancer patients was shown in one case-control study.³⁶ A cross-sectional investigation²⁸ recorded a significant decline in daily AA intake by high-risk colorectal cancer subjects with no significant difference in plasma AA composition, while another clinical trial⁵¹ reported a strong decrement of AA content in colorectal cancer tissue compared with unaffected mucosa. Since AA is very susceptible to peroxidation, these findings may have been attributed to oxidative stress that is associated with alterations in AA metabolism.⁶⁰ One clinical³⁷ and two case-control studies^{20,25} found no relationship between AA and colorectal cancer.

It has been suggested that AA and EPA compete in the COX-2 pathway and this competition increases COX-2 expression which enhances tumor growth.^{13,15,34} Moreover, in colorectal tumors, there is significant δ -6-desaturase activity⁴² which may raise AA levels and thus augment PGE₂. Basing our conclusion on clinical trials,^{38,42} and consistent with experimental data^{8,9} and the underlying mechanisms,^{14,15} AA seems to increase colorectal cancer risk.

4.4.6.6 The ω -3/ ω -6 fatty acid ratio

It has been proposed that changes in the ω -3/ ω -6 ratio may contribute to the early phases of human colorectal carcinogenesis,⁴² since competitive effects occur between these precursor fatty acids in the COX reaction which gives rise to 2- or 3-series PGs. Moreover, although a recommended dietary allowance for the ω -3/ ω -6 ratio does not exist, an adequate intake has been estimated by an international scientific working group.⁶¹ A ratio of 1:1 between ω -3 and ω -6 fatty acids would be desirable to ensure correct balance at the cellular level.

A randomized clinical trial⁶² in the U.S.A. examined the efficacy of the plasma phospholipid ω -6/ ω -3 ratio as a nutritional marker in the prevention of colonic tumor development and metastasis in 27 patients who had undergone complete excision of their cancers as well as of any associated polyps. A significant decrease in the plasma phospholipid ω -6/ ω -3 ratio was found in the experimental group which correlated with inhibition of mucosal neoplastic proliferation. Although modifications in ω -3 and ω -6 fatty acids metabolism may have occurred because of the nature and stage of the illness, this result suggests that a high plasma phospholipid ω -3/ ω -6 ratio could decrease the risk of colorectal cancer.

In an ecological study⁶³ in 42 districts of Belgium, it was examined whether the ω -3/ ω -6 ratio could explain differences in mortality from colorectal cancer. A significant inverse association was found between colorectal cancer and the ω -3/ ω -6 ratio (RR=0.88; 95%CI: 0.80 to 0.96) in men after adjusting for total energy, smoking and dietary fiber. Nevertheless, this study failed to adjust for other established risk factors for colorectal cancer. Moreover, there was a 10-year period between the collection of dietary information

from participants and chemical analyses of the foods they reported. Modifications in food composition and recipe ingredients due to agricultural or food fortification changes over the 10-year period could have contributed to the bias.

A suggestive, non-statistically significant reduced risk associated with the ω -3/ ω -6 ratio was found in one case-control study²⁵ and one cohort study.⁵² However, this could have been resulted from some measurement errors in fatty acids intake assessment or the inclusion of a large number of risk factors in the regression model, which may have been intercorrelated.

No significant difference in the ω -3/ ω -6 ratio between cases and controls was reported in two clinical studies^{26,64} although there was a small decrease in the ratio of these fatty acids among colorectal cancer patients. The small numbers of subjects lowered the statistical power of these investigations. In addition, either no dietary data were collected, or only a single 24-hour recall per subject provided information on long-term dietary intakes. These methodological problems may have led to biased estimates, and may even have rendered relationships undetectable. Considering this, the evidence relating the ω -3/ ω -6 ratio to the risk of colorectal cancer is unconvincing.

4.5 CONCLUSIONS

On the basis of results reported from a number of studies conducted in different countries, there is sufficient evidence to suggest that certain fatty acids play a role in colorectal cancer etiology. This can be related to variations in their intake and their concentrations in different tissues of patients with colorectal cancer, compared to

individuals free of malignant disease. Higher concentrations of butyric acid and EPA appear to protect against colorectal cancer, since current evidence indicates that these fatty acids are potent inducers of apoptosis in colonic cells. In contrast, high levels of laurate, myristate, and AA seem to increase colorectal cancer. The mechanism involved in their initiation and/or growth-promoting effects may be due to the fact that they induce COX-2 overexpression and augment PGE₂ production, which are features of colorectal cancer development and progression. Palmitate and stearate seem unrelated to colorectal cancer risk, while evidence connecting oleic acid, *trans* fatty acids, LA, ALA, and DHA with colorectal cancer is unconvincing.

As major components of dietary lipids, fatty acids can easily be peroxidized, and their peroxidation products could activate tumor growth and the metastasis cascade. Since the effect of fatty acids on human colorectal cancer has been addressed mostly by descriptive studies, misclassification of subjects with respect to fatty acid levels may have occurred in these investigations. Fatty acid levels may also be influenced by the age range of participants as well as a wide array of genetic, environmental, and lifestyle factors.

Well-designed studies, such as prospective cohorts with a sufficient number of subjects at high risk for colorectal cancer, and adjusting for the confounding effects of antioxidants and genetic susceptibility, would be particularly useful in ascertaining whether these findings are due to modifications in the metabolism of specific fatty acids in colorectal cancer patients, or to differences in diet, or both.

ACKNOWLEDGMENTS

Funding for this study was received from the Canadian Cancer Etiology Research Network (CCERN). The authors acknowledge the editorial assistance of Ovid Da Silva, Editor, Research Support Office, Research Centre, CHUM, Montreal, Quebec, Canada.

4.6 References

- 1- Canadian Cancer Society & National Cancer Institute of Canada Committee. Canadian Cancer Statistics 2002.
- 2- Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1971;28:3-13.
- 3- Norat T, and Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutr Rev* 2001;59:37-47.
- 4- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
- 5- Kushi LH, Lenart EB, Willett WC. Health implications of Mediterranean diets in light of contemporary knowledge. Meat, wine, fats, and oils. *Am J Clin Nutr* 1995;61:1416S-1427S.
- 6- Wynder EL, Kajitani T, Ishikawa, et al. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1969;23:1210-1220.
- 7- Howe GR, Aronson KJ, Benito E, et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;8:215-228.

- 8- Reddy BS. Animal experimental evidence on macronutrients and cancer. In: Micozzi MS, and Moon TE, eds. *Macronutrients: investigating their role in cancer*. New York: Dekker, 1992: 33-54.
- 9- Tsai WS, Nagawa H, Kaizaki S, et al. Inhibitory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on sigmoid colon cancer transformants. *J Gastroenterol* 1998;33:206-212.
- 10- Willett W, Stampfer M, Colditz G, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990;323:1664-1672.
- 11- Lipkin M, Reddy B, Newmark H, et al. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999;19:545-586.
- 12- Scheppach W, Bartram HP, Richter F. Role of short-chain fatty acids in the prevention of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1995;31A:1077-1080.
- 13- Lee JY, Sohn KH, Rhee SH, Hwang D. Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids, induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through toll-like receptor 4. *J Biol Chem* 2001;276:16683-16689.
- 14- Rose DP, and Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83:217-244.
- 15- Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectal: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999; 30:2209-2218.

- 16- Kritchevsky D, Weber MM, Klurfeld DM. Influence of different fats (soybean oil, palm olein or hydrogenated soybean oil) on chemically-induced mammary tumors in rats. *Nutr Res* 1992;12:S175-S179.
- 17- Cummings JH, and Englyst HN. Fermentation in the human large intestine and the available substrates. *Am J Clin Nutr* 1987;45:1243-1255.
- 18- MacFarlane GT, Cummings JH. The colonic flora, fermentation, and large bowel digestive function. In: Philips SF, Pemberton JH, Shorter RG, eds. *The large intestine: physiology, pathophysiology and disease*. New York: Raven Press 1991:51-92.
- 19- D'Argenio G, and Mazzacca G. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. In: Zappia et al., eds. *Advances in nutrition and cancer 2*. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 1999:149-159.
- 20- Neoptolemos JP, Clayton H, Heagerty AM, et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1988;58:575-579.
- 21- Clausen MR, Bonnén H, Mortensen PB. Colonic fermentation of dietary fibre to short chain fatty acids in patients with adenomatous polyps and colonic cancer. *Gut* 1991;32:923-929.
- 22- Bradburn DM, Mathers JC, Gunn A, et al. Colonic fermentation of complex carbohydrates in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34:630-636.

- 23- Cummings JH, Bingham SA, Heaton KW, et al. Fecal weight, colon cancer risk, and dietary intake of nonstarch polysaccharides (dietary fiber). *Gastroenterology* 1992;103:1783-1789.
- 24- Birkett AM, Jones GP, De Silva AM, et al. Dietary intake and faecal excretion of carbohydrate by Australians: importance of achieving stool weights greater than 150 g to improve faecal markers relevant to colon cancer risk. *Eur J Clin Nutr* 1997;51:625-632.
- 25- Schloss I, Kidd MSG, Tichelaar HY, et al. Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured West Coast fishermen. *S Afr Med J* 1997;87:152-158.
- 26- Slattery ML, Potter JD, Duncan DM, et al. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997;73:670-677.
- 27- O'Keefe SJD, Kidd M, Espitalier GN, et al. Rarity of colon cancer in Africans is associated with low animal product consumption, not fiber. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1373-1380.
- 28- Segal I, Hassan H, Walker ARP, et al. Fecal short chain fatty acids in South African urban Africans and Whites. *Dis Colon Rectum* 1995;38:732-734.
- 29- Hague A, Manning AM, Hanlon KA, et al. Sodium butyrate induces apoptosis in human colonic tumour cell lines in a p53-independent pathway: implications for the possible role of dietary fibre in the prevention of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1993;55:498-505.

- 30- Hinnebusch BF, Meng S, Wu JT, et al. The effects of short-chain fatty acids on human colon cancer cell phenotype are associated with histone hyperacetylation. *J Nutr* 2002;132:1012-1017.
- 31- Schmeits BL, VanderJagt DJ, Okolo SN, et al. Selective retention of n-3 and n-6 fatty acids in human milk lipids in face of increasing proportions of medium chain-length (C10-14) fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;61:219-224.
- 32- Uauy-Dagach R, Mena P, Hoffman D. Nutrition, diet and infant development. Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant neurodevelopment. In: Perman JA, and Ray J, eds. *Nestle Nutrition Workshop Series, Vol. 40*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1998:153-160.
- 33- Ng TKW, Kahes KC, Dewitt GJ, et al. Dietary palmitic and oleic acids exert similar effect on serum changes in the TxB2 concentration after diets rich in lauric or palmitic acids compare with oleic acid. *J Am Coll Nutr* 1992;11:383-389.
- 34- Dubois RN, Giardiello FM, Smalley WE. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, eicosanoids, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:773-791.
- 35- De Decker EAM. Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:213-221.
- 36- Hietanen E, Bartsch H, Béréziat JC, et al. Diet and oxidative stress in breast, colon and prostate cancer patients: a case-control study. *Eur J Clin Nutr* 1994;48:575-586.

- 37- Baró L, Hermoso JC, Núñez MC, Jiménez-Rios JA, Gil A. Abnormalities in plasma and red blood cell fatty acid profiles of patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77:1978-1983.
- 38- Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, et al. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut* 1991;32:278-281.
- 39- Innis SM, Kuhnlein HV, Kinloch D. The composition of red cell membrane phospholipids in Canadian Inuit consuming a diet high in marine mammals. *Lipids* 1988;23:1064-1068.
- 40- Field CJ, and Clandinin MT. Modulation of adipose tissue fat composition by diet: a review. *Nutr Res* 1984;4:743-755.
- 41- Field JC, Angel A, Clandinin MT. Relationship of diet to the fatty acid composition of human adipose tissue structural and stored lipid. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1206-1220.
- 42- Hendrickse CW, Kelly RW, Radley S, et al. Lipid peroxidation and prostaglandins in colorectal cancer. *Br J Sur* 1994;81:1219-1223.
- 43- Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987;10:181-196.
- 44- Calder PC, Davis J, Yaqoob P, et al. Dietary fish oil suppresses human colon tumour growth in athymic mice. *Clin Sci* 1998;94:303-311.

- 45- Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C, et al. Inhibitory effects of oleic acid and DHA on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities. *Int J Cancer* 1997;73:607-612.
- 46- Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:756-760.
- 47- Simopoulos AP. The role of fatty acids in gene expression: health implications. *Ann Nutr Metab* 1996;40:303-311.
- 48- Bakker N, Van't Veer P, Zock PL. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. *Int J Cancer* 1997;72:587-591.
- 49- Slattery ML, Benson J, Ma KN, et al. Trans-fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer* 2001;39:170-175.
- 50- McKelvey W, Greenland S, Chen MJ, et al. A case-control study of colorectal adenomatous polyps and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Cancer Epidem Biomarkers Prev* 1999;8:519-524.
- 51- Fernández-Bañares F, Esteve M, Navarro E, et al. Changes of the mucosal n3 and n6 fatty acid status occur early in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 1996;38:254-259.
- 52- Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidem Biomarkers Prev* 2001;10:913-914.

- 53- Zock PL, and Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;68:142-153.
- 54- Glasgow WC, Afshari CA, Barrett JC, et al. Modulation of the epidermal growth factor mitogenic response by metabolites of linoleic and arachidonic acid in Syrian hamster embryo fibroblasts. *J Biol Chem* 1992;672:10771-10779.
- 55- Valsta LM, Salminen I, Aro A, Mutanen M. Alpha-linolenic acid in rapeseed oil partly compensates for the effect of fish restriction on plasma long chain n-3 fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:229-235.
- 56- Anti M, Marra G, Armelao F, et al. Effects of ω -3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. *Gastroenterology* 1992;103:883-891
- 57- Anti M, Armelao F, Marra G. Effects of different doses of fish oil on rectal cell proliferation in patients with sporadic colonic adenomas. *Gastroenterology* 1994;107:1709-1718.
- 58- Chen ZY, and Istfan NW. Docosahexaenoic acid is a potent inducer of apoptosis in HT-29 colon cancer cells. *Prostaglandin Leukot Essent Fatty Acids* 2000;63:301-308.
- 59- Madsen L, Dyrøy E, Berge R. EPA and DHA possess different metabolic properties. In: Quant PA, and Eaton S, eds. *Advances in experimental medicine and biology*, Vol. 466. 1999: 315-320.

- 60- Bakenko NA, Ruiz-Larrea MB, Martinez R, et al. Inhibition by estrogens of oxidant-mediated mobilization of arachidonic acid in hepatocytes. *J Phys Biochem* 1998;54:77-84.
- 61- Simopoulos AP, Leaf A, Salem NJ, et al. Workshop on the essentiality of and recommended dietary intakes for omega-6 and omega-3 fatty acids. *J Am Coll Nutr* 1999;18:487-489.
- 62- Huang YC, Jessup JM, Forse RA, et al. N-3 fatty acids decrease colonic epithelial cell proliferation in high-risk bowel mucosa. *Lipids* 1996;31:S313-S317.
- 63- Staessen L, De Henauw S, De Bacquer D, et al. Consumption of fatty acids in Belgium and its relationship with cancer mortality. *Cancer Lett* 1997;114:109-111.
- 64- Bartram HP, Gostner A, Scheppach W, et al. Effects of fish oil on rectal cell proliferation, mucosal fatty acids, and prostaglandin E₂ release in healthy subjects. *Gastroenterology* 1993;105:1317-1322.

TABLE 1. Characteristics of different fatty acids

| Fatty Acid | Carbons:Double bonds | Major dietary sources * | Major functional roles |
|-------------------|-----------------------------|---|---|
| Butyric | 4:0 | Butter, cheese | Induction of apoptosis Gene regulation |
| Lauric | 12:0 | Coconut milk, baked sweets chocolate | Protection of polyunsaturated fatty acids against peroxidation Inhibition of malignant cell lines growth |
| Myristic | 14:0 | Fish oil, coconut meat | Protection of polyunsaturated fatty acids against peroxidation |
| Palmitic | 16:0 | Vegetable oil, salad dressing | Energy storage |
| Stearic | 18:0 | Shortening, butter | Phospholipid structure |

* From the Canadian Nutrient File

TABLE 1 (continued)

| Fatty Acid | Carbons:Double bonds | Major dietary sources * | Major functional roles |
|---------------------|----------------------|---------------------------|--|
| Oleic | 18:1 | Beef, pork | Induction of fatty acid oxidation |
| Linoleic | 18:2 | Shortening, animal fat | Arachidonic acid precursor |
| α -Linolenic | 18:3 | Canola oil, mayonnaise | Eicosapentaenoic acid precursor |
| Arachidonic | 20:4 | Shitterlings, sardine oil | Substrate for 2-series prostaglandin |
| Eicosapentaenoic | 20:5 | Fish oil, fish | Substrate for 3-series prostanoids |
| Docosahexaenoic | 22:6 | Fish oil, fish | Induction of apoptosis |
| Total <i>trans</i> | - | Margarine, shortening | Disruption of eicosanoid synthesis and of the phospholipid cell membrane |

* From the Canadian Nutrient File

TABLE 2. Studies examining the effect of specific fatty acids on colorectal cancer risk

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|--------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|--|---|
| Butyric acid | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Food intake | $\Delta^1 = -0.69$ g/day (p<0.0001) | Significant decrease in cancer patients |
| | Clausen et al. (21) | 52 | Feces | $\Delta = 0.4$ mmol/l.hour (p<0.05) | Significant decrease in cancer patients |
| | Bradburn et al. (22) | 31 | Feces | $\Delta = 14$ mmol/l (p<0.002) | Significant decrease in patients with familial adenomatous polyps |
| | Birkett et al. (24) | 53 | Feces | $\Delta = 3.2$ mmol/l. (p<0.01) | Significant decrease in subjects with low fecal weight |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -0.19$ g/day (p<0.0001) | Significant increase in subjects at high risk for cancer |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Feces | $\Delta = -0.03$ g/day (NS) | No relationship |
| | O'Keefe et al. (26) | 96 | Food intake | $\Delta = 3.6$ mmol/kg (NS) | No relationship |
| | Segal et al. (27) | 37 | Feces | $\Delta = 5.46$ mmol/kg (NS ²) | No relationship |
| Lauric acid | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Food intake | $\Delta = -0.42$ g/day (p<0.047) | Significant increase in cancer patients |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -0.34$ g/day (p=0.0001) | Significant increase in subjects at high risk for cancer |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | $\Delta = -0.08$ g/day (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high risk for colorectal cancer (the minus sign '-.' indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|---------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Myristic acid | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -0.93$ d/day (p=0.0001) | Significant increase in subjects at high risk for cancer |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | $\Delta = -0.18$ g/day (NS) | No relationship |
| Palmitic acid | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Erythrocyte | $\Delta = 0.6\%$ (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = -0.1$ mg/g (NS) | No relationship |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Erythrocyte | $\Delta = 0.6\%$ (NS) | No relationship |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -1.5$ g/day (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR ³ = 0.92 (NS) | No relationship |
| | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = -1.63$ mg/dl (NS) | No relationship |
| Stearic acid | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Erythrocyte | $\Delta = -0.9\%$ (p=0.06) | Increase in cancer patients |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = -0.12$ mg/g (p<0.05) | Significant increase in cancer patients |
| | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = -0.86$ mg/dl (p<0.05) | Significant increase in cancer patients |
| | Hendrickse et al. (42) | 20 | Mucus | $\Delta = -3.5\%$ (NS) | No relationship |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Food intake | $\Delta = 1.2\%$ (NS) | No relationship |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -0.84$ g/day (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | $\Delta = -0.39$ g/day (NS) | No relationship |

¹ Δ Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign ^{1,2,3} indicates an increased risk of colorectal cancer), ² Not Significant, ³ OR: Odds Ratio, ⁴ RR: Relative Risk ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|--|---|
| Oleic acid | Hendrickse et al. (42) | 20 | Mucus | $\Delta = -5.6 \mu\text{g}/\text{mg}$ ($p < 0.0005$) | Significant increase in tumors |
| | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = -10.06 \text{ mg}/\text{dl}$ ($p < 0.05$) | Significant increase in cancer patients |
| | Tuyns et al. (43) | 818 cases/2,851 controls | Food intake | OR = 0.97 (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Erythrocyte | $\Delta = -1\%$ (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = 0.13 \text{ mg}/\text{g}$ (NS) | No relationship |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Erythrocyte | $\Delta = 1\%$ (NS) | No relationship |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Plasma | $\Delta = -0.3\%$ (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR = 0.91 (NS) | No relationship |
| <i>Trans</i> fatty acids | Bakker et al. (48) | 8 European countries | Adipose | RR ⁴ = 0.93; 95%CI ⁵ (0.74-0.98) | Inverse association between <i>trans</i> fatty acids and cancer |
| | Slattery et al. (49) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR = 1.5; 95%CI (1.0-2.4) | Direct association between <i>trans</i> fatty acids and cancer |
| | McKeivey et al. (50) | 516 cases/551 controls | Food intake | OR = 0.90 (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign "-" indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk; ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ Δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|---------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|--------------------------------------|--|
| Linoleic acid | Fernandez et al. (51) | 61 | Plasma | $\Delta = 2.35\%$ ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Tuyns et al. (43) | 818 cases/2,851 controls | Food intake | OR = 0.57; $p = 0.00005$ | Inverse association between LA and cancer |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Erythrocyte | $\Delta = 1.3\%$ ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = 28.9$ mg/dl ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Plasma | $\Delta = -3.8\%$ ($p = 0.013$) | Significant increase in subjects at high risk for cancer |
| | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Erythrocyte | $\Delta = 0$ (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = -0.03$ mg/g (NS) | No relationship |
| | Hendrickse et al. (42) | 20 | Mucus | $\Delta = -0.5$ μ g/mg (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR = 1.07 (NS) | No relationship |
| | Terry et al. (52) | 61,463 | Food intake | RR = 1.06 (NS) | No relationship |
| | Zock and Katan (53) | 12 case-controls and 6 cohorts | - | OR = 0.92 (NS) RR = 0.92 (NS) | No relationship No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign ^{1,2} indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|---|--|
| Alpha-linolenic acid | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = 0.3$ mg/dl ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Fernandez et al. (51) | 36 | Mucus | $\Delta = 0.10\%$ ($p < 0.002$) | High content in normal mucosa |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = -0.18$ g/day ($p < 0.0001$) | Significant increase in subjects at high risk for cancer |
| | Tuyns et al. (43) | 818 cases/2,851 controls | Food intake | OR = 1.13 (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Adipose | $\Delta = 0$ (NS) | No relationship |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = 0.01$ mg/g (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | $\Delta = -0.05$ (NS) | No relationship |
| | Terry et al. (52) | 61,463 | Food intake | RR = 0.99 (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign '-' indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk; ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ Δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|-----------------------|-----------------------|----------------------------|-----------------------|--|---|
| Eicosapentaenoic acid | Anti et al. (56) | 20 | Mucosal biopsies | $\delta^6 = 2$ ($p < 0.01$) | Significant decrease in abnormal cell proliferation in experimental group |
| | Anti et al. (57) | 14 | Mucus | $\delta = 0.12$ ($p < 0.01$) | Significant decrease in abnormal cell proliferation in experimental group |
| | Fernandez et al. (51) | 61 | Plasma | $\Delta = 0.24\%$ ($p < 0.0001$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = 0.32$ g/day ($p < 0.0001$) | Significant decrease in subject at high risk for cancer |
| | Baró et al. (37) | 29 | Plasma | $\Delta = 0.57$ mg/dl ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR = 0.90 (NS) | No relationship |
| | Terry et al. (52) | 61,463 | Food intake | RR = 0.96 (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign ‘-’ indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|----------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|---|---|
| Docosahexaenoic acid | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = -0.06$ mg/g ($p < 0.001$) | Significant increase in cancer tissue |
| | Hendrickse et al. (42) | 20 | Mucus | $\Delta = -0.91$ $\mu\text{g}/\text{mg}$ ($p < 0.0001$) | Significant increase in cancer tissue |
| | Baró et al. (37) | 29 | Mucus | $\Delta = 1.95$ mg/dl ($p < 0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Plasma | $\Delta = 0.57$ ($p < 0.0001$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Food intake | $\Delta = -3.9\%$ (NS) | No relationship |
| | Fernandez et al. (51) | 61 | Erythrocyte | $\Delta = 0.3\%$ (NS) | No relationship |
| | Anti et al. (55) | 20 | Mucus | $\delta = 0.3$ (NS) | No relationship |
| | Anti et al. (56) | 14 | Mucus | $\delta = 0.7$ (NS) | No relationship |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | $\Delta = 0$ (NS) | No relationship |
| | Terry et al. (52) | 61,463 | Food intake | RR = 0.90 (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign ^{1,2} indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|------------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------|---|--|
| Arachidonic acid | Neoptolemos et al. (20) | 49 cases/49 controls | Erythrocyte | $\Delta = 1.7\%$ ($p=0.043$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Hietanen et al. (36) | 20 cases/20 controls | Erythrocyte | $\Delta = 1.7\%$ ($p<0.05$) | Significant decrease in cancer patients |
| | Fernandez et al. (51) | 61 | Mucus | $\Delta = 1.1\%$ ($p<0.02$) | Significant decrease in diseased mucosa |
| | Schloss et al. (28) | 200 | Food intake | $\Delta = 0.08$ g/day ($p<0.0001$) | Significant decrease in subjects at high risk for cancer |
| | Neoptolemos et al. (38) | 15 | Mucus | $\Delta = -0.1$ mg/g ($p<0.05$) | Significant increase in cancer tissue |
| | Hendrickse et al. (42) | 20 | Mucus | $\Delta = -0.7$ μ g/mg ($p<0.0005$) | Significant increase in cancer tissue |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR= 0.98 (NS) | No relationship |
| | Baró et al. (37) | 26 | Plasma | $\Delta = 1.11\%$ (NS) | No relationship |

¹ Δ : Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign '-' indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk; ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ δ : Difference in mean proliferative index between treated and control groups

TABLE 2 (continued)

| Fatty acid | Reference | Number of cases | Comparative indicator | Outcome | Commentary |
|------------|----------------------|----------------------------|-----------------------|------------------------------|--|
| ω3/ω6 | Huang et al. (62) | 27 | Plasma | Δ = 3.4 (p<0.01) | Significant decrease in mucosal neoplastic proliferation |
| | Staessen et al. (63) | 11,302 in 42 districts | Food intake | RR = 0.88; 95%CI (0.80-0.96) | Inverse association between ω3/ω6 and cancer |
| | Slattery et al. (25) | 1,993 cases/2,410 controls | Food intake | OR = 0.95 (NS) | No relationship |
| | O'Keefe et al. (26) | 96 | Plasma | Δ = -1 (NS) | No relationship |
| | Bartram et al. (64) | 12 | Mucosal membrane | Δ = 0.87 (NS) | No relationship |
| | Terry et al. (52) | 61,463 | Food intake | RR = 0.99 (NS) | No relationship |

¹ Δ: Difference between control subjects and colorectal cancer cases or individuals at high-risk for colorectal cancer (the minus sign '-' indicates an increased risk of colorectal cancer); ² Not Significant; ³ OR: Odds Ratio; ⁴ RR: Relative Risk; ⁵ CI: Confidence Interval; ⁶ Δ: Difference in mean proliferative index between treated and control groups

CHAPITRE 5 ARTICLE II**Assessment of risk associated with specific fatty
Acids and colorectal cancer among French-Canadians
in Montreal: a case-control study**

International Journal of Epidemiology, 2003 (in press)

**Assessment of risk associated with specific fatty acids
and colorectal cancer among French-Canadians in
Montreal: a case-control study**

André Nkondjock,^a Bryna Shatenstein,^{a,b}

Patrick Maisonneuve,^c and Parviz Ghadirian^{a,d,e}

- ^a Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- ^b Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada
- ^c Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy
- ^d Unité de recherche épidémiologique, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) – Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada
- ^e Visiting Scholar, McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of Population Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

Correspondence to: Dr. Parviz Ghadirian, Epidemiology Research Unit, Research Centre, CHUM-Hôtel-Dieu, Masson Pavilon, 3850 St. Urbain St., Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7.

5.1 Abstract

Background. Discrepancies in findings on the association between dietary fats and colorectal cancer (CRC) persist, and it is hypothesized that fatty acids (FAs) may modulate CRC risk because of their physiological functions.

Methods. Between 1989 and 1993, a case-control study involving 402 cases and 668 population-based controls was conducted among French-Canadians in Montreal, Canada. Dietary intake was assessed by a food frequency questionnaire gathering information on over 200 food items in face-to-face interviews.

Results. Oleic acid was the major FA consumed by the study population. A significant inverse association was found among females between CRC and butyrate [OR=0.57; 95%CI(0.34-0.96); P= 0.006], medium-chain fatty acids (MCFAs) [OR=0.77; 95%CI(0.47-1.26); P=0.036], alpha-linoleic acid (ALA) [OR=0.78; 95%CI(0.46-1.32); P=0.016], and ω -3 FAs [OR=0.84; 95%CI(0.50-1.41); P=0.028], comparing the upper to the lower quartiles of intake. Similar trends were obtained among males without reaching statistical significance. An increased risk was associated with arachidonic acid (AA) [OR=2.03; 95%CI(1.16-3.54); P=0.001] among males, and with the ω 6/ ω 3 ratio [OR=1.47; 95%CI(0.86-2.50); P=0.001] among females. Although vitamin C and total carotenoids intakes were not significantly associated with CRC, an interaction was noted between these dietary antioxidants and individual polyunsaturated fatty acids (PUFAs). Among men with high vitamin C intake, AA was linked with up to 5-fold increased risk [OR=5.33; 95%CI(2.04-13.95); P=0.0004 for trend]. Females with low carotenoids intake were at elevated risk associated with AA [OR=4.07; 95%CI(1.84-8.99); P=0.003]; eicosapentaenoic acid [OR=3.50; 95%CI(1.59-7.71); P=0.015], and docosahexaenoic acid

[OR=5.77; 95%CI(2.50-13.33); P=0.002], comparing the upper to the lower quartiles of intake.

Conclusion. The results of this study suggest that independently of total energy intake, substituting AA by butyrate, MCFAs, ALA, or ω -3 FAs may reduce CRC risk. The role of interactions between vitamin C, MCFAs, total carotenoids and long-chain PUFAs requires further investigation.

Keywords. Colorectal cancer, case-control, fatty acid, prevention, French-Canadians.

5.2 Introduction

Colorectal cancer (CRC) has a high incidence with mortality among both women and men in most industrialized countries. In Canada, an estimated 17,600 new cases and 6,500 deaths from CRC are expected to be recorded in 2002.¹ Since the pioneering case-control study by Wynder et al.² in 1969, suggesting that dietary fats may be involved in the pathogenesis of CRC, a large number of ecological and epidemiological comparisons conducted in different parts of the world have shown that fats are associated with CRC.³⁻⁷ Some of the discrepancies in findings on this association may be attributable to the fact that dietary fats were mainly investigated according to their quantity (total fat), origin (animal and plant) or type (saturated, monounsaturated and polyunsaturated). Very few studies paid sufficient attention to specific fatty acids (FAs) for which a relationship with CRC has been

reported experimentally.^{8,9} Moreover, mechanisms of their association with CRC have been hypothesized.¹⁰⁻¹²

Previous investigations^{13,14} have revealed that the absolute amount of fat and energy contribute little to overall CRC risk. However, beyond their contribution to total energy and because of the large array of physiological functions in which they are implicated, some FAs may reduce risk, while others may be associated with increased risk, and still others may be unrelated to CRC.

This case-control study was undertaken to describe the distribution of FAs and to test the hypothesis that the association between dietary fats and CRC is dependent on the level of individual FA intake among French-Canadians in Montreal. Until recently, this population had unique food and lifestyle patterns with traditional, European-oriented food habits and recipes that differed from many neighbouring North American populations.¹⁵ We also examined the possible interaction between polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and some dietary antioxidants to determine if subgroups of the study population with high antioxidant intake are at statistically different risk compared with low-intake subjects.

5.3 Methods

5.3.1 Study population

Case and control ascertainment of this study has been described elsewhere.¹⁴ Briefly, between 1989 and 1993, a total of 1,268 patients aged 35-79 years with a histological diagnosis of CRC were identified through the admission offices of 5 major francophone teaching hospitals of the RICUM (Réseau inter-hospitalier de cancérologie de

l'Université de Montréal). Of these, 596 cases (47%) were ineligible for the following reasons: 210 (35.2%) lived outside the study region, 178 (29.9%) were excluded because of age, 151 (25.3%) had another primary cancer or an incorrect diagnosis, and 57 (9.6%) died before the interview. For 87 (12.9%) of the remaining 672 eligible cases, no answer was received from physicians in response to our request for permission to interview their patients. The doctors refused the interview of 31 patients (4.6%). We were unable to contact 54 cases (8%) because of wrong addresses, and 96 cases (14.3%) declined to be interviewed. Two cases (0.3%) were later excluded because of incorrect diagnosis. We finally interviewed 402 cases, giving a response rate of 59.8% of eligible recruited subjects.

The controls were population-based, matched for age (± 5 years), language, and place of residence. They were selected by a modified random digit dialling method developed and validated by our group. A total of 2,085 controls were chosen, of which 1,361 (65.3%) fulfilled the study criteria. A total of 171 (8.2%) gave no answer, 335 (16.1%) refused to participate before the study was explained to them, and a further 167 (8%) refused to participate after the study was explained to them. We therefore interviewed 688 subjects which represented 51% of eligible control subjects.

5.3.2 Data collection

Data were collected from both cases and controls in the respondents' homes. If either the case or the control was hospitalized at the time of the scheduled interview and was unlikely to be available for a home interview within 2 weeks, an in-hospital interview was arranged. If a patient was very ill, whether at home or in the hospital, he or she was interviewed in the presence and with the help of any family members or close relative who

were available and likely to have relevant information. All controls were interviewed no later than 3 months after the matching cases were interviewed. The core questionnaire asked for data on socio-demographics, body measurements, physical activity, family CRC history, medical history, occupation, smoking, and history of vitamin consumption.

5.3.3 Food intake

Food consumption data were collected by a food frequency questionnaire (FFQ) developed by the National Cancer Institute of Canada, modified by our group for French-Canadians, and used in our previous study of pancreatic cancer.¹⁶ The FFQ focused on the 2-year period prior to diagnosis of the disease for cases, and on a corresponding period for the controls. The original (English) questionnaire was translated into French for French-Canadians, and was assessed for both validity and reproducibility.¹⁷ In face-to-face interviews, data were gathered on over 200 food items and recipes consumed over a 12-month period, using food models to help participants quantify their portions.

5.3.4 Food grouping

A total of 1,185 separate food items, including brand names, were retrieved from the FFQ and categorized into 21 food groups based on the Canadian Nutrient File (CNF). Computation of FA intake was based on 3 food composition tables: 1997 CNF (99% of food items), 1991 CNF (0.9%), and USDA Handbook No. 8, 1994 (0.1%). The major food groups that contributed FAs of interest to the diet were fats and oils (vegetable oil, salad dressing, margarine), dairy and egg products (butter, cheese, cream, milk), baked products

(biscuits, cookies, pies), poultry products (chicken, goose, turkey), finfish (bluefish, salmon, sardine) and shellfish, nuts and seeds (coconut products, sunflower and flax seeds), soups, sauces and gravies (asparagus and mushroom cream, green pea soup), and beef products.

5.3.5 Statistical analysis

Food intake among cases and controls was converted to specific FA intake based on the 3 food composition tables mentioned above. Mean intakes and their corresponding standard deviations were calculated for specific FAs within the categories of family history of CRC, body mass index (BMI), age, marital status, and total energy intake as categorical grouping covariates. To determine the associations between FAs and CRC, the subjects were divided into 4 categories according to quartiles of calorie-adjusted FA intake among the control population for women and men separately, and combined. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated, using the categories of residuals from the regression of FAs on total energy intake¹⁸ in unconditional logistic regression models. All analyses were adjusted for age, BMI 1 year prior to diagnosis of the disease, history of CRC in first-degree relatives, marital status, and physical activity since adulthood. Total energy intake, hormone replacement therapy, fibre, vitamin C and E intakes did not exhibit significant differences between cases and controls, and were not included in the model. Tests for trends in logistic regression analysis were conducted by using the scores derived from the means within each category.¹⁹

To evaluate interactions between individual PUFAs and dietary antioxidants, the P value for a multiplicative interaction term added to a fully adjusted model was examined and, when statistically significant, stratification on antioxidant intake was performed with

median intake of the controls as the cut-point. The data were analysed with SPSS statistical software (release 10.02, SPSS, Inc., 1987-1999).

5.4 Results

The characteristics of the study population with respect to potential confounders are summarized in Table 3. Age was associated with a significantly increased risk ($P < 0.0001$), and cases were more likely to have a family history of CRC ($P = 0.006$). The cases were also more likely to be never-married regardless of gender ($P = 0.028$). One year prior to the diagnosis of cancer, there was a tendency towards heightened CRC risk with an increase in BMI ($P = 0.030$).

Women who were much less active since reaching adulthood were more likely to be at risk ($P = 0.016$). Smoking history, and total fat intake did not exhibit statistically significant case-control differences among males and females.

The major sources of specific FAs are presented in Table 4. Butyric acid was mainly supplied by dairy and egg products (more than 90%), medium chain fatty acids (MCFAs C₈₋₁₄) by dairy and egg products, snacks and sweets. Palmitic acid was from dairy and egg products, and oleic acid was supplied by baked products, fats and oils. Linoleic acid (LA), alpha-linolenic acid (ALA) and trans fatty acids (*t*FAs) were from baked products, fat and oil sources. Arachidonic acid (AA), the main and important long chain ω -6 FAs, was from poultry products, while the major ω -3 FAs eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) were from finfish and shellfish.

Specific FA intake was fairly similar in cases and controls (Table 4). Oleic and palmitic acids were the most consumed FAs, respectively accounting for about 45% and 19% of overall individual FA intake. Daily median oleic acid intake was 34.60 g and 31.87 g among cases and controls, respectively. Palmitic acid intake was 14.19 g for cases and 13.84 g for controls.

Associations between each specific FA and the risk of CRC by sex are shown in Table 5. Butyric acid intake was associated with 43% decreased CRC risk among females, but not among males when the upper and lower quartiles of intake were compared ($P=0.022$ for interaction by sex, data not presented).

Among females, total MCFAs were associated with 23% risk reduction with the 4 specific MCFAs ranking from 23% [lauric acid] to 34% [caprylic acid], comparing the upper to the lower quartiles of intake.

Although there was no association between the individual long chain saturated FAs (SFAs) and CRC risk, total SFAs exhibited a decrease in CRC risk among females. No relationship was found between CRC and any specific monounsaturated fatty acids, total unsaturated FAs (MUFAs), PUFAs, or *t*FAs.

An inverse dose-dependent relationship was evident between ALA and CRC among females, comparing the upper to the lower quartiles of intake, but not among males ($P=0.002$ for interaction by sex, data not presented).

Among males, a direct and significant association was noted between CRC and AA. A similar trend was observed among females without reaching statistical significance

Omega-3 FAs (ALA, EPA, DHA) seemed to be associated with a reduced risk of about 16% among women but not men. The $\omega 6/\omega 3$ ratio exhibited a direct and significant association with CRC only among females with an increased risk of 47%, comparing the upper to the lower quartiles of intake.

Although there was no risk associated with vitamin C intake among males, the direct association between AA and CRC risk became stronger and the trend increased significantly among those consuming more vitamin C (≥ 145 mg/day, $P=0.003$ for interaction) for the upper relative to the lower quartiles of intake (Table 6). Further adjustment for smoking history and iron intake did not significantly modify the risk. This interaction was not significant among females.

MCFA intake exhibited a sex-specific difference with regard to AA intake. Among males with low MCFAs intake (< 4 g/day), a direct and significant association was found between AA and CRC risk while this positive association was seen among females consuming more MCFAs (≥ 3.6 g/day), comparing the upper to the lower quartiles of intake.

A direct and significant association was noted between CRC and AA in men with low total carotenoids intake (< 756 ER/day). Although there was no risk associated with total carotenoids intake among females, a positive and significant association was found between CRC and EPA and DHA among those with low total carotenoids intake. Interestingly, in both genders, no significant association was evident between any individual PUFA and CRC among those consuming high total carotenoids.

5.5 Discussion

Most of the associations detected in this study were statistically significant only among women, suggesting a gender-CRC interaction. Although the same relationships were seen in men, they were much weaker and could have been partly due to recall biases among them. Sex-specific differences in CRC have been observed in both epidemiological and experimental studies.^{5,20-22} It is possible that sex hormones are related to the sex-specific differences because they affect bowel transit time,²³ bacterial fermentation in the colon, and particularly bile acid production.^{24,25} Lifestyle and dietary habits may also account for these differences.

We observed that high butyric acid intake decreased the risk of CRC, particularly among females. This has been reported previously^{26,27} and supports the hypothesis that butyrate may reduce neoplasia risk in colonocytes, probably through mechanisms including apoptosis induction and gene regulation.²⁸ Similarly, individual and total MCFAs intake was associated with reduced risk among women. Few studies have examined the relationship between MCFAs and CRC risk. One investigation²⁹ reported a significant increase in lauric and myristic acid intake among subjects at high risk for CRC. One case-control study³⁰ noted a significant rise in lauric acid intake and no difference in myristic acid intake between cases and controls, while another³¹ found no relationship. Lauric and myristic acids exert a dose-dependent inhibitory effect on malignant cells,³² and reduce prostanoid synthesis.³³ To the best of our knowledge, the impact of caprylic and capric acids has not been examined, and it is speculated that they may have the same influence as other MCFAs.

In our study, an increase in ALA intake among women was associated with a 22% decrease in CRC risk. One clinical investigation³⁴ demonstrated that patients with a normal

colon exhibit high mucosal ALA content compared to those with colon adenoma or CRC. One cohort³⁵ and 2 case-control studies^{31,36} found no association between ALA and CRC risk. High ALA intake leads to EPA and DHA elevation,³⁷ and because high EPA and DHA diets suppress the cyclooxygenase-2 (COX-2) induction,¹⁰ an increase of ALA may be related to a reduction in COX-2 expression which correlated with a low incidence and multiplicity of colon tumors.¹⁰

In our study, AA was associated with up to 2-fold increased risk among men, which is consistent with previous investigations.^{38,39} AA is found primarily in white meat (poultry products), and a review⁴⁰ of 32 case-control and 13 cohort studies of meat consumption and CRC has revealed heightened risk. It is known that competition between AA and EPA may increase COX-2 expression,¹⁰ and an elevated production of prostaglandins (PGs) in colon cancers is associated with up-regulation of COX-2.⁴¹ Moreover, elevated AA levels have been associated with significantly augmented δ -6-desaturase activity,³⁴ and this could lead to enhanced PGE₂, a feature of carcinogenesis.

We found that increased dietary ω -3 FA intake reduces risk among women to approximately 16%. A protective effect of dietary ω -3 FA intake against CRC has been proposed.⁴²⁻⁴⁴ It has been argued that these FAs modulate colorectal carcinogenesis through mechanisms that include COX-2 inhibition, increased apoptotic activity, angiogenesis, protein kinase C activation, decreased ornithine decarboxylase activity, fecal bile acid reduction and neutral sterol excretion.¹⁰

Changes in the ω -6/ ω -3 FA ratio may contribute to the early phases of colorectal carcinogenesis³⁴ since competitive effects between these precursor FAs give rise to 2- or 3-series PGs. An ecological investigation⁵ reported that the ω -6/ ω -3 FA ratio was directly associated with CRC risk in men. In 1 randomized clinical trial,⁴⁴ a low plasma

phospholipid ω -6/ ω -3 FA ratio was associated with colonic epithelial cell hyperproliferation, an end-point for chemoprevention intervention.⁴⁵ One case-control study³¹ found a suggestive, although not significantly increased risk linked with the ω -6/ ω -3 ratio among women, while a cohort study³⁵ detected no relationship. In our investigation, an augmented ω -6/ ω -3 FA ratio was associated with a 61% rise in CRC risk, but this relationship remained significant in females only.

We noted that *t*FAs were not associated with CRC risk among both men and women although there was a tendency towards increased risk among women. This finding is consistent with results from a case-control study⁴⁶ of adenomatous polyps as a marker for CRC and *t*FAs. A case-control study⁴⁷ reported a weak and direct association between *t*FAs and colon cancer in women but not in men, while a strong positive relationship between *t*FAs and CRC incidence was observed in an international investigation³ across 11 European countries. However, this latter research failed to take into account confounding risk factors for CRC.

SFAs were associated with 13% reduction risk among women, whereas men exhibited an inverse pattern although it was not statistically significant. While the role of chance could be the best explanation, it is also possible that among men, the controls had reduced their saturated fat intake since they exhibited a low SFA intake compared to cases while female controls had an increased SFA intake compared to cases (data not shown). Overall, our data are consistent with those on women with a positive family history of CRC.³¹

We also investigated the possible interaction between individual PUFAs and dietary antioxidants. Among males with high vitamin C intake, AA was associated with up to 5-fold increased risk. This interaction was not statistically significant among females.

Vitamin C has been hypothesized to protect against some cancer sites by preventing oxidative damage to PUFAs and DNA through antioxidant or free-radical scavenging actions.⁴⁸ However, vitamin C plays an ambivalent role in antioxidative defence, since, under certain conditions, such as when it exists along with catalytically active iron, it is strongly prooxidant⁴⁹ and may enhance carcinogenesis as well as tumour formation.⁵⁰ A possible interpretation is that with elevated AA intake, high vitamin C may trigger AA peroxidation, and products of this reaction are involved in the multistep process of carcinogenesis. Further investigation is needed for clarification.

Among females with high MCFAs intake, an increased risk was associated with AA intake in a dose-dependent fashion, whereas a significantly elevated risk was observed among males with low MCFAs intake. It has been shown that as MCFAs intake rises, essential FA incorporation into cell membranes is augmented.⁵¹ Moreover, MCFAs may protect against oxidation of PUFAs.⁵² It is possible that MCFAs act preferentially in favour of AA since its metabolism leads to AA-derived eicosanoids which play an important role in tumour growth. However, the qualitative sex difference observed in this study may be related to sex hormones.

Our study indicates heightened risk of CRC with intake of EPA and DHA, the 2 major ω -3 FAs among women with low carotenoid intake. Carotenoids include a large array of substances with different biological antioxidant activities. It has been shown that β -carotene is effective in protecting lipid membranes from damage by free radicals; lycopene is the most efficient singlet oxygen quencher, lutein and zeaxanthin are scavengers of radical oxygen species,⁵³ while β -cryptoxanthin may stimulate anti-oncogene expression.⁵⁴ In light of so many mechanisms, it is possible that carotenoids are the most effective lipid-based protective antioxidants and, as such, may protect against enhanced PUFA peroxidation in membranes in a variety of cells. Our findings also contribute evidence that

high total carotenoids intake, as indicated by interaction with PUFAs in this study, may protect against CRC.

One limitation of our study is that it was designed to recruit most of the eligible CRC cases identified in the RICUM which represent around 90% of the French-Canadian population of the study region. Although the participation rate did not vary substantially among cases and controls, we were able to obtain the participation of around 60% of CRC cases. This may have produced some selection bias in our results. The likelihood of recall bias has been highlighted in case-control studies. Although this possibility cannot be completely ruled out in our investigation, we found that the individual FA intakes were almost identical in cases and controls. It seems unlikely that such an outcome could be biased.

Another limitation of our study is that the FFQ quantitatively determined the frequency of consumption and amounts of food items, including fats and oils taken with food and those used at the table. Information on additional oils used in particular cooking techniques was collected qualitatively and was not considered in this study. However, any bias from this source may be conservative, may induce non-differential misclassification, and may not have changed the direction of the reported associations. Moreover, although the database used in this study was comprehensive for FAs, the available *t*FA data for the food items we investigated were limited to 3.4%, and this could have obscured existing associations in both genders.

In conclusion, our study suggests that, independently of total energy intake, substituting AA by butyrate, ALA or ω -3 FA in the diet may reduce CRC risk. Low carotenoid intake, at least partly through PUFA oxidation, may be associated with increased risk. AA, mostly found in poultry, dairy and egg products, may heighten CRC risk, which

could become stronger with elevated vitamin C intake. From a public health perspective it would be helpful to reduce the intake of foods with high AA content, and increase carotenoid-rich vegetables and fruits.

Acknowledgements

The original study was supported by the Medical Research Council of Canada, and funding of this analysis was received from the Canadian Cancer Etiology Research Network (CCERN).

5.6 References

- ¹ Canadian Cancer Society & National Cancer Institute of Canada Committee. Canadian Cancer Statistics 2002.
- ² Wynder EL, Kajitani T, Ishikawa S, Dodo H, Takano A. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. II. Japanese epidemiological data. *Cancer* 1969;**23**:1210-20.
- ³ Bakker N, Van't Veer P, Zock PL. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. *Int J Cancer* 1997;**72**:587-91.
- ⁴ Caygill CP, Hill MJ. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal cancer and breast cancer mortality. *Eur J Cancer Prev* 1995;**4**:329-32.

- ⁵ Staessen L, De Henauw S, De Bacquer D et al. Consumption of fatty acids in Belgium and its relationship with cancer mortality. *Cancer Lett* 1997;**114**:109-11.
- ⁶ Howe GR, Aronson KJ, Benito E et al. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* 1997;**8**:215-28.
- ⁷ World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997
- ⁸ Reddy BS. Animal experimental evidence on macronutrients and cancer. In: MS Micozzi, TE Moon (eds). *Macronutrients: Investigating Their Role in Cancer*. New York: Dekker, 1992, pp.33-54.
- ⁹ Tsai WS, Nagawa H, Kaizaki S, Tsuruo T, Muto T. Inhibitory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on sigmoid colon cancer transformants. *J Gastroenterol* 1998;**33**:206-12.
- ¹⁰ Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;**83**:217-44.
- ¹¹ Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999;**30**:2209-18.
- ¹² Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview. *Cancer Prev Detect* (accepted) 2002.

- 13 Giovannuci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willet WC. Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994;**54**:2390-7.
- 14 Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French-Canadians in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer Prev Detect* 1997;**80**:858-64.
- 15 Ghadirian P, Shatenstein B, Lambert J et al. Food habits of French Canadians in Montreal, Quebec. *J Am Coll Nutr.* 1995;**14**:37-45.
- 16 Ghadirian P, Simard A, Baillargeon J, Maisonneuve P, Boyle P. Nutritional factors and pancreatic cancer in the francophone community in Montreal, Canada. *Int J Cancer* 1991;**47**:1-6.
- 17 Jain M, Howe GR, Rohan T. Dietary assessment in epidemiology: comparison of a food frequency and a diet history questionnaire with a 7-day food record. *Am J Epidemiol* 1996;**143**:953-60.
- 18 Willet WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. *Am J Epidemiol* 1986;**1234**:17-27.
- 19 Greenland S. Analysis of polytomous exposures and outcomes. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern Epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: 1998, pp.301-28.
- 20 Caygill CPJ, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996;**74**:159-64.

- 21 Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J* 2000;**47**:S57-60.
- 22 Panis Y, Nordlinger B, Delelo R et al. Experimental colorectal liver metastases. Influence of sex, immunological status and liver regeneration. *J Hepatol* 1990;**11**:53-7.
- 23 Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C. Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women Health* 1998;**27**:55-66.
- 24 Potter JD. Hormones and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;**87**:1039-40.
- 25 Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;**106**:574-82.
- 26 Bradburn DM, Mathers JC, Gunn A et al. Colonic fermentation of complex carbohydrates in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;**34**:630-6.
- 27 Birkett AM, Jones GP, De Silva AM, Young GP, Muir JG. Dietary intake and faecal excretion of carbohydrate by Australians: importance of achieving stool weights greater than 150 g to improve faecal markers relevant to colon cancer risk. *Eur J Clin Nutr* 1997;**51**:625-32.
- 28 D'Argenio G, Mazzacca G. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer. In: Zappia et al. (eds) *Advances in Nutrition and Cancer*, Vol. 2. New York: Kluwer Academic / Plenum Publishers, 1999, pp. 149-59.
- 29 Schloss I, Kidd MSG, Tichelaar HY et al. Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured West Coast fishermen. *S Afr Med J* 1997;**87**:152-28.

- ³⁰ Neoptolemos JP, Clayton H, Heagerty AM et al. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1988;**58**:575-79.
- ³¹ Slattery ML, Potter JD, Duncan DM et al. Dietary fats and colon cancer: assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* 1997;**73**:670-77.
- ³² Salerno JW, Smith DE. The use of sesame oil and other vegetable oils in the inhibition of human colon cancer growth in vitro. *Anticancer Res* 1991;**11**:209-16.
- ³³ Ng TKW, Kahes KC, Dewitt GJ et al. Dietary palmitic and oleic acids exert similar effect on serum changes in the TxB₂ concentration after diets rich in lauric or palmitic acids compared with oleic acid. *J Am Coll Nutr* 1992;**11**:383-89.
- ³⁴ Fernández-Bañares F, Esteve M, Navarro E et al. Changes of the mucosal n3 and n6 fatty acid status occur early in the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Gut* 1996;**38**:254-59.
- ³⁵ Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;**10**:913-14.
- ³⁶ Tuyns AJ, Haelterman M, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. *Nutr Cancer* 1987;**10**:181-96.

- ³⁷ Valsta LM, Salminen I, Aro A, Mutanen M. Alpha-linolenic acid in rapeseed oil partly compensates for the effect of fish restriction on plasma long chain n-3 fatty acids. *Eur J Clin Nutr* 1996;**50**:229-35.
- ³⁸ Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, Rowley S, Lawson N. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut* 1991;**32**:278-81.
- ³⁹ Hendrickse CW, Kelly RW, Radley S et al. Lipid peroxidation and prostaglandins in colorectal cancer. *Br J Surg* 1994;**81**:1219-23.
- ⁴⁰ Norat T, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. *Nutr Rev* 2001;**59**:37-47.
- ⁴¹ Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A et al. Up-regulation of cyclooxygenase-2 gene expression in human colo-rectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;**107**:1183-88.
- ⁴² Franceschi S, Favero A, La Vecchia C et al. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* 1997;**72**:56-61.
- ⁴³ Levy F, Pasche C, La Vecchia C et al. Food groups and colorectal risk. *Br J Cancer* 1999;**79**:1283-7.
- ⁴⁴ Huang YC, Jessup JM, Forse RA et al. N-3 fatty acids decrease colonic epithelial cell proliferation in high-risk bowel mucosa. *Lipids* 1996;**31**:S313-17.
- ⁴⁵ Lippmann SM, Lee JS, Lotan R et al. Biomarkers as intermediate end points in chemoprevention trials. *J Natl Cancer Inst* 1990;**82**:5455-60.

- ⁴⁶ McKelvey W, Greenland S, Chen MJ et al. A case-control study of colorectal adenomatous polyps and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;**8**:519-24.
- ⁴⁷ Slattery ML, Benson J, Ma KN, Schaffer D, Potter JD. Trans fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer* 2001;**39**:170-75.
- ⁴⁸ Jacob RA. Vitamin C. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp. 467-83.
- ⁴⁹ Shklar G, Schwartz JL. Ascorbic acid and cancer. In: Harris JR (ed). *Subcellular Biochemistry*, Vol. 25, Ascorbic Acid: Biochemistry and Biomedical Cell Biology. New York: Plenum Press, 1996, pp. 233-47.
- ⁵⁰ Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol* 2001;**33**:735-53.
- ⁵¹ Schmeits BL, VanderJagt DJ, Okolo SN et al. Selective retention of n-3 and n-6 fatty acids in human milk lipids in the face of increasing proportions of medium chain-length (C10-14) fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1999;**61**:219-24.
- ⁵² Uauy-Dagach R, Mena P, Hoffman D. Nutrition, diet and infant development. Long-chain polyunsaturated fatty acids in infant neurodevelopment. In Perman JA, Ray J (eds). *Nestle Nutrition Workshop Series*, Vol. 40. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998, pp. 153-60.

- ⁵³ Khachik F, Askin FB, Lai K. Distribution, bioavailability, and metabolism of carotenoids in humans. In: Bidlack WR, Omaye ST, Meskin MS, Jahner D (eds). *Phytochemicals: A New Paradigm*. Lancaster, PA: Technimin Publishing Co., 1998, pp. 77-96.
- ⁵⁴ Nishino H, Tokuda H, Murakoshi M et al. Cancer prevention by natural carotenoids. *Biofactors* 2000;13(1-4):89-94.

TABLE 3. Characteristics of the study population

| Variable | Male (n=439) | | | Female (n=631) | | | All (n=1,070) | | |
|--|--------------|---------------|-------|----------------|---------------|---------|---------------|---------------|---------|
| | Cases n | Controls n | % | Cases n | Controls n | % | Cases n | Controls n | % |
| Age | | | | | | | | | |
| 20-29 | | | | 1 | 4 | 0.9 | 1 | 4 | 0.3 |
| 30-39 | 5 | 4 | 1.7 | 6 | 31 | 7.2 | 11 | 35 | 2.7 |
| 40-49 | 10 | 12 | 5 | 16 | 111 | 25.9 | 26 | 123 | 6.5 |
| 50-59 | 41 | 37 | 15.5 | 39 | 114 | 26.6 | 80 | 151 | 19.9 |
| 60-69 | 85 | 85 | 35.6 | 65 | 98 | 22.8 | 150 | 183 | 37.3 |
| 70-79 | 59 | 101 | 42.2 | 75 | 71 | 16.6 | 134 | 172 | 33.3 |
| P value for trend ^a | | | 0.038 | | | <0.0001 | | | <0.0001 |
| History of colorectal cancer in first-degree relatives | | | | | | | | | |
| No | 179 | 218 | 91.2 | 173 | 398 | 92.8 | 352 | 616 | 87.6 |
| Yes | 21 | 21 | 8.8 | 29 | 31 | 7.2 | 50 | 52 | 12.4 |
| P value ^b | | | 0.63 | | | 0.006 | | | 0.012 |
| Marital status | | | | | | | | | |
| Never-married | 24 | 16 | 6.7 | 44 | 65 | 15.2 | 68 | 81 | 16.9 |
| Ever-married | 176 | 223 | 93.3 | 158 | 364 | 84.8 | 334 | 587 | 83.1 |
| P value | | | 0.040 | | | 0.027 | | | 0.028 |
| BMI 1 year prior to diagnosis | | | | | | | | | |
| ≤24.9 | 78 | 110 | 46 | 119 | 265 | 61.8 | 197 | 375 | 49 |
| 25.0-29.9 | 88 | 96 | 40.2 | 45 | 97 | 22.6 | 133 | 193 | 33.1 |
| ≥30.0 | 34 | 33 | 13.8 | 38 | 67 | 15.6 | 72 | 100 | 17.9 |
| P value for trend | | | 0.108 | | | 0.342 | | | 0.030 |

TABLE 3 (continued)

| Variable | Male (n=439) | | | | Female (n=631) | | | | All (n=1,070) | | | |
|----------------------------|--------------|------|----------|------|----------------|------|----------|------|---------------|------|----------|------|
| | Cases | | Controls | | Cases | | Controls | | Cases | | Controls | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % | n | % |
| Smoking history | | | | | | | | | | | | |
| No | 31 | 15.5 | 30 | 12.6 | 98 | 48.5 | 201 | 46.8 | 129 | 32.1 | 231 | 34.6 |
| Yes | 169 | 84.5 | 209 | 87.4 | 104 | 51.5 | 228 | 53.1 | 273 | 67.9 | 437 | 65.4 |
| P value | | | 0.41 | | | | 0.73 | | | | 0.40 | |
| Physical activity as adult | | | | | | | | | | | | |
| Much less active | 28 | 14 | 36 | 15.1 | 31 | 15.3 | 49 | 11.4 | 59 | 14.1 | 85 | 12.7 |
| Less active | 97 | 48.5 | 115 | 48.3 | 118 | 58.4 | 235 | 54.8 | 215 | 51.3 | 350 | 52.5 |
| More active | 69 | 34.5 | 76 | 31.9 | 52 | 25.7 | 132 | 30.8 | 121 | 31.5 | 208 | 31.2 |
| Much more active | 6 | 3 | 11 | 4.6 | 1 | .5 | 13 | 3 | 7 | 3.1 | 24 | 3.6 |
| P value for trend | | | 0.950 | | | | 0.016 | | | | 0.134 | |

^a Mantel extension test for case-control difference

^b χ^2 test for case-control difference

TABLE 4. Major sources (%) and intake of specific fatty acids in the study population

| Fatty acid | Cases/Controls | | | | | | Median intake g/day |
|-------------------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|---------------------|
| | (A) ¹ | (B) | (C) | (D) | (E) | (F) | |
| Butyric acid (C4:0) | 90/92 | 4/2 | 3/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0.57/0.60 |
| Caprylic acid (C8:0) | 81/85 | 10/8 | 4/4 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0.20/0.22 |
| Capric acid (C10:0) | 81/85 | 7/5 | 3/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 0.45/0.49 |
| Lauric acid (C12:0) | 63/68 | 21/18 | 4/4 | 0/1 | 1/1 | 0/0 | 0.56/0.62 |
| Myristic acid (C14:0) | 75/78 | 6/4 | 5/5 | 0/0 | 1/1 | 1/1 | 2.22/2.32 |
| Palmitic acid (C16:0) | 38/41 | 6/5 | 19/20 | 4/5 | 4/3 | 1/1 | 14.19/13.84 |
| Stearic acid (C18:0) | 32/34 | 9/8 | 26/26 | 6/8 | 3/2 | 0/1 | 7.13/6.91 |
| Palmitoleic acid (C16:1) | 44/42 | 2/2 | 5/5 | 2/2 | 12/9 | 2/3 | 0.12/0.12 |
| Oleic acid (C18:2) | 15/16 | 5/4 | 29/29 | 18/23 | 4/3 | 1/1 | 34.60/31.87 |
| Linoleic acid (C18:2) | 6/5 | 5/5 | 34/35 | 15/18 | 5/4 | 1/1 | 13.29/12.44 |
| Alpha-linolenic acid (C18:3) | 14/13 | 3/2 | 17/15 | 43/48 | 2/1 | 1/1 | 1.78/1.78 |
| Arachidonic acid (C20:4) | 25/24 | 1/1 | 6/7 | 0/0 | 36/33 | 9/11 | 0.11/0.09 |
| Eicosapentaenoic acid (C20:5) | 2/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 8/6 | 90/93 | 0.03/0.03 |
| Docosapentaenoic acid (C22:5) | 1/0 | 2/2 | 0/0 | 56/59 | 0/0 | 42/39 | 0.07/0.07 |
| Docosahexaenoic acid (C22:6) | 8/7 | 1/0 | 2/2 | 0/0 | 16/13 | 73/77 | 0.06/0.06 |
| Trans fatty acids | 13/10 | 0/0 | 1/1 | 86/89 | 0/0 | 0/0 | 0.79/0.79 |

¹ (A) dairy and egg products; (B) snacks and sweets; (C) baked products; (D) fats and oils; (E) poultry products; (F) finfish and shellfish

TABLE 5. OR¹ and 95% CI for CRC associated with dietary fatty acids

| Fatty acid | Quartiles | Male | | Female | | All subjects | |
|---------------|-------------------|------------|------------------|------------|------------------|--------------|------------------|
| | | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) |
| Butyric acid | Q1 | <0.37 | 1.00 | <0.36 | 1.00 | <0.36 | 1.00 |
| | Q2 | 0.37-0.68 | 0.74 (0.43-1.27) | 0.36-0.58 | 0.77 (0.48-1.24) | 0.36-0.60 | 0.84 (0.59-1.20) |
| | Q3 | 0.69-1.13 | 0.78 (0.46-1.34) | 0.59-0.93 | 0.73 (0.44-1.20) | 0.61-1.00 | 0.80 (0.56-1.14) |
| | Q4 | >1.13 | 0.87 (0.51-1.48) | >0.93 | 0.57 (0.34-0.96) | >1.00 | 0.74 (0.51-1.05) |
| | P value for trend | | 0.626 | | 0.006 | | 0.038 |
| Caprylic acid | Q1 | <0.13 | 1.00 | <0.13 | 1.00 | <0.13 | 1.00 |
| | Q2 | 0.13-0.24 | 0.77 (0.44-1.32) | 0.13-0.22 | 0.70 (0.43-1.13) | 0.13-0.22 | 0.60 (0.42-0.86) |
| | Q3 | 0.25-0.40 | 0.79 (0.46-1.35) | 0.23-0.34 | 0.65 (0.39-1.08) | 0.23-0.36 | 0.77 (0.54-1.10) |
| | Q4 | >0.40 | 0.88 (0.40-1.10) | >0.34 | 0.66 (0.40-1.10) | >0.36 | 0.74 (0.52-1.05) |
| | P value for trend | | 0.739 | | 0.017 | | 0.059 |
| Capric acid | Q1 | <0.30 | 1.00 | <0.29 | 1.00 | <0.29 | 1.00 |
| | Q2 | 0.30-0.53 | 0.77 (0.45-1.33) | 0.29-0.46 | 0.71 (0.44-1.15) | 0.29-0.49 | 0.73 (0.51-1.04) |
| | Q3 | 0.54-0.86 | 0.77 (0.44-1.33) | 0.47-0.72 | 0.80 (0.48-1.31) | 0.50-0.77 | 0.83 (0.58-1.19) |
| | Q4 | >0.86 | 0.96 (0.56-1.65) | >0.72 | 0.70 (0.42-1.16) | >0.77 | 0.82 (0.57-1.16) |
| | P value for trend | | 0.950 | | 0.053 | | 0.166 |
| Lauric acid | Q1 | <0.36 | 1.00 | <0.35 | 1.00 | <0.35 | 1.00 |
| | Q2 | 0.36-0.65 | 0.88 (0.51-1.52) | 0.35-0.61 | 0.96 (0.60-1.54) | 0.35-0.62 | 0.96 (0.68-1.35) |
| | Q3 | 0.66-1.10 | 0.84 (0.48-1.47) | 0.62-0.94 | 0.63 (0.38-1.05) | 0.63-1.00 | 0.69 (0.48-0.99) |
| | Q4 | >1.10 | 1.10 (0.64-1.87) | >0.94 | 0.77 (0.45-1.30) | >1.00 | 0.88 (0.62-1.26) |
| | P value for trend | | 0.621 | | 0.013 | | 0.099 |
| Myristic acid | Q1 | <1.57 | 1.00 | <1.45 | 1.00 | <1.51 | 1.00 |
| | Q2 | 1.57-2.57 | 0.99 (0.58-1.70) | 1.45-2.25 | 0.71 (0.44-1.15) | 1.51-2.32 | 0.89 (0.63-1.26) |
| | Q3 | 2.58-4.10 | 0.75 (0.43-1.31) | 2.26-3.37 | 0.61 (0.36-1.02) | 2.33-3.68 | 0.71 (0.49-1.02) |
| | Q4 | >4.10 | 1.01 (0.59-1.72) | >3.37 | 0.71 (0.43-1.17) | >3.68 | 0.84 (0.59-1.20) |
| | P value for trend | | 0.873 | | 0.033 | | 0.104 |

Fatty acid intakes were adjusted for total energy intake by the residual method

¹ Odds ratios and 95% confidence intervals from the logistic regression model adjusted for age, marital status, history of CRC in first-degree relatives, BMI 1 year prior to diagnosis, and physical activity

TABLE 5. (continued)

| Fatty acid | Quartiles | Male | | Female | | All subjects | |
|------------------|-------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|--------------|------------------|
| | | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) |
| Palmitic acid | Q1 | <10.48 | 1.00 | <9.68 | 1.00 | <9.93 | 1.00 |
| | Q2 | 10.48-15.98 | 1.33 (0.77-2.30) | 9.68-13.21 | 0.70 (0.42-1.14) | 9.93-13.84 | 0.94 (0.66-1.34) |
| | Q3 | 15.99-22.45 | 1.24 (0.70-2.17) | 13.22-17.71 | 0.66 (0.40-1.10) | 13.85-19.12 | 0.84 (0.58-1.21) |
| | Q4 | >22.45 | 1.09 (0.62-1.93) | >17.71 | 0.95 (0.57-1.56) | >19.12 | 1.03 (0.72-1.48) |
| | P value for trend | | 0.727 | | 0.202 | | 0.746 |
| Stearic acid | Q1 | <5.30 | 1.00 | <4.58 | 1.00 | <4.85 | 1.00 |
| | Q2 | 5.30-8.00 | 1.23 (0.71-2.14) | 4.58-6.54 | 0.94 (0.56-1.55) | 4.86-6.91 | 0.96 (0.67-1.38) |
| | Q3 | 8.01-11.29 | 1.09 (0.62-1.91) | 6.55-8.86 | 0.96 (0.57-1.54) | 6.92-9.62 | 0.96 (0.67-1.38) |
| | Q4 | >11.29 | 1.26 (0.73-2.19) | >8.86 | 1.15 (0.70-1.88) | >9.62 | 1.04 (0.72-1.48) |
| | P value for trend | | 0.361 | | 0.674 | | 0.777 |
| Palmitoleic acid | Q1 | <0.80 | 1.00 | <0.74 | 1.00 | <0.77 | 1.00 |
| | Q2 | 0.80-1.20 | 1.15 (0.66-2.02) | 0.74-1.09 | 0.89 (0.55-1.46) | 0.77-1.12 | 0.91 (0.64-1.30) |
| | Q3 | 1.21-1.93 | 1.46 (0.84-2.51) | 1.10-1.50 | 0.83 (0.50-1.38) | 1.13-1.65 | 0.97 (0.68-1.40) |
| | Q4 | >1.93 | 1.10 (0.62-1.96) | >1.50 | 1.02 (0.62-1.71) | >1.65 | 1.03 (0.71-1.47) |
| | P value for trend | | 0.489 | | 0.239 | | 0.666 |
| Oleic acid | Q1 | <25.58 | 1.00 | <22.69 | 1.00 | <23.64 | 1.00 |
| | Q2 | 25.58-36.78 | 0.56 (0.32-0.97) | 22.69-29.99 | 1.22 (0.73-2.06) | 23.64-31.87 | 0.89 (0.62-1.28) |
| | Q3 | 36.79-54.34 | 0.90 (0.54-1.51) | 30.00-40.84 | 1.25 (0.74-2.12) | 31.88-46.14 | 0.95 (0.66-1.36) |
| | Q4 | >54.34 | 0.76 (0.44-1.32) | >40.84 | 1.65 (0.99-2.75) | >46.14 | 1.04 (0.73-1.48) |
| | P value for trend | | 0.705 | | 0.170 | | 0.666 |
| Linoleic acid | Q1 | <9.72 | 1.00 | <8.26 | 1.00 | <9.00 | 1.00 |
| | Q2 | 9.72-13.81 | 1.06 (0.61-1.81) | 8.26-11.85 | 0.52 (0.29-0.91) | 9.00-12.44 | 0.76 (0.52-1.10) |
| | Q3 | 13.82-20.98 | 0.76 (0.43-1.34) | 11.86-16.50 | 1.34 (0.82-2.17) | 12.45-17.88 | 1.05 (0.74-1.50) |
| | Q4 | >20.98 | 1.17 (0.68-2.01) | >16.50 | 1.09 (0.67-1.80) | >17.88 | 1.08 (0.76-1.53) |
| | P value for trend | | 0.488 | | 0.253 | | 0.292 |

TABLE 5. (continued)

| Fatty acid | Quartiles | Male | | Female | | All subjects | |
|-----------------------|-------------------|------------|------------------|------------|------------------|--------------|------------------|
| | | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) |
| Alpha-linolenic acid | Q1 | <1.34 | 1.00 | <1.26 | 1.00 | <1.28 | 1.00 |
| | Q2 | 1.34-1.90 | 0.81 (0.47-1.39) | 1.26-1.74 | 1.12 (0.69-1.80) | 1.28-1.78 | 0.93 (0.66-1.31) |
| | Q3 | 1.91-2.43 | 0.77 (0.45-1.33) | 1.75-2.60 | 0.86 (0.52-1.43) | 1.79-2.55 | 0.81 (0.57-1.16) |
| | Q4 | >2.43 | 0.94 (0.55-1.60) | >2.60 | 0.78 (0.46-1.32) | >2.55 | 0.71 (0.49-1.02) |
| | P value for trend | | 0.821 | | 0.016 | | 0.012 |
| Arachidonic acid | Q1 | <0.06 | 1.00 | <0.05 | 1.00 | <0.06 | 1.00 |
| | Q2 | 0.06-0.09 | 1.14 (0.64-2.04) | 0.05-0.09 | 1.14 (0.65-1.98) | 0.06-0.09 | 1.24 (0.84-1.84) |
| | Q3 | 0.10-0.15 | 1.05 (0.58-1.90) | 0.10-0.13 | 2.15 (1.27-3.62) | 0.10-0.14 | 1.64 (1.12-2.40) |
| | Q4 | >0.15 | 2.03 (1.16-3.54) | >0.13 | 1.89 (1.11-3.22) | >0.14 | 2.11 (1.47-3.06) |
| | P value for trend | | 0.001 | | 0.085 | | 0.001 |
| Eicosapentaenoic acid | Q1 | <0.01 | 1.00 | <0.01 | 1.00 | <0.01 | 1.00 |
| | Q2 | 0.01-0.03 | 0.83 (0.49-1.41) | 0.01-0.03 | 1.33 (0.80-2.20) | 0.01-0.03 | 0.94 (0.66-1.33) |
| | Q3 | 0.04-0.06 | 0.56 (0.32-0.99) | 0.04-0.06 | 0.89 (0.52-1.52) | 0.04-0.06 | 0.67 (0.46-0.98) |
| | Q4 | >0.06 | 0.81 (0.48-1.38) | >0.06 | 1.56 (0.94-2.58) | >0.06 | 1.06 (0.76-1.52) |
| | P value for trend | | 0.374 | | 0.419 | | 0.754 |
| Docosapentaenoic acid | Q1 | <0.03 | 1.00 | <0.03 | 1.00 | <0.03 | 1.00 |
| | Q2 | 0.03-0.06 | 0.72 (0.42-1.25) | 0.03-0.08 | 1.06 (0.65-1.74) | 0.03-0.07 | 0.94 (0.67-1.33) |
| | Q3 | 0.07-0.15 | 0.80 (0.46-1.36) | 0.09-0.20 | 1.06 (0.64-1.75) | 0.08-0.16 | 0.66 (0.46-0.96) |
| | Q4 | >0.15 | 0.82 (0.48-1.41) | >0.20 | 1.07 (0.64-1.80) | >0.16 | 0.88 (0.62-1.26) |
| | P value for trend | | 0.817 | | 0.203 | | 0.128 |
| Docosahexaenoic acid | Q1 | <0.03 | 1.00 | <0.03 | 1.00 | <0.03 | 1.00 |
| | Q2 | 0.03-0.06 | 0.80 (0.46-1.37) | 0.03-0.05 | 1.35 (0.79-2.29) | 0.03-0.06 | 0.98 (0.68-1.40) |
| | Q3 | 0.07-0.12 | 0.56 (0.32-0.99) | 0.06-0.10 | 1.36 (0.80-2.34) | 0.07-0.11 | 0.81 (0.55-1.18) |
| | Q4 | >0.12 | 1.01 (0.60-1.69) | >0.10 | 1.98 (1.18-3.32) | >0.11 | 1.34 (0.94-1.91) |
| | P value for trend | | 0.487 | | 0.078 | | 0.099 |

TABLE 5. (continued)

| Fatty acid | Male | | Female | | All subjects | | |
|--------------------------------|-------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|-------------|------------------|
| | Quartiles | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) |
| ω -6 fatty acids | Q1 | <9.80 | 1.00 | <8.33 | 1.00 | <9.05 | 1.00 |
| | Q2 | 9.80-13.89 | 1.15 (0.67-1.98) | 8.33-11.90 | 0.54 (0.31-0.95) | 9.05-12.51 | 0.75 (0.51-1.09) |
| | Q3 | 13.90-21.10 | 0.80 (0.46-1.42) | 11.91-16.67 | 1.32 (0.81-2.15) | 12.52-18.06 | 1.02 (0.71-1.45) |
| | Q4 | >21.10 | 1.22 (0.71-2.10) | >16.67 | 1.15 (0.70-1.89) | >18.06 | 1.07 (0.76-1.54) |
| | P value for trend | | 0.433 | | 0.208 | | 0.271 |
| ω -3 fatty acids | Q1 | <1.52 | 1.00 | <1.43 | 1.00 | <1.46 | 1.00 |
| | Q2 | 1.52-2.14 | 0.84 (0.49-1.45) | 1.43-1.98 | 1.12 (0.69-1.80) | 1.46-2.04 | 0.89 (0.63-1.26) |
| | Q3 | 2.15-2.82 | 0.76 (0.44-1.32) | 1.99-2.94 | 0.83 (0.50-1.39) | 2.05-2.92 | 0.72 (0.50-1.03) |
| | Q4 | >2.82 | 0.99 (0.58-1.67) | >2.94 | 0.84 (0.50-1.41) | >2.92 | 0.73 (0.51-1.05) |
| | P value for trend | | 0.780 | | 0.028 | | 0.017 |
| ω -6/ ω -3 ratio | Q1 | <1.54 | 1.00 | <1.53 | 1.00 | <1.53 | 1.00 |
| | Q2 | 1.54-1.56 | 0.86 (0.49-1.51) | 1.53-1.55 | 0.80 (0.44-1.45) | 1.53-1.55 | 1.04 (0.70-1.56) |
| | Q3 | 1.57-1.59 | 1.17 (0.68-2.01) | 1.56-1.57 | 1.64 (0.97-2.78) | 1.56-1.58 | 1.59 (1.10-2.31) |
| | Q4 | >1.59 | 1.22 (0.71-2.10) | >1.57 | 1.47 (0.86-2.50) | >1.58 | 1.61 (1.11-2.34) |
| | P value for trend | | 0.364 | | 0.001 | | 0.001 |
| <i>Trans</i> fatty acids | Q1 | <0.39 | 1.00 | <0.27 | 1.00 | <0.32 | 1.00 |
| | Q2 | 0.39-1.01 | 1.49 (0.88-2.55) | 0.27-0.70 | 0.68 (0.40-1.35) | 0.32-0.79 | 0.92 (0.64-1.31) |
| | Q3 | 1.02-2.05 | 0.66 (0.36-1.21) | 0.71-1.38 | 0.81 (0.49-1.35) | 0.80-1.60 | 0.64 (0.44-0.93) |
| | Q4 | >2.05 | 0.88 (0.50-1.56) | >1.38 | 1.00 (0.61-1.65) | >1.60 | 0.83 (0.58-1.19) |
| | P value for trend | | 0.336 | | 0.767 | | 0.309 |
| MCFAs | Q1 | <2.32 | 1.00 | <2.28 | 1.00 | <2.30 | 1.00 |
| | Q2 | 2.32-4.00 | 0.88 (0.51-1.52) | 2.28-3.59 | 0.75 (0.46-1.21) | 2.30-3.71 | 0.73 (0.51-1.04) |
| | Q3 | 4.01-6.41 | 0.87 (0.51-1.51) | 3.60-5.31 | 0.52 (0.31-0.89) | 3.72-5.72 | 0.67 (0.46-0.96) |
| | Q4 | >6.41 | 1.08 (0.63-1.84) | >5.31 | 0.77 (0.47-1.26) | >5.72 | 0.82 (0.58-1.17) |
| | P value for trend | | 0.703 | | 0.036 | | 0.144 |

MCFAs: Medium chain fatty acids

TABLE 5. (continued)

| Fatty acid | Quartiles | Male | | Female | | All subjects | |
|------------|-------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| | | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) | Intake (g) | OR (95%CI) |
| SFAs | Q1 | <72.42 | 1.00 | <64.33 | 1.00 | <66.14 | 1.00 |
| | Q2 | 72.42-99.70 | 1.31 (0.75-2.28) | 64.33-83.32 | 0.59 (0.36-0.95) | 66.14-87.66 | 0.79 (0.55-1.12) |
| | Q3 | 99.71-145.11 | 1.23 (0.71-2.15) | 83.33-114.90 | 0.44 (0.26-0.75) | 87.67-123.30 | 0.72 (0.50-1.04) |
| | Q4 | >145.11 | 1.19 (0.68-2.10) | >114.90 | 0.87 (0.53-1.41) | >123.30 | 0.97 (0.68-1.38) |
| | P value for trend | | 0.524 | | 0.049 | | 0.525 |
| MUFAs | Q1 | <28.04 | 1.00 | <25.43 | 1.00 | <25.99 | 1.00 |
| | Q2 | 28.04-39.46 | 0.89 (0.52-1.51) | 25.43-32.97 | 1.44 (0.87-2.37) | 25.99-34.53 | 0.96 (0.67-1.38) |
| | Q3 | 39.47-59.04 | 0.81 (0.47-1.40) | 32.98-45.32 | 1.28 (0.76-2.14) | 34.54-50.01 | 0.98 (0.68-1.40) |
| | Q4 | >59.04 | 0.88 (0.51-1.52) | >45.32 | 1.48 (0.89-2.48) | >50.01 | 0.99 (0.69-1.41) |
| | P value for trend | | 0.852 | | 0.565 | | 0.963 |
| PUFAs | Q1 | <12.14 | 1.00 | <10.60 | 1.00 | <11.15 | 1.00 |
| | Q2 | 12.14-16.64 | 0.75 (0.44-1.28) | 10.60-14.34 | 0.96 (0.57-1.69) | 11.15-15.09 | 0.80 (0.56-1.15) |
| | Q3 | 16.65-24.77 | 0.84 (0.48-1.48) | 14.35-20.19 | 1.07 (0.64-1.79) | 15.10-21.55 | 0.84 (0.59-1.21) |
| | Q4 | >24.77 | 1.09 (0.66-1.79) | >20.19 | 1.24 (0.75-2.04) | >21.55 | 1.04 (0.74-1.48) |
| | P value for trend | | 0.293 | | 0.629 | | 0.692 |

SFAs: Saturated fatty acids

MUFAs: Monounsaturated fatty acids

PUFAs: Polyunsaturated fatty acids

TABLE 6. OR¹ and 95% CI for CRC associated with dietary PUFAs and antioxidants

| Polyunsaturated fatty acids | Quartiles | | | | | | | | P for trend | P for trend | |
|---|---------------|---------------|---------------------|---------------------|----------------------|---------------|---------------|---------------------|----------------------|----------------------|---------------|
| | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | Q4 OR (95%CI) | P for trend | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | | | Q4 OR (95%CI) |
| High intake² of Vitamin C | | | | | | | | | | | |
| Low intake² of vitamin C | | | | | | | | | | | |
| AA | M | 1.00 | 0.86 (0.38-1.96) | 0.31 (0.31-0.78) | 1.25 (0.59-2.65) | 0.242 | 1.00 | 2.30 (0.88-5.97) | 4.21 (1.59-11.15) | 5.33 (2.04-13.95) | 0.0004 |
| | F | 1.00 | 1.87 (0.91-3.85) | 2.26 (1.10-4.66) | 1.98 (0.95-4.13) | 0.375 | 1.00 | 0.54 (0.22-1.37) | 2.06 (0.94-4.49) | 1.84 (0.84-4.04) | 0.094 |
| High intake² of MCFAs | | | | | | | | | | | |
| AA | M | 1.00 | 1.22 (0.56-2.66) | 1.04 (0.46-2.35) | 4.86 (2.11-10.16) | 0.001 | 1.00 | 0.93 (0.38-2.27) | 1.01 (0.41-2.49) | 0.93 (0.39-2.18) | 0.372 |
| | F | 1.00 | 1.31 (0.65-2.64) | 2.17 (1.09-4.33) | 1.42 (0.69-2.94) | 0.259 | 1.00 | 0.83 (0.32-2.17) | 2.21 (0.95-5.17) | 2.60 (1.13-6.06) | 0.037 |
| High intake² of total carotenoids | | | | | | | | | | | |
| AA | M | 1.00 | 1.36 (0.60-3.07) | 0.82 (0.36-1.85) | 3.05 (1.39-6.70) | 0.001 | 1.00 | 1.10 (0.46-2.62) | 1.36 (0.54-3.39) | 1.71 (0.72-4.07) | 0.168 |
| | F | 1.00 | 1.30 (0.59-2.87) | 3.00 (1.36-6.59) | 4.07 (1.84-8.99) | 0.003 | 1.00 | 0.93 (0.42-2.05) | 1.54 (0.74-3.17) | 0.86 (0.40-1.85) | 0.600 |
| EPA | M | 1.00 | 0.76 (0.36-1.58) | 0.65 (0.30-1.44) | 1.14 (0.54-2.43) | 0.490 | 1.00 | 1.03 (0.47-2.26) | 0.51 (0.22-1.18) | 0.69 (0.31-1.54) | 0.369 |
| | F | 1.00 | 1.50 (0.72-3.11) | 1.40 (0.64-3.07) | 3.50 (1.59-7.71) | 0.015 | 1.00 | 1.20 (0.58-2.48) | 0.57 (0.26-1.22) | 0.84 (0.42-1.66) | 0.288 |
| DHA | M | 1.00 | 0.89 (0.41-1.91) | 0.88 (0.40-1.96) | 1.59 (0.76-3.32) | 0.125 | 1.00 | 0.78 (0.35-1.73) | 0.41 (0.17-0.95) | 0.72 (0.33-1.58) | 0.600 |
| | F | 1.00 | 2.18 (0.99-4.79) | 3.36 (1.48-7.64) | 5.77 (2.50-13.33) | 0.002 | 1.00 | 0.88 (0.41-1.89) | 0.58 (0.27-1.26) | 0.87 (0.43-1.74) | 0.702 |

Polyunsaturated fatty acid intakes were adjusted for total energy intake using the residual method

¹ Odds ratios and 95% confidence intervals from the logistic regression model adjusted for age, marital status, history of colorectal cancer in first-degree relatives, body mass index 1 year prior to diagnosis, physical activity, and iron intake

² Intake lower than median intake in the control group

³ Intake higher than median intake in the control group

M=male

F=female

AA: Arachidonic acid

EPA: Eicosapentaenoic acid

DHA: Docosapentaenoic acid

MCFAs: Medium chain fatty acids

CHAPITRE 6 ARTICLE III

A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada

The Breast, 2003 (in press)

**A CASE-CONTROL STUDY OF BREAST CANCER AND DIETARY INTAKE OF
INDIVIDUAL FATTY ACIDS AND ANTIOXIDANTS IN MONTREAL, CANADA**

A. Nkondjock, M.Sc. (Ph.D. candidate),¹ B. Shatenstein, Ph.D, Dt.P,^{1,2}

and Parviz Ghadirian, Ph.D.^{1,3,4}

¹ Département de nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

² Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

³ Unité de recherche épidémiologique, Centre de recherche, Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) – Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada

⁴ Visiting Scholar, McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of Population Health, University of Ottawa, Ottawa, Ontario, Canada

This study was funded in part by the Medical Research Council of Canada and the Montreal Breast Cancer Foundation.

Correspondence and reprint requests to:

Dr. Parviz Ghadirian

Epidemiology Research Unit, Research Centre, CHUM-Hôtel-Dieu

Pavillon Masson, 3850 St. Urbain St., Montreal, Quebec, Canada H2W 1T7

Tel: (514) 890-8000 ext. 12742

Fax: (514) 412-7204

E-mail: XXXXXXXXXX

6.1 SUMMARY

This case-control study was conducted among French-Canadians to assess the association between breast cancer risk and specific fatty acids, and to investigate if breast cancer risk associated with individual polyunsaturated fatty acids differs in regard to antioxidant intakes. A total of 414 cases and 429 population-based controls were interviewed between 1989 and 1993. Dietary intake was assessed by a food frequency questionnaire. No overall association was found between specific fatty acids and breast cancer risk, after adjustment for risk factors and total energy intake. In postmenopausal women with low vitamin E intake, there was an inverse and dose-dependent relationship between arachidonic acid and breast cancer risk [odds ratio (OR)=0.41; 95% confidence interval (CI) (0.20-0.82); P=0.02], while those with high vitamin E intake exhibited a significantly elevated risk [OR=2.46; 95%CI (1.12-5.39); P=0.024] when comparing the upper to the lower quartiles. The possible role of the interaction effect between arachidonic acid and vitamin E in breast cancer risk requires further investigation.

6.2 INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the second leading cause of cancer-related deaths among women in most industrialized countries. In Canada in 2002, an estimated 20,700 incident cases and 5,400 deaths will be attributed to BC.¹ A large number of risk factors for BC have been identified, including genetic inheritance, environmental exposure, infection, reproductive characteristics, and diet.² Dietary fats have been implicated as nutritional risk factors in the etiology of BC,³ although epidemiological evidence is still inconsistent. This controversy is partly due to the fact that fats are generally studied by quantity (total fat), type (saturated, monounsaturated,

polyunsaturated), or origin (animal, vegetable). Therefore, very little attention has been paid to specific fatty acids (FA), which are postulated experimentally to exert effects on both the promotion and inhibition of tumor formation and growth, because of the large array of biological reactions in which they are implicated.

Butyric acid, the most common short chain FA exerts an inhibitory influence on mammary tumorigenesis.⁴ Myristic acid, a medium chain FA, is associated with a reduced BC risk.⁵ Oleic acid, the major monounsaturated fatty acid (MUFA) in human diets, has been linked with an increased BC risk in some,^{6,7} but not all investigations.^{8,9} Linoleate and arachidonic acid (AA), the 2 main ω -6 FA, promote BC through modulation of BRCA1 gene expression¹⁰ and elevation of 12-HETE, 15-HETE, and prostaglandin E₂ production.¹¹ Eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA), the 2 most important ω -3 FA, modulate breast carcinogenesis through mechanisms that include down-regulation of mevalonate synthesis, activation of the apoptotic pathway, angiogenesis and estrogen metabolism.¹¹ A meta-analysis¹² of 97 laboratory experiments has revealed that ω -6 polyunsaturated fatty acids (PUFA) have a strong tumor-enhancing effect, ω -3 PUFA exhibit a low protective action, and MUFA have no influence on mammary tumorigenesis. In contrast, a large prospective study⁹ of 88,795 women followed for 14 years gave no evidence that intake of specific FA was associated with BC risk.

To further our understanding of the possible relationship between dietary fats and BC, a case-control study was undertaken among French-Canadians, a relatively stable and homogeneous population, to assess the possible association between specific FA and BC risk. This study was also designed to explore whether BC risk associated with individual PUFA differs with regard to intake of antioxidants, since based on lab data persistent oxidative stress involving enhanced peroxidation of PUFA in cell membranes by free radicals is known to initiate and/or accelerate the development of malignant diseases.¹³

6.3 MATERIALS AND METHODS

6.3.1 Study population

This case-control study was conducted in the Francophone community of greater Montreal, using an established network of hospitals that participated in previous investigations of diet and cancer risk in the region. Each study subject was interviewed by trained interviewers for the completion of structured questionnaires. Case and control ascertainment has been described elsewhere.¹⁴ Briefly, between 1989 and 1993, all patients aged between 35 and 79 years with a histological diagnosis of BC were identified through the admission offices of 3 major teaching hospitals of the RICUM (Réseau inter-hospitalier de cancérologie de l'Université de Montréal). When an eligible case was identified, the attending surgeon or physician was approached for permission to interview the patient. If permission was granted, the patient was contacted by letter, followed by a phone call to arrange an interview. A total of 935 BC cases were identified, of which 396 (42%) were ineligible for inclusion in the study because of various reasons: 62 (7%) were excluded because of age, 286 (30%) lived outside the study region, 37 (4%) had another primary cancer or an incorrect diagnosis, and 11 (1%) died before the interview. Thus, there were 539 eligible cases, representing 58% of all cases identified. Of these eligible patients, 72 (13%) refused to participate; doctor's consent was not obtained for 45 cases (8%); a change of address resulted in lost contact on 6 occasions (1%), and the diagnosis was changed in 2 subjects (<1%) after the interview. Finally, 414 cases were interviewed, representing a response rate of 77% of eligible cases.

The controls were population-based, matched for age (± 5 years in each age group), language, and place of residence. They were selected from the telephone directory in which the corresponding case was listed and contacted by a modified random digit dialing method. One page from the telephone directory was randomly chosen from the sampling frame, and the names and addresses of 10 individuals with the same first 3 digits of the telephone number (of the 7-

digit code) were selected for each case. These residences were then contacted by telephone (if there was no answer, the telephone number, date and time of call were recorded, and the same number was called 7 more times during the day, the evening and on weekends before the number was rejected) to see if the household contained an individual who matched the index case for age, and who agreed to be interviewed. If so, an interview was arranged at the control's home. If not, the procedure was repeated. If more than one eligible control was reached at a given number, this information was kept in a databank for future use. All controls were interviewed within 3 months after the matching cases were interviewed. This study was conducted in parallel with a similar investigation of colon and prostate cancer, and a common control population was selected. A total of 2,085 controls were selected, of whom only 1,361 (65%) fulfilled the eligibility criteria. A total of 171 (8%) did not answer, and 335 (16%) refused to participate before the study was explained to them, while 167 (8%) refused to participate after the study was explained to them. Thus, a total of 668 subjects were interviewed, representing a response rate of 50% of all eligible subjects. Of the 688 controls interviewed, 429 were women.

6.3.2 Data collection

For both cases and controls, interviews were conducted in the respondent's home, using structured questionnaires administered in a standardized manner. If either the case or the control was hospitalized at the time of the scheduled interview, and seemed unlikely to be available for home interview within 2 weeks, an in-hospital interview was arranged. If the patient was very ill, whether at home or in hospital, the interview was carried out in the presence and with the help of any family members or other persons who were available and likely to have relevant information. No proxy interviews were performed. The core questionnaire collected data on lifestyle, occupation, education, drinking and smoking habits, medical history, history of weight changes, and family history of cancer.

6.3.3 Food intake

Food consumption data were obtained via a food frequency questionnaire (FFQ) developed by the National Cancer Institute of Canada. The French version of the FFQ used in this study was modified by our Unit for French-Canadians. The FFQ was designed to collect quantitative information based on food models and qualitative data on food habits and dietary patterns. It includes questions on more than 200 different food items and recipes as well as the frequency of consumption and amount consumed. The FFQ covered a period 2 years prior to diagnosis for cases and a corresponding period for the controls. This dietary questionnaire has been assessed for both reproducibility and validity.^{15,16}

6.3.4 Food grouping

A total of 1,185 separate food items, including brand names, were retrieved from the FFQ and categorized into 21 food groups based on the Canadian Nutrient File (CNF). Computation of FA intake was based on 3 food composition tables: 1997 CNF (99% of food items), 1991 CNF (0.9%), and USDA Handbook No. 8, 1994 (0.1%). The major food groups that contributed FA of interest to the diet were fats and oils (vegetable oil, salad dressing, margarine), dairy and egg products (butter, cheese, cream, milk), baked products (biscuits, cookies, pies), poultry products (chicken, goose, turkey), shellfish and finfish (bluefish, salmon, sardine), and snacks and sweets (candies, chocolate, puddings).

6.3.5 Statistical analysis

Food intake among the cases and controls was converted to specific FA intake based on the 3 food composition tables mentioned above. The study population is described by types of FA consumed and in terms of major sources of FA in the diet.

To determine the associations between FA and BC risk, the study subjects were divided into 4 categories according to quartiles of calorie-adjusted FA intake among the control population. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated with unconditional logistic regression models. All analyses were adjusted for age at first full-term pregnancy, history of smoking, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, marital status, number of full-term pregnancies, and total energy intake, using categories of residuals from FA regression on total energy intake.¹⁷ The results from these analyses were similar to those obtained when assessing absolute FA intakes, and using body mass index (BMI) 2 years prior to the BC diagnosis or selection and physical activity since adulthood as further co-variates. Tests for trends in logistic regression analysis were performed with scores derived from the means within each category.¹⁸

To evaluate interactions between individual PUFA (linoleic acid, α -linolenic acid, AA, EPA, DHA) and antioxidants (total carotenoids, vitamin C and E), the study subjects were divided into 2 categories according to median antioxidant intake among the control population. The P value for a multiplicative interaction term added to the fully adjusted model was examined, and when it was statistically significant, stratification on antioxidant intake was performed with median intake of the controls as the cut-point. This analysis focuses on antioxidants intake exclusively from diet, rather than intake from supplements, multivitamins, or from all sources combined. Data analyses were first performed for pre- and postmenopausal women separately. Since most of the outcomes were similar, the combined study results on all subjects are presented, unless there were significant differences.

6.4 RESULTS

The characteristics of the study population are shown in Table 7. Mean age (\pm SD) was 55.03 ± 11.87 years for cases and 55.73 ± 12.18 years for the controls, and the age distribution

of cases and controls was similar. Family history of BC in first-degree relatives as well as family history of benign breast disease among cases and controls indicated that the cases were likely to have a higher proportion of first-degree relatives (mother, sisters, daughters) with BC ($P=0.005$) and other relatives with benign breast disease ($P=0.001$). Cases had a tendency of later age at first full-term pregnancy than the controls ($P=0.023$), while more controls apparently tended to be ever-married than cases ($P=0.017$). Larger numbers of full-term pregnancies were more common among the controls than among the cases ($P=0.002$), while cigarette smokers were mostly found among the controls ($P=0.049$). History of BMI, height, age at menarche, education level, personal income, use of contraceptives, hormone replacement treatment, total fat intake, and total energy intake did not exhibit a significant case-control difference in the present study.

Table 8 represents a description of the study subjects in terms of FA intake, and the main sources of these FA. FA intake was somewhat similar in cases and controls. Oleic and palmitic acids were the most consumed FA, respectively accounting for about 44% and 18% of overall individual FA in the diet. Butyric and palmitic acids were mainly supplied by dairy and egg products. Oleic acid, linoleic acid, α -linolenic acid and *trans* fatty acids were from baked products, fat and oil sources. AA was supplied by poultry products, while EPA and DHA were from finfish and shellfish.

Table 9 summarizes the OR with 95%CI for BC according to FA intake. After adjustment for age at first full-term pregnancy, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, number of full-term pregnancies, history of smoking, marital status and total energy intake, no significant association was found between BC risk and either specific short chain FA (butyrate: OR=1.09; $P=0.68$), medium chain FA (myristate: OR=0.99; $P=0.68$), MUFA (oleate: OR=0.97; $P=0.58$) or PUFA (linoleate: OR=0.90; $P=0.70$).

The combined effects of antioxidant intake and AA are presented in Table 10. Among postmenopausal women, an interaction effect was apparent between vitamin E and AA (P for interaction=0.013, data not shown). In the low vitamin E intake group (≤ 4 mg/day), there was a

significant inverse and dose-dependent association between AA and BC [OR=0.41; 95%CI (0.20-0.82); P for trend=0.02], while a strong direct association [OR=2.36; 95%CI (1.12-5.39); P for trend=0.024] was found in the high vitamin E intake group (> 4 mg/day), when comparing the highest quartile of AA intake to the lowest. Interactions assessed with total or other specific PUFA (linoleate, α -linolenate, EPA or DHA) and dietary antioxidants were not statistically significant.

6.5 DISCUSSION

Epidemiological studies provide conflicting results regarding the association of dietary fats and BC risk.¹⁹ A considerable controversy in this matter still rages within the scientific community. To help clarify the debate, we have assessed specific FA and dietary antioxidant intakes of 414 BC cases and 429 population-based females controls. Although we had first hypothesized that differences observed in BC risk associated with dietary fats could be attributed, at least in part, to specific FA consumed, our findings do not support this line of thinking.

Methodological issues related to dietary assessment have been raised in case-control studies. In the current investigation the 2-year time interval between the diagnosis of BC or selection as a control, and the retrospective assessment of diet may have been too long for the study subjects. It is possible that the influence of current diet on memory of past intakes increased the potential for recall bias. Moreover, interviewing cases close to the time of BC diagnosis (within 2 weeks) may also be a potential source of bias. These issues may have influenced the results of this study.

French-Canadians are a relatively stable and homogeneous North American population with similar lifestyle, food habits and food patterns.²⁰ It is possible that the lack of association is due to insufficient variation in dietary patterns within this study population. Likewise, by

stratifying on menopausal status, an association may have been missed because of low statistical power due to a smaller number of cases and controls. Moreover, incompleteness of the food composition tables in specific FA content presents additional limitations in determining the individual FA content of the diet. This misclassification in terms of exact FA composition of the study population's diets may have constrained our ability to detect the predicted associations.

To date, validation of biomarkers of intake of several important FA is lacking. Although the FFQ used in this study had been tested for validity and reproducibility for most macronutrients, some individual FA intake determined by the questionnaire was not validated. Again, such a limitation could have induced measurement errors and obscured relationships. Furthermore, the FFQ quantitatively determined the frequency of consumption and amounts of food items, including fats and oils taken with food and those used at the table. Information on additional oils used in particular cooking techniques was collected qualitatively and was not considered in this study. However, any bias from this source may be conservative, may have induced non-differential misclassification, and reduced the potential to detect a relationship.

The referent period the study participants were asked to recall was the calendar year 2 years prior to diagnosis or selection. While this helped participants focus on their diet before the diagnosis of cancer, the appropriate referent time in terms of onset or the progression of BC is still unknown. It is possible that a relationship is imperceptible because of the absence of a suitable referent year. Similarly, other sources of confounding resulting from environmental factors, such as differences in inherited genetic susceptibility or gene mutations, which are important contributors to BC in only some members of the population, have not been taken into account in this study, which could have limited our ability to detect associations. Another limitation of our study is that the participation rate varied substantially among cases (77%) and controls (50%). This may have produced some selection bias.

The findings of the current investigation are nonetheless in agreement with other epidemiological evidence on associations between individual FA and BC risk. No significant associations between capric, lauric or myristic FA and BC risk were reported by 2 large prospective studies^{6,9} with follow-up for 8.5 and 14 years, respectively. In addition, 3 other prospective cohort studies²¹⁻²³ and 2 case-control studies^{24,25} documented no relationship between oleic and linoleic acids and BC. A meta-analysis²⁶ of 16 case-control and 14 cohort studies of linoleic acid and BC also found no overall association. Conversely, several case-control and prospective cohort studies had reported an inverse association between BC risk and myristate,⁵ stearate,²⁷ oleate,^{8,9,28,29} linoleate,^{7,9,25,28,29} α -linolenate,^{30,31} DHA,^{7,31} and *trans* FA.^{6,9} However, a positive relationship has been documented between BC and palmitate,²⁷ oleate,^{6,7} linoleate,³¹ α -linolenate,²⁵ and *trans* FA.^{32,33}

Our second hypothesis was that the BC risk associated with individual long chain PUFA may differ in regard to antioxidant intakes. The findings of this study highlight an interaction effect between vitamin E and AA on BC risk among postmenopausal women. To maintain sufficient statistical power, we used the median of absolute vitamin E intake among the controls, 4 mg/day, as the cut-point. Although this value is less than the amount recommended in the 1990 Nutritional Recommendations for Female Canadians³⁴ aged 25-75 years (6 mg/day), a significantly reduced risk (59%) of BC associated with AA was found among postmenopausal women with lower vitamin E intake. Those with higher vitamin E intake exhibited a statistically increased BC risk. To the best of our knowledge, this is the first time such an effect has been found.

The central role of AA in eicosanoid production in mammalian cells has been well documented.³⁵ AA is stored in membrane phospholipids, and upon stimulation, it is released through several enzymatic pathways, such as phospholipase A₂ (PLA₂),³⁶ which has been shown to activate ω -6 eicosanoid synthesis in mammalian tissues.³⁷ Moreover, AA is a long-chain ω -6 PUFA that is very susceptible to peroxidation and oxidative stress is associated with alterations in AA metabolism.³⁸ It has been reported that the secondary products of lipid peroxidation suppress

mammary tumorigenic processes by causing an increased accumulation of these cytotoxic and/or cytostatic products in the tumor tissue,³⁹ or by creating inter- and/or intramolecular linkages between amino acid sulfhydryl groups of RNA, DNA and proteins, leading to the inactivation or damage of these molecules.⁴⁰ It has also been noted that the lytic effects of PUFA on cultured tumor cells correlated with the degree of lipid peroxidation product formation.¹¹

Vitamin E is the major membrane-bound antioxidant in mammalian cells and a chain-breaking antioxidant that scavenges free radical-initiated chain reactions during lipid peroxidation.⁴¹ It modifies the cellular redox state and up-regulates the expression of PLA₂ activity.^{42,43} Moreover, vitamin E-enhanced AA release is mediated by PLA₂.⁴³ The addition of high levels of vitamin E to the diet or medium with high PUFA content considerably reduces the level of lipid peroxidation products and simultaneously causes a substantial increase in tumor growth.^{39,44} A case-control study⁴⁵ with 229 participants found the malondialdehyde level, which measures lipid peroxidation to be associated with a 50% reduction in BC risk.

A possible explanation for the interaction effect detected in this investigation is that in mammalian tissues vitamin E may modulate both PLA₂ and AA metabolism. Low levels of vitamin E activate PLA₂ expression and elicit AA peroxidation that may be correlated with a reduced risk of BC. Conversely, high vitamin E levels produce attenuation of both PLA₂ activation and AA peroxidation, which induce low peroxidation products related to increased BC risk. The limitation of this interaction in post-menopausal women may probably be caused by estrogen's inhibitory actions against cellular lipid peroxidation.³⁸ However, the fact that only AA showed such an effect requires further investigation. Likewise, since the new recommended vitamin E intake⁴⁶ for females aged 14 years and over is 15 mg/day, well-designed and well-executed prospective cohort studies with a substantial number of postmenopausal women are needed to further explore this subtle effect, which may have profound public health implications.

In conclusion, we found no overall association between intake of specific FA and BC risk. We did, however, detect an inverse and monotonic dose-response association between AA intake and BC risk in postmenopausal women with low vitamin E intake.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank our collaborators in the CHUM for their support and Ovid Da Silva for his editorial assistance.

6.6 References

1. Canadian Cancer Society & National Cancer Institute of Canada Committee. Canadian Cancer Statistics 2002.
2. Wiseman RA. Breast cancer hypothesis: a single cause for the majority of cases. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:851-858.
3. Greenwald P. Role of dietary fat in the causation of breast cancer: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:3-7.
4. Belobrajdic DP, McIntosh GH. Dietary butyrate inhibits NMU-induced mammary cancer in rats. *Nutr Cancer* 2000;36:217-223.
5. Aro A, Mannisto S, Salminen I, et al. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2000;38:151-157.

6. Petrek JA, Hudgings LC, Ho MN, Bajorunas DR, Hirsch J. Fatty acid composition of adipose tissue, an indication of dietary fatty acids, and breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1997;4:1377-1384.
7. Pala V, Krogh V, Muti P, et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *JNCI* 2001;93:1088-1095.
8. Simonsen NR, Navajas JFC, Moreno JMM, et al. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. *Am J Clin Nutr* 1996;68:134-141.
9. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999;281:914-920.
10. Kachhap SK, Dange P, Nath Ghosh S. Effect of omega-6 polyunsaturated fatty acid (linoleic acid) on BRCA1 gene expression in MCF-7 cell line. *Cancer Lett* 2000;154:115-120.
11. Rose DP, Connolly JM. Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents. *Pharmacol Ther* 1999;83:217-244.
12. Fay MP, Freedman LS, Clifford CK, Midthune DN. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review. *Cancer Res* 1997;57:3679-3688.
13. Bartsch H, Nair J, Owen RW. Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers. *Carcinogenesis* 1999;30:2209-2218.
14. Ghadirian P, Lacroix A, Perret C, et al. Breast cancer risk and nutrient intake among French Canadians in Montreal: a case-control study. *The Breast* 1998;7:108-113.

15. Jain M, Howe GR, Harisson L, Miller AB. A study of the repeatability of dietary data over a seven-year period. *Am J Epidemiol* 1989;129:422-429.
16. Jain M, Howe GR, Rohan T. Dietary assessment in epidemiology: comparison of a food frequency and a diet history questionnaire with a 7-day food record. *Am J Epidemiol* 1996;143:953-960.
17. Willett WC, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. *Am J Epidemiol* 1986;1234:17-27.
18. Greenland S. Analysis of polytomous exposures and outcomes. In: Rothman KJ, Greenland S (eds). *Modern Epidemiology*, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1998, pp. 301-328.
19. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research: Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
20. Ghadirian P, Shatenstein B, Lambert J, et al. Food habits of French Canadians in Montreal, Quebec. *J Am Coll Nutr* 1995;14:37-45.
21. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, et al. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-year follow-up. *JAMA* 1992;268:2037-2044.
22. Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective study in New York. *Epidemiology* 1994;5:391-397.
23. Velie E, Kulldorff M, Schairer C, et al. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *JNCI* 200;92:833-839.

24. Martin-Moreno JM, Willet WC, Gorgojo L, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994;58:774-780.
25. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1998;76:491-494.
26. Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;68:142-153.
27. Chajes V, Hulten K, Van Kappel AL, et al. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999;83:585-590.
28. Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, et al. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997;42:243-251.
29. Franceschi S, Favero A, Decarli A, et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996;347:1351-1356.
30. Klein V, Chajès V, Germain E, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000;36:335-340.
31. Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, et al. N-3 and N-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer* 2002;98:78-83.
32. Kohlmeier L, Simonsen N, Van't Veer P, et al. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:705-710.

33. Bakker N, Van't Veer P, Zock PL. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon: an ecological study. EURAMIC Study Group. *Int J Cancer* 1997;72:587-591.
34. Health & Welfare Canada. Nutrition Recommendations. Report of the Scientific Review Committee. Minister of Supply and Services Canada, Ottawa, 1990.
35. Smith WL. The eicosanoids and their biochemical mechanism of action. *Biochem J* 1989;259:315-324.
36. Billah MM, Anthes JC. The regulation and cellular functions of phosphatidylcholine hydrolysis. *Biochem J* 1990;269:281-291.
37. Schaefers HJ, Haselmann J, Goppelstruebe M. Regulation of prostaglandin synthesis in Madin Darby canine kidney cells: role of prostaglandin G/H synthase and secreted phospholipase A₂. *Biochim Biophys Acta* 1996;1300:197-202.
38. Bakenko NA, Ruiz-Larrea MB, Martinez R, et al. Inhibition by estrogens of oxidant-mediated mobilization of arachidonic acid in hepatocytes. *J Phys Biochem* 1998;54:77-84.
39. Gonzalez MJ, Schemmel RA, Gray JI, et al. Effect of dietary fat on growth of MCF-7 and MDA-MB231 human breast carcinomas in athymic nude mice: relationship between carcinoma growth and lipid peroxidation products levels. *Carcinogenesis* 1991;12:1231-1235.
40. Reiss U, Tappel AL. Fluorescent product formation and changes in structure of DNA reacted with peroxidizing arachidonic acid. *Lipids* 1973;8:199-202.
41. Traber MG. Vitamin E. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*, 9th edition. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1999, pp. 237-259.

42. Oh-Gye K, Sung-Ok K, Jeong-Hwa C, et al. Vitamin E improves microsomal phospholipase A₂ activity and the arachidonic acid cascade in kidney of diabetic rats. *J Nutr* 2001;131:1297-1301.
43. Chan AC, Wagner M, Kennedy C, et al. Vitamin E up-regulates arachidonic acid release and phospholipase A₂ in megakaryotes. *Mol Cell Biochem* 1998;189:153-159.
44. Chajès V, Sattler W, Stranzl A, et al. Influence of n-3 fatty acids on the growth of human breast cancer cells in vitro: relationship to peroxides and vitamin E. *Breast Cancer Res Treat* 1995;34:199-212.
45. Gerber M, Richardson S, Crastes de Paulet P, et al. Relationship between vitamin E and polyunsaturated fatty acids in breast cancer. Nutritional and metabolic aspects. *Cancer* 1989;64:2347-2353.
46. The National Academy of Sciences. *Dietary Reference Intakes: Applications in Dietary Assessment*. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press, 2001.

TABLE 7. SELECTED CHARACTERISTICS OF THE STUDY POPULATION

| Variables | Cases N (%) | Controls N (%) | P ¹ value |
|---|----------------|-------------------|----------------------|
| Age (years) | | | 0.308 |
| ≤ 44 | 79 (19) | 79 (18) | |
| 45-49 | 69 (17) | 67 (16) | |
| 50-54 | 66 (16) | 62 (14) | |
| 55-59 | 47 (11) | 52 (12) | |
| 60-64 | 50 (12) | 47 (11) | |
| 65-69 | 51 (12) | 51 (12) | |
| 70-74 | 27 (7) | 46 (11) | |
| ≥75 | 25 (6) | 25 (6) | |
| Family history of BC in first-degree relatives | | | 0.005 |
| no breast cancer | 347 (83.8) | 394 (91.8) | |
| ≥ 1 breast cancer | 67 (16.2) | 35 (8.2) | |
| Family history of benign breast disease | | | 0.001 |
| No | 295 (71.3) | 352 (82.4) | |
| Yes | 119 (28.7) | 75 (17.6) | |

¹ Mantel extension test for case-control differences or Student's t-test.

TABLE 7. (CONTINUED)

| Variables | Cases N (%) | Controls N (%) | P ¹ value |
|--|----------------|-------------------|----------------------|
| Age at first full-term pregnancy (years) | | | 0.023 |
| Nulliparous | 124 (30) | 109 (25) | |
| <22 | 60 (14) | 84 (20) | |
| 22-24 | 96 (23) | 86 (20) | |
| 25-29 | 87 (21) | 106 (25) | |
| ≥30 | 50 (12) | 44 (10) | |
| Marital status | | | 0.017 |
| Never-married | 89 (21.5) | 65 (15.2) | |
| Ever-married | 325 (78.5) | 364 (84.8) | |
| Number of full-term pregnancies | | | 0.002 |
| 0 | 124 (30) | 109 (25) | |
| 1 | 72 (18) | 59 (13) | |
| 2 | 100 (24) | 100 (23) | |
| 3 | 53 (13) | 62 (15) | |
| 4 | 31 (7) | 37 (9) | |
| 5 | 34 (8) | 62 (15) | |
| Smoking history | | | 0.049 |
| Never-smoked | 218 (52.8) | 201 (46.8) | |
| Ever-smoked | 195 (47.2) | 228 (53.2) | |

TABLE 8. INTAKE AND MAIN SOURCES (%) OF SPECIFIC FATTY ACIDS IN CASES AND CONTROLS

| Specific fatty acid | Cases/Controls | | | | | | |
|-------------------------------|-----------------------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | Median intake (g/day) | (A) ¹ | (B) | (C) | (D) | (E) | (F) |
| Butyric acid (C4:0) | 0.61/0.58 | 93/92 | 3/2 | 3/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Caprylic acid (C8:0) | 0.22/0.22 | 86/84 | 8/9 | 3/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Capric acid (C10:0) | 0.50/0.46 | 86/84 | 5/5 | 3/3 | 0/0 | 0/0 | 0/0 |
| Lauric acid (C12:0) | 0.60/0.61 | 71/65 | 17/20 | 3/3 | 0/0 | 1/1 | 0/0 |
| Myristic acid (C14:0) | 2.36/2.25 | 80/78 | 4/5 | 4/5 | 0/0 | 1/1 | 1/1 |
| Palmitic acid (C16:0) | 13.39/13.21 | 45/41 | 5/5 | 17/5 | 4/5 | 4/3 | 1/1 |
| Stearic acid (C18:0) | 6.33/6.54 | 38/35 | 8/9 | 23/25 | 6/8 | 3/2 | 1/1 |
| Palmitoleic acid (C16:1) | 1.10/1.09 | 49/47 | 2/2 | 4/5 | 2/3 | 10/10 | 2/3 |
| Oleic acid (C18:1) | 30.09/29.99 | 19/16 | 5/4 | 28/27 | 20/25 | 4/3 | 1/1 |
| Linoleic acid (C18:2) | 11.38/11.85 | 6/5 | 5/5 | 34/33 | 17/20 | 5/4 | 1/1 |
| Alpha-linolenic acid (C18:3) | 1.75/1.74 | 15/12 | 3/2 | 16/14 | 44/51 | 1/1 | 1/1 |
| Arachidonic acid (C20:4) | 0.08/0.09 | 24/23 | 1/1 | 7/7 | 0/0 | 37/34 | 10/12 |
| Eicosapentaenoic acid (C20:5) | 0.02/0.03 | 1/1 | 0/0 | 0/0 | 0/0 | 7/6 | 91/93 |

¹ (A) dairy and egg products; (B) snacks and sweets; (C) baked products; (D) fats and oils; (E) poultry products; (F) finfish and shellfish.

TABLE 8. (CONTINUED)

| Specific fatty acid | Median intake (g/day) | Cases/Controls | | | | | |
|----------------------------------|-----------------------------|------------------|-----|-----|-------|-------|-------|
| | | (A) ¹ | (B) | (C) | (D) | (E) | (F) |
| Docosapentaenoic acid (C22:5) | 0.08/0.08 | 0/0 | 1/1 | 0/0 | 64/66 | 0/0 | 34/32 |
| Docosahexaenoic acid (C22:6) | 0.06/0.05 | 7/6 | 0/0 | 2/2 | 0/0 | 14/12 | 75/78 |
| <i>Trans</i> fatty acids | 0.56/0.70 | 18/12 | 0/0 | 1/1 | 81/88 | 0/0 | 0/0 |

TABLE 9. ODDS RATIOS (OR)¹ AND 95% CONFIDENCE INTERVALS (CI) OF BREAST CANCER RISK ASSOCIATED WITH INTAKE OF SPECIFIC FATTY ACIDS

| Fatty acid | Quartiles | | | | P for trend |
|-----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | Q4 OR (95%CI) | |
| Butyric acid | 1.00 | 1.41(0.94-2.12) | 0.91(0.62-1.34) | 1.09(0.73-1.62) | 0.680 |
| Caprylic acid | 1.00 | 1.07(0.72-1.60) | 1.00(0.67-1.48) | 1.06(0.71-1.57) | 0.941 |
| Capric acid | 1.00 | 1.23(0.82-1.85) | 0.87(0.59-1.28) | 1.02(0.69-1.52) | 0.561 |
| Lauric acid | 1.00 | 0.99(0.68-1.46) | 1.16(0.78-1.73) | 1.05(0.71-1.56) | 0.841 |
| Myristic acid | 1.00 | 1.06(0.71-1.59) | 0.91(0.62-1.34) | 0.99(0.67-1.48) | 0.682 |
| Palmitic acid | 1.00 | 1.07(0.72-1.59) | 1.20(0.81-1.80) | 0.96(0.65-1.43) | 0.738 |
| Stearic acid | 1.00 | 1.30(0.87-1.94) | 0.98(0.67-1.45) | 1.02(0.69-1.51) | 0.912 |
| Palmitoleic acid | 1.00 | 1.17(0.79-1.75) | 1.28(0.85-1.93) | 0.84(0.57-1.24) | 0.153 |
| Oleic acid | 1.00 | 1.04(0.70-1.55) | 0.90(0.61-1.34) | 0.97(0.65-1.44) | 0.583 |
| Linoleic acid | 1.00 | 0.91(0.62-1.36) | 0.95(0.64-1.42) | 0.90(0.61-1.34) | 0.696 |
| Alpha-linolenic acid | 1.00 | 1.13(0.76-1.67) | 0.98(0.66-1.44) | 1.27(0.85-1.89) | 0.284 |
| Arachidonic acid | 1.00 | 0.65(0.44-0.97) | 1.01(0.70-1.53) | 0.86(0.58-1.30) | 0.723 |
| Eicosapentaenoic acid | 1.00 | 1.12(0.76-1.66) | 1.01(0.69-1.49) | 1.23(0.82-1.83) | 0.477 |

¹ Odds ratios and 95% confidence intervals from the logistic regression model adjusted for age at first full-term pregnancy, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, number of full-term pregnancies, smoking, marital status, and total energy intake.

TABLE 9. (CONTINUED)

| Fatty acid | Quartiles | | | | P for trend |
|--------------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------|
| | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | Q4 OR (95%CI) | |
| Docosapentaenoic acid | 1.00 | 1.14(0.77-1.70) | 1.00(0.68-1.47) | 1.33(0.89-1.99) | 0.546 |
| Docosahexaenoic acid | 1.00 | 1.16(0.78-1.73) | 1.00(0.67-1.47) | 0.98(0.66-1.46) | 0.592 |
| <i>Trans</i> fatty acids | 1.00 | 1.25(0.84-1.87) | 1.13(0.76-1.67) | 1.24(0.83-1.86) | 0.280 |
| ω -3 fatty acids | 1.00 | 0.85(0.57-1.25) | 1.05(0.70-1.56) | 1.11(0.74-1.65) | 0.468 |
| ω -6 fatty acids | 1.00 | 1.13(0.76-1.68) | 0.98(0.66-1.45) | 1.03(0.70-1.53) | 0.686 |
| ω -3/ ω -6 ratio | 1.00 | 1.03(0.70-1.50) | 1.58(1.06-2.37) | 1.26(0.86-1.86) | 0.249 |

TABLE 10. ODDS RATIOS (OR)¹ AND 95% CONFIDENCE INTERVALS (CI) OF BREAST CANCER ASSOCIATED WITH INTAKE OF AA AND ANTIOXIDANTS

| | Quartiles | | | | | | | | P for trend |
|-----------------|---|-----------------|-----------------|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------------|
| | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | Q4 OR (95%CI) | Q1 (referent) | Q2 OR (95%CI) | Q3 OR (95%CI) | Q4 OR (95%CI) | |
| | Low vitamin C intake² | | | | | | | | |
| Pr ⁴ | 1.00 | 0.70(0.25-0.93) | 1.14(0.41-0.17) | 1.37(0.47-4.00) | 1.00 | 0.31(0.09-1.04) | 0.97(0.29-3.21) | 0.33(0.11-1.00) | 0.250 |
| Ps ⁵ | | 0.68(0.36-1.29) | 0.90(0.45-1.77) | 1.02(0.51-2.02) | 0.801 | 0.79(0.38-1.66) | 0.99(0.45-2.18) | 0.91(0.42-1.97) | 0.528 |
| | Low total carotenoids intake | | | | | | | | |
| Pr | 1.00 | 0.66(0.24-1.81) | 2.03(0.74-5.58) | 1.04(0.38-2.88) | 1.00 | 0.34(0.10-1.24) | 0.43(0.12-1.54) | 0.42(0.13-1.38) | 0.347 |
| Ps | | 1.10(0.57-2.12) | 0.73(0.37-1.47) | 0.74(0.36-1.53) | 0.108 | 0.39(0.18-0.82) | 1.18(0.54-2.58) | 1.03(0.49-2.17) | 0.280 |
| | Low alpha-tocopherol intake | | | | | | | | |
| Pr | 1.00 | 0.42(0.12-1.40) | 0.82(0.25-2.77) | 0.84(0.28-2.50) | 1.00 | 0.45(0.15-1.34) | 0.88(0.30-2.59) | 0.59(0.20-1.78) | 0.487 |
| Ps | | 0.47(0.23-0.95) | 0.60(0.30-1.22) | 0.68(0.34-1.37) | 0.398 | 1.09(0.54-2.18) | 1.67(0.77-3.62) | 1.31(0.61-2.80) | 0.496 |
| | Low vitamin E⁶ intake | | | | | | | | |
| Pr | 1.00 | 0.37(0.12-1.21) | 0.76(0.24-2.41) | 0.69(0.22-2.17) | 1.00 | 0.62(0.22-1.77) | 1.58(0.55-4.52) | 0.74(0.27-1.99) | 0.916 |
| Ps | | 0.60(0.30-1.20) | 0.58(0.29-1.16) | 0.41(0.20-0.82) | 0.02 | 0.90(0.44-1.84) | 1.87(0.85-4.12) | 2.46(1.12-5.39) | 0.024 |

¹ Odds ratios and 95% confidence intervals from the logistic regression model adjusted for age at first full-term pregnancy, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, number of full-term pregnancies, smoking, marital status, and total energy intake; ² \leq median intake among controls; ³ $>$ median intake among controls; ⁴ premenopausal women; ⁵ postmenopausal women; ⁶ vitamin E is the collective name for a group of 4 tocopherols and 4 tocotrienols, which have similar chromanol structures (α -, β -, γ -, δ -). Of these, α -tocopherol is the most abundant and active isomer.

CHAPITRE 7 DISCUSSION GÉNÉRALE

Les études épidémiologiques qui ont examiné l'association entre les graisses alimentaires et le risque de cancers colorectal et du sein rapportent des résultats controversés. Afin de contribuer à la clarification de ce débat, la présente étude a été menée dans la communauté canadienne française, une population relativement homogène, pour déterminer l'apport alimentaire en acides gras spécifiques et en antioxydants de 402 cas de CCR, 414 cas de cancer du sein, et une population commune de 668 témoins sélectionnés dans la population générale, appariés pour l'âge et la place de résidence.

Cette étude a révélé que les sujets atteints de CCR ou de cancer du sein avaient tendance à présenter une histoire familiale positive de cancer. Comparativement aux témoins, les cas avaient une forte proportion de parents du premier degré (père, mère, sœurs, frères, fils, filles) avec un CCR ($P=0,006$) ou un cancer du sein ($P=0,005$), suggérant la présence d'une composante génétique dans l'étiologie de ces importants cancers. Par ailleurs, les témoins avaient tendance à mener une vie de couple, comparativement aux cas de CCR ($P=0,028$) ou de cancer du sein ($P=0,017$) qui étaient davantage des célibataires. Le style de vie et les habitudes alimentaires pourraient, au moins en partie, expliquer les différences entre les personnes vivant en couple et les célibataires.

Les acides gras les plus consommés ont été le palmitate et l'oléate. Ces acides gras spécifiques ont compté respectivement pour environ 20% et 45% de l'ensemble des acides gras spécifiques de l'alimentation. Les acides butyrique, palmitique, et stéarique étaient principalement apportés par les produits laitiers et les produits d'œufs. L'acide oléique, LA,

ALA et les acides gras *trans* dérivait essentiellement des produits de boulangerie, les matières grasses et les huiles. AA était surtout apporté par les produits de la volaille, tandis que EPA et DHA provenaient du poisson et des crustacés.

7.1 Cancer colorectal et acides gras spécifiques

La plupart des associations trouvées dans cette recherche étaient surtout statistiquement significatives chez les femmes. Les mêmes associations étaient observées chez les hommes, mais la tendance n'était pas souvent significative. Il est possible que les différences observées, spécifiques au sexe, soient reliées aux hormones sexuelles. Il a en effet été démontré que les hormones sexuelles augmentent le temps du transit du bol alimentaire dans l'intestin (Triadafilopoulos et coll., 1998), et la production d'acides biliaires (Potter, 1995) impliqués dans la cancérogenèse colorectale. Pendant longtemps, la prévalence du CCR était similaire dans les deux sexes (McMichael et coll., 1980). Il semble maintenant qu'il existe une légère prédominance masculine (Potter, 1999). Les femmes seraient davantage protégées par leurs hormones sexuelles. D'un autre côté, les habitudes alimentaires et le mode de vie pourraient également expliquer, au moins en partie, ces différences reliées au sexe.

Les résultats de la présente étude ont montré que chez les femmes la consommation du butyrate est associée à une réduction du risque de CCR de 43% (OR=0,57; IC₉₅%=0,34-0,96; P=0,006). Cette observation confirme les résultats d'études précédentes (Birkett et coll., 1997; Clausen et coll., 1991). Les mécanismes par lesquels le butyrate est susceptible de réduire le risque de CCR comprennent la régulation des gènes et l'induction de l'apoptose (D'Argenio et coll., 1999).

Chez les femmes, les AGCM ont été associés à un risque réduit de 23%. La diminution du risque a varié de 23% (OR=0,77; IC_{95%}=0,45-1,30; P=0,013) pour l'acide laurique à 34% (OR=0,66; IC_{95%}=0,40-1,10; P=0,017) pour l'acide caprylique. Peu d'études ont examiné la relation entre les acides gras à chaîne intermédiaire et le CCR. Une étude transversale (Schloss et coll., 1997) a rendu compte d'un apport alimentaire significativement élevé en laurate et myristate chez les sujets à haut risque de CCR, comparativement aux sujets à faible risque. Une étude cas-témoins (Neoptolemos et coll., 1988) a rapporté un apport accru en laurate et aucune différence en myristate entre les cas et les témoins, tandis qu'une autre étude cas-témoins (Slattery et coll., 1997) n'a trouvé aucune différence significative entre l'apport alimentaire en acides laurique et myristique des cas et celui des témoins. À notre connaissance, l'effet spécifique de l'acide caprylique sur le risque de CCR n'a pas encore été examiné. Il est possible que cet acide gras exerce la même influence que les autres AGCM.

Cette étude a mis également en évidence une relation significative entre le CCR et les AGPI spécifiques. ALA a été inversement associé de manière significative au risque de CCR chez les femmes, avec une réduction du risque de 22% (OR=0,78; IC_{95%}=0,46-1,32; P=0,016). Il a été rapporté que les patients qui ont un côlon normal possèdent une concentration élevée en ALA dans la muqueuse, en comparaison aux patients ayant des adénomes ou un CCR (Fernandez-Bañares et coll., 1996). Cependant, une étude de cohorte (Terry et coll., 2001) et deux études cas-témoins (Slattery et coll., 1997; Tuyns et coll., 1987) n'ont pas confirmé cette observation. ALA est le précurseur de EPA et DHA. Un apport accru en ALA produit une augmentation de EPA et DHA. Une concentration élevée de EPA et DHA provoque une suppression de l'induction de la COX-2, une caractéristique du développement et de multiplication des tumeurs du côlon (Rose et Connolly, 1999).

AA a été positivement associé de manière significative au risque de CCR chez les hommes. Les hommes qui avaient l'apport alimentaire le plus élevé en AA (4^e quartile) présentaient un risque de CCR approximativement égale à deux fois (OR=2,03; IC_{95%}=1,16-3,54; P=0,001) celui des ceux qui avaient l'apport le plus bas (1^{er} quartile). La même association positive a été observée chez les femmes, sans atteindre la signification statistique. Cette observation confirme le résultat d'autres études (Hendrickse et coll., 1994; Neoptolemos et coll., 1991). AA est le précurseur des prostaglandines de série-2. Il a été prouvé qu'une concentration élevée en AA est associée à une forte activité de la δ -6 désaturase (Fernandez-Bañares et coll., 1996), laquelle s'accompagne d'une augmentation de la production des prostaglandines et d'une dérégulation de la COX-2 (Eberhart et coll., 1994), caractéristiques de la carcinogenèse colorectale.

Les acides gras ω -3 ont été significativement associés à un risque réduit de CCR de 16% chez les femmes (OR=0,84; IC_{95%}=0,50-1,41; P=0,028). Ce résultat confirme l'effet protecteur de ces acides gras proposé par d'autres investigateurs (Franceschi et coll., 1997 ; Levy et coll., 1999). Il a été démontré que l'équilibre entre la prolifération des cellules épithéliales du côlon et l'apoptose est favorablement modulé par l'apport alimentaire en acides gras ω -3. Par ailleurs, ces acides gras confèrent une résistance aux agents toxiques et cancérogènes (Chang et coll., 1995). Les mécanismes par lesquels les acides gras ω -3 exercent leurs effets comprennent l'inhibition de la COX-2, l'augmentation de l'activité apoptotique, l'angiogenèse, l'activation de la protéine kinase C, la diminution de l'activité de l'ornithine décarboxylase, de la production des acides biliaires, et de l'excrétion des stérols (Rose & Connolly, 1999).

Notre seconde hypothèse était que le risque de CCR associé aux AGPI individuels dépend du statut antioxydant. Plusieurs interactions d'effets ont été décelées entre les AGPI spécifiques et les antioxydants. L'association positive observée entre AA et le risque de

CCR est devenue plus forte, et la tendance plus significative chez les hommes qui ont un apport élevé en vitamine C (OR=5,33; IC_{95%}=2,04-13,95; P=0,0004). Cette observation n'est pas surprenante car il a été démontré que la vitamine C joue un rôle ambivalent dans la défense anti-oxydative. La vitamine C peut protéger contre le développement de certains cancers en prévenant la peroxydation lipidique des AGPI, et les dommages que les radicaux libres et autres espèces réactives causent sur l'ADN (Jacobs, 1999). Toutefois, sous certaines conditions, telles en présence du fer catalytiquement actif, la vitamine C peut devenir un puissant oxydant (Shklar et Schwartz, 1996), et initier la carcinogenèse et la formation des tumeurs (Karbownik et coll., 2001).

L'apport en AGCM semble modifier le risque de CCR associé à l'AA, et cette modification d'effet serait reliée au sexe. Chez les femmes qui avaient un apport élevé en AGCM, AA était significativement associé à un risque accru de CCR, d'environ cinq fois (OR=4,86; IC_{95%}=2,11-10,16; P=0,001), comparativement à celles qui avaient un faible apport en AGCM. Inversement, une association positive significative entre AA et le risque de CCR était observée chez les hommes qui présentaient un faible apport en AGCM (OR=2,60; IC_{95%}=1,13-6,06; P=0,037). Il a été démontré que l'incorporation des acides gras essentiels dans les phospholipides des membranes cellulaires augmente de façon linéaire en fonction de l'apport alimentaire en AGCM (Schmeits et coll., 1999). Par ailleurs, les AGCM protègent les AGPI contre la peroxydation lipidique (Uauy-Dagach et coll., 1998). Il est possible que les acides gras à chaîne intermédiaires protègent davantage AA car non seulement c'est le seul AGPI qui interagit avec les AGCM, mais également, le métabolisme de AA produit des éicosanoïdes de série-2 et 4 qui jouent un rôle important dans la cancérogenèse colorectale. Cependant, à notre connaissance, aucun mécanisme biologique pouvant expliquer cette différence spécifique au sexe n'a encore été documenté, bien que l'implication des hormones sexuelles semble, au moins en partie, reliée à cette différence.

L'apport en caroténoïdes totaux semble modifier chez les femmes, le risque de CCR associé à AA, EPA, et DHA. Les femmes qui avaient un faible apport en caroténoïdes totaux présentaient un risque fortement accru de CCR associé à AA (OR=4,07; IC_{95%}=1,84-8,99; P=0,003), EPA (OR=3,50; IC_{95%}=1,59-7,71; P=0,015), et DHA (OR=5,77; IC_{95%}=2,50-13,33; P=0,002). Ces associations étaient retrouvées chez les hommes, mais seul le risque associé à AA atteignait la signification statistique. Les caroténoïdes totaux comprennent un vaste éventail de substances qui expriment diverses activités anti-oxydantes. Il a été suggéré que β -carotène soit efficace dans la protection des lipides membranaires, contre les dommages causés par les radicaux libres. Le lycopène neutraliserait les espèces réactives qui n'ont pas un radical oxygène (H₂O₂, O₂). La lutéine et la zéaxanthine seraient des ramasseurs d'espèces réactives ayant un radical oxygène (anion superoxyde, radical hydroxyl, et radicaux peroxy) (Khachik et coll., 1998). Enfin, la β -cryptoxantine pourrait stimuler l'expression de certains anti-oncogènes (Nishino et coll., 2000). Compte tenu de tous ces mécanismes potentiels, il est possible que les caroténoïdes totaux soient les anti-oxydants les plus efficaces susceptibles de prévenir la peroxydation lipidique des AGPI au niveau des membranes cellulaires. Toutefois, le fait que cette interaction soit significative chez les femmes uniquement suggère l'implication des estrogènes.

7.2 Cancer du sein et acides gras spécifiques

Les résultats de cette étude n'ont montré aucune association significative entre les acides gras spécifiques et le risque de cancer du sein. Toutefois, même si ces résultats confirment ce qui a été rapporté par d'autres investigateurs (Byrne et coll., 2002; Velie et coll., 2001), la faible variabilité dans l'alimentation de la population à l'étude, et surtout les

erreurs de mesure dans l'évaluation de la consommation alimentaire, pourraient constituer une source d'atténuation des associations pourtant existantes. Par ailleurs, il a été démontré de manière régulière que la ménopause modifie le risque de cancer du sein (CGHFBC, 1997). Il est possible que certaines associations, probablement de faible ampleur, soient rendues indétectables dans la mesure où après stratification pour le statut de la ménopause, la puissance statistique a considérablement diminué.

Parmi les femmes ménopausées, on a observé une interaction d'effet entre AA et la vitamine E ($P=0,013$). Une relation inverse dose-réponse a été trouvée entre AA et le cancer du sein chez les femmes qui avaient un faible apport en vitamine E ($OR=0,41$; $IC_{95\%}=0,20-0,82$; $P=0,02$), tandis que celles qui avaient un apport élevé en vitamine E présentaient un risque accru ($OR=2,46$; $IC_{95\%}=1,12-5,39$; $P=0,024$). Le mécanisme de cette interaction inverse n'est pas encore documenté. Cependant, il est possible que cette modification d'effet dépende de la voie métabolique empruntée par AA. Cette voie serait dictée par l'apport alimentaire en vitamine E.

La vitamine E est un puissant anti-oxydant. Un apport réduit en vitamine E est corrélé à une augmentation de l'oxydation lipidique des AGPI. Cette réaction, initiée par les radicaux libres et espèces réactives, donne lieu à des polyaldéhydes qui sont des produits hautement réactifs. Il a été démontré expérimentalement que la peroxydation lipidique des AGPI est positivement associée à l'inhibition de la cancérogenèse mammaire. La peroxydation lipidique génère des produits cytotoxiques et cytostatiques qui s'accumulent dans les tissus cancéreux (Gonzalez et coll., 1991). Par ailleurs, ces produits créent des liens intra- et inter-moléculaires entre les groupements sulfhydryl de l'ADN et de certaines protéines, ce qui produit l'inactivation de ces molécules (Reiss et coll., 1973). Il a aussi été démontré que l'effet lytique des AGPI sur les cellules mammaires en culture

est corrélé au degré de formation des produits de l'oxydation lipidique (Rose et Connolly, 1999).

En revanche, un apport élevé en vitamine E est susceptible de supprimer l'oxydation lipidique. Les voies enzymatiques de la COX et la lipoxigenase, qui donnent lieu à des écosanoïdes de série -2 et -4 impliqués dans la cancérogenèse seraient alors privilégiées. Toutefois, l'implication exclusive de AA dans cette interaction suggère la participation de la phospholipase A₂ (PLA₂). La PLA₂ initie la libération de AA des phospholipides membranaires, et l'activité de cette enzyme est modulée par le statut en vitamine E (Chan et coll., 1998). Enfin, le fait que cette interaction soit uniquement présente chez les femmes post-ménopausées suggère également l'implication de la thérapie hormonale de remplacement. Après la ménopause, une importante proportion de femmes utilisent cette thérapie, composée d'estrogènes et de progestatifs, pour compenser la baisse de niveau des hormones endogènes. Cependant, la thérapie hormonale de remplacement semble avoir un effet métabolique ambivalent sur la peroxydation lipidique. L'utilisation de la forme orale en combinaison avec la forme transcutanée augmente significativement l'oxydation lipidique (Chmouliovsky et coll., 1999). Par ailleurs, il a également été démontré que les estrogènes expriment une activité anti-oxydante et diminuent l'oxydation lipidique des AGPI (Babenko et coll., 1998; Dubey et coll., 1999).

Notre dernière hypothèse était que les cancers colorectal et du sein ont une étiologie commune, qui dépendrait de l'apport alimentaire en acides gras spécifiques. Les résultats de cette recherche ne supportent pas cette ligne de pensée. Tandis que certains acides gras spécifiques sont significativement associés au risque de CCR, aucune relation statistiquement significative n'a été décelée entre ces acides gras et le cancer du sein. Bien plus, alors que dans l'étude cas-témoins du CCR, une interaction positive de AA avec les caroténoïdes totaux est observée chez les femmes, c'est une interaction inverse de AA avec

la vitamine E qui est détectée chez les femmes post-ménopausées dans celle du cancer du sein.

La présente étude comporte plusieurs points forts. D'abord le même groupe de témoins a été utilisé dans l'étude du CCR et celle du sein. Ces témoins ont été sélectionnés dans la population générale, et non dans les hôpitaux ou cliniques de la région métropolitaine de Montréal. Cela pourrait permettre une meilleure représentation de la population, et une généralisation des résultats à l'ensemble des Canadiens-Français. Ensuite, le QF utilisé comprenait une liste de plus de 200 aliments et recettes. Ce questionnaire était administré en entrevue. Cela a permis une évaluation plus exhaustive de la consommation alimentaire habituelle des participants, voire les moins instruits, comparativement à un QF auto-administré. Enfin au moment de l'étude, les Canadiens-Français constituaient une population relativement homogène, compte tenu de leur origine, leur style de vie, et surtout leurs habitudes alimentaires (Shatenstein et Ghadirian, 1996). Par conséquent, cette homogénéité a offert une opportunité particulière de tester certaines hypothèses spécifiques. Cependant, cette étude présente également quelques lacunes attribuables aux instruments de mesure, à la table de composition des aliments, et à la sélection des participants.

7.3 Les instruments de mesure

7.3.1 Le questionnaire d'information générale

Ce questionnaire a permis la collecte de données auto-rapportées, telles l'histoire pondérale depuis l'enfance ou la présence des cas de cancer dans la famille. Il est possible que de telles données, qui font davantage appel à la mémoire soient entachées d'erreurs et puissent induire un mauvais classement de la population à l'étude. Toutefois, ces erreurs de

classement sont susceptibles d'être aléatoires. Par conséquent, elles seraient de même intensité chez les cas et les témoins, et auraient entraîné comme conséquence une atténuation de l'estimé du risque de cancer.

L'aspirine et les AINSNS sont associés de manière régulière à un risque réduit de CCR, en particulier chez les sujets qui ont une histoire familiale positive de CCR. La consommation de ces médicaments n'avait pas été prise en considération par le questionnaire d'information générale. La non-prise en compte de la consommation de ces produits par les participants à cette étude est susceptible d'avoir biaisé nos résultats dans ce sens que l'utilisation régulière de ces médicaments est associée non seulement à un risque réduit de CCR, mais également à un risque nettement inférieur au risque sporadique d'adénomes colorectales (Greenberg et coll., 1993; Logan et coll., 1993), les précurseurs de la plupart des cancers non-familiaux (Muto et coll., 1975).

Certaines informations sur l'histoire sanitaire des femmes enrôlées dans cette recherche n'ont pas été captées par le questionnaire d'information générale. Le tamoxifène est un composé non-stéroïdien développé dans les années 1960 pour ses effets à la fois estrogéniques et anti-estrogéniques sur des tissus spécifiques. Ce médicament est considéré comme un modulateur sélectif des récepteurs d'estrogènes (Rodabaugh et Bloss, 2001). Dans la population féminine non caractérisée sur le plan génétique, le tamoxifène réduit le risque de cancer du sein d'environ 50% (Fisher et coll., 1998), tandis que chez les femmes porteuses des mutations sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, la réduction du risque peut atteindre 62% (King et coll., 2001). De manière similaire, l'oophorectomie est une intervention visant à prévenir le cancer du sein et de l'ovaire. Il a été démontré que l'oophorectomie bilatérale prophylactique réduit le risque de cancer du sein de plus de 50% chez les porteuses de mutations sur les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, et les femmes non caractérisées génétiquement (Rebbeck et coll., 1999; Rebbeck et coll., 2002; Schairer et

coll., 1997). La consommation du tamoxifène et l'oophorectomie bilatérale n'ont pas été évaluées par le questionnaire d'information générale. Cependant, cette lacune est susceptible d'avoir la même ampleur chez les cas et les témoins. Elle aurait provoqué l'atténuation de certaines associations.

7.3.2 Le questionnaire de fréquence

La version originale (anglaise) du QF utilisé dans cette étude avait été traduite en français dans un premier temps, puis retraduite en anglais pour s'assurer de la conformité. Ce QF a été ensuite adapté pour les Canadiens-Français. Cet instrument a été validé pour la plupart des nutriments, mais non pour tous les acides gras spécifiques qui ont fait l'objet de cette recherche. Les coefficients de corrélation documentés dans l'étude de validité (Jain et coll., 1996) entre le QF et sept journaux alimentaires étaient de 0,50 et 0,59 pour l'acide oléique et LA, respectivement. De telles corrélations suggèrent un faible facteur d'atténuation pour la détermination de ces deux acides gras spécifiques. Par ailleurs, lorsque les deux instruments (QF et journaux alimentaires) étaient comparés en utilisant les tables de contingence (classification croisée) (Willett et coll., 1985), la concordance exacte (association entre l'apport mesuré par les deux instruments) à travers les quartiles d'acides gras spécifiques ajustés pour l'apport en énergie totale était de 33 (LA) et 43 (acide oléique). Toutefois, même s'il est logique de considérer que le QF a classé les participants avec une validité relative pour ce qui concerne l'apport en acides gras spécifiques, le fait que l'étude de validité n'ait pas évalué tous les acides gras spécifiques constitue un manquement important. Cette lacune est susceptible d'avoir masqué un effet substantiel d'atténuation pour certains acides gras spécifiques et provoqué des erreurs de mesure, qui auraient rendu certaines associations indétectables.

Le QF utilisé dans cette recherche a été conçu pour déterminer la consommation alimentaire de la population à l'étude deux ans avant le diagnostic du cancer ou la sélection. Si cela a aidé les participants à mieux se souvenir de leur alimentation habituelle avant le diagnostic de la maladie ou la sélection, la période précise qui correspond soit au début ou à la progression de la maladie, soit à l'initiation ou la répression de la cancérogenèse par les acides gras individuels, reste inconnue. Cette insuffisance a pu également occulter certaines associations à cause d'une référence temporelle imprécise.

Par ailleurs, même si des études quantitatives de reproductibilité (Jain et coll., 1989) et de validité (Jain et coll., 1996) de ce questionnaire ayant examiné certains acides gras spécifiques ont été réalisées dans d'autres populations canadiennes, la validité de cet instrument dans la population canadienne française de Montréal (Shatenstein et Ghadirian, 1996) n'a pas été réalisée pour les acides gras spécifiques. Par conséquent, le niveau de généralisation des résultats aux Canadiens-Français reste inconnu.

Enfin, l'approche cas-témoins a souvent reçu la critique d'être très susceptible aux biais de mémoire. Si la possibilité de tels biais ne peut être complètement exclue de la présente étude, les apports alimentaires quotidiens des cas et des témoins en acides gras spécifiques évalués par le QF étaient similaires. Ainsi, il est peu probable que nos résultats seraient affectés par ce type de biais.

7.4 Tables de composition alimentaire

La détermination de la composition des aliments en acides gras spécifiques a été faite sur la base de trois tables de composition. Le Fichier Canadien sur les Éléments Nutritifs (versions 1991 et 1997) et l'USDA handbook N°8 (version 1994). La liste des acides gras spécifiques n'est pas complète et plusieurs valeurs manquaient sur ces tables de

composition. Parmi les aliments identifiés à partir du QF, seulement 5% présentaient une composition documentée en acides gras *trans*. Cette détermination imprécise de l'apport alimentaire total en acides gras *trans* pourrait être une source potentielle d'atténuation d'une réelle association. Cependant, compte tenu du fait que les résultats d'études des acides gras *trans* et le CCR (McKelvey et coll., 1999) ou le cancer du sein (Byrne et coll., 2002; London et coll., 1993; Pala et coll., 2001) sont davantage inconcluants, il est probable que si une association entre les acides gras *trans* et le risque de ces cancers existe, cette association serait de faible ampleur.

Il n'a pas été possible dans cette étude d'examiner la relation entre les cancers colorectal et du sein et l'acide linoléique conjugué (LAC). LAC est un acide gras spécifique que l'on retrouve principalement dans les produits laitiers et dans la viande provenant des ruminants. Les propriétés anticarcinogéniques de cet acide gras sont fortement soupçonnées. Ces propriétés semblent indépendantes du type et de la quantité des graisses dans l'alimentation (Ip et coll., 1996). Les tables de composition alimentaire utilisées dans la présente recherche ne contenaient pas des données relatives à LAC.

7.5 Sélection des participants

L'étude cas-témoins du CCR et du cancer du sein se proposait de recruter un maximum de cas de cancer identifiés dans le RICUM. Bien que ce réseau d'hôpitaux couvre environ 90% de la population, les taux de réponse dans l'étude cas-témoins du CCR ont été de 60% et 51% pour les cas et les témoins, respectivement. Ces taux traduisent une faible participation, d'autant plus que le profil des personnes ayant tendance à participer à une étude est caractéristique d'un comportement soucieux de la santé. Cependant, ils montrent une similarité dans la participation des cas et des témoins, suggérant que la sélection ait été réalisée dans des conditions semblables. Toutefois, le faible taux de

participation est susceptible d'avoir atténué certaines associations détectées dans la présente étude.

S'agissant de l'étude cas-témoins du cancer du sein, le taux de participation des cas a été de 77% et celui des témoins de 50%. Ces taux reflètent une différence substantielle entre la participation des cas et celle des témoins, et suggèrent que certains facteurs de sélection aient agi différemment dans les deux groupes. Cependant, ce type de biais de sélection aurait tendance à produire : 1) des associations positives entre le risque de cancer du sein et l'apport en certains acides gras, tels les acides gras saturés spécifiques ou ceux de la série ω -6, généralement reliés à un comportement moins consciencieux sur le plan sanitaire. 2) des associations inverses entre le risque de cancer du sein et l'apport en acides gras comme l'acide oléique ou les acides gras ω -3, considérés comme possédant des effets bénéfiques pour la santé. Toutefois, nous n'avons pas détecté de telles associations dans nos résultats. Par conséquent, la différence entre le taux de réponse des cas et celui des témoins ne semble pas avoir biaisé nos résultats.

Les Canadiens-Français faisant partie des participants à la présente étude formaient une population spécifique avec un mode de vie et des habitudes alimentaires qui les distinguaient à l'époque des autres populations d'Amérique du Nord (Shatenstein et Ghadirian, 1996). Si cette spécificité a offert une excellente opportunité d'examiner la relation entre les acides gras spécifiques et le cancer, elle a constitué une limite pour notre capacité de généralisation des résultats de cette recherche à d'autres populations.

7.6 Autres limites

La genèse des cancers colorectal et du sein est un processus multifactoriel qui comprend une composante génétique et environnementale. Une autre limite de la présente

recherche est que les participants n'avaient pas été caractérisés génétiquement. Les mutations sur certains gènes, qui résultent de l'environnement et la transmission génétique, constituent un important facteur de risque de cancer pour certains sous-groupes de la population. Ces mutations n'ont pas été évaluées dans la présente étude. Il s'agit principalement des gènes *p53*, *APC*, *K-ras* dans le CCR, et *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein. Les mutations sur ces gènes constituent des sources potentielles de biais dans la mesure où les personnes qui en sont porteuses présentent un risque accru de cancer, comparativement à la population générale. Par ailleurs, il a été suggéré qu'une alimentation de type occidental, caractérisée par un apport élevé en viande rouge et autres aliments à index glycémique élevé, puisse contribuer au développement du CCR via un mécanisme qui utilise la mutation du gène *p53* (Slattery et coll., 2002). En revanche, les personnes qui possèdent la variante valine/valine du gène *APC* sont à risque réduit d'environ 80% de développer le CCR si elles ont une alimentation pauvre en graisses (Slattery et coll., 2001). Par conséquent, une caractérisation génétique des participants à cette étude aurait permis un meilleur classement des participants. Toutefois, cette limite serait de même magnitude chez les cas et les témoins. Elle aurait induit une sous-estimation de l'effet et ainsi, aurait rendu indétectables certaines associations pourtant existantes.

CONCLUSION

Les résultats de cette étude démontrent que l'apport alimentaire en acides gras spécifiques joue un rôle important dans l'étiologie des cancers colorectal et du sein. Les acides gras essentiels sont les constituants majeurs des graisses alimentaires. La relation entre les graisses alimentaires et les cancers colorectal et du sein pourrait être modulée par la composition des graisses en acides gras spécifiques. Les acides gras essentiels sont susceptibles d'oxydation. Les produits de la peroxydation lipidique sont très réactifs. Ces produits sont impliqués dans la cancérogenèse colorectale et mammaire. L'apport alimentaire en antioxydants revêt une importance significative dans ce processus.

Cette étude a révélé un risque réduit de CCR associé à l'apport alimentaire en butyrate, ALA, et en acides gras ω -3. La consommation de AA est associée à un risque élevé de CCR, et ce risque semble considérablement accru en présence d'un apport élevé en vitamine C. La peroxydation lipidique de AA, EPA, DHA serait également associée à un risque accru du CCR, et ce risque serait atténué par un apport élevé en caroténoïdes totaux. La substitution dans l'alimentation des aliments riches en AA par ceux riches en butyrate, ALA et acides gras ω -3, et l'augmentation de la consommation des fruits et légumes, riches en caroténoïdes totaux, pourraient contribuer à diminuer le risque de CCR.

Cette étude a également montré que AA est associé à un risque réduit de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées qui ont un faible apport en vitamine E. Celles qui ont un apport élevé en vitamine E présentent un risque accru. Puisque c'est la première fois que cette interaction négative est documentée au niveau populationnel, ce résultat devrait être considéré comme exploratoire donnant lieu à une nouvelle hypothèse à examiner.

En résumé, les résultats de cette recherche supportent l'hypothèse selon laquelle l'association entre les graisses alimentaires et le risque de cancers colorectal et du sein est dépendante du niveau d'apport en acides gras spécifiques. Toutefois, d'autres facteurs de modification d'effets, tels les antioxydants, qui jouent un important rôle dans la peroxydation lipidique des graisses doivent être pris en considération.

En revanche, cette recherche ne supporte pas l'hypothèse d'une étiologie commune pour le CCR et le cancer du sein. Toutefois, elle devrait être poursuivie. Une approche prospective serait particulièrement indiquée, avec un nombre suffisant de participants. Il serait souhaitable que les participants à une telle recherche soient caractérisés génétiquement au recrutement, et que soient collectées de manière régulière des données sur l'alimentation et les mesures biologiques. Cela permettrait dans le temps et en tenant compte de la susceptibilité génétique, une meilleure évaluation de l'information sur le début et la progression du cancer. Les différents mécanismes biologiques par lesquels les acides gras spécifiques et le statut anti-oxydant influencent indépendamment et conjointement le risque de ces deux importants cancers pourraient aussi être mieux connus.

CHAPITRE 8 BIBLIOGRAPHIE

Agarwal N, Ulahannan MJ, Mandile MA, Cayten CG, Pitchumoni CS. Increased risk of colorectal cancer following breast cancer. *Ann Surg* 1986;203:307-10.

Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES). Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Conférence du consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:219-26.

Alford TC, Do HM, Geelhoed GW, Tsangaris NT, Lippman ME. Steroid hormone receptors in human colon cancers. *Cancer* 1979;43:980-84.

Arens DA. Widowhood and well-being: an examination of sex differences within a causal model. *Int J Aging Hum Dev* 1982;15:27-40.

Awad AB, Herrmann T, Fink CS, Horvath PJ. 18:1 n7 fatty acids inhibit growth and decrease inositol phosphate release in HT-29 cells compared to n9 fatty acids. *Cancer Lett* 1995;91:55-61.

Babenko NA, Ruiz-Larrea MB, Martinez R, Martin C, Lacort M. Inhibition by estrogens of the oxidant-mediated mobilization of arachidonic acid in hepatocytes. *J Physiol Biochem* 1998;54:77-84.

Bagga D, Capone S, Wang HJ et al. Dietary modulation of omega-3/omega-6 polyunsaturated fatty acid ratios in patients with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1123-31.

Ballard-Barbash R, Schatzkin A, Taylor PR, Kahle LL. Association of change in body mass with breast cancer. *Cancer Res* 1990;50:2152-55.

Ballard-Barbash R. Anthropometry and breast cancer. Body size--a moving target. *Cancer* 1994;74:1090-1100.

Ballard-Barbash R, Forman MR, Kipnis V. Dietary fat, serum estrogen levels, and breast cancer risk: a multifaceted story. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:492-94.

Baquet CR, Commiskey P. Socioeconomic factors and breast carcinoma in multicultural women. *Cancer* 2000;1256S-64S.

Bassett MT, Krieger N. Social class and black-white differences in breast cancer survival. *Am J Public Health* 1986;76:1400-1403.

Bennicke K, Conrad C, Sabroe S, Sorensen HT. Cigarette smoking and breast cancer. *BMJ* 1995;310:1431-33.

Beral V, Reeves G. Childbearing, oral contraceptive use, and breast cancer. *Lancet* 1993;341:1102.

Bernstein L, Ross RK, Lobo RA, Hanisch R, Krailo MD, Henderson BE. The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: implications for breast cancer prevention. *Br J Cancer* 1987;55:681-85.

Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1403-8.

Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JR et al. Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer? *Carcinogenesis* 1996;17:515-23.

Bodian CA. Benign breast diseases, carcinoma in situ, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15:177-87.

Boice JD. Cancer following irradiation in childhood and adolescence. *Med Pediatr Oncol Suppl* 1996;1:29-34.

Bomalaski JS, Hirata F, Clark MA. Aspirin inhibits phospholipase C. *Biochem Biophys Res Commun* 1986;139:115-21.

Bostick RM, Potter JD, Kushi LH et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52.

Bostick RM, Potter JD, Kushi LH et al. Sugar, meat, and fat intake, and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control* 1994;5:38-52.

Boyd NF, Campbell JE, Germanson T, Thomson DB, Sutherland DJ, Meakin JW. Body weight and prognosis in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1981;67:785-89.

Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1133-44.

Bradlow HL, Fishman J. Diet and cancer. *Nature* 1993;361:390.

Braga C, Negri E, La Vecchia C, Filiberti R, Franceschi S. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:159-64.

Broeks A, Urbanus JH, Floore AN et al. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer- susceptibility. *Am J Hum Genet* 2000;66:494-500.

Brunet JS, Ghadirian P, Rebbeck TR et al. Effect of smoking on breast cancer in carriers of mutant BRCA1 or BRCA2 genes. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:761-66.

Burt RW, Bishop DT, Cannon LA, Dowdle MA, Lee RG, Skolnick MH. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985;312:1540-1544.

Burt RW. Familial risk and colorectal cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:793-803.

Byers T, Graham S Rzepka T Marshall J. Lactation and breast cancer. Evidence for a negative association in premenopausal women. *Am J Epidemiol* 1985;12:664-74.

Byrne C, Rockett H, Holmes MD. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:261-65.

Carroll KK, Khot HT. Dietary fat in relation to tumorigenesis. *Prog in Biochem Pharmacol* 1975;10:308-53.

Carstensen B, Soll-Johanning H, Villadsen E, Sondergaard JO, Lynge E. Familial aggregation of colorectal cancer in the general population. *Int J Cancer* 1996;68:428-35.

Chalifour R, Kanfer JN. Fatty acid activation and temperature perturbation of rat brain microsomal phospholipase D. *J Neurochem* 1982;39:299-305.

Chang WC, Kao HC, Liu YW. Down-regulation of epidermal growth factor-induced 12-lipoxygenase expression by glucocorticoids in human epidermoid carcinoma A431 cells. *Biochem Pharmacol* 1995;50:947-52.

Chlebowski RT, Aiello E, McTiernan A. Weight loss in breast cancer patient management. *J Clin Oncol* 2002;20:1128-43.

Chmouliovsky L, Habicht F, James RW, Lehmann T, Campana A, Golay A. Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women. *Maturitas* 1999;32:147-53.

Chopin V, Toillon RA, Jouy N, Le B, X. Sodium butyrate induces P53-independent, Fas-mediated apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. *Br J Pharmacol* 2002;135:79-86.

Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 1993;270:338-43.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-27.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 100,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.

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. *Lancet* 2002;360:187-95.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 64 epidemiological studies, including 64,534 women with breast cancer and 131,348 women without breast cancer. *Br J Cancer* (in press). 2002.

Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy (COMA). Annual Report, London. 1998.

Cortez D, Wang Y, Qin J, Elledge SJ. Requirement of ATM-dependent phosphorylation of *brca1* in the DNA damage response to double-strand breaks. *Science* 1999;286:1162-66.

Cummings JH, Bingham SA. Diet and the prevention of cancer. *BMJ* 1998;317:1636-40.

Cuzick J, Baum M. Prevention of breast cancer. *Lancet* 1992;340:1550-1551.

Dales LG, Friedman GD, Ury HK, Grossman S, Williams SR. A case-control study of relationships of diet and other traits to colorectal cancer in American blacks. *Am J Epidemiol* 1979;109:132-44.

Das UN, Begin ME, Eells G, Huang YS, Horrobin DF. Polyunsaturated fatty acids augment free radical generation in tumor cells in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1987;145:15-24.

de Waard F, Trichopoulos D. A unifying concept of the aetiology of breast cancer. *Int J Cancer* 1988;41:666-69.

Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2381-89.

Dubey RK, Tyurina YY, Tyurin VA et al. Estrogen and tamoxifen metabolites protect smooth muscle cell membrane phospholipids against peroxidation and inhibit cell growth. *Circ Res* 1999;84:229-39.

Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-88.

Eyford JE, Thorlacius S, Steinarsdottir M, Valgardsdottir R, Ogmundsdottir HM, Ananthawat-Jonsson K. p53 abnormalities and genomic instability in primary human breast carcinomas. *Cancer Res* 1995;55:646-51.

Farinati F, Zhou Z, Bellah J, Lieber CS, Garro AJ. Effect of chronic ethanol consumption on activation of nitrosopyrrolidine to a mutagen by rat upper alimentary tract, lung, and hepatic tissue. *Drug Metab Dispos* 1985;13:210-14.

Feigelson HS, Calle EE, Robertson AS, Wingo PA, Thun MJ. Alcohol consumption increases the risk of fatal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:895-902.

Fernandez E, La Vecchia C, Braga C et al. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:329-33.

Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S et al. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998;9:295-300.

Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-88.

Flood A, Velie EM, Chatterjee N et al. Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort. *Am J Clin Nutr* 2002;75:936-43.

Ford D, Easton DF, Stratton M et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998;62:676-89.

Franceschi S, Favero A, Decarli A et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996;347:1351-56.

Fraumeni JF, Jr., Lloyd JW, Smith EM, Wagoner JK. Cancer mortality among nuns: role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst* 1969;42:455-68.

Friedenreich CM, Thune I, Brinton LA, Albanes D. Epidemiologic issues related to the association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998;83:600-10.

Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 2001;12:604-12.

Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36:636-46.

Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1220-24.

Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Genet* 1951;3:167-76.

Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, Lacroix A, Boyle P. Epidemiology of sociodemographic characteristics, lifestyle, medical history, and colon cancer: a case-control study among French Canadians in Montreal. *Cancer Detect Prev* 1998;22:396-404.

Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:725-31.

Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.

Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995;333:609-14.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:265-73.

Giovannucci E, Goldin B. The role of fat, fatty acids, and total energy intake in the etiology of human colon cancer. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1564S-71S.

Glasgow WC, Afshari CA, Barrett JC, Eling TE. Modulation of the epidermal growth factor mitogenic response by metabolites of linoleic and arachidonic acid in Syrian hamster embryo fibroblasts. Differential effects in tumor suppressor gene (+) and (-) phenotypes. *J Biol Chem* 1992;267:10771-79.

Goodwin PJ, Esplen MJ, Winocur J et al. Development of a weight management program in women with newly diagnosed locoregional breast cancer. Bitzer J, Stauber M, (eds). *Psychosomatic Obstetrics and Gynecology*. Bologna, Italy, Monduzzi Editore, International Proceedings Division. 1995; pp:491-96.

Gordon NH, Crowe JP, Brumberg DJ, Berger NA. Socioeconomic factors and race in breast cancer recurrence and survival. *Am J Epidemiol* 1992;135:609-18.

Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR et al. Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer. *JAMA* 2000;284:1791-98.

Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH, Jr., Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:912-16.

Groden J, Thliveris A, Samowitz W et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66:589-600.

Grover PL, Martin FL. The initiation of breast and prostate cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:1095-102.

Haber D. Roads leading to breast cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1566-68.

Hansen HS. Dietary essential fatty acids and in vivo prostaglandin production in mammals. *World Rev Nutr Diet* 1983;42:102-34.

Hardy S, Langelier Y, Prentki M. Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects. *Cancer Res* 2000;60:6353-58.

Heck KE, Pamuk ER. Explaining the relation between education and postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1997;145:366-72.

Heineman EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal cancer among smokers: results of a 26-year follow-up of US veterans and a review. *Int.J.Cancer* 1994;59:728-38.

Henderson BE, Pike MC, Casagrande JT. Breast cancer and the oestrogen window hypothesis. *Lancet* 1981;2:363-64.

Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index. *Cancer* 1991;68:2142-49.

Higginson J., Muir CS. Munos N. Cambridge Monographs on Cancer Research, Human Cancer: Epidemiology and Environmental Causes. Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1992; pp:377-87.

Hill MJ, Morson BC Bussey HJ. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978;1:245-47.

Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001;12:491-500.

Hoffman-Goetz L, Apter D, Demark-Wahnefried W, Goran MI, McTiernan A, Reichman ME. Possible mechanisms mediating an association between physical activity and breast cancer. *Cancer* 1998;83:621-28.

Hollstein M, Rice K, Greenblatt MS et al. Database of p53 gene somatic mutations in human tumors and cell lines. *Nucleic Acids Res* 1994;22:3551-55.

Holmberg L, Lund E, Bergstrom R, Adami HO, Meirik O. Oral contraceptives and prognosis in breast cancer: effects of duration, latency, recency, age at first use and relation

to parity and body mass index in young women with breast cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:351-54.

Hoops TC, Traber PG. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:609-33.

Hopper JL. Genetic epidemiology of female breast cancer. *Semin Cancer Biol* 2001;11:367-74.

Howe GR, Hirohata T, Hislop TG et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:561-69.

Howe HL, Wingo PA, Thun MJ et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:824-42.

Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-11.

Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO et al. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer--a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996;334:356-61.

Husaini BA, Sherkat DE, Bragg R et al. Predictors of breast cancer screening in a panel study of African American women. *Women Health* 2001;34:35-51.

International Agency for Research on Cancer. Overweight and lack of exercise linked to increased cancer risk. In IARC Handbooks of Cancer Prevention; volume 6. Lyon, IARC Press. 2002.

Ip C, Briggs SP, Haeghele 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;17:1045-50.

Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994;7:536-40.

Jain M, Miller AB, To T. Premorbid diet and the prognosis of women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1390-1397.

Johansen C, Schou G, Soll-Johanning H, Mellempgaard A, Lynge E. Marital status and survival in colorectal cancer. *Ugeskr Laeger* 1998;160:635-38.

Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 2000;11:211-21.

Kachhap SK, Dange P, Nath GS. Effect of omega-6 polyunsaturated fatty acid (linoleic acid) on BRCA1 gene expression in MCF-7 cell line. *Cancer Lett* 2000;154:115-20.

Kampman E, Potter JD, Slattery ML, Caan BJ, Edwards S. Hormone replacement therapy, reproductive history, and colon cancer: a multicenter, case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146-58.

Karmali RA, Welt S, Thaler HT, Lefevre F. Prostaglandins in breast cancer: relationship to disease stage and hormone status. *Br J Cancer* 1983;48:689-96.

Kato I, Tominaga S and Ikari A. The role of socioeconomic factors in the survival of patients with gastrointestinal cancers. *Jpn J Clin Oncol* 1992;22:270-77.

Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Shapiro S. Cigarette smoking and age at natural menopause. *Am J Public Health* 1980;70:420-22.

Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36-47.

Kennedy KI. Effects of breastfeeding on women's health. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;47 Suppl:S11-S20.

Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:29-43.

Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001;2:133-40.

Key TJ, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-68.

King SE, Schottenfeld D. The "epidemic" of breast cancer in the U.S.-determining the factors. *Oncology* 1996;10:453-62.

King MC, Wieand S, Hale K et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001;286:2251-56.

Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:473-79.

Kropp S, Chang-Claude J. Active and passive smoking and risk of breast cancer by age 50 years among German women. *Am J Epidemiol* 2002;156:616-26.

La Vecchia C, Negri E, Boyle P. Reproductive factors and breast cancer: an overview. *Soz Praventivmed* 1989;34:101-7.

Lacey JV, Jr., Devesa SS, Brinton LA. Recent trends in breast cancer incidence and mortality. *Environ Mol Mutagen* 2002;39:82-88.

Lancaster JM, Carney ME, Futreal PA. BRCA 1 and 2--A Genetic Link to Familial Breast and Ovarian Cancer. *Medscape Women Health* 1997;2:7.

Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol* 1989;42:963-73.

Lees AW, Jenkins HJ, May CL, Cherian G, Lam EW, Hanson J. Risk factors and 10-year breast cancer survival in northern Alberta. *Breast Cancer Res Treat* 1989;13:143-51.

Li S, Ting NS, Zheng L et al. Functional link of BRCA1 and ataxia telangiectasia gene product in DNA damage response. *Nature* 2000;406:210-215.

Liberatos P, Link BG, Kelsey JL. The measurement of social class in epidemiology. *Epidemiol Rev* 1988;10:87-121.

Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:302-12.

Little MP, Muirhead CR, Haylock RG, Thomas JM. Relative risks of radiation-associated cancer: comparison of second cancer in therapeutically irradiated populations with the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Environ Biophys* 1999;38:267-83.

Little MP. A comparison of the risk of stillbirth associated with paternal pre-conception irradiation in the Sellafield workforce with that of stillbirth and untoward pregnancy outcome among Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot* 1999;19:361-73.

Logan RF, Little J, Hawtin PG, Hardcastle JD. Effect of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs on colorectal adenomas: case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. *BMJ* 1993;307:285-89.

Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994;5:73-82.

Lund EK, Wharf SG, Fairweather-Tait SJ, Johnson IT. Oral ferrous sulfate supplements increase the free radical-generating capacity of feces from healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1999;69:250-55.

Lupulescu A. Prostaglandins, their inhibitors and cancer. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1996;54:83-94.

Macklin M. Inheritance of cancer of stomach and large intestine. *J Natl Cancer Inst* 1960;24:551-71.

MacMahon B, Cole P, Lin TM et al. Age at first birth and breast cancer risk. *Bull World Health Organ* 1970;43:209-21.

MacMahon B, Andersen AP, Brown J et al. Urine estrogen profiles in European countries with high or low breast cancer rates. *Eur J Cancer* 1980;16:1627-32.

Madarnas Y, Sawka CA, Franssen E, Bjarnason GA. Are medical oncologists biased in their treatment of the large woman with breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 2001;66:123-33.

Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen- progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44.

Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002;346:2025-32.

Markowitz AJ, Winawer SJ. Screening and surveillance for colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:579-608.

Markowitz AJ, Winawer SJ. Screening and surveillance for colorectal carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1997;11:579-608.

Marnett LJ. Aspirin and the potential role of prostaglandins in colon cancer. *Cancer Res* 1992;52:5575-89.

McKeown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:687-95.

McMichael AJ, Potter JD. Reproduction, endogenous and exogenous sex hormones, and colon cancer: a review and hypothesis. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:1201-7.

McMichael AJ, Giles GG. Cancer in migrants to Australia: extending the descriptive epidemiological data. *Cancer Res* 1988;48:751-56.

McTiernan A, Stanford JL, Weiss NS, Daling JR, Voigt LF. Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology* 1996;7:598-604.

Mellemgaard A, Jensen OM, Lynge E. Cancer incidence among spouses of patients with colorectal cancer. *Int J Cancer* 1989;44:225-28.

Mezzetti M, La Vecchia C, Decarli A, Boyle P, Talamini R, Franceschi S. Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:389-94.

Michels KB, Edward G, Joshipura KJ et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1740-52.

Michels KB, Holmberg L, Bergkvist L, Ljung H, Bruce A, Wolk A. Dietary antioxidant vitamins, retinol, and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women. *Int J Cancer* 2001;91:563-67.

Morin PJ, Sparks AB, Korinek V et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997;275:1787-90.

Morson BC. The polyp-cancer sequence in the large bowel. *Proc R Soc Med* 1974;67:451-57.

Morson BC. Evolution of cancer of the colon and rectum. *Proc Inst Med Chic* 1974;30:145-48.

- Muir C, Waterhouse J Mack T et al. Cancer incidence in five continents. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer. 1987.
- Murray TI, Neugut AI, Garbowski GC, Waye JD, Forde KA, Treat MR. Relationship between breast cancer and colorectal adenomatous polyps. A case-control study. *Cancer* 1992;69:2232-34.
- Muscat JE, Stellman SD, Wynder EL. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and colorectal cancer. *Cancer* 1994;74:1847-54.
- Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975;36:2251-70.
- Nagel GC, Schmidt S, Strauss BM, Katenkamp D. Quality of life in breast cancer patients: a cluster analytic approach. Empirically derived subgroups of the EORTC-QLQ BR 23--a clinically oriented assessment. *Breast Cancer Res Treat* 2001;68:75-87.
- National Academy Press. Diet, Nutrition, and Cancer: committee on Diet, Nutrition, and Cancer. Washington, D.C. 1982.
- Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1067-71.
- Nishisho I, Nakamura Y Miyoshi Y et al. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science* 1991;253:665-69.

Noguchi M, Miyano M, Matsumoto T, Noma M. Human 5-lipoxygenase associates with phosphatidylcholine liposomes and modulates LTA4 synthetase activity. *Biochim Biophys Acta* 1994;1215:300-6.

Nyren O, Bergstrom R, Nystrom L et al. Smoking and colorectal cancer: a 20-year follow-up study of Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1302-7.

Okamura S, Yamashita S. Purification and characterization of phosphatidylcholine phospholipase D from pig lung. *J Biol Chem* 1994;269:31207-13.

Olopade OI, Pichert G. Cancer genetics in oncology practice. *Ann Oncol* 2001;12:895-98.

Olopade OI, Grushko T. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:2028-29.

Palmer JR, Rao RS, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Height and breast cancer risk: results from the Black Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:343-48.

Park SK, Yoo KY, Lee SJ et al. Alcohol consumption, glutathione S-transferase M1 and T1 genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Pharmacogenetics* 2000;10:301-9.

Parkin DM. Studies of cancer in migrant populations: methods and interpretation. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992;40:410-24.

Parkin DM, Iscovich J. Risk of cancer in migrants and their descendants in Israel: II. Carcinomas and germ-cell tumours. *Int J Cancer* 1997;70:654-60.

Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast cancer-susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *Am J Hum Genet* 1998;62:145-58.

Peleg II, Maibach HT, Brown SH, Wilcox CM. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1994;154:394-99.

Peltomaki P, de la CA. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Adv Cancer Res* 1997;71:93-119.

Petrakis NL, Wrensch MR, Ernster VL et al. Influence of pregnancy and lactation on serum and breast fluid estrogen levels: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 1987;40:587-91.

Pollak MN. Endocrine effects of IGF-I on normal and transformed breast epithelial cells: potential relevance to strategies for breast cancer treatment and prevention. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:209-17.

Porcino J. Psychological aspects of aging in women. *Women Health* 1985;10:115-22.

Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993;15:499-545.

Potter JD. Risk factors for colon neoplasia--epidemiology and biology. *Eur J Cancer* 1995;31A:1033-38.

Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:916-32.

Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992;359:235-37.

Powis G, Alberts DS. Inhibiting intracellular signalling as a strategy for cancer chemoprevention. *Eur J Cancer* 1994;30A:1138-44.

Prentice RL, Kakar F, Hursting S, Sheppard L, Klein R, Kushi LH. Aspects of the rationale for the Women's Health Trial. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:802-14.

Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *BMJ* 1995;311:649-52.

Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1475-79.

Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002;346:1616-22.

Recent trends in Morbidity rates for four major cancers, by sex and race/ethnicity-United States, 1990-1998. *MMWR* 2002;51: 49-53.

Reddy BS, Hanson D, Mangat S et al. Effect of high-fat, high-beef diet and of mode of cooking of beef in the diet on fecal bacterial enzymes and fecal bile acids and neutral sterols. *J Nutr* 1980;110:1880-87.

Reddy BS, Maruyama H, Kelloff G. Dose-related inhibition of colon carcinogenesis by dietary piroxicam, a nonsteroidal antiinflammatory drug, during different stages of rat colon tumor development. *Cancer Res* 1987;47:5340-46.

Reddy BS. Dietary fat and colon cancer: animal model studies. *Lipids* 1992;27:807-13.

Roberts-Thomson IC, Butler WJ, Ryan P. Meat, metabolic genotypes and risk for colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:207-11.

Rodabaugh KJ, Bloss JD. Breast cancer prevention. *Clin Obstet Gynecol* 2001;44:478-84.

Rose DP, Hatala MA. Dietary fatty acids and breast cancer invasion and metastasis. *Nutr Cancer* 1994;21:103-11.

Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326-33.

Ruschoff J, Wallinger S, Dietmaier W et al. Aspirin suppresses the mutator phenotype associated with hereditary nonpolyposis colorectal cancer by genetic selection. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:11301-6.

Russo J, Russo IH. Toward a physiological approach to breast cancer prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:353-64.

Russo J, Russo IH. Cellular basis of breast cancer susceptibility. *Oncol Res* 1999;11:169-78.

Russo J, Hu YF, Yang X, Russo IH. Developmental, cellular, and molecular basis of human breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;17-37.

Rustgi AK, Nakagawa H, Yan YX. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): new insights from genetic linkage. *Gastroenterology* 1994;106:815-17.

Saftlas AF, Hoover RN, Brinton LA et al. Mammographic densities and risk of breast cancer. *Cancer* 1991;67:2833-38.

Samowitz WS, Curtin K, Lin HH et al. The colon cancer burden of genetically defined hereditary nonpolyposis colon cancer. *Gastroenterology* 2001;121:830-38.

Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:439-46.

Schairer C, Persson I, Falkeborn M, Naessen T, Troisi R, Brinton LA. Breast cancer risk associated with gynecologic surgery and indications for such surgery. *Int J Cancer* 1997;70:150-54.

Schatzkin A, Longnecker MP. Alcohol and breast cancer. Where are we now and where do we go from here? *Cancer* 1994;74:1101-10.

Schatzkin A, Lanza E, Corle D et al. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342:1149-55.

Schreinemachers DM, Everson RB. Aspirin use and lung, colon, and breast cancer incidence in a prospective study. *Epidemiology* 1994;5:138-46.

Shatenstein B, Ghadirian P. Nutrient patterns and nutritional adequacy among French-Canadian children in Montreal. *J Am Coll Nutr* 1996;15:264-72.

Shatenstein B, Ghadirian P. Validity of a self-administered and an interviewe-administered food frequency questionnaire compared with 7-day estimated food records. *J Epidemiol Biost* 1996;1:89-98.

Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K et al. Inherited p53 gene mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2984-86.

Silliman RA, Dukes KA, Sullivan LM, Kaplan SH. Breast cancer care in older women: sources of information, social support, and emotional health outcomes. *Cancer* 1998;83:706-11.

Simpson JF, Page DL. Status of breast cancer prognostication based on histopathologic data. *Am J Clin Pathol* 1994;102:S3-S8.

Singh PN, Lindsted KD. Body mass and 26-year risk of mortality from specific diseases among women who never smoked. *Epidemiology* 1998;9:246-54.

Slattery ML, West DW, Robison LM et al. Tobacco, alcohol, coffee, and caffeine as risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Epidemiology* 1990;1:141-45.

Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1618-26.

Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, Friedman GD, Potter JD. Physical activity and colon cancer: a public health perspective. *Ann Epidemiol* 1997;7:137-45.

Slattery ML, Samowitz W, Ballard L, Schaffer D, Leppert M, Potter JD. A molecular variant of the APC gene at codon 1822: its association with diet, lifestyle, and risk of colon cancer. *Cancer Res* 2001;61:1000-4.

Slattery ML, Curtin K, Ma K et al. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:541-48.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 1998;279:535-40.

Smith SJ, Deacon JM, Chilvers CE. Alcohol, smoking, passive smoking and caffeine in relation to breast cancer risk in young women. UK National Case-Control Study Group. *Br J Cancer* 1994;70:112-19.

Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-42.

Stocks P. Cancer incidence in North Wales and Liverpool region in relation to habits and environment. *Br Emp Cancer Campaign 35th Annual Report* 1957;1:127.

Suh O, Mettlin C, Petrelli NJ. Aspirin use, cancer, and polyps of the large bowel. *Cancer* 1993;72:1171-77.

Tannenbaum A. The genesis and growth of tumors III: Effects of a high fat diet. *Cancer Res* 1942;2:468-75.

Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Prospective cohort study of cigarette smoking and colorectal cancer risk in women. *Int J Cancer* 2002;99:480-83.

Tokunaga M, Land CE, Yamamoto T et al. Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1980. *Radiat Res* 1987;112:243-72.

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;5:391-97.

Triadafilopoulos G, Finlayson M, Grellet C. Bowel dysfunction in postmenopausal women. *Women Health* 1998;27:55-66.

Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:605-13.

Tsubaki J, Choi WK, Ingermann AR et al. Effects of sodium butyrate on expression of members of the IGF-binding protein superfamily in human mammary epithelial cells. *J Endocrinol* 2001;169:97-110.

Uchida N, Okamura S, Nagamachi Y, Yamashita S. Increased phospholipase D activity in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:280-85.

Uchida N, Okamura S, Nagamachi Y, Yamashita S. Increased phospholipase D activity in human breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997;123:280-85.

Utsunomiya J, Lynch HT. Hereditary colorectal cancer. New York (NY), Springer-Verlag. 1990.

van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS et al. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27.

Vatten LJ, Foss OP, Kvinnsland S. Overall survival of breast cancer patients in relation to preclinically determined total serum cholesterol, body mass index, height and cigarette smoking: a population-based study. *Eur J Cancer* 1991;27:641-46.

Veale AM. Polygenic inheritance. *N Z Med J* 1968;67:344-47.

Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988;319:525-32.

Voorrips LE, Goldbohm RA, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJ, van den Brandt PA. Vegetable and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort study: The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Epidemiol* 2000;152:1081-92.

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. *Am J Clin Nutr* 2002;76:873-82.

Walach N, Novikov I, Milievskaia I, Goldzand G, Modan B. Cancer among spouses: review of 195 couples. *Cancer* 1998;82:180-85.

Willett WC, Sampson L, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985;122:51-65.

Wolfe JN. Risk for breast cancer development determined by mammographic parenchymal pattern. *Cancer* 1976;37:2486-92.

World Health Organization (WHO). The world report. Geneva (Switzerland): WHO. 1997.

Woutersen RA, Appel MJ, Garderen-Hoetmer A, Wijnands MV. Dietary fat and carcinogenesis. *Mutat Res* 1999;443:111-27.

Wynder EL, Shigematsu T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1967;20:1520-61.

Wynder EL. Listen to nature. The challenge of lifestyle medicine. *Soz Praventivmed* 1991;36:137-46.

Wynder EL, Cohen LA, Rose DP, Stellman SD. Dietary fat and breast cancer: where do we stand on the evidence? *J Clin Epidemiol* 1994;47:217-22.

Yost K, Perkins C, Cohen R, Morris C, Wright W. Socioeconomic status and breast cancer incidence in California for different race/ethnic groups. *Cancer Causes Control* 2001;12:703-11.

Yu H. Alcohol consumption and breast cancer risk. *JAMA* 1998;280:1138-39.

Zhu K, Hunter S, Bernard LJ et al. An intervention study on screening for breast cancer among single African-American women aged 65 and older. *Prev Med* 2002;34:536-45.

Zhu ZR, Agren J, Mannisto S et al. Fatty acid composition of breast adipose tissue in breast cancer patients and in patients with benign breast disease. *Nutr Cancer* 1995;24:151-60.

Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1819-27.

Ziegler RG, Hoover RN, Nomura AM et al. Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian- American women. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:650-60.

CHAPITRE 9 ANNEXES

9.1 Lettres d'acceptation d'articles



Office of Cancer Detection and Prevention
University of Massachusetts Medical School
Box 20, 55 Lake Avenue North, Biotech One
Worcester, MA 01655
508.856.1822 (office) 508.856.1824 (fax)
cancerjournal@umassmed.edu (e-mail)

Herbert E. Nieburgs, M.D.
Editor-in-Chief
Professor of Pathology

November 21, 2002

Parviz Ghadirian, PhD
Unité de recherche en épidémiologie
Centre de recherche du CHUM
Hôtel-Dieu, Pavillon Masson, 3850 St-Urbain
Montreal, Quebec H2W 1T7 CANADA

FAX#: 514 412 7204

Dear Doctor Ghadirian:

Re: Specific Fatty Acids and Human Colorectal Cancer: An Overview (rev. 02/09/23).

I am pleased to advise you that the above-referenced manuscript has been accepted and scheduled for publication. Proofs will be sent to you for approval. A printed form for ordering reprints will be enclosed with the proofs.

If you have not already done so, we should be grateful if you would (a) confirm that your paper has not already appeared in another journal, and that it will not be submitted for publication elsewhere without the written consent of CDP; (b) assign copyright of the article to Blackwell Science. In conformity with our instructions to contributors, authors are asked to obtain permission from the publishers to reproduce any material protected by copyright and to attach the letter granting permission to their manuscript. Also, if possible, please submit a copy of the disk file containing the exact text as it appears in hard copy, identifying the word-processing software package and version used.

We are asking authors to bear a portion of the charges at the rate of \$60.00 per printed page. The manuscript you have submitted is estimated to occupy 13 pages of print, and you would be billed \$780.00 for these charges. Members of the International Society for Preventive Oncology receive a thirty percent rate reduction, making your net charges \$546.00.

Thank you for involving the journal in the publication of this important paper.

With kindest regards


HE Nieburgs, M.D.
Professor of Pathology

HEN;jdt

Enclosures; acceptance letter, invoice, and copyright transfer agreement.



INTERNATIONAL JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY

Official Publication of the International Epidemiological Association Inc

Editors:

George Davey Smith, MBBChir, MA, MSc, MD, FFPHM
Shah Ebrahim, DM, MSc, FRCP, FFPHM

Dr P Ghadirian
Epidemiology Research Unit
CHUM-Hotel-Dieu
Pavillon Masson
3850 St Urbain Street
Montreal, Quebec
Canada

Department of Social Medicine
University of Bristol
Canyng Hall, Whiteladies Road
Bristol BS8 2PR, UK

Tel: +44 (0) 1179 287370
Fax: +44 (0) 1179 287222
E-mail: ije-editorial@bristol.ac.uk

10 July 2002

Dear Dr Ghadirian

IJE Paper:N02/072 Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal: a case-control study

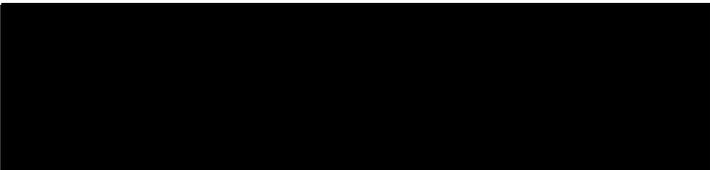
Thank you for returning the above paper which you have revised taking into account the comments of the referees. I now have pleasure in accepting the paper for publication.

It is important that copyright is assigned to the International Journal of Epidemiology and I enclose a copyright form for you to complete and return as soon as possible to Oxford University Press, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP. You should expect to receive proofs about three months before publication. I would be grateful if you would return them as quickly as possible as we do not publish papers until we have heard from authors. Please keep any changes on proofs to the essential minimum.

From time to time we would like to include illustrations and photographs to accompany and enhance the contents of the journal. Unless you advise us to the contrary, we shall assume that you have no objection to an appropriate image being juxtaposed with your contribution. These will be of a general and non-controversial nature. If you have any suggestions, or indeed any images, which you feel might be appropriate, then we would be pleased to hear from you. Additionally, we do from time to time solicit commentaries to accompany publication of some papers to give a greater perspective.

With best wishes.

Yours sincerely



George Davey Smith
Editor

----- Original Message -----

From: [REDACTED]

Sent: Wednesday, November 27, 2002 9:20 AM

Subject: Your paper YBRST 498 submitted to The Breast

Dr. P. Ghadirian Phone: +1 514 890 8000
CHUM-Hotel-Dieu Fax: +1 514 412 7204
Epidemiology Research Unit, E-mail [REDACTED]
Research centre
Pavillon Masson
350 St.Urbain Street
Montreal, Quebec
Canada H3W 1T7

[REDACTED]

Exeter, Devon, 27 November 2002

Our reference: YBRST 498
Editorial reference: JTB-95/02

Re: A case-control study of breast cancer and dietary intake of
individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada

To be published in: The Breast

Dear Dr. Ghadirian,

We have received your above-mentioned article for publication.
On behalf of Elsevier Science, I would like to take this
opportunity to thank you for choosing The Breast as your
publishing medium.

From the details supplied by the journal editor we have logged
your address, and your e-mail, phone and fax numbers if
available. Please check that the details are correct so we can
contact you quickly, if necessary.

Any attachment to this e-mail is in PDF format. To view and
print an attachment you will need Acrobat Reader from Adobe.
This program is freely available and can be downloaded from
<http://www.adobe.com/>. The Acrobat reader is available for a
whole series of platforms which include PC, Mac and Unix. If you
would prefer to receive the forms by fax or mail then please
inform us immediately by replying to this e-mail with full fax
details.

Elsevier Science Ltd.

TRANSFER OF COPYRIGHT AGREEMENT

Scientific publishers and authors share a common interest in the protection of copyright: authors principally because they want their creative works to be protected from plagiarism and other unlawful uses, publishers because they need to protect their work and investment in the production, marketing and distribution of the article written by the author. In order to do so effectively, publishers request a formal written transfer of copyright from the author(s) for each article published. Publishers and authors are also concerned that the integrity of an article (once refereed and accepted for publication) be maintained, and in order to protect that reference value and validation process, we ask that authors recognize that distribution (including through the Internet/WWW or other on-line means) of the version of the article as accepted for publication is best administered by the publisher.

To avoid any delay in the publication of your article, please read the terms of this agreement, sign in the space provided and return the complete form to us at the address below as quickly as possible.

Article entitled: A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada
Corresponding author: Dr. P. Ghadirian
To be published in the journal: The Breast

I hereby assign to Elsevier Science Ltd.

the copyright in the manuscript named above (the "article") in all forms and media (whether now known or hereafter developed), throughout the world, in all languages, for the full term of copyright and all extensions and renewals thereof, effective when and if the article is accepted for publication. This transfer includes the right to adapt the presentation of the article for use in conjunction with computer systems and programs, including reproduction or publication in machine-readable form and incorporation in retrieval systems.

I understand that a large number of author uses are retained or permitted (without the need to obtain permission from Elsevier) to enable continued use of the article for traditional scholarship communications, for teaching, and for distribution within my institution. I confirm that I have read and understand the full list of rights retained by authors and also agree to the other General Terms of Publication (see below).

- I am the sole author of the manuscript
I am one author signing on behalf of all co-authors of the manuscript
The article is a "work for hire" and I am signing as an authorised representative of the employing company
I am a US Government employee and there is no copyright to transfer, but I affirm the author warranties (see note 4)
I am a co-author who is not a US Government employee but whose co-authors are government employees (see note 4)
I am an employee of the UK, Canadian or Australian Government claiming Crown Copyright, but I affirm the author warranties (see note 5)
I am a co-author who is not claiming Crown Copyright but whose co-authors are employees of the UK, Canadian or Australian Government (see note 5)

Please mark one or more of the above boxes (as appropriate) and then sign and date the document

Signed: [Signature] Name printed: PARVIZ GHADIRIAN

Title and Company (if employer representative):

Date: Nov. 27, 2002

Data Protection Act. Please be advised that we hold your details on our database in order to facilitate the publishing of your article and we may occasionally send you the latest news on relevant products from our organisation which has branches world-wide. See also our website at http://www.elsevier.com/ and click on Privacy Policy. If you do not wish to be kept up-to-date in this way please mark this box

A signed fax or copy of this form is sufficient for us to proceed in good faith. However, for legal reasons we still need you to mail us the complete form (both pages) with the original signature present. Please sign this form in ink and return the complete original, retaining a copy of this form for your files, to:

YBRST
Elsevier Science UK Primary Production
Log-in
Stover Court, Bampfylde Street
Exeter, Devon EX1 2AH
UK
Fax: +44 (0) 1392 426436

PII: S0960-9776(02)00284-9
Barcode
YBRST|498

**9.2 Abrégé présenté à ISSFAL 2002-DIETARY FATTY
ACIDS AND HEALTH**

**5th Congress of the International Society of the Study of Fatty Acids
and Lipids**

Montreal, Canada, May 7-11, 2002

TD-8: Assessment of Risk Associated with Specific Fatty Acids and Colorectal Cancer Among French-Canadians in Montreal: A Case-Control Study

André Nkondjock,^a Bryna Shatenstein,^{a,b} Patrick Maisonneuve,^c and Parviz Ghadirian^{a,d} ^aDépartement de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada ^bCentre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada

^cDivision of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy
^dUnité de Recherche épidémiologique, Centre de Recherche, Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) – Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada

Background. Discrepancies in findings on the association between dietary fats and colorectal cancer (CRC) persist, and it is hypothesized that fatty acids (FAs), because of their physiological functions, may modulate CRC risk.

Methods. Between 1989 and 1993, a case-control study involving 402 cases and 668 population-based controls was conducted among French-Canadians in Montreal, Canada. Dietary intake was assessed by a food frequency questionnaire gathering information on over 200 food items in face-to-face interviews. Results. Oleic acid was the major FA consumed by the study population. A significant inverse association was found among females between CRC and butyrate [OR=0.57; 95%CI(0.34-0.96); P= 0.006], medium-chain fatty acids (MCFAs) [OR=0.77;

95%CI(0.47-1.26); P=0.036], alpha-linoleic acid (ALA) [OR=0.78; 95%CI(0.46-1.32); P=0.016], and ω -3 FAs [OR=0.84; 95%CI(0.50-1.41); P=0.028], comparing the upper to the lower quartiles of intake. Similar trends were obtained among males without reaching statistical significance. An increased risk was associated with arachidonic acid (AA) [OR=2.03; 95%CI(1.16-3.54); P=0.001] among males, and with the ω 6/ ω 3 ratio [OR=1.47; 95%CI(0.86-2.50); P=0.001] among females. Although vitamin C and total carotenoids intakes were not significantly associated with CRC, an interaction was noted between these dietary antioxidants and individual polyunsaturated FAs. Among men with high vitamin C intake, AA was linked with up to 5-fold increased risk [OR=5.33; 95%CI(2.04-13.95); P=0.0004 for trend]. Females with low carotenoids intake were at elevated risk associated with AA [OR=4.07; 95%CI(1.84-8.99); P=0.003]; eicosapentaenoic acid [OR=3.50; 95%CI(1.59-7.71); P=0.015], and docosahexaenoic acid [OR=5.77; 95%CI(2.50-13.33); P=0.002], comparing the upper to the lower quartiles of intake. Conclusion. The results of this study suggest that independently of total energy intake, substituting AA by Butyrate, MCFAs, ALA, or ω -3 FAs may reduce CRC risk. The role of interactions between vitamin C, MCFAs, total carotenoids and long-chain polyunsaturated FAs requires further investigation.



ISSFAL 2002- DIETARY FATS AND HEALTH
5th Congress of the International Society for the
Study of Fatty Acids and Lipids
May 7-11, 2002, Delta Centre-Ville Hotel, Montreal, Canada

**9.3 Abrégé présenté au XVI IEA WORLD CONGRESS OF
EPIDEMIOLOGY**

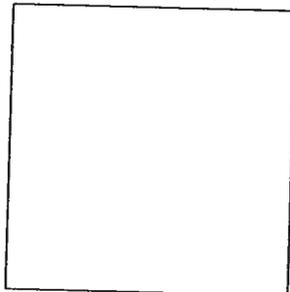
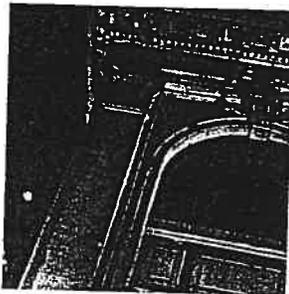
Montreal, Canada, August 18-22, 2002

XVI



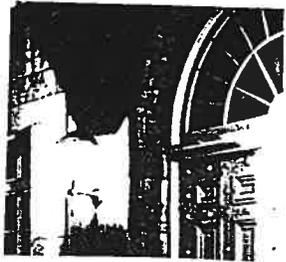
World Congress of Epidemiology

International Epidemiological Association



Montreal, Canada, August 18 - 22, 2002
Palais des Congrès
Final Programme
& Book of Abstracts

X



WP32
DIETARY FATTY ACIDS AND BREAST CANCER: A CASE-CONTROL STUDY AMONG FRENCH-CANADIANS IN MONTREAL, CANADA

Nkondjock, A.¹, Shatenstein, B.^{1,2}, Ghadirian, P.^{1,3,4}
¹Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ²Centre de recherche, Institut universitaire de gériatrie de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; ³Unité de Recherche épidémiologique, Centre de Recherche, Centre hospitalier de l'université de Montréal (CHUM) - Hôtel-Dieu, Montreal, Quebec, Canada; ⁴Visiting Scholar, McLaughlin Centre for Population Health Risk Assessment, Institute of Population Health, University of Ottawa, Ontario, Canada.

Background:

The relationship between dietary fats and breast cancer (BC) risk still remains a controversial subject in the scientific community.

Objectives:

This study was designed to assess the association between specific fatty acids and BC risk, and to explore whether BC risk associated with individual polyunsaturated fatty acids differs in regard to antioxidant intakes.

Methods:

Between 1989 and 1993, a case-control study involving 414 cases and 429 population-based controls was conducted among French-Canadians in Montreal. Dietary intake was assessed by food frequency questionnaire gathering information on over 200 food items in face-to-face interviews.

Results:

After adjustment for age at first full-term pregnancy, number of full-term pregnancies, history of BC in first-degree relatives, history of benign breast disease, smoking, marital status, and total energy intake, no overall association was found between specific fatty acids and BC risk. Among postmenopausal women, an interaction effect in BC risk was detected between arachidonic acid (AA) and vitamin E (P for interaction=0.013). In women with low vitamin E intake (\leq median intake among controls), there was an inverse and dose-dependant association between AA and BC risk [odds ratio (OR)=0.41; 95% confidence interval (CI) (0.20-0.82); P for trend=0.02], while those with high vitamin E intake ($>$ median intake among controls) exhibited a significantly elevated risk [OR=2.46; 95%CI(1.12-5.39); P for trend=0.024] when comparing the upper to the lower quartiles.

Conclusion:

We found no overall association between intake of specific FA and BC risk. We did, however, detect an inverse and monotonic dose-response association between AA intake and BC risk in postmenopausal women with low vitamin E intake.

E-mail: [REDACTED]

**9.4 Abrégé présenté à la 44^e RÉUNION ANNUELLE DU CLUB
DE RECHERCHES CLINIQUES DU QUÉBEC**

St-Sauveur, Québec, 19-21 septembre 2002



Club de Recherches Cliniques du Québec

Résumés des communications

#118. ASSOCIATION ENTRE L'APPORT EN ACIDES GRAS SPÉCIFIQUES ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN DANS LA COMMUNAUTÉ CANADIENNE-FRANÇAISE DE MONTRÉAL: UNE ÉTUDE CAS-TÉMOINS

^{1,2}Nkondjock A, ¹Shatenstein B, ²Lacroix A, ^{1,2}Chadrián P.
¹Département de nutrition, Faculté de Médecine,
²Centre de recherche, CHUM-Hôtel-Dieu, Université de Montréal.

Objectifs: Examiner la relation possible entre les acides gras spécifiques et le cancer du sein, et déterminer si le risque associé aux acides gras polyinsaturés diffère selon le statut antioxydant.

Méthodes: Étude cas-témoins de 414 cas de cancer de sein et 429 témoins basée sur une population. La consommation alimentaire était déterminée en entrevue par un questionnaire de fréquence de consommation ayant une liste de plus de 200 aliments et recettes.

Résultats: Aucune association n'a été trouvée entre les acides gras spécifiques et le cancer du sein après ajustement pour l'âge à la première grossesse à terme, la parité, l'histoire familiale de cancer du sein chez les proches parents, l'histoire familiale de la maladie du sein, la cigarette, le statut matrimonial et l'apport en énergie totale. Parmi les femmes ménopausées, une interaction a été déterminée entre l'acide arachidonique (AA) et la vitamine E ($P=0,013$). Chez les femmes ayant un faible apport en vitamine E (≤ 61603 apport médian des témoins), une association inverse significative a été trouvée entre AA et le risque de cancer de sein [rapport de cotes (OR)=0,41; intervalle de confiance (IC) à 95% (0,20-0,82); $P=0,02$], tandis que celles qui avaient un apport élevé en vitamine E (> apport médian des témoins) montraient un risque significativement plus élevé [OR=2,46; IC95% (1,12-5,39); $P=0,024$], lorsque le quatrième quartile était comparé au premier.

Conclusion: Les résultats de cette étude suggèrent une relation inverse dose-effet entre l'apport en AA et le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées ayant un faible apport en vitamine E.

44^e
RÉUNION ANNUELLE

**9.5 Abrégé accepté pour présentation au 94th WORLD
ANNUAL CONGRESS OF THE AMERICAN CANCER
SOCIETY**

Toronto, Canada, April 22-25, 2003

Attached is a document containing your submitted abstract. Please print a copy of this proof, mark the printout with your corrections, and fax the corrected proof page to 800-830-2586 (U.S.) or 617-621-1423 (international). Do not make changes within this Word document. Only typographical errors may be corrected at this time. Do not rewrite the text in any way. In particular, please review the author listing/spelling and any special characters used. If you find an error in a special character, draw the intended character AND one or more characters that could be substituted if we cannot typeset the intended character. If you prefer, spell the name of the character or symbol. For example: TGF-alpha. Also note that your title should be in sentence case (capitalize only the first letter of the first word in the title with the exception of any abbreviations: e.g., Differential prostate tumor RNA and protein expression in the HER kinase axis: In vitro versus in vivo). If your title is not already in sentence case, please mark it accordingly. This proof page is for validation of abstract information only, and the abstract below does not necessarily appear as it will in print. Please do not email your corrections; return your corrections via fax only no later than Monday, December 16, 2002. If we do not receive a return fax from you by Monday, December 16, 2002, your original submission will be published without changes, if accepted. If no corrections are required, please do not fax back this proof. We regret that our production schedule will not permit us to confirm corrections. If you have difficulty receiving attachments to email messages, please call Customer Service at (800) 375-2586 (US) or (617) 621-1398 (international). Please note that authors' departments are not published in the *Proceedings of the AACR* and will be deleted from the final abstract version.

Parviz Ghadirian, PhD (Refer to this abstract as # 102389)
Epidemiology Research Unit
Epidemiology Research Unit
Research Centre CHUM, Hotel-Dieu
3840 St-Urbain
Montréal, QC H2W 1T7
Canada

Dietary fatty acids, antioxidants, and risk of breast and colon cancer: a case-control study among French-Canadians in Montreal, Canada.

Andre Nkondjock, Bryna Shatenstein, Parviz Ghadirian, Epidemiology Research Unit, Research Centre CHUM, Hotel-Dieu, Montreal, QC, Canada; Centre de recherche, Institut universitaire de geriatrie de Montreal, Montreal, QC, Canada.

BACKGROUND: The relationship between dietary fats and cancer of the breast and colon still remains a controversial subject. **OBJECTIVES:** To study the possible role of essential fatty acids (EFA) in the etiology of these cancers, and to investigate whether cancer risk associated with EFA differs in regard to antioxidant intakes. **METHOD:** A case-control study of breast and colon cancer was carried out in Montreal between 1989 and 1993. Face-to-face interviews were conducted with 816 incident cases of breast (414) and colon (402), and 688 population-based controls matched for age and gender. Dietary intake was assessed by a validated food frequency questionnaire gathering information on over 200 food items. **RESULTS:** After adjustment for important variables like total energy intake: 1)- Breast cancer: no overall association was found between EFA and breast cancer risk. In postmenopausal women with low vitamin E intake, there was an inverse and dose-dependant relationship between arachidonic acid (AA) and breast cancer [OR=0.41; 95% CI(0.20-0.82); P=0.02], whereas those with high vitamin E intake exhibited a significantly elevated risk [OR=2.46; 95%CI (1.12-5.39); P=0.024]. 2)- Colon cancer: A decrease in colon cancer risk among females was associated with intake of alpha-linolenic acid [OR=0.78; 95%CI (0.46-1.32); P=0.016], and ω -3 fatty acids [OR=0.84; 95%CI(0.50-1.41); P=0.028], while among men an increase in risk was associated with intake of AA [OR=2.03; 95%CI(1.16-3.54); P=0.001]. Females with lower carotenoid intakes were at elevated colon cancer risk associated with AA [OR=4.07; 95%CI(1.84-8.99); P=0.003]; eicosapentaenoic acid [OR=3.50; 95%CI(1.59-7.71); P=0.015], and docosahexaenoic acid [OR=5.77; 95%CI(2.50-13.33); P=0.002]. **CONCLUSION:** The results of this study suggest the implication of specific EFA in the etiology of colon cancer. The possible role of an interaction effect between EFA and antioxidants in breast and colon cancer risk requires further investigation.

9.6 Accord des auteurs

ACCORD DES CO-AUTEURS

Déclaration des co-auteurs:

A. Identification de l'étudiant et du programme

1. André Nkondjock
2. Ph.D. Nutrition

B. Description des articles

1. Listes des auteurs :

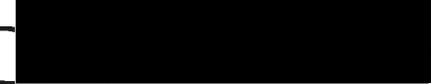
André Nkondjock, Bryna Shatenstein, Patrick Maisonneuve, Parviz Ghadirian

2. Titre, non de la revue, et date d'acceptation

| | | |
|--|--|------------------|
| Specific fatty acids and human colorectal cancer: an overview | <i>Cancer Detection & Prevention</i> | 21 novembre 2002 |
| Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal: a case-control study | <i>International Journal of Epidemiology</i> | 10 juillet 2002 |
| A case control study of breast cancer and dietary intake of specific fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada | <i>The Breast</i> | 27 novembre 2002 |

C. Déclaration de tous les auteurs:

À titre de co-auteur d'un ou des articles identifiés ci-dessus, je suis d'accord pour que l'auteur principal, **André Nkondjock**, les inclue dans sa thèse de doctorat qui a pour titre « Acides gras spécifiques et risque de cancers colorectal et du sein : une étude cas-témoins dans la communauté canadienne française de Montréal ».

| Auteur | Date | Signature |
|---------------------|------------|--|
| André Nkondjock | 10/12/2002 |  |
| Bryna Shatenstein | 11-12-2002 |  |
| Patrick Maisonneuve | 6/12/2002 |  |
| Parviz Ghadirian | 12/12/2002 |  |

9.7 Questionnaire d'information générale: cancer colorectal

03
étude

1
centre participant

Document # 1

UNITE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE
HOTEL-DIEU DE MONTREAL

ETUDE DE SANTE ET ENVIRONNEMENT (MALADIE DU COLON)

Bonjour,

Je suis _____

De l'Unité de recherche en épidémiologie, Hôtel-Dieu de Montréal

Nous menons une étude sur l'environnement et la santé. Vous avez été sélectionné(e) pour répondre à un questionnaire portant sur les effets de l'environnement sur la santé dans cette région.

Ce questionnaire prend environ 60 minutes et les informations recueillies resteront confidentielles.

Adresse: _____

03

1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

Date de l'entrevue:

1 1 9

Heure du début de l'entrevue: _____

a.m.
p.m.

24 H

A POUR DEBUTER VOICI QUELQUES QUESTIONS SUR VOS ORIGINES

A-1. Quel est votre pays d'origine? _____

[Shaded box]

A-2. (Si autre que le Canada), depuis combien d'années vivez-vous au Canada?

[Box]

A-3. Quelle est votre date de naissance?

1 9

A-4. A quel groupe ethnique vos ancêtres paternels appartenaient-ils avant de venir au Canada?

[Shaded box]

A-5. A quel groupe ethnique vos ancêtres maternels appartenaient-ils avant de venir au Canada?

[Shaded box]

A-6. Votre état civil? 1 Jamais marié
2 Marié ou conjoint de fait
3 Veuf
4 Séparé
5 Divorcé

[Box]

A-7. Sexe: 1 Masculin 2 Féminin

[Box]

A-8. Années de secondaires complétées: _____

[Shaded box]

A-9. Avez-vous poursuivi vos études à l'université, collège ou école de métiers? Si oui, décrire le type d'étude et le nombre d'années requises.

Description des études Nombre d'années

[Shaded box]

03

1

Toujours dans votre jeunesse, pensez à votre taille comparée à celle des jeunes de votre âge

- B-8. A 10 ans, étiez-vous
 - 1 Beaucoup plus petit
 - 2 Plus petit
 - 3 Plus grand
 - 4 Beaucoup plus grand
- B-9. A 15 ans, étiez-vous
 - 1 Beaucoup plus petit
 - 2 Plus petit
 - 3 Plus grand
 - 4 Beaucoup plus grand
- B-10. A 20 ans, étiez-vous
 - 1 Beaucoup plus petit
 - 2 Plus petit
 - 3 Plus grand
 - 4 Beaucoup plus grand

(Pour les femmes seulement). Pour les hommes aller à F. (p10)

Nous aimerions maintenant savoir la grandeur de vos soutiens-gorge à certaines périodes de votre vie.

Quelle était la grandeur de votre soutien-gorge:

B-11. Il y a 1 an (tour de poitrine et bonnet)

B-12. Il y a 10 ans

B-13. Il y a 20 ans

B-14. En vous comparant à d'autres femmes, considérez-vous votre système pileux plus abondant que la moyenne au niveau de:

Visage

Seins

Poitrine

Abdomen

Bras

Jambes

1 = oui

2 = non

C MAINTENANT NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR VOS GROSSESSES

C-1. Avez-vous déjà été enceinte? 1 = Oui 2 = Non (aller à C5)

C-2. Nous aimerions obtenir des informations sur toutes vos grossesses (grossesse à terme, fausse couche, mort-né, avortement, etc.) ainsi que le sexe de l'enfant.
 Pour chaque grossesse, nous aimerions savoir:
 - En quelle année et quel âge aviez-vous à la fin de la grossesse?
 - Comment s'est terminée votre grossesse? (voir code)
 - Une grossesse normale dure 40 semaines, combien de semaines a duré cette grossesse?
 - Pour les naissances, quel était le sexe de l'enfant.

(Remplir le tableau de la page suivante.)

C-3. Avez-vous déjà allaité? 1 = Oui 2 = Non (aller à C4)

(Si oui), nous aimerions obtenir des informations sur vos allaitements. Pouvez-vous me dire:
 - Lequel ou lesquels de vos enfants avez-vous allaité?
 - Pour chacun, la durée de l'allaitement en année, mois et jour?
 - La raison pour laquelle vous avez arrêté d'allaiter?
 - Si vous avez pris des médicaments pour arrêter la montée de lait?
 - Le nom du médicament s'il y a lieu?

(Compléter le tableau de la page suivante).

C-4. Quand vous avez voulu être enceinte, combien de temps cela a-t-il pris (durée la plus longue)? an mois

C-5. (Pour toutes les participantes) Avez-vous déjà reçu des traitements pour infertilité? 1 = oui 2 = non (aller à D)

(Si oui), pour chaque traitement pouvez-vous me dire:
 - Le nom des médicaments
 - L'âge au début de la prise du médicament

| TRAITEMENT | CODE | AGE |
|------------|------|-----|
| | | |
| | | |
| | | |

0 3

1 1 1 1 1 1

D-10. Au cours de votre vie adulte, est-ce que votre cycle était: 1 généralement régulier
2 quelquefois irrégulier
3 généralement irrégulier

D-11. A cette période, quelle était la durée de votre cycle en jours? _____

D-12. A cette période, est-ce que la durée de vos menstruations était: 1 généralement régulière
2 quelquefois irrégulière
3 généralement irrégulière

D-13. A cette période, combien de jours duraient vos menstruations? _____

D-14. Vos menstruations ont-elles cessé? 1 = oui
2 = non (aller à D18)

D-15. (Si oui) quel âge aviez-vous à l'arrêt des menstruations?

D-16. Vos menstruations ont-elles cessé: 1 naturellement
2 chirurgicalement
3 provoquée
4 autre _____

D-17. S'il y a eu chirurgie, a la suite de quelle opération vos menstruations ont-elles cessé?
1 ablation de l'utérus seulement (sans les ovaires)
2 ablation de l'utérus et des 2 ovaires
3 ablation de l'utérus et d'1 ovaire seulement
4 ablation de l'utérus et d'un nombre inconnu d'ovaire
5 ablation d'1 ovaire sans ablation de l'utérus
6 ablation des 2 ovaires sans ablation de l'utérus
7 ablation d'un nombre inconnu d'ovaire sans l'utérus
8 opération inconnue

D-18. Il y a combien de temps que vous avez eu vos dernières menstruations?

Année Y
Mois M
Semaine W
Jour D

YMW D

03

1

F MAINTENANT NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR CERTAINES MALADIES

Nous aimerions vous poser quelques questions sur certaines maladies que vous auriez pu avoir.

- F-1. Est-ce qu'un médecin vous a déjà dit que vous aviez ou aviez eu:
- des polypes intestinaux
 - une inflammation des intestins
 - une cholécystite (inflammation de la vésicule)
 - une cholécystectomie (extraction de la vésicule)
- ou que vous étiez obèse ou trop gros
- 1 = oui
2 = non (aller à F3)

- F-2. (Si oui), pour chaque maladie et chaque fois que vous l'avez eu, pouvez-vous me décrire:
- le type de maladie
 - à quel âge elle a été diagnostiquée

| TYPE DE PROBLEME | | âge |
|------------------|--|-----|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

(Dans les cas de polypes intestinaux), pouvez-vous me dire le nom et l'adresse de l'hôpital où vous avez été traité.

1 0 3

1 1 1 1 1 1 1 1

F-9. Votre conjoint a-t-il déjà eu une tumeur ou un cancer? 1 = oui 1 1
2 = non
si non : âge _____

F-10. Si des personnes de votre parenté (y compris votre conjoint) ont eu une tumeur ou un cancer (voir tableau), pour chacune d'elles, donnez-moi:

| | | |
|-------------------|---------|----------------|
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |

XX

1031 1100000000

- 1 = Grossesse à terme
 - 2 = prématuré
 - 3 = mort-né ou mort à la naissance
 - 4 = fausse couche
 - 5 = avortement provoqué
 - 6 = encore enceinte
-
- 1 = garçon
 - 2 = fille
 - 3 = jumeaux (2 garçons)
 - 4 = jumeaux (2 filles)
 - 5 = jumeaux (1 garçon, 1 fille)

| | GROSSESSE | | | | code sxxr | ALLAITEMENT | | RAISON DE L'ARRET | | code | 1 oui 2 non | | MEDICAMENT | | code |
|----|-----------|-----|-----|----------|--------------|-------------|------|-------------------|--|------|----------------|--|------------|--|------|
| | année | âge | fin | remarque | | an | mois | jour | | | | | | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | | | | |

COMPLÉTER LES QUESTIONS C4 ET C5 DE LA PAGE PRÉCÉDENTE

03

1

H NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR DES PROBLEMES DE CONSTIPATION QUE VOUS AURIEZ PU AVOIR

H-1. Premièrement, pouvez-vous me dire, au cours de votre vie, à quelle fréquence vous avez été constipé

- 1 = jamais
- 2 = quelquefois
- 3 = souvent
- 4 = très souvent

H-2. Regarder cette carte (CARTE L) et dites-moi si vous avez déjà pris, de façon régulière, (au moins 1 fois par semaine) un des laxatifs ou médicaments contre la constipation mentionné ou tout autre qui n'est pas sur cette liste

- 1 = oui
- 2 = non (aller à H4)

H-3. (Si oui), pour chaque utilisation de laxatif, dites-moi:

- le nom du laxatif
- sa forme (suppositoire, comprimé, liquide, etc.)
- la fréquence par jour, par semaine ou par mois
- la période totale d'utilisation (en nombre d'années et de mois) à cette fréquence

| LAXATIF nom et forme | codes | | FREQUENCE | | | DUREE | |
|-------------------------|-------|-------|-----------|-----|----|-------|--|
| | nom | forme | | DWM | an | mois | |
| | | | | par | | | |
| | | | | par | | | |
| | | | | par | | | |
| | | | | par | | | |
| | | | | par | | | |

H-4. Nous aimerions aussi connaître à quelle fréquence vous allez à la selle.
 Certaines personnes y vont 1 fois par jour, d'autres plus souvent ou moins souvent.
Habituellement, combien de fois allez-vous à la selle?

| |
|-----------------|
| FREQUENCE DW |
|-----------------|

03

1

J NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR VOS HABITUDES DE FUMEUR

J-1. Avez-vous déjà fumé: la cigarette
 le cigare
 la pipe
 la marijuana
 au moins 1 fois par jour pendant 3 mois ou plus?

1 = oui
 2 = non (aller à K)

J-2. (Si oui) pour chaque sorte fumée, pouvez-vous me dire:
 - A quel âge vous avez commencé à en fumer
 - La fréquence par jour, par semaine ou par mois
 - A quel âge vous avez cessé d'en fumer à cette fréquence

Nous aimerions connaître vos habitudes de fumeur au cours de votre vie. Par exemple, vous avez pu arrêter de fumer une certaine sorte pendant une certaine période de temps puis la reprendre de nouveau, ou bien vous avez pu en changer la fréquence. Alors pour chaque période de temps déterminée, nous aimerions connaître tout changement.

(Chaque fois que le répondant indique qu'il a changé de fréquence pour une même sorte, passer à la ligne suivante jusqu'à ce que tous les changements soient inscrits et ensuite passer à la sorte suivante).
 (Coder 98 si en prend encore).

| | âge début | fréquence | | | chang 1=oui 2=non | âge fin |
|---|-----------|-----------|-----|--|-------------------------|---------|
| A CIGARETTES SANS FILTRE 1 = OUI 2 = NON <input type="checkbox"/> | | | par | | | |
| | | | par | | | |
| | | | par | | | |
| | | | par | | | |
| | | | par | | | |

03

1 1 1 1 1 1

| | âge début | fréquence | | chang 1=oui 2=non | âge fin |
|---|-----------|-----------|-----|-------------------------|---------|
| <p>B CIGARETTES AVEC FILTRE</p> <p>1 = OUI 2 = NON</p> <input type="checkbox"/> | | | par | | |
| | | | par | | |

| | | | | | |
|--|--|--|-----|--|--|
| <p>C CIGARES ET CIGARILLOS</p> <p>1 = OUI 2 = NON</p> <input type="checkbox"/> | | | par | | |
| | | | par | | |

| | | | | | |
|---|--|--|-----|--|--|
| <p>D PIPE</p> <p>1 = OUI 2 = NON</p> <input type="checkbox"/> | | | par | | |
| | | | par | | |

| | âge début | fréquence | | chang 1=oui 2=non | âge fin |
|--|-----------|-----------|-----|-------------------------|---------|
| <p>E MARIJUANA</p> <p>1 = OUI 2 = NON</p> <input type="checkbox"/> | | | par | | |
| | | | par | | |

03

1

K MAINTENANT NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR VOTRE
ACTIVITE PHYSIQUE PENDANT VOS LOISIRS AU COURS DE VOTRE VIE

Pensez à votre jeunesse: comment était votre
activité physique comparée à celle des jeunes
de votre âge.

- | | | | | |
|------|---|---|----------------------|--------------------------|
| K-1. | <u>A 10 ans</u> , étiez-vous | 1 | Beaucoup moins actif | <input type="checkbox"/> |
| | | 2 | Moins actif | |
| | | 3 | Plus actif | |
| | | 4 | Beaucoup plus actif | |
| K-2. | <u>A 15 ans</u> , étiez-vous | 1 | Beaucoup moins actif | <input type="checkbox"/> |
| | | 2 | Moins actif | |
| | | 3 | Plus actif | |
| | | 4 | Beaucoup plus actif | |
| K-3. | <u>A 20 ans</u> , étiez-vous | 1 | Beaucoup moins actif | <input type="checkbox"/> |
| | | 2 | Moins actif | |
| | | 3 | Plus actif | |
| | | 4 | Beaucoup plus actif | |
| K-4. | <u>Comme adulte</u> , vous considérez-vous comme: | 1 | Beaucoup moins actif | <input type="checkbox"/> |
| | | 2 | Moins actif | |
| | | 3 | Plus actif | |
| | | 4 | Beaucoup plus actif | |

03

1 1 1 1 1 1 1 1 1 1

M MAINTENANT VOICI QUELQUES QUESTIONS SUR VOS REVENUS

M-1. Regardez cette carte des revenus (Carte M) et dites-moi quelle lettre représente le plus exactement votre revenu personnel annuel il y a un an?

M-2. Quelle lettre représente le plus exactement votre revenu familial annuel il y a un an?

M-3. Combien de personnes vivent avec vous?

31. Avez-vous déjà reçu des traitements médicaux?

| <u>Pour</u> | | Commençant à l'âge de | Période de temps | |
|------------------|--------|-----------------------|------------------|--------|
| | | | années | |
| Asthme | 1. OUI | _____ | _____ | 2. NON |
| Excéma | 1. OUI | _____ | _____ | 2. NON |
| Fièvre des foies | 1. OUI | _____ | _____ | 2. NON |
| Autres allergies | 1. OUI | _____ | _____ | 2. NON |

| | | |
|--|--|--|
| | | |
| | | |
| | | |
| | | |

Spécifiez _____

Ceci termine la partie médicale de notre questionnaire. Merci.

Heure de la fin de l'entrevue: _____ a.m. p.m.

24 H

Nom de l'intervieweur: _____

03

1

EVALUATION DE L'INTERVIEW

Durée de l'entrevue en minutes:

□

1. La collaboration et l'intérêt du participant étaient:

- 1 = Très bon
- 2 = Bon
- 3 = Moyen
- 4 = Mauvais
- 5 = Très mauvais

□

2. La crédibilité des informations est:

- 1 = Très bonne
- 2 = Bonne
- 3 = Moyenne
- 4 = Mauvaise
- 5 = Très mauvaise

□

3. Y-a-t'il eu des distractions pendant l'entrevue?

- 1 = Oui
- 2 = Non

□

Si oui, décrire: _____

4. Y-a-t'il eu participation d'un proche? 1 = oui
2 = non

□

- Si oui, lequel:
- 1 Conjoint
 - 2 Enfant
 - 3 Autre parent _____
 - 4 Autre _____

□

5. Donnez vos impressions de l'entrevue:

9.8 Questionnaire d'information générale: cancer du sein

01
étude

XLIV
1 - - - - - S
centre participant

Document # 1

UNITE DE RECHERCHE EN EPIDEMIOLOGIE
HOTEL-DIEU DE MONTREAL

ETUDE DE SANTE ET ENVIRONNEMENT (MALADIE DU SEIN)

Bonjour,

Je suis _____

De l'Unité de recherche en épidémiologie, Hôtel-Dieu de Montréal

Nous menons une étude sur l'environnement et la santé. Vous avez été sélectionnée pour répondre à un questionnaire portant sur les effets de l'environnement sur la santé dans cette région.

Ce questionnaire prend environ 60 minutes et les informations recueillies resteront confidentielles.

Adresse: _____

0 1

1 2 3 4 5

A-10. Faites-vous partie d'un groupe religieux?
1 = Oui
2 = Non (aller à B)

A-11. (Si oui) lequel? _____

A-12. Avez-vous des habitudes alimentaires spéciales dues à votre religion?
1 = Oui
2 = Non (aller à B)

A-13. (Si oui) lesquelles? _____

B NOUS AIMERIONS MAINTENANT VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR VOS CARACTERISTIQUES CORPORELLES

B-1. Votre taille

B-2. Votre poids actuel

B-3. Votre poids il y a 1 an

B-4. Votre poids il y a 10 ans

Dans votre jeunesse, pensez à votre apparence comparée à celle des jeunes de votre âge.

B-5. A 10 ans, étiez-vous: 1 Beaucoup plus mince
2 Plus mince
3 Plus gros
4 Beaucoup plus gros

B-6. A 15 ans, étiez-vous: 1 Beaucoup plus mince
2 Plus mince
3 Plus gros
4 Beaucoup plus gros

B-7. A 20 ans, étiez-vous: 1 Beaucoup plus mince
2 Plus mince
3 Plus gros
4 Beaucoup plus gros

| pi | po | cm |
|--------------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| lbs | | Kg |
| <input type="checkbox"/> | | |
| <input type="checkbox"/> | | |
| <input type="checkbox"/> | | |

- 1 = Grossesse à terme
- 2 = prématuré
- 3 = mort-né ou mort à la naissance
- 4 = fausse couche
- 5 = avortement provoqué
- 6 = encore enceinte

- 1 = garçon
- 2 = fille
- 3 = jumeaux (2 garçons)
- 4 = jumeaux (2 filles)
- 5 = jumeaux (1 garçon, 1 fille)

| | GROSSESSE | | | | code sexe | ALLAITEMENT | | RAISON DE L'ARRET | 1 oui 2 non | | MEDICAMENT | code |
|----|-----------|-----|-----|---------|-----------|-------------|------|-------------------|----------------|------|------------|------|
| | année | âge | fin | semaine | | an | mois | | jour | code | | |
| 1 | | | | | | | | | | | | |
| 2 | | | | | | | | | | | | |
| 3 | | | | | | | | | | | | |
| 4 | | | | | | | | | | | | |
| 5 | | | | | | | | | | | | |
| 6 | | | | | | | | | | | | |
| 7 | | | | | | | | | | | | |
| 8 | | | | | | | | | | | | |
| 9 | | | | | | | | | | | | |
| 10 | | | | | | | | | | | | |
| 11 | | | | | | | | | | | | |
| 12 | | | | | | | | | | | | |
| 13 | | | | | | | | | | | | |
| 14 | | | | | | | | | | | | |

COMPLÉTER LES QUESTIONS C4 ET C5 DE LA PAGE PRÉCÉDENTE

D MAINTENANT VOICI QUELQUES QUESTIONS SUR VOS MENSTRUATIONS

D-1. A quel âge avez-vous eu vos premières menstruations?

D-2. Au moment de vos premières menstruations, est-ce que votre cycle était: 1 généralement régulier
2 quelquefois irrégulier
3 généralement irrégulier

D-3. A cette période, quelle était la durée de votre cycle en jours? _____

D-4. A cette période, est-ce que la durée de vos menstruations était: 1 généralement régulière
2 quelquefois irrégulière
3 généralement irrégulière

D-5. A cette période, combien de jours duraient vos menstruations? _____

(D6 à D9, demander seulement s'il y a eu grossesse)

D-6. Juste avant votre première grossesse, est-ce que votre cycle était: 1 généralement régulier
2 quelquefois irrégulier
3 généralement irrégulier

D-7. A cette période, quelle était la durée de votre cycle en jours? _____

D-8. A cette période, est-ce que la durée de vos menstruations était: 1 généralement régulière
2 quelquefois irrégulière
3 généralement irrégulière

D-9. A cette période, combien de jours duraient vos menstruations? _____

| 0 | 1 |

| 1 | | | | | | | | | 5 |

F-9. Votre conjoint a-t-il déjà eu une tumeur ou un cancer? 1 = oui ; |
 2 = non
 si non : âge _____

F-10. Si des personnes de votre parenté (y compris votre conjoint) ont eu une tumeur ou un cancer (voir tableau), pour chacune d'elles, donnez-moi:

| | | |
|-------------------|---------|----------------|
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| lien de parenté | nom | date naissance |
| _____ | _____ | ____/____/____ |
| site de la tumeur | hôpital | date de décès |

K MAINTENANT NOUS AIMERIONS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS SUR VOTRE
ACTIVITE PHYSIQUE PENDANT VOS LOISIRS AU COURS DE VOTRE VIE

Pensez à votre jeunesse: comment était votre
activité physique comparée à celle des jeunes
de votre âge.

- | | | | |
|------|---|--|--------------------------|
| K-1. | <u>A 10 ans</u> , étiez-vous | 1 Beaucoup moins actif 2 Moins actif 3 Plus actif 4 Beaucoup plus actif | <input type="checkbox"/> |
| K-2. | <u>A 15 ans</u> , étiez-vous | 1 Beaucoup moins actif 2 Moins actif 3 Plus actif 4 Beaucoup plus actif | <input type="checkbox"/> |
| K-3. | <u>A 20 ans</u> , étiez-vous | 1 Beaucoup moins actif 2 Moins actif 3 Plus actif 4 Beaucoup plus actif | <input type="checkbox"/> |
| K-4. | <u>Comme adulte</u> , vous considérez-vous comme: | 1 Beaucoup moins actif 2 Moins actif 3 Plus actif 4 Beaucoup plus actif | <input type="checkbox"/> |

9.9 Questionnaire de fréquence alimentaire

| | | |
|--------|-------------|----|
| Centre | Participant | c/ |
| 0 | 1 | |

MAINTENANT, JE VAIS VOUS POSER DES QUESTIONS SUR VOTRE ALIMENTATION HABITUELLE, 2 ANS AVANT VOTRE RECENTE MALADIE; C'EST A DIRE, VOTRE ALIMENTATION HABITUELLE PENDANT LES 12 MOIS ENTRE JANVIER ET DECEMBRE 19 ____.

C-1. Premièrement, est-ce que votre alimentation entre janvier et décembre 19 ____ était très différente de votre alimentation habituelle précédente? Oui = 1 Non = 2

(SI NON) PRENEZ CES 12 MOIS COMME ANNEE DE REFERENCE: 19 ____.
(SI OUI) PRENEZ LES 12 MOIS PRECEDENTS COMME ANNEE DE REFERENCE: 19 ____.

TOUTES LES QUESTIONS PORTERONT SUR L'ANNEE DE REFERENCE 19 ____.
AVANT DE VOUS INTERROGER SUR VOTRE ALIMENTATION HABITUELLE,
JE VOUDRAIS VOUS POSER QUELQUES QUESTIONS GENERALES

Est-ce que votre alimentation durant l'année de référence 19 ____ était:
C-2. Une alimentation particulière prescrite par un docteur ou une diététicienne? Oui = 1 Non = 2

C-3. Une alimentaion particulière pour contrôler le poids, mais non prescrite par un docteur ou une diététicienne Oui = 1 Non = 2

C-4. Une alimentation particulière pour des raisons religieuses? Oui = 1 Non = 2

| CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | P M Y | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | CUISSON | 3 GRAS |
|-----------------|------|--|----------------|------|-----------|-------------|-----------|--------|--------|---------|--------|
| | | | | | | | | | | | 4 PEAU |
| | | LAIT | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 3 1 2 1 0 | | HOMO (entier) | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 3 1 2 1 3 | | 2% (partiellement écrémé) | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 3 1 2 1 2 | | ECREME | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 3 1 2 1 4 | | EVAPORE | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 3 1 2 1 8 | | EN Poudre | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | add.: | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 5 1 0 1 9 | | LAIT DE BEURRE (babeurre) | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 4 1 0 1 4 | | COLAS | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 4 1 0 1 9 | | COLAS DIETE | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 4 1 0 1 7 | | LIQUEUR DOUCE (ginger ale, 7up, tonic water) | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 7 0 9 1 0 | | LIQUEUR DOUCE DIETE | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |
| 1 1 2 7 0 1 1 | | EAU | | | 1 . | | 1 1 . | 1 1 | | | |

| CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | NO. UNITE | MODELE | L'PAIS. | CUISSON | 3 ORA 4 PTA 5 RTI |
|---------|------|--------------------------------|----------------|------|-----------|-----------|--------|---------|---------|-------------------------|
| 1191614 | | PORC SALE | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| 4,5,7,9 | | RAGOUT DE PATTES | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | SAUCISSES (VARIÉTÉ ET MÉTHODE) | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | ITEM: gras/huile | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | add.: | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | ITEM: gras/huile | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | add.: | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| 1,9,9,9 | | SAUCISSES FUMEES OU "HOT DOG" | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | pain à "hot dog" | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| 6,0,0,5 | | add.: | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | add.: | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | BACON | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| 1,2,6 | | BACON | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| | | BACON DE DOS | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |
| 1,2,9 | | | | | 1 . | 1 . | 1 . | | | |

LXXXVIII

| MODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | CUISSON | 3 UTA 4 PCA 5 PFL |
|---------|------|-------------------------------|----------------|------|-----------|-----------|--------|--------|---------|-------------------------|
| 171410 | | POULET A LA KING | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| 17151 | | PATE AU POULET: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | maison / commercial | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | |
| 4151417 | | SANDWICH AU POULET AVEC SAUCE | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |
| | | enlevé/non | | | | | | | | |
| | | gras/huile | | | | | | | | 4 |
| | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | | | | | |
| | | blanc /brun | | | | | | | | |
| | | peau : | | | | | | | | |

0

1

-

EXXVIII

080C

GRAS

ALIMENTS

CREVETTES (TYPE ET METHODE)

ITEM: frais/congelé/bte gras/huile

add.:

ITEM: frais/congelé/bte gras/huile

add.:

HUITRES, PALOURDES (TYPE ET METHODE)

ITEM: frais/congelé/bte gras/huile

add.:

CRABE, HOMARD (TYPE ET METHODE)

ITEM: frais/congelé/bte gras/huile

add.:

OUI=1
NON=2

MOIS

FREQUENCE

P
M
Y

NO. UNITE

MODELC

EPVIS.

CUISSON

3 OUVS
4 PCAU
5 RTI.

0 1

XXXIX
 CODE GRAS ALIMENTS OUI=1 NON=2 MOIS FREQUENCE NO. UNITE MODELE EPAIS. CUISSON 3 OVA 4 PEA 5 PFL.

POISSON EN CONSERVE coho/rouge sockey/rose

SAUMON huile/bouillon add.: huile/bouillon

ITEM: huile/bouillon add.: huile/bouillon

POISSON FRAIS OU CONGELE (VARIÉTÉ ET MÉTHODE)

ITEM: pané: oui/non gras/huile add.: pané: oui/non gras/huile

BATONNETS DE POISSON PANES gras/huile add.: gras/huile

ITEM: gras/huile add.: gras/huile

ITEM: gras/huile add.: gras/huile

ITEM: gras/huile add.: gras/huile

XC

CODE

GRAS

ALIMENTS

OUI=1
NON=2

MOIS

FREQUENCE

P
M
Y

NO. INITIE

MODELC

EPATS.

CUISSON

3 GRAS
4 PEAU
5 FTI.

POISSON SALE

POISSON MARINE

POISSON FUME

0 1

1

-

| CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | P M N | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | LUISSON | 5 OZ 4 PZ 5 RTL |
|------|------|-------------------------------------|----------------|------|-----------|-------------|-----------|--------|--------|---------|-----------------------|
| | | SOUPE (TYPE) | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: maison/bte/sachet eau/lait | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: maison/bte/sachet eau/lait | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: maison/bte/sachet eau/lait | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: maison/bte/sachet eau/lait | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: maison/bte/sachet eau/lait | | | . | | | | | | |
| | | SALADES (TYPE) | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: | | | . | | | | | | |
| | | sauc: | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: | | | . | | | | | | |
| | | sauc: | | | . | | | | | | |
| | | ITEM: | | | . | | | | | | |
| | | sauc: | | | . | | | | | | |
| | | SALADE DE CHOUX | | | . | | | | | | |
| | | sauc: | | | . | | | | | | |
| | | gras/huile | | | . | | | | | | |

II
CODE

GRAS

ALIMENTS

POMMES DE TERRE

BOUILLIES

pelure: avec/sans

add.:

AU FOUR

pelure: avec/sans

add.:

FRITES

fraiche/congelée
gras/huile

add.:

SAUTEES

crues/cuites
gras/huile

add.:

PURCE

maison/instant.
gras/huile

add.:

POUTINE (sauce brune)

add.:

POUTINE ITALIENNE

add.:

Vous arrive-t-il de consommer des pommes de terre qui ont germé ?

0 1

1

OUI=1
NON=2

MOIS

FREQUENT.
P M J

NO. UNITE

MODELE

EPAIS.

LUISSON

7 OUVS
4 FEAU
5 PEL.

| II CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENT. P M J | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | LUISSON | 7 OUVS 4 FEAU 5 PEL. |
|------------|------|---|----------------|------|--------------------|-----------|--------|--------|---------|----------------------------|
| 1 1 7 8 1 | | POMMES DE TERRE | | | 1 . | | | | | |
| | | BOUILLIES | | | 1 . | | | | | 5 |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| | | AU FOUR | | | 1 . | | | | | |
| 1 1 7 8 6 | | add.: | | | 1 . | | | | | 5 |
| | | FRITES | | | 1 . | | | | | |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| | | SAUTEES | | | 1 . | | | | | |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| 1 1 7 9 1 | | PURCE | | | 1 . | | | | | |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| | | POUTINE (sauce brune) | | | 1 . | | | | | |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| | | POUTINE ITALIENNE | | | 1 . | | | | | |
| | | add.: | | | 1 . | | | | | |
| | | Vous arrive-t-il de consommer des pommes de terre qui ont germé ? | | | 1 . | | | | | |

| CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE D M Y | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | CUISSON | 3 OJA 4 PJA 5 PJA |
|-------------|------|-----------------------------------|----------------|------|--------------------------|-----------|--------|--------|---------|-------------------------|
| 1 1 1 1 4 0 | | CREME GLACEE DURE | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | garniture: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | CREME GLACEE MOLLE, LAIT GLACE | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | garniture: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | POPSICLE, FUDGESICLE, REVEL, ETC. | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | YOGCOURT NATURE ECREME | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | YOGCOURT NATURE ENTIER | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | YOGCOURT AROMATISE OU CONGELE | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | AUTRES DESSERTS AU LAIT | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | ITEM: | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 1 1 1 1 1 | | | | | . | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |

0

1

-

| CODE | GRAS | ALIMENTS | OUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | CUISSON | 3 ORGS 4 PEAU 5 P.L. |
|-------------|------|-----------------------------|----------------|------|-----------|-----------|---------|--------|---------|----------------------------|
| | | PAIN (TYPE ET METHODE) | | | | | | | | |
| 1 4 1 5 1 9 | | PAIN BLANC TRANCHE "NATURE" | | | | 1 1 1 . | U N I T | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 4 1 6 1 0 | | PAIN BLANC TRANCHE "GRILLE" | | | | 1 1 1 . | U N I T | | 0 4 | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| 1 4 1 4 1 6 | | PAIN TYPE FRANCAIS CROUTE | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | PAIN DE BLE ENTIER 100% | | | | 1 1 1 . | U N I T | | | |
| | | nature/grillé | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | PAIN DE BLE ENTIER 60% | | | | 1 1 1 . | U N I T | | | |
| | | nature/grillé | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |
| | | add.: | | | | 1 1 1 . | 1 1 1 | | | |

| CODE | GRAS | ALIMENTS | DUI=1 NON=2 | MOIS | FREQUENCE | D M Y | NO. UNITE | MODELE | EPAIS. | CUISSON | 3 OVA 4 PEA 5 PEL |
|---------|------|-----------------------------|----------------|------|-----------|-------------|-----------|--------|--------|---------|-------------------------|
| 1510311 | | TOASTS MELBA OU CRISSOLS | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | add. : | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | BISCUITS SALES (CRAQUELINS) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | ITEM: | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | add. : | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | ITEM: | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | add. : | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | NOIX, GRAINES (VARIÉTÉ) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | ITEM: | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | salé/non | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | ITEM: | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | salé/non | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | PATATES CHIPS (marque) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | CROUSTILLES (marque) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | salé/non | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | TREMPELLE (base de recette) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | TREMPELLE (base de recette) | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |
| | | 18109 | | | 1 . | | 1 . . | UNIT | | | |

A quelle fréquence mangez-vous habituellement?

| | jamais 1 | rarement 2 | de temps en temps 3 | souvent 4 | très souvent 5 |
|--|-------------|---------------|---------------------------|--------------|----------------------|
| 1. des aliments congelés | | | | | |
| 2. des aliments en conserve | | | | | |
| 3. des aliments fumés | | | | | |
| 4. des aliments séchés (fruits secs, oignons, etc.) | | | | | |
| 5. des aliments déshydratés (soupe ou sauce en sachet, etc.) | | | | | |
| 6. des aliments frais cuits | | | | | |
| 7. des aliments crus | | | | | |
| 8. des aliments frits dans la grande friture | | | | | |
| 9. des aliments grillés au four | | | | | |
| 10. des aliments cuits au cuisinier à pression (presto) | | | | | |
| 11. des aliments cuits au charbon de bois | | | | | |
| 12. des "fast-food" | | | | | |
| 13. des aliments un peu noircis (un peu brûlés) | | | | | |
| 14. des aliments traités avec des attendrisseurs de viandes | | | | | |
| 15. des aliments très épicés | | | | | |
| 16. des aliments salés | | | | | |
| 17. des aliments sucrés | | | | | |
| 18. des aliments gras | | | | | |
| 19. des aliments "naturels" ou "organiques". Lesquels: _____ | | | | | |

0

1

Les gens ont souvent des réactions différentes à la prise de nourriture. Pour certains, la température de leur corps augmente après avoir mangé, alors que d'autres ne ressentent aucun changement.

Dans votre cas, habituellement après la prise de nourriture, ressentez-vous une augmentation de la température de votre corps?

1 = jamais

2 = parfois

3 = souvent

4 = très souvent

Heure: _____ a.m.
P.m.

Heure début (24 h)

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Heure fin (24 h)

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Minutes

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|

Interviewer

| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | |
|--|--|--|--|