

Université de Montréal

**Consommation alimentaire d'antioxydants et risque de cancer du poumon : une  
étude cas-témoins montréalaise**

Par  
Martine Shareck

Département de médecine sociale et préventive  
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
En vue de l'obtention du grade  
M.Sc. Santé Communautaire

Août 2008

© Martine Shareck, 2008

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Consommation alimentaire d'antioxydants et risque de cancer du poumon : une  
étude cas-témoins montréalaise**

présenté par :

Martine Shareck

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Lise Gauvin.....président-rapporteur  
Marie-Elise Parent..... directrice de recherche  
Marie-Claude Rousseau.....co-directrice de recherche  
Tracie A. Barnett.....membre du jury

## Résumé

**Objectif** : Examiner l'association entre la consommation alimentaire de caroténoïdes ( $\beta$ -carotène,  $\alpha$ -carotène,  $\beta$ -cryptoxanthine, lutéine/zéaxanthine, lycopène) et de vitamine C et le risque de cancer du poumon, selon le sexe, l'intensité de tabagisme et le sous-type histologique de la tumeur. **Méthodes** : Les données proviennent d'une étude cas-témoins menée à Montréal, Canada. Des entrevues ont été effectuées auprès de 1 105 cas incidents de cancer du poumon et 1 449 témoins issus de la population générale. Leur fréquence de consommation moyenne de 49 fruits et légumes deux ans auparavant a été convertie en apports en antioxydants. Les rapports de cotes (RC) et les intervalles de confiance (IC) à 95% caractérisant l'association entre les antioxydants et le risque de cancer du poumon ont été estimés à l'aide de modèles de régression logistique et polytomée, en tenant compte de facteurs de confusion potentiels. **Résultats** : Une consommation élevée en antioxydants était généralement associée à une diminution du risque de cancer du poumon de l'ordre de 30%. Un effet protecteur a été observé chez les hommes et les femmes, pour les non fumeurs, les fumeurs quelque soit l'intensité de tabagisme, ainsi que pour les carcinomes à petites cellules, épidermoïde et l'adénocarcinome. **Conclusions** : Plusieurs antioxydants alimentaires protégeraient du cancer du poumon. Les efforts de prévention bénéficieraient de cibler la promotion de la consommation de fruits et de légumes riches en caroténoïdes et en vitamine C.

**Mots clés** : Epidémiologie, nutrition, cas-témoins, cancer, poumon, caroténoïdes, vitamine C

## **Abstract**

**Objective:** To investigate the association between dietary intake of carotenoids ( $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein/zeaxanthin and lycopene) and vitamin C, and risk of lung cancer according to sex, smoking intensity and tumor histological subtype. **Methods:** In the course of a case-control study conducted in Montreal, Canada, in-person interviews elicited dietary data from 1,105 incident lung cancer cases and 1,449 population controls. Usual frequency of intake of 49 fruit and vegetables two years prior to diagnosis or interview was estimated and converted to antioxidant intakes. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) between intake variables and lung cancer were estimated using logistic and polytomous regression models, adjusting for potential confounding factors. **Results:** High intakes of antioxidants were generally associated with some 30% reduction in lung cancer risk. A protective effect was observed among men and women, among never smokers, smokers regardless of intensity, and for small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. **Conclusions:** Results from this study suggest several dietary antioxidants may protect against lung cancer. Prevention programs should promote increased intakes of fruit and vegetables rich in carotenoids and vitamin C.

**Key words:** Epidemiology, nutrition, case-control, cancer, lung, carotenoids, vitamin C

## Table des matières

<b>1.0</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>1</b>
<b>2.0</b>	<b>Recension des écrits .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Cancer du poumon .....</b>	<b>3</b>
2.1.1	Esquisse clinique.....	3
2.1.2	Épidémiologie descriptive.....	4
2.1.3	Susceptibilité génétique .....	5
2.1.4	Facteurs de risque établis .....	5
2.1.4.1	<i>Tabagisme</i> .....	5
2.1.4.2	<i>Tabagisme passif (ou involontaire)</i> .....	6
2.1.4.3	<i>Expositions professionnelles</i> .....	6
2.1.5	Facteurs de risque soupçonnés .....	7
2.1.5.1	<i>Consommation de boissons alcoolisées</i> .....	7
2.1.5.2	<i>Polluants environnementaux</i> .....	7
2.1.5.3	<i>Facteurs socio-économiques</i> .....	8
2.1.6	Autres facteurs de risque.....	8
2.1.7	Facteurs alimentaires.....	8
<b>2.2</b>	<b>Micronutriments et prévention du cancer du poumon .....</b>	<b>9</b>
2.2.1	Sources et mécanismes d'action.....	9
2.2.2	$\beta$ -carotène.....	11
2.2.3	$\alpha$ -carotène.....	12
2.2.4	$\beta$ -cryptoxanthine .....	12
2.2.5	Lutéine/zéaxanthine .....	12
2.2.6	Lycopène.....	12
2.2.7	Vitamine C.....	13
<b>2.3</b>	<b>Recension des études épidémiologiques.....</b>	<b>13</b>
2.3.1	$\beta$ -carotène.....	14
2.3.1.1	<i><math>\beta</math>-carotène, selon le sexe</i> .....	14
2.3.1.2	<i><math>\beta</math>-carotène, selon l'intensité de tabagisme</i> .....	15
2.3.1.3	<i><math>\beta</math>-carotène, selon le sous-type histologique</i> .....	15
2.3.2	$\alpha$ -carotène.....	15
2.3.2.1	<i><math>\alpha</math>-carotène, selon le sexe</i> .....	16
2.3.2.2	<i><math>\alpha</math>-carotène, selon l'intensité de tabagisme</i> .....	16
2.3.2.3	<i><math>\alpha</math>-carotène, selon le sous-type histologique</i> .....	16
2.3.3	$\beta$ -cryptoxanthine .....	17
2.3.3.1	<i><math>\beta</math>-cryptoxanthine, selon le sexe</i> .....	17
2.3.3.2	<i><math>\beta</math>-cryptoxanthine, selon l'intensité de tabagisme</i> .....	17
2.3.3.3	<i><math>\beta</math>-cryptoxanthine, selon le sous-type histologique</i> .....	17
2.3.4	Lutéine/zéaxanthine .....	18
2.3.4.1	<i>Lutéine/zéaxanthine, selon le sexe</i> .....	18
2.3.4.2	<i>Lutéine/zéaxanthine, selon l'intensité de tabagisme</i> .....	18
2.3.4.3	<i>Lutéine/zéaxanthine, selon le sous-type histologique</i> .....	18
2.3.5	Lycopène.....	19
2.3.5.1	<i>Lycopène, selon le sexe</i> .....	19
2.3.5.2	<i>Lycopène, selon l'intensité de tabagisme</i> .....	19
2.3.5.3	<i>Lycopène, selon le sous-type histologique</i> .....	19
2.3.6	Vitamine C.....	20

2.3.6.1 Vitamine C, selon le sexe.....	20
2.3.6.2 Vitamine C, selon l'intensité de tabagisme .....	20
2.3.6.3 Vitamine C, selon le sous-type histologique .....	20
2.3.7 Synthèse .....	21
<b>2.4 Méthodes en épidémiologie nutritionnelle.....</b>	<b>22</b>
2.4.1 Devis d'études.....	22
2.4.2 Collecte de données alimentaires .....	22
2.4.2.1 Concentration sérique .....	23
2.4.2.2 Rappel de 24 heures et journal alimentaire .....	23
2.4.2.3 Questionnaire de fréquence alimentaire .....	24
2.4.2.4 Synthèse .....	24
<b>3.0 Objectifs de la recherche.....</b>	<b>25</b>
<b>4.0 Méthodologie.....</b>	<b>26</b>
<b>4.1 L'étude.....</b>	<b>26</b>
<b>4.2 L'échantillon .....</b>	<b>26</b>
4.2.1 Les cas.....	26
4.2.2 Les témoins .....	27
<b>4.3 La collecte des données .....</b>	<b>27</b>
4.3.1 L'information alimentaire .....	28
<b>4.4 Les analyses statistiques.....</b>	<b>30</b>
4.4.1 Les sujets retenus pour les analyses .....	30
4.4.2 La variable dépendante .....	31
4.4.3 Les variables indépendantes.....	32
4.4.4 Les facteurs de confusion potentiels .....	36
4.4.4.1 Les variables socio-démographiques .....	36
4.4.4.2 L'identification du répondant .....	36
4.4.4.3 Le tabagisme .....	37
4.4.4.4 L'énergie totale consommée.....	37
4.4.4.5 L'indice de masse corporelle.....	38
4.4.5 Les imputations pour les valeurs manquantes.....	38
4.4.6 Les variables non retenues comme facteurs de confusion.....	39
4.4.7 Les modèles de régression logistique.....	39
4.4.7.2 Les analyses stratifiées selon l'intensité de tabagisme.....	40
4.4.7.3 Les analyses stratifiées selon le sous-type histologique .....	40
<b>5.0 Article.....</b>	<b>41</b>
<b>6.0 Discussion.....</b>	<b>67</b>
<b>6.1 Retour sur les résultats .....</b>	<b>67</b>
<b>6.2 Évaluation de l'effet indépendant de chaque antioxydant.....</b>	<b>69</b>
<b>6.3 Limites et sources potentielles de biais .....</b>	<b>70</b>
6.3.1 Précision.....	70
6.3.2 Biais de sélection .....	70
6.3.3 Biais d'information .....	71
6.3.3.1 Biais de rappel .....	71
6.3.3.2 Biais de l'intervieweur .....	72
6.3.4 Erreurs de mesures .....	72

6.3.5	Contrôle de la confusion .....	74
6.3.6	Valeurs manquantes .....	75
<b>6.4</b>	<b>Portée en santé publique .....</b>	<b>75</b>
6.4.1	Effet protecteur : qui en est responsable ?.....	75
6.4.2	Antioxydants et prévention du cancer du poumon .....	77
6.4.3	Perspectives de recherche futures .....	78
<b>7.0</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>79</b>
	<b>Références.....</b>	<b>80</b>
	<b>Annexes.....</b>	<b>xii</b>
	<b>Annexe 1: Détails des études épidémiologiques révisées .....</b>	<b>xiii</b>
	<b>Annexe 2: Liste des hôpitaux et universités participants.....</b>	<b>xxxviii</b>
	<b>Annexe 3: Questionnaire de fréquence alimentaire .....</b>	<b>xl</b>
	<b>Annexe 4: Table de conversion des aliments en micronutriments antioxydants .....</b>	<b>xliv</b>
	<b>Annexe 5: Coefficients de corrélation de Pearson entre les micronutriments à l'étude et l'énergie totale consommée .....</b>	<b>xlvi</b>
	<b>Annexe 6: Évaluation de l'effet indépendant de chacun .....</b>	<b>xlvi</b>
	<b>des micronutriments antioxydants .....</b>	<b>xlvi</b>
	<b>Annexe 7: Caractéristiques des sujets inclus et exclus des analyses .....</b>	<b>li</b>

## Liste des tableaux

Table 1: Selected characteristics of cases and population controls, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999.....	47
Table 2: Proportion of cases and controls in each tertile level of intake of carotenoids and vitamin C, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999.....	48
Table 3: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for lung cancer risk according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles <sup>a</sup> , by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999.....	50
Table 4: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for lung cancer risk according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles <sup>a</sup> , stratified by cumulative smoking intensity, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999.....	52
Table 5: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for risk of four histologic subtypes of lung cancer according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles <sup>a</sup> , by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999.....	55



## Liste des figures

- Figure 1 : Sites d'action et mécanismes possibles des composés anti-cancérogènes  
contenus dans les fruits et les légumes au cours de la cancérogenèse ..... 10
- Figure 2 : Étapes menant à la constitution de l'échantillon final ..... 31

## Liste des sigles et abréviations

AC	Adénocarcinome
ADN	Acide désoxyribonucléique
BMI	<i>Body mass index</i>
CE	Carcinome épidermoïde
CI	<i>Confidence interval</i>
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CPC	Carcinome à petites cellules
E.U	États-Unis d'Amérique
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
F	Femmes
H	Hommes
IC	Intervalle de confiance
ICD-O	<i>International Classification of Diseases - Oncology</i>
IMC	Indice de masse corporelle
MORs	Molécules d'oxygène réactives
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
ND	Non disponible
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	<i>Odds ratio</i>
QFA	Questionnaire de fréquence alimentaire
RC	Rapport de cotes
SD	<i>Standard deviation</i>
USDA	<i>United States Department of Agriculture</i>
WCRF	<i>World Cancer Research Fund</i>
β-cryptox.	β-cryptoxanthin(e)

## Remerciements

Je tiens tout particulièrement à remercier mes directrices de recherche Marie-Élise et Marie-Claude pour leur support inégalé et leurs conseils judicieux, tant au niveau de la maîtrise et du mémoire que de mes projets futurs. Je tiens également à souligner leur disponibilité, surtout en cette fin de parcours ! Merci de m'avoir prise sous votre aile et de m'avoir transmis votre passion pour la recherche. Je n'aurais rien accompli de tout ceci sans vous.

Merci également à Bélinda et à Javier pour les maintes conversations que nous avons partagées, tant sur les plans intellectuels et philosophiques que sur les bases de l'épidémiologie et le communisme !

Merci à Thomas, Mariam, Khady, Roozbeh et Patricia qui ont su être à l'écoute lors de mes quelques crises de panique concernant l'avancement de mon projet ou mon cheminement professionnel. Vos recommandations éclairées et éclairantes ont été cruciales à l'aboutissement de ce projet.

Merci à Marie Désy pour son aide en statistiques, à Benoît Latreille pour sa bonne humeur constante et à Louise Nadon pour son support en informatique.

Enfin, merci à ma famille et à mes amis qui ont su m'appuyer tout au long de ce parcours. Ils me pardonneront, je l'espère, mon absence momentanée durant ces derniers mois laborieux.

## 1.0 Introduction

Le cancer du poumon est la cause prédominante de décès par cancer (1). Mondialement, les décès qui en découlent se chiffrent à plus de 1,3 millions par année (2). Au Canada, le cancer du poumon est le néoplasme malin le plus fréquemment diagnostiqué et il cause à lui seul près du quart des décès dus au cancer (3). Le taux de survie des personnes atteintes d'un cancer du poumon est parmi les plus faibles : au cours des cinq années suivant le diagnostic, ce dernier est estimé à seulement 13% (4). Comme les chances de survivre à un cancer du poumon demeurent minces, la meilleure avenue semble être la prévention de la maladie, qui dépend de l'identification de facteurs de risque modifiables (5-8).

Chaque cas de cancer résulte de la conjonction d'une panoplie de circonstances telles que la prédisposition génétique, l'exposition environnementale et les habitudes de vie. Le facteur de risque le plus couramment et fortement associé au cancer du poumon est le tabagisme. Au sein de populations où cette pratique est répandue, la proportion de cancers du poumon attribuable à ce facteur peut atteindre jusqu'à 90% (2, 5). Malgré la récente diminution du tabagisme au Canada, cette habitude de vie demeure difficile à enrayer chez certains sous-groupes tels que les jeunes adultes ou les femmes (9). Le fardeau perpétuel imposé par les fumeurs actuels et les anciens fumeurs, ainsi que la hausse importante du tabagisme dans les pays en voie de développement laissent présager une augmentation continue de l'incidence de cancer du poumon à l'échelle mondiale (2, 10).

Puisque 10% des cancers du poumon seraient attribuables à des facteurs autres que le tabagisme, d'autres expositions sont vraisemblablement impliquées dans la cause ou l'expression clinique de la maladie (7). Parmi les plus reconnues, on retrouve, entre autres, certaines expositions professionnelles comme l'exposition à l'amiante ou au radon et l'exposition à la fumée secondaire du tabac. Une faible

consommation de fruits et de légumes a également été associée au développement du cancer du poumon (1, 6, 11-13). Dans les années 80, suite à des études expérimentales et observationnelles, des chercheurs ont suggéré que certains végétaux pouvaient protéger du cancer du poumon grâce, entre autres, à leur contenu en  $\beta$ -carotène (14, 15). Cependant, lors d'essais contrôlés randomisés, aucun effet (16) ou encore une augmentation du risque de cancer du poumon (17, 18) ont été observés suite à la prise de suppléments de ce micronutriment. Étant donné ces résultats équivoques, les recherches se poursuivent afin d'identifier des composants des fruits et des légumes qui pourraient être responsables de leur effet protecteur.

D'un point de vue de santé publique, les facteurs de protection provenant de l'alimentation sont particulièrement intéressants puisque la consommation élevée d'aliments et de micronutriments protecteurs est relativement peu répandue au sein des populations. Même une faible augmentation de leur consommation pourrait donc avoir un effet appréciable sur l'incidence de cancer du poumon (19). Par conséquent, le rôle des micronutriments pouvant exercer un effet protecteur sur le cancer du poumon nécessite d'être éclairé. Des études récentes suggèrent d'ailleurs que l'effet de la consommation d'une sélection de micronutriments sur le risque de cancer du poumon pourrait varier entre les hommes et les femmes, en fonction du tabagisme, ainsi que selon le sous-type histologique de la tumeur (20). Ces pistes de recherche demeurent toutefois peu explorées.

## **2.0 Recension des écrits**

### 2.1 Cancer du poumon

#### 2.1.1 Esquisse clinique

Le terme « cancer du poumon » fait référence à un groupe de tumeurs malignes toutes issues du conduit respiratoire, mais qui diffèrent dans leurs caractéristiques cliniques et histologiques (1). Les quatre principaux sous-types histologiques de cancer du poumon sont le carcinome à petites cellules et les trois carcinomes regroupés sous le terme « carcinomes non à petites cellules », soit le carcinome épidermoïde, le carcinome à grandes cellules indifférenciées et l'adénocarcinome (21). Ces quatre sous-types histologiques représentent plus de 90% de tous les cancers du poumon (1). Chaque sous-type histologique résulterait de processus de développement distincts, caractérisés par des différences au niveau du type de cellules d'origine du cancer ou des voies de différenciation cellulaire (11). Le tabagisme est associé à une augmentation du risque de ces quatre sous-types histologiques, mais certains auteurs suggèrent que l'effet de dose-réponse lié à l'intensité (21) et particulièrement à la durée du tabagisme ainsi qu'au temps écoulé depuis la cessation varierait (22, 23). Le risque de carcinome à petites cellules diminuerait plus rapidement, après la cessation du tabagisme, que le risque de carcinome épidermoïde, suivi de celui d'adénocarcinome et de carcinome à grandes cellules (22, 23). L'adénocarcinome est le sous-type histologique le plus souvent diagnostiqué chez les non fumeurs (24) et chez les femmes (25).

Le cancer du poumon est souvent détecté tard au cours de son évolution (1, 26) puisque les symptômes de la maladie au stade précoce ne sont pas typiques (21). Une fois le cancer du poumon diagnostiqué, les traitements conventionnels du cancer tels que la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ne peuvent que rarement être utilisés, et lorsqu'ils le sont, ils produisent des effets plutôt modestes (1, 21, 26). Le taux de survie du cancer du poumon est donc faible : entre 10 et 13% au cours des

cinq années suivant le diagnostic (4, 21). Il peut même atteindre moins de 5% dans le cas du carcinome à petites cellules, le sous-type histologique qui présente le pronostic le moins encourageant (7).

### 2.1.2 Épidémiologie descriptive

Le taux d'incidence de cancer du poumon varie en fonction de l'âge (27), du sexe (11, 28), de l'ethnicité (29) et de la région géographique de résidence (10). Plusieurs mécanismes sont soupçonnés de jouer un rôle dans cette distribution, dont la susceptibilité génétique, des différences au niveau de l'exposition à des agents cancérigènes (8, 30) ou une interaction entre ces deux facteurs (29, 31). Le tabagisme demeure le principal facteur de risque du cancer du poumon et la prévalence de cette pratique varie elle-même en fonction des différents critères énumérés ci-dessus. La distribution des taux d'incidence de cancer du poumon a donc fortement tendance à suivre les patrons d'exposition au tabagisme (24).

Plus précisément, le cancer du poumon est plus fréquemment diagnostiqué chez les individus âgés de 65 ans et plus (27). Son incidence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (11, 28), bien que, depuis quelques années, elle tende à diminuer chez les hommes alors qu'elle est toujours en hausse chez les femmes (3). La différence d'incidence entre les sexes pourrait être due, en plus des suggestions énoncées précédemment, au délai d'apparition de la maladie par rapport au commencement du tabagisme. Chez les femmes, l'incidence du tabagisme ayant commencé à augmenter plus récemment que celle chez les hommes, leur taux d'incidence de cancer du poumon maximal n'a probablement pas encore été atteint (25).

Enfin, bien que le cancer du poumon soit le cancer le plus commun à l'échelle mondiale, il est plus répandu dans les pays développés que dans les pays moins développés. Puisque le tabagisme est présentement en augmentation dans ces

derniers, il faut s'attendre à une hausse des cas de cancer du poumon à l'échelle mondiale (10).

### 2.1.3 Susceptibilité génétique

Les causes du cancer du poumon sont principalement environnementales, avec le tabagisme figurant en tête de la liste des facteurs de risque. Cependant, seulement 15 à 20% des fumeurs développeront un cancer du poumon, ce qui suggère l'influence de la susceptibilité individuelle aux agents cancérigènes (11, 27, 32). L'agrégation familiale de cas de cancer du poumon, c'est-à-dire le risque accru chez des individus ayant une histoire familiale de cette maladie, soutient également cette hypothèse (11). Parmi les facteurs de risque génétiques jusqu'à maintenant étudiés, on retrouve les délétions au niveau des oncogènes, responsables de la prolifération cellulaire, ou des gènes suppresseurs de tumeurs (1, 30), ainsi que les polymorphismes au niveau des gènes encodant des enzymes responsables de l'activation ou de la détoxification d'agents cancérigènes et de la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (28). Les polymorphismes génétiques agissent en modifiant l'effet du tabagisme ou d'expositions alimentaires ou environnementales sur le risque de cancer du poumon (27). A ce jour, peu d'études épidémiologiques ont pu vérifier précisément le rôle de facteurs génétiques dans l'association entre l'alimentation et le risque de cancer du poumon, ce qui pourrait, en partie, expliquer les ambiguïtés observées au niveau des résultats portant sur cette association.

### 2.1.4 Facteurs de risque établis

#### *2.1.4.1 Tabagisme*

Le cancer du poumon est l'un des rares types de cancer dont la majorité des cas sont causés par un facteur étiologique unique et connu : le tabagisme. Le type de tabac le plus souvent consommé prend la forme de cigarettes. L'usage d'autres produits comme la pipe, le cigare ou les *bidis*, populaires en Inde et au Bangladesh, est moins répandu et le rôle de l'exposition au tabac consommé sous ces formes dans le développement du cancer du poumon a été moins étudié (2). La fumée du tabac



contient plus de 4 000 composés chimiques dont plus de cinquante sont cancérigènes. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les nitrosamines spécifiques au tabac seraient les plus nocifs (28, 30). On estime que 85 à 90% des cas de cancer du poumon sont attribuables à l'usage du tabac (2). Les fumeurs auraient un risque vingt fois plus élevé que les individus n'ayant jamais fumé de développer un cancer du poumon, un risque qui augmente proportionnellement avec la durée du tabagisme et le nombre de cigarettes fumées par jour (2, 33). Les courbes d'incidence du cancer du poumon ont tendance à suivre l'apparence de celles décrivant la prévalence du tabagisme, mais avec un délai d'une vingtaine d'années, un délai qui s'explique par le temps de latence de la maladie (11). Le risque de cancer du poumon diminue avec la durée depuis la cessation du tabagisme. Le risque de cancer du poumon chez les individus ayant cessé de fumer depuis plus de 15 ans se rapprocherait de celui encouru par les individus n'ayant jamais fumé (2, 33), bien que les anciens fumeurs demeurent toujours plus à risque de développer la maladie (33, 34).

#### *2.1.4.2 Tabagisme passif (ou involontaire)*

Le tabagisme passif est défini comme étant l'exposition environnementale à la fumée secondaire expirée par un fumeur, ou à la fumée tertiaire qui émane des cigarettes (2). L'augmentation du risque encouru par les individus exposés se situerait entre 20% chez les femmes et 30% chez les hommes (2, 35). L'*Environmental Protection Agency* (EPA) et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont tous deux classifié l'exposition secondaire ou tertiaire à la fumée du tabac comme étant cancérigène pour les humains (2, 36).

#### *2.1.4.3 Expositions professionnelles*

Le cancer du poumon est associé à l'exposition à plusieurs agents chimiques et physiques rencontrés dans le milieu de travail. A titre d'exemples de substances et de mélanges qui augmenteraient le risque de cancer du poumon et classifiées comme carcinogènes définitifs par le CIRC, mentionnons les radiations ionisantes (rayons-X,

radon), l'amiante, la silice cristalline, le talc contenant des fibres asbestiformes, l'arsenic inorganique et ses composés, le béryllium, le cadmium et ses composés, le chrome hexavalent et ses composés, ainsi que certains composés de nickel (37). L'exposition à l'amiante et au radon, un gaz inerte provenant de la décomposition de l'uranium (24), sont d'un intérêt particulier puisque le tabagisme pourrait agir en synergie avec ces substances et augmenter leur caractère cancérigène (2, 21).

### 2.1.5 Facteurs de risque soupçonnés

#### *2.1.5.1 Consommation de boissons alcoolisées*

De nombreuses études épidémiologiques ont porté sur l'association entre la consommation d'alcool et le risque de cancer du poumon, mais les résultats demeurent équivoques. D'après les résultats d'une étude basée sur les données utilisées dans le présent mémoire, les grands consommateurs de bière auraient un risque accru de cancer du poumon et la consommation de  $\beta$ -carotène pourrait modifier l'association entre l'alcool et le cancer du poumon (38). Une recension des écrits (39) et une méta-analyse (40) ont également conclu que la consommation élevée d'alcool pouvait augmenter le risque de cancer du poumon, bien que les auteurs aient soulevé l'influence possible de la confusion résiduelle par le tabagisme (40). Plus récemment, suite à une méta-analyse d'études ayant ajusté pour le tabagisme, le *World Cancer Research Fund* (WCRF) (2007) n'a pas observé d'association entre la consommation d'alcool et le cancer du poumon (1).

#### *2.1.5.2 Polluants environnementaux*

La pollution de l'air extérieur pourrait augmenter faiblement le risque de cancer du poumon (41). En ce qui concerne les contaminants de l'air intérieur, le radon est un agent cancérigène (42) qui serait responsable d'environ 4,5% des cancers du poumon enregistrés en Europe (41). L'exposition non professionnelle à l'amiante augmenterait également le risque de cancer du poumon (11, 41), tandis que l'exposition aux sources traditionnelles de cuisson et de chauffage influencerait le développement du cancer du poumon chez les femmes (24, 43).

### *2.1.5.3 Facteurs socio-économiques*

Un faible statut socio-économique, qu'il soit défini à l'aide d'un indicateur de revenu, du niveau d'éducation ou de la classe professionnelle, est associé à une augmentation du risque de cancer du poumon (44). D'une part, de nombreux facteurs de risque du cancer du poumon tels que le tabagisme, les expositions professionnelles et certaines habitudes alimentaires sont concentrés chez les individus ayant un faible statut socio-économique (11, 45), ce qui pourrait expliquer leur risque accru de développer la maladie. D'autre part, Mao et ses collègues (2001) ont observé que même en ajustant pour ces facteurs de confusion potentiels, le statut socio-économique demeurait associé au cancer du poumon de manière indépendante (44).

### 2.1.6 Autres facteurs de risque

D'autres facteurs de risque sont soupçonnés de jouer un rôle dans le développement du cancer du poumon. Certains suggèrent qu'un faible indice de masse corporelle (IMC) augmenterait le risque de cancer du poumon (46), alors que d'autres n'ont pas observé cette association (47). Les résultats demeurent non concluants (1), reflétant possiblement la forte confusion par le tabagisme ou l'effet de changements anthropométriques précédant le diagnostic (1, 47). Des auteurs ont aussi observé que les individus ayant été atteints de maladies pulmonaires telles que la tuberculose, la silicose ou les maladies d'obstruction pulmonaire chronique auraient un risque de cancer du poumon accru (21, 27), alors que d'autres n'ont suggéré une association causale que pour une histoire de pneumonie et d'emphysème (48).

### 2.1.7 Facteurs alimentaires

Certaines expositions alimentaires sont soupçonnées d'augmenter le risque de cancer du poumon, comme la consommation élevée de viande rouge (49, 50) ou de viandes fumées (51), de produits laitiers (52), d'œufs, de gras saturés ou de cholestérol (51, 53). Toutefois, l'information concernant ces associations a été jugée comme limitée par le WCRF (1), ne permettant pas d'établir de lien causal entre ces expositions alimentaires et une hausse du risque de cancer du poumon.

La seule exposition alimentaire associée de manière constante à un risque élevé de cancer du poumon est une faible consommation de fruits et de légumes (1, 13, 19, 54, 55). L'effet protecteur est le plus souvent associé à une consommation élevée de fruits, de légumes verts feuillus, crucifères ou jaune-orangé, de végétaux provenant du genre *Allium* (poireau, oignon, ail), de carottes et de tomates (1, 19, 53, 56).

Les fruits et les légumes qui semblent particulièrement protéger du cancer du poumon sont riches en une variété de micronutriments qui ont des propriétés chimio-préventives (14, 19, 57). Les constituants des fruits et des légumes soupçonnés d'agir sur le développement du cancer du poumon incluent les isothiocyanates présents dans les légumes crucifères tels que le brocoli, le chou-fleur et le chou, les flavonoïdes, des métabolites secondaires retrouvés dans les pommes et les poires, la vitamine C dont les principaux contributeurs sont les agrumes, ainsi que certains caroténoïdes tels que le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et le lycopène, (1, 7, 12, 19).

## 2.2 Micronutriments et prévention du cancer du poumon

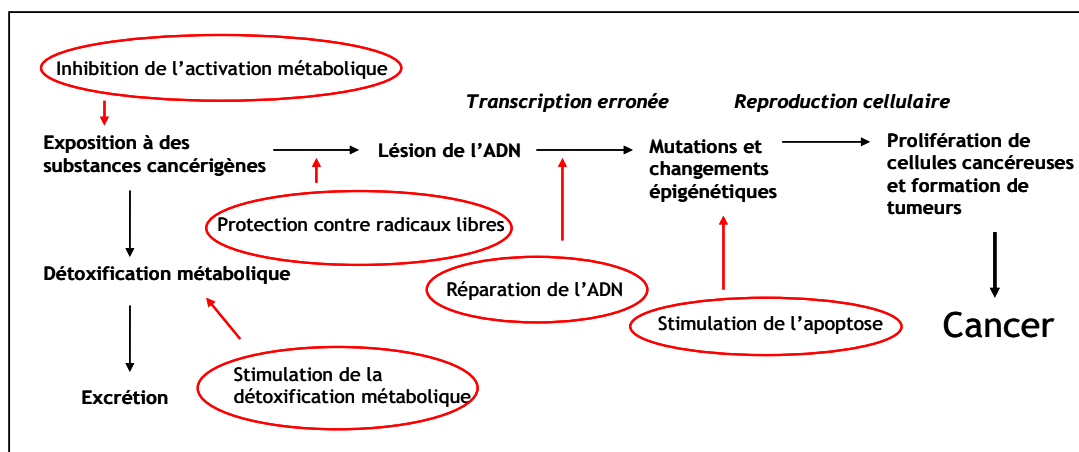
### 2.2.1 Sources et mécanismes d'action

Les constituants anti-cancérigènes des fruits et des légumes protègent du cancer du poumon en exploitant leurs vertus de diverses façons. Ils peuvent prévenir ou interrompre le processus de cancérogenèse à différentes étapes et à partir de mécanismes variés (figure 1, p.10) (19, 26, 58).

Le mécanisme d'action le plus souvent mentionné dans la littérature pour expliquer l'effet préventif, sur le cancer du poumon, des micronutriments contenus dans les fruits et les légumes est leur activité anti-oxydante. Les antioxydants sont des composés qu'utilisent les organismes aérobies pour se protéger des molécules d'oxygène réactives (MORs) telles que les radicaux libres, des molécules dont au moins un électron n'est pas appareillé (59). Dans l'organisme, les MORs sont

normalement sous contrôle homéostatique grâce aux antioxydants produits *in vivo*. Toutefois, cet équilibre peut être rompu si la formation de MORs est accélérée suite à l'exposition, par exemple, à la lumière ultraviolette ou à la fumée de cigarette (59). Les MORs étant très instables, elles cherchent à s'associer à d'autres molécules. Pour ce faire, elles s'attaquent à l'ADN, aux enzymes ou aux membranes cellulaires, causant ainsi des dommages qui peuvent être traduits, entre autres, par l'initiation ou la progression de cancers (60-62). Les antioxydants fonctionnent principalement en supprimant la formation de MORs ou en les neutralisant et peuvent ainsi protéger du cancer du poumon (7, 62).

Figure 1 : Sites d'action et mécanismes possibles des composés anti-cancérigènes contenus dans les fruits et les légumes au cours de la cancérogenèse



*Adapté de Steinmetz et al. (1996) (19)*

Les micronutriments antioxydants les plus communs dans l'alimentation humaine incluent la vitamine C et les six caroténoïdes suivants : le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, la lutéine, la zéaxanthine et le lycopène (63). En plus d'être des antioxydants puissants, les caroténoïdes et la vitamine C exercent leurs fonctions protectrices par l'intermédiaire d'autres mécanismes. Leurs sources

principales et les mécanismes d'action par lesquels ils peuvent protéger du cancer du poumon sont décrits ci-dessous.

### 2.2.2 $\beta$ -carotène

Le  $\beta$ -carotène constitue environ 20% de tous les caroténoïdes, une famille de plus de 600 pigments végétaux liposolubles (64) et il est celui dont l'impact sur la santé a le plus largement été étudié. Les sources importantes de  $\beta$ -carotène incluent les légumes verts feuillus (épinards, chou vert) et les fruits et les légumes jaunes et orange (carotte, tomate, courge d'hiver) (63, 65). La biodisponibilité du  $\beta$ -carotène est favorisée par la cuisson des aliments et par la présence de matières grasses lors de leur consommation (1, 63). En plus d'être un puissant antioxydant, le  $\beta$ -carotène peut être métabolisé en vitamine A et joue ainsi un rôle dans la différenciation des cellules épithéliales normales (63). La non-différenciation de ces cellules est typique du développement du cancer, d'où l'importance de la vitamine A et de ses précurseurs dans la prévention de cette maladie (19, 53). Le  $\beta$ -carotène inhibe également la prolifération des cellules cancéreuses et contribue à la communication entre les cellules, l'absence de cette dernière étant une caractéristique typique de la cancérogenèse (66). De plus, le  $\beta$ -carotène stimule l'apoptose, soit la mort programmée des cellules anormales (53, 66).

Une particularité du  $\beta$ -carotène est que dans un environnement caractérisé par un stress oxydatif intense, par exemple le poumon d'un fumeur, il pourrait agir comme promoteur de l'oxydation des tissus (7, 60) ou promouvoir des changements génétiques induits par le tabagisme (67). Cette double nature du  $\beta$ -carotène a été largement citée comme étant responsable de l'effet néfaste observé lors d'essais contrôlés randomisés évaluant l'association entre le risque de cancer du poumon et la prise de suppléments de  $\beta$ -carotène par des fumeurs intenses ou par des gens exposés à l'amiante au travail (17, 18).

### 2.2.3 $\alpha$ -carotène

L' $\alpha$ -carotène est principalement contenu dans les carottes et dans certains légumes et fruits verts et jaune-orangé (68). L' $\alpha$ -carotène a des propriétés anti-oxydantes et peut être métabolisé en vitamine A (63). L' $\alpha$ -carotène agirait également sur le cycle de reproduction cellulaire de manière à inhiber la phase de promotion de la cancérogenèse (14), une activité observée *in vivo* sur des modèles murins (69).

### 2.2.4 $\beta$ -cryptoxanthine

En Occident, les sources principales de  $\beta$ -cryptoxanthine sont les fruits citrins (68). La  $\beta$ -cryptoxanthine a des propriétés anti-oxydantes et peut être métabolisée en vitamine A (60). Elle protège également du cancer du poumon en induisant la communication intercellulaire (66) ainsi qu'en inhibant la prolifération de cellules cancéreuses (70, 71).

### 2.2.5 Lutéine/zéaxanthine

La lutéine et la zéaxanthine ont des sources alimentaires végétales communes, telles que les épinards, le chou frisé, le brocoli et les pois (63, 72). Elles sont souvent étudiées conjointement puisque les analyses spectrométriques les séparent difficilement (68). Les tables de composition des aliments contiennent donc la teneur d'aliments en lutéine et en zéaxanthine combinées (73). La lutéine ne possède pas d'activité de vitamine A, mais elle a des propriétés anti-oxydantes (72, 74) et elle induit la communication intercellulaire, tout comme la zéaxanthine (66). Des études expérimentales ont également permis d'observer que la lutéine pouvait inhiber la formation de tumeurs pulmonaires (69). La zéaxanthine aurait des propriétés anti-oxydantes *in vitro* (75), bien que tous ne soient pas d'accord avec cette affirmation (76).

### 2.2.6 Lycopène

Le lycopène est principalement contenu dans les tomates et leurs produits dérivés, dans les abricots séchés, le melon d'eau et le pamplemousse rose (1). La

transformation et la cuisson des tomates dans l'huile augmentent la biodisponibilité du lycopène (63, 77). Il ne présente pas d'activité de vitamine A (77), mais il a des propriétés anti-oxydantes puissantes démontrées dans des modèles expérimentaux (77) et il joue un rôle dans la communication intercellulaire (66, 78). Le lycopène inhiberait également la croissance de cellules pulmonaires cancéreuses en culture (79, 80), une observation toutefois débattue (81, 82).

### 2.2.7 Vitamine C

La vitamine C est un composé hydrosoluble contenu, entre autres, dans les fruits citrins (citron, orange, pamplemousse), les légumes feuillus vert foncé, les tomates, les pommes de terre, le brocoli et les fraises (1, 60). Elle est facilement détruite par la chaleur et au contact de l'air (1). La vitamine C protégerait du cancer du poumon par l'intermédiaire de son activité anti-oxydante, en restaurant l'activité d'autres antioxydants tels que l' $\alpha$ -tocophérol (59) et en promouvant l'apoptose (19, 60).

### 2.3 Recension des études épidémiologiques

Suite aux résultats observés au cours d'études expérimentales suggérant que les caroténoïdes et la vitamine C pourraient protéger du cancer du poumon, de nombreuses études épidémiologiques ont été mises sur pied afin d'investiguer cette hypothèse au niveau populationnel. La recension des écrits qui suit inclut les études épidémiologiques publiées après 1990, portant sur l'incidence de cancer du poumon, dans lesquelles l'exposition alimentaire a été mesurée à l'aide d'entrevues ou de questionnaires et le calcul des micronutriments a été effectué à l'aide de tables de composition des aliments. Avant 1990, les tables de composition des aliments de haute qualité et incluant le contenu des aliments en plusieurs caroténoïdes étaient rares et incomplètes. La plupart des études publiées mesuraient donc un nombre limité de micronutriments dans le sérum, une mesure qui présente certaines limites.



La recension des études épidémiologiques se concentre sur les observations concernant l'association entre la consommation de micronutriments antioxydants et le risque de cancer du poumon selon le sexe, l'intensité de tabagisme et le sous-type histologique. Nous avons choisi de nous pencher sur l'intensité de tabagisme, et non uniquement sur le statut de fumeur des sujets comme l'ont fait la plupart des auteurs, après avoir remarqué une tendance vers un effet protecteur conféré par les différents antioxydants tant chez les non-fumeurs que chez les anciens fumeurs et les fumeurs actuels. Nous nous sommes donc demandé si l'association entre les antioxydants et le cancer du poumon pouvait varier en fonction de l'intensité cumulative de tabagisme. Cette approche ne se limite donc pas au statut de fumeur qui est une représentation plus synthétique de l'exposition au tabagisme, faisant abstraction du nombre de cigarettes fumées au cours de la vie. Les détails des études révisées sont présentés à l'annexe 1.

### 2.3.1 $\beta$ -carotène

Vingt-six études ont évalué l'association entre la consommation de  $\beta$ -carotène et le risque de cancer du poumon : dix études de cohorte (83-92), onze études cas-témoins (54, 93-102), trois essais contrôlés randomisés (16, 17, 18), une étude de cas-cohorte (103) et une étude de cohorte issue d'un essai randomisé (104).

#### 2.3.1.1 $\beta$ -carotène, selon le sexe

Les résultats d'analyses ayant porté sur le risque de cancer du poumon chez les hommes et les femmes combinés, tous sous-types histologiques confondus et en tenant compte du tabagisme, ont suggéré peu d'effets en lien avec une consommation élevée de  $\beta$ -carotène (88, 90-92, 94, 97, 98). Les résultats d'études évaluant le risque chez les hommes seulement demeurent peu concluants, suggérant aucune association (84, 88) ou une diminution du risque de cancer du poumon associée à une consommation élevée de  $\beta$ -carotène (83, 86, 89), un effet protecteur qui est plus prononcé dans les études cas-témoins (93, 96, 100). Lors d'un essai contrôlé randomisé, aucun effet n'a été observé suite à la prise de suppléments de  $\beta$ -carotène

(16). Chez les femmes, la tendance générale suggérait qu'une consommation alimentaire élevée de  $\beta$ -carotène protégerait du cancer du poumon (87, 88, 101, 102).

#### *2.3.1.2 $\beta$ -carotène, selon l'intensité de tabagisme*

Une seule étude a évalué l'association entre la consommation de  $\beta$ -carotène et le risque de cancer du poumon en stratifiant les analyses selon l'intensité quotidienne de tabagisme. Au sein des catégories d'intensité de tabagisme correspondant à 5 à 19 cigarettes fumées par jour ainsi qu'à plus de 30 cigarettes fumées par jour, les sujets caractérisés par une consommation élevée de  $\beta$ -carotène avaient un risque moindre de cancer du poumon, comparativement aux sujets ayant une faible consommation de ce micronutriment. Selon les résultats de cette étude, les fumeurs plus intenses bénéficieraient d'un effet protecteur légèrement plus prononcé que les faibles fumeurs (104).

#### *2.3.1.3 $\beta$ -carotène, selon le sous-type histologique*

Peu d'études ont porté sur la consommation de  $\beta$ -carotène et le risque des différents sous-types histologiques de cancer du poumon. Les deux études qui ont analysé les deux sexes combinés n'ont observé aucun effet protecteur, conféré par une consommation élevée de  $\beta$ -carotène, sur le risque de carcinome épidermoïde, alors que les résultats demeurent peu concluants pour le carcinome à petites cellules et l'adénocarcinome (92, 98). Chez les hommes, la tendance semble indiquer une diminution du risque des trois sous-types histologiques (89, 96, 99). Une seule étude a évalué le risque de carcinome à petites cellules et épidermoïde combinés ainsi que d'adénocarcinome chez les femmes, et une diminution du risque a été observée pour les deux groupes analysés (101).

#### 2.3.2 $\alpha$ -carotène

Seize études observationnelles ont porté sur le rôle de l' $\alpha$ -carotène, de la  $\beta$ -cryptoxanthine, de la lutéine/zéaxanthine et du lycopène dans le développement du cancer du poumon : sept études de cohorte (86-92), sept études cas-témoins (54, 93,

96, 97, 99-101), une étude de cas-cohorte (103) et une étude de cohorte issue d'un essai randomisé (104). Les résultats correspondant à l' $\alpha$ -carotène sont revus dans la présente section et ceux concernant les autres micronutriments le sont dans les sections suivantes.

#### *2.3.2.1 $\alpha$ -carotène, selon le sexe*

Les résultats d'études ayant porté sur les hommes et les femmes combinés demeurent équivoques, suggérant que la consommation élevée d' $\alpha$ -carotène ne conférerait aucun effet protecteur (90-92) ou qu'elle n'entraînerait qu'un faible effet protecteur (88, 97) en regard du cancer du poumon. Par contre, dans les études ayant traité des hommes et des femmes séparément, les tendances observées sont plus nettes. En effet, chez les hommes, les résultats suggèrent un effet protecteur associé à une consommation élevée d' $\alpha$ -carotène (54, 86, 88, 89, 93, 96), une tendance observée chez les femmes également (87, 88, 93, 101, 103).

#### *2.3.2.2 $\alpha$ -carotène, selon l'intensité de tabagisme*

D'après les résultats de la seule étude ayant investigué l'association entre l' $\alpha$ -carotène et le risque de cancer du poumon en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour, une consommation élevée de ce micronutriment diminuerait le risque de cancer du poumon chez les hommes fumant entre 5 et 19 ou plus de 30 cigarettes par jour, une diminution du risque qui est plus prononcée chez ces derniers (104).

#### *2.3.2.3 $\alpha$ -carotène, selon le sous-type histologique*

Une seule étude a évalué le risque de chacun des trois sous-types histologiques les plus communs chez les hommes et les femmes ensemble. Une consommation élevée d' $\alpha$ -carotène n'était pas associée au risque d'aucun des sous-types histologiques (92). Chez les hommes, un effet protecteur a été observé dans une étude ayant évalué le risque de carcinome à petites cellules (89). Une tendance vers une diminution du risque de carcinome épidermoïde (89, 96) ou

d'adénocarcinome a également été suggérée (89, 96, 99). Chez les femmes, une diminution du risque de carcinome à petites cellules ou épidermoïde ainsi que d'adénocarcinome a été observée dans la seule étude ayant investigué le risque spécifique aux différents sous-types histologiques (101).

### 2.3.3 $\beta$ -cryptoxanthine

#### *2.3.3.1 $\beta$ -cryptoxanthine, selon le sexe*

Dans les analyses portant sur les hommes et les femmes, une consommation élevée de  $\beta$ -cryptoxanthine protégeait du cancer du poumon (88, 90-92, 97). Chez les hommes, cette tendance vers un effet protecteur d'une consommation élevée de  $\beta$ -cryptoxanthine (54, 86, 88, 89, 93, 96, 100) était maintenue, une tendance observée chez les femmes également (87, 88, 93, 101, 103).

#### *2.3.3.2 $\beta$ -cryptoxanthine, selon l'intensité de tabagisme*

Une seule étude a évalué le risque de cancer du poumon associé à la consommation de  $\beta$ -cryptoxanthine, en stratifiant l'échantillon selon l'intensité de tabagisme. La consommation élevée de ce micronutriment conférait un effet protecteur chez les hommes fumant entre 5 et 19, 20 et 29 ou plus de 30 cigarettes par jour, lorsque comparés aux faibles consommateurs de  $\beta$ -cryptoxanthine caractérisés par une intensité de tabagisme équivalente (104).

#### *2.3.3.3 $\beta$ -cryptoxanthine, selon le sous-type histologique*

Comparativement aux faibles consommateurs de  $\beta$ -cryptoxanthine, les grands consommateurs auraient un risque plus faible de carcinome à petites cellules, de carcinome épidermoïde ou d'adénocarcinome. Cette tendance vers un effet protecteur de la  $\beta$ -cryptoxanthine a été notée dans une étude portant sur les hommes et les femmes (92), de même que dans des études restreintes aux hommes (89, 96, 99, 104) ou aux femmes (101).

### 2.3.4 Lutéine/zéaxanthine

#### *2.3.4.1 Lutéine/zéaxanthine, selon le sexe*

Les résultats relatifs à la consommation de lutéine/zéaxanthine et le risque de cancer du poumon demeurent équivoques, ne suggérant aucune association (91, 97) ou encore un faible effet protecteur (88, 90, 92). L'effet protecteur conféré par une consommation élevée de lutéine/zéaxanthine semble être plus prononcé lorsque les hommes sont étudiés exclusivement (54, 86, 88, 89, 93, 96, 100). Chez les femmes, les résultats demeurent équivoques, suggérant parfois une augmentation du risque de cancer du poumon (87, 103) et parfois une diminution du risque de la maladie (88, 93, 101).

#### *2.3.4.2 Lutéine/zéaxanthine, selon l'intensité de tabagisme*

Les résultats de la seule étude ayant évalué l'association entre la consommation de lutéine/zéaxanthine et le risque de cancer du poumon en stratifiant l'échantillon selon l'intensité de tabagisme suggère que les grands consommateurs de ce micronutriment auraient un risque moindre de cancer du poumon, et ce, quelque soit l'intensité quotidienne de tabagisme (104).

#### *2.3.4.3 Lutéine/zéaxanthine, selon le sous-type histologique*

Une seule étude a évalué l'association entre la consommation de lutéine/zéaxanthine et le risque associé à chacun des trois sous-types histologiques les plus communs chez les hommes et les femmes regroupés. Un effet protecteur n'a été observé que pour l'adénocarcinome (92). Une diminution plus prononcée du risque de chacun des trois sous-types histologiques a été observée suite à des analyses portant sur les hommes exclusivement (89, 96, 99, 100, 104) ou sur les femmes seulement (101), bien qu'une seule étude n'ait porté sur ce dernier groupe.

### 2.3.5 Lycopène

#### *2.3.5.1 Lycopène, selon le sexe*

Les mesures d'association entre la consommation de lycopène et le risque de cancer du poumon, ajustées pour le sexe et le tabagisme, varient entre une faible diminution (88, 91), aucune association (90, 92) ou une faible augmentation du risque (97). Chez les hommes, les résultats demeurent équivoques, ne permettant pas de conclure sur la direction ou l'ampleur de l'association (54, 86, 88, 89, 93, 96, 100), alors que chez les femmes, la tendance pointe vers un effet protecteur conféré par une consommation élevée de lycopène (87, 88, 93, 101).

#### *2.3.5.2 Lycopène, selon l'intensité de tabagisme*

Une seule étude a investigué l'association entre la consommation de lycopène et le risque de cancer du poumon en fonction de l'intensité de tabagisme. D'après les résultats, la consommation élevée de ce micronutriment protégerait du cancer du poumon quelque soit l'intensité de tabagisme. L'effet protecteur serait plus prononcé chez les hommes fumant de 5 à 19 ou plus de 30 cigarettes par jour que chez les fumeurs de moyenne intensité (104).

#### *2.3.5.3 Lycopène, selon le sous-type histologique*

Une seule étude a exploré l'association entre une consommation élevée de lycopène et le risque de chacun des trois sous-types histologiques les plus communs. Les résultats suggèrent qu'une consommation élevée de lycopène ne serait pas associée au risque de carcinome à petites cellules ni d'adénocarcinome chez les hommes et les femmes étudiés conjointement, mais qu'elle protégerait du carcinome épidermoïde (92). D'après les résultats d'études restreintes aux hommes, une consommation élevée de lycopène diminuerait faiblement le risque de ces trois sous-types histologiques (89, 96, 99, 104), alors que chez les femmes, l'effet protecteur serait réservé aux carcinomes à petites cellules et épidermoïde combinés seulement (101).

### 2.3.6 Vitamine C

Seize études ont porté sur la consommation de vitamine C et le risque de cancer du poumon : dix études de cohorte (83, 85-87, 89-91, 105-107) et six études cas-témoins (94-97, 99, 100).

#### *2.3.6.1 Vitamine C, selon le sexe*

D'après les résultats d'études ayant porté sur les hommes et les femmes combinés, une consommation élevée de vitamine C protégerait du cancer du poumon (90, 91, 94, 97, 106). Cette tendance a aussi été observée lors d'analyses restreintes aux hommes (83, 85, 89, 96, 100, 105, 107). Chez les femmes, les résultats demeurent équivoques, suggérant soit une diminution (105, 107) ou une augmentation (87) du risque de cancer du poumon associée à une consommation élevée de vitamine C.

#### *2.3.6.2 Vitamine C, selon l'intensité de tabagisme*

Deux études ont porté sur la consommation de vitamine C et le risque de cancer du poumon en fonction de l'intensité de tabagisme. D'après les résultats de l'une, une consommation élevée de vitamine C diminuerait le risque de cancer du poumon de manière semblable chez les hommes fumant moins de 20 ou plus de 20 cigarettes par jour (105). Dans la seconde étude, les faibles fumeurs (présentant moins de 33 paquets-années) consommant de faibles doses de vitamine C ont servi de groupe de référence. Les auteurs ont observé que les grands consommateurs de vitamine C ayant fumé moins de 33 paquets-années avaient un risque moindre de cancer du poumon, alors que les grands consommateurs de vitamine C présentant entre 34 et 57 paquets-années ou plus de 58 paquets-année voyaient leur risque de cancer du poumon augmenté de 64% et 25% respectivement (106).

#### *2.3.6.3 Vitamine C, selon le sous-type histologique*

Une seule étude a évalué le rôle de la consommation de vitamine C sur le risque des carcinomes à petites cellules et épidermoïde ainsi que d'adénocarcinome

séparément, et une diminution du risque de ces trois sous-types histologiques a été observée (107). Cette tendance a également été observée dans les études menées spécifiquement chez les hommes (89, 99, 105).

### 2.3.7 Synthèse

Bien que non entièrement cohérentes, les évidences accumulées à ce jour semblent généralement suggérer que la consommation élevée de caroténoïdes et de vitamine C diminuerait le risque de cancer du poumon, chez les hommes comme chez les femmes, et ce pour le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome. Des consommations élevées de caroténoïdes et de vitamine C diminueraient également le risque de cancer du poumon pour différentes intensités de tabagisme, particulièrement chez les fumeurs légers et intenses.

L'effet de la vitamine C sur le risque de cancer du poumon chez les femmes a été peu étudié. Il y a également un manque d'information à combler quant au risque associé à la consommation de caroténoïdes et de vitamine C en fonction de l'intensité de tabagisme, chez les hommes comme chez les femmes, étant donné qu'une seule étude a rapporté des résultats en fonction de l'intensité cumulative de tabagisme, les deux autres ayant regardé le nombre de cigarettes fumées par jour. Peu d'études ont évalué l'association entre les micronutriments et le risque des différents sous-types histologiques chez les hommes et les femmes séparément. Une seule étude a exploré cette association chez ces dernières. Aucune étude n'a examiné le risque de carcinome à grandes cellules selon le niveau de consommation de micronutriments antioxydants. Les études répertoriées présentent également certaines limites, les plus importantes étant la faible taille de certains des échantillons ainsi que le contrôle imparfait de facteurs de confusion comme le tabagisme.



## 2.4 Méthodes en épidémiologie nutritionnelle

### 2.4.1 Devis d'études

Le devis cas-témoins est fréquemment utilisé en épidémiologie nutritionnelle. Ce devis est propice à l'investigation de nombreux facteurs de risque potentiellement associés à la maladie et permet des économies de temps et d'argent (108). Le devis cas-témoins a toutefois ses limites, liées, entre autres, à son caractère rétrospectif, comme le biais de rappel et les erreurs de mesure (108, 109). Toutefois, dans le cadre de la présente étude, le devis cas-témoins s'est avéré être le plus pratique. En effet, bien que les études de cohorte prospectives présentent l'avantage de colliger les données avant l'apparition de la maladie, diminuant ainsi la possibilité d'un biais de rappel dû à la maladie (7), elles ne se prêtent pas facilement à l'investigation d'affections dont la période de latence est longue, tel que le cancer du poumon (108, 110). En ce qui concerne les essais contrôlés randomisés, ils sont considérés comme le standard par excellence (110), permettant d'isoler l'effet de micronutriments sur le développement du cancer (20). Cependant, ils requièrent de nombreuses ressources temporelles et monétaires (20, 110). De plus, ils ont le désavantage de tester l'administration de doses souvent bien supérieures à celles consommées habituellement, et ce dans un environnement contrôlé, d'où la difficulté de généraliser les observations à l'alimentation et à l'environnement naturels.

### 2.4.2 Collecte de données alimentaires

Les études épidémiologiques portant sur l'association entre la consommation de micronutriments et le cancer privilégient trois méthodes de collecte de données alimentaires : la détermination de la concentration sérique en micronutriments, les rappels de 24 heures ou la tenue de journaux alimentaires par les sujets et l'administration de questionnaires de fréquence alimentaire (110). Les avantages et désavantages de ces méthodes sont présentés ci-dessous.

#### *2.4.2.1 Concentration sérique*

La concentration sérique en micronutriments est une mesure objective de la consommation de ces micronutriments provenant de toutes les sources possibles (20). Cependant, une des limites importantes de cette mesure est qu'elle représente l'exposition courante à des facteurs alimentaires et ne se prête pas bien à l'estimation de l'exposition alimentaire remontant à plusieurs années avant l'apparition de la maladie, soit la période d'exposition d'intérêt de nombreuses maladies chroniques telles que le cancer du poumon (20).

#### *2.4.2.2 Rappel de 24 heures et journal alimentaire*

Le rappel de 24 heures et le journal alimentaire ont pour objectif de recenser tous les aliments et breuvages consommés au cours des dernières 24 heures, ou sur une courte période de temps, habituellement de 3 à 7 jours, respectivement (110, 111). Le rappel de 24 heures consiste en une entrevue détaillée menée par un intervieweur spécialement formé pour la tâche. Cette méthode de collecte des données présente le désavantage de requérir l'usage de la mémoire à court terme des participants, tandis que le journal alimentaire a l'avantage d'être rempli de manière prospective par les sujets eux-mêmes (110).

Le rappel de 24 heures et le journal alimentaire sont utiles dans la mesure où ils permettent de recueillir l'information concernant la consommation d'une infinité d'aliments et de plats préparés et qu'ils permettent une certaine flexibilité dans l'analyse des données. Cependant, leur utilisation n'est pas tout à fait indiquée pour l'évaluation du rôle de micronutriments dans le développement du cancer, puisque certains aliments très riches en micronutriments protecteurs comme les antioxydants ne sont pas consommés chaque jour et pourraient être omis de la collecte d'information. De plus, puisqu'une personne atteinte de cancer pourrait avoir changé ses habitudes alimentaires en raison de sa maladie, il est d'usage courant dans les études cas-témoins de cibler la fréquence de consommation passée et non la consommation courante (110).

#### 2.4.2.3 Questionnaire de fréquence alimentaire

Le questionnaire de fréquence alimentaire sert souvent à décrire la fréquence de consommation de portions déterminées d'un nombre restreint d'aliments spécialement identifiés, afin de tester une hypothèse émise *a priori* (111). Le principe sous-jacent de cette méthode de collecte de données est que l'alimentation moyenne à long terme, c'est-à-dire remontant à plusieurs mois ou années, constitue l'exposition conceptuellement importante dans le développement de la maladie étudiée. Cette méthode sacrifie donc la précision de la mesure pour la couverture d'une période de consommation plus étendue et plus représentative de l'alimentation habituelle des sujets (110). Le questionnaire de fréquence alimentaire est souvent utilisé dans les études cas-témoins parce qu'il s'administre rapidement et facilement et qu'il représente bien la consommation passée et habituelle des gens (112). Il ne permet pas d'estimer la consommation absolue des individus, mais il se prête bien à la classification des sujets en fonction de leur consommation relative d'aliments clés. Toutefois, l'utilisation du questionnaire de fréquence alimentaire peut entraîner des erreurs de mesure substantielles puisqu'il requiert que les sujets se souviennent de leur alimentation remontant à un passé considérablement lointain (111).

#### 2.4.2.4 Synthèse

Compte tenu du caractère rétrospectif du devis cas-témoins de l'étude, ainsi que de l'objectif du présent projet, l'utilisation du questionnaire de fréquence alimentaire s'avérait indiquée. En effet, cette méthode de collecte des données alimentaires permet d'estimer l'alimentation passée et elle se prête bien à la mesure de la consommation de caroténoïdes et de vitamine C, des micronutriments qui se retrouvent en quantité non négligeable dans une liste plutôt restreinte d'aliments qui ne sont pas nécessairement consommés tous les jours. Lors de l'interprétation des résultats, l'on se doit de prendre en considération les biais potentiellement inhérents au devis cas-témoins et les erreurs de mesure associées au questionnaire de fréquence alimentaire qui pourraient compromettre la validité des résultats et la possibilité de les généraliser à l'ensemble de la population cible.

### **3.0 Objectifs de la recherche**

Évaluer l'association entre la consommation alimentaire de micronutriments antioxydants et le risque de cancer du poumon, séparément chez les hommes et les femmes, selon l'intensité cumulative de tabagisme et le sous-type histologique de la tumeur. Plus spécifiquement, les micronutriments étudiés sont le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, la lutéine/zéaxanthine, le lycopène et la vitamine C.

## **4.0 Méthodologie**

### 4.1 L'étude

Les données analysées dans le cadre du présent mémoire proviennent d'une étude cas-témoins à base populationnelle menée dans la grande région de Montréal entre 1996 et 1999. Cette étude a été conçue dans le but d'investiguer le rôle d'expositions professionnelles et d'habitudes de vie dans le risque de cancer du poumon. L'approbation des comités d'éthique a été obtenue pour les universités et les 18 centres hospitaliers participants (annexe 2).

### 4.2 L'échantillon

La population cible de l'étude était constituée de tous les hommes et femmes, âgés de 75 ans ou moins et résidant dans la grande région de Montréal (Ile de Montréal, Laval et Rive-Sud), une région d'environ 3,1 millions d'habitants. De plus, afin de favoriser une comparabilité dans l'échantillonnage des cas et des témoins, les sujets devaient être des citoyens canadiens. En effet, seuls les citoyens canadiens figurent sur la liste électorale à partir de laquelle sont identifiés les témoins. Parmi les sujets éligibles (1 434 cas et 2 182 témoins), 1 203 cas de cancer du poumon (83,9 %) et 1 513 témoins (70,6%) ont complété l'entrevue. Les taux de réponse différaient peu entre les hommes et les femmes (38).

#### 4.2.1 Les cas

Les cas, issus de la population cible, devaient avoir été nouvellement diagnostiqués d'un cancer du poumon primaire, d'origine épithéliale, entre janvier 1996 et décembre 1997. Ces sujets ont été identifiés dans les 18 principaux hôpitaux de la région métropolitaine de Montréal, où la majorité (98%) des cas de cancer du poumon de cette région sont diagnostiqués. Les nouveaux cas ont été identifiés à partir des registres de tumeurs hospitaliers et/ou par la surveillance active des rapports émis par le département de pathologie de chaque hôpital (43). Les

diagnostics ont été confirmés pathologiquement et classés selon le code 34 de la classification internationale des maladies oncologiques (ICD-O 34). Le sous-type histologique des tumeurs a été codé d'après les critères du 31<sup>e</sup> rapport technique de l'OMS/CIRC (48).

#### 4.2.2 Les témoins

Un groupe témoin populationnel a été formé. Les témoins sont des individus exempts de la maladie d'intérêt, issus de la population cible et qui témoignent de l'exposition de base au sein de cette population. Dans le cadre de l'étude, ils ont été choisis au hasard à partir des listes électorales spécifiques aux secteurs de résidence des cas recrutés. Au Canada, ces listes contiennent l'information (nom, âge, adresse) de pratiquement tous les citoyens canadiens en âge de voter et résidant au pays (38). Les témoins ont été appariés aux cas selon les distributions d'âge, de sexe et de district électoral. Il existe 30 districts électoraux dans la région étudiée et chacun d'entre eux comprend environ 40 000 électeurs.

#### 4.3 La collecte des données

Le consentement éclairé des participants a été obtenu avant l'entrevue. Les cas ont été interviewés en moyenne un an après leur diagnostic. Les témoins ont généralement été recrutés parallèlement aux cas, bien que la période de recrutement chez les témoins ait été légèrement plus longue. Des intervieweurs spécialement formés dans le cadre de l'étude ont mené des entrevues en face-à-face avec les sujets ou, si ceux-ci étaient décédés ou trop malades pour être questionnés, avec un de leurs proches, habituellement le ou la conjoint(e). Les entrevues, d'une durée moyenne d'environ deux heures ont été menées en deux parties. La première consistait en l'administration d'un questionnaire structuré permettant de recueillir de l'information sur un grand nombre de facteurs, tels que le profil socio-démographique (origine ethnique, niveau d'éducation, revenu, etc.), l'histoire de tabagisme et d'exposition à la fumée secondaire, le passé médical et la consommation de breuvages alcoolisés. La deuxième partie de l'entrevue servait à obtenir, de façon semi-structurée, les détails

de l'histoire professionnelle des sujets à partir de laquelle était dérivée l'exposition professionnelle à plusieurs agents chimiques et physiques, comme par exemple l'amiante.

Au début de l'étude, l'information alimentaire était obtenue à l'aide d'un questionnaire auto-administré supplémentaire couvrant également l'histoire résidentielle, les passe-temps et l'activité physique. Ce questionnaire était laissé auprès du sujet au terme de l'entrevue avec une enveloppe pré-adressée et pré-affranchie. À la réception du questionnaire auto-administré complété, les intervieweurs en vérifiaient le niveau de complétion et rappelaient le sujet pour combler les informations manquantes lorsque nécessaire. Cette approche avait été mise en place afin de ne pas imposer des entrevues trop longues, tout en permettant la collecte d'information sur des thèmes additionnels d'intérêt. Toutefois, après quelques mois de collecte de données, le constat a été fait que cette approche ne fonctionnait pas (seuls 30% des questionnaires étaient retournés). Un effort fut fait pour encourager les sujets à compléter les questionnaires non retournés, puis le questionnaire auto-administré a été intégré à l'entrevue afin d'assurer de meilleurs taux de réponse aux questions couvertes dans le questionnaire supplémentaire.

#### 4.3.1 L'information alimentaire

Les données alimentaires ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire ciblant l'alimentation remontant à deux ans avant le diagnostic ou l'entrevue (annexe 3). La question devait cibler une période assez lointaine pour représenter l'alimentation des cas avant qu'ils ne présentent les symptômes de la maladie et qu'ils n'aient été diagnostiqués cliniquement, sans toutefois que les réponses soient compromises par une mémoire à long terme trop défaillante. Puisque la consommation alimentaire a tendance à être corrélée d'une année à l'autre, l'alimentation deux ans auparavant demeure une représentation relativement fiable du passé alimentaire (110).

La question posée au début du questionnaire de fréquence alimentaire était énoncée ainsi : « Pour chacun des aliments sur la liste, indiquez à quelle fréquence, en moyenne, vous le consommez il y a 2 ans ». Conçu tout particulièrement pour fournir de bonnes estimations de la consommation antérieure d'aliments riches en antioxydants, le questionnaire était divisé en plusieurs groupes d'aliments : les fruits, les légumes, les boissons, les viandes et les pains et céréales. Chaque section comprenait une liste d'énoncés plus précis accompagnés d'une portion type, comme par exemple « 10 abricots séchés » ou « jus de tomates ou de légumes, verre de 4 onces ». On comptait au total 42 énoncés dont 10 reliés aux fruits, 12 aux légumes, 4 aux boissons, 13 aux viandes, substituts et fromages et 3 aux pains et céréales. Certains énoncés regroupaient plusieurs aliments présentant une composition nutritionnelle relativement semblable, tout particulièrement au niveau de certains antioxydants. Par exemple, la consommation de pommes et de poires était couverte dans le même énoncé puisque leur teneur en vitamine C et en  $\beta$ -carotène est relativement semblable. Ainsi, le questionnaire couvrait la consommation de 77 aliments, dont 49 fruits et légumes qui constituent une liste quasi-exhaustive des sources de micronutriments antioxydants communes dans la population cible.

La fréquence de consommation des aliments était rapportée à l'aide de cinq catégories : « 7 fois ou plus par semaine », « 4 à 6 fois par semaine », « 1 à 3 fois par semaine », « 1 à 3 fois par mois » et « jamais ou moins d'une fois par mois ». Bien que le questionnaire de fréquence alimentaire n'ait pas été validé spécifiquement pour l'étude, il a été inspiré d'un questionnaire élaboré et antérieurement validé par la chercheuse Gladys Block, une spécialiste de l'épidémiologie nutritionnelle (113). Le questionnaire de fréquence alimentaire avait également été pré-testé dans un sous-groupe de la population lors du projet-pilote afin de s'assurer que les questions étaient bien comprises.



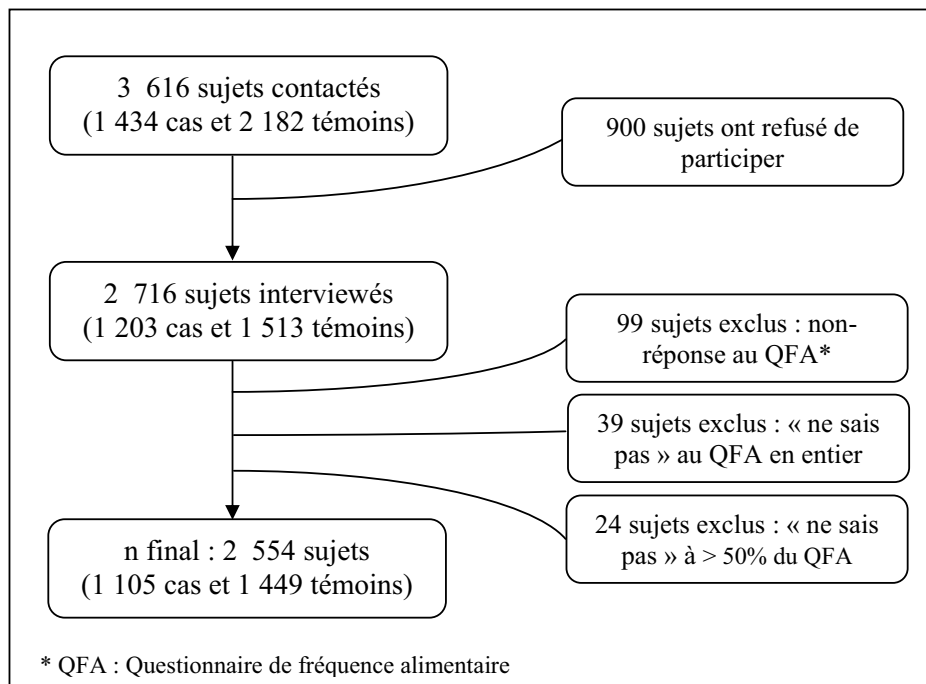
#### 4.4 Les analyses statistiques

##### 4.4.1 Les sujets retenus pour les analyses

Afin d'être inclus dans les analyses sur la consommation d'antioxydants, les répondants devaient avoir complété l'entrevue et avoir répondu à au moins 50% des questions portant sur l'alimentation. Parmi les 2 716 sujets constituant l'échantillon initial, 99 sujets n'avaient pas du tout répondu au questionnaire auto-administré contenant le questionnaire alimentaire et 39 participants avaient répondu d'emblée « ne sais pas » à l'ensemble des énoncés du questionnaire alimentaire. Parmi les 99 sujets n'ayant aucunement répondu au questionnaire de fréquence alimentaire, 68,7% avaient complété l'entrevue dans les premiers 12 mois de l'étude, alors que le questionnaire auto-administré était encore laissé auprès des sujets pour qu'ils le complètent eux-mêmes. De plus, 20,4% d'entre eux avaient eu recours à un répondant substitut qui n'était pas le ou la conjoint(e), un pourcentage qui s'élève à 64,1% parmi les 39 participants ayant répondu « ne sais pas » à l'ensemble du questionnaire alimentaire. Il est probable que les sujets n'ayant aucunement répondu au questionnaire alimentaire ou ayant répondu d'emblée « ne sais pas » à toutes les questions aient agi ainsi pour les raisons suivantes : ils n'étaient pas intéressés à répondre au questionnaire auto-administré, ils ne connaissaient pas assez le sujet pour pouvoir y fournir des réponses fiables ou ils désiraient rapidement mettre un terme à l'entrevue. Enfin, 24 individus avaient répondu « ne sais pas » à plus de 50% des questions. Il n'y a pas d'indications précises quant à la proportion de réponses à un questionnaire de fréquence alimentaire pouvant fournir un portrait relativement fidèle de l'alimentation d'un individu. Après avoir étudié les patrons de consommation suggérés par les questionnaires incomplets, nous avons jugé qu'à un niveau de complétion de 50%, les patrons étaient plausibles. Les résultats d'études qui se sont penchées sur cette question suggèrent également qu'il semble raisonnable de traiter l'ensemble d'un questionnaire alimentaire comme manquant lorsque plus de 50% des réponses n'ont pas été fournies (110).

Ces 162 sujets ont donc été exclus des analyses. Ainsi, l'échantillon final faisant l'objet d'analyses statistiques comportait 2 554 sujets, dont 1 105 cas (690 hommes et 415 femmes) et 1 449 témoins (870 hommes et 579 femmes) (figure 2, p.31).

Figure 2 : Étapes menant à la constitution de l'échantillon final



#### 4.4.2 La variable dépendante

La variable dépendante principale de cette étude est une variable binaire, catégorisée selon le statut « cas de cancer du poumon » ou « témoin » des sujets. Toutefois, pour effectuer les analyses portant sur la consommation d'antioxydants et le risque de cancer selon le sous-type histologique de la tumeur, une variable à cinq niveaux (témoins, cas de carcinomes à petites cellules, épidermoïde, à grandes cellules et d'adénocarcinome) a été créée et utilisée comme variable dépendante dans des modèles de régression polytomée.

#### 4.4.3 Les variables indépendantes

Pour chacun des micronutriments d'intérêt, soit le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, le lycopène, la lutéine/zéaxanthine et la vitamine C, un indice de consommation quotidienne totale a été calculé. En bref, une valeur de micronutriments a été attribuée à chacun des énoncés du questionnaire, permettant ainsi de convertir la consommation d'aliments rapportée par les sujets en consommation quotidienne de micronutriments antioxydants. La consommation d'antioxydants a été exprimée en fonction de l'énergie totale consommée, puis les valeurs de consommation de micronutriments ont été catégorisées pour les analyses. La démarche détaillée pour créer cet indice de consommation quotidienne suit.

##### a. La création d'une table de conversion des aliments en antioxydants

La table de conversion des aliments en micronutriments antioxydants est présentée à l'annexe 4. En premier lieu, chacun des 25 énoncés du questionnaire portant sur les fruits et les légumes s'est vu attribuer une valeur correspondant à sa contribution approximative en chacun des micronutriments. Dans le cas des énoncés regroupant plusieurs aliments, un seul d'entre eux ou encore une combinaison d'aliments ont été privilégiés dans la décision des apports en micronutriments attribués. Par exemple, lorsque des valeurs de micronutriments quelque peu différentes pouvaient être attribuées aux aliments d'un même énoncé, le niveau finalement accordé tenait compte de la forme (frais, surgelés ou en conserve, crus ou cuits) sous laquelle ces aliments sont le plus fréquemment consommés, tel que suggéré par des données de disparition des aliments publiées par le gouvernement canadien (114), complémentées par des données décrivant les habitudes alimentaires des québécois (115). Dans le cas de combinaisons d'aliments, le poids à donner à chacun dans une moyenne pondérée a également été basé sur ces sources de données.

Les tables de composition des aliments provenant du Fichier canadien sur les éléments nutritifs, une base de données disponible en ligne (FCEN, version 2007b) (73), ont été utilisées pour attribuer les apports en micronutriments pour chacun des

énoncés du questionnaire selon l'approche décrite plus haut. Le FCEN contient la teneur moyenne en éléments nutritifs de 5 516 aliments consommés au Canada. Les données sont majoritairement issues de tables de composition américaines, principalement celles du Ministère de l'Agriculture des États-Unis (*United States Department of Agriculture* (USDA)), ainsi que d'analyses chimiques effectuées au Canada (73).

Notons qu'un énoncé portant sur la « patate douce » a dû être exclu des calculs puisqu'après vérification de la distribution de cette variable, nous soupçonnons que la question ait été mal comprise. En effet, 17,1% des sujets ont répondu consommer de la patate douce plus d'une fois par semaine, ce qui nous apparaît extrême étant donné la faible popularité de cet aliment dans la population (114). Il semble probable que les répondants aient confondu « patate douce » (patate sucrée) avec « patate » (pomme de terre). Malheureusement, cette situation n'a pas été relevée lorsque le questionnaire a été testé lors de l'étude pilote. Toutefois, la pomme de terre n'étant pas un contributeur majeur en antioxydants et la patate douce, qui en contient considérablement, étant consommée relativement rarement dans cette population, l'omission de ces aliments lors des analyses ne devrait pas avoir un impact important sur les résultats.

#### b. L'estimation de la consommation quotidienne d'antioxydants

En second lieu, la fréquence de consommation des fruits et des légumes rapportée dans le questionnaire alimentaire a été convertie en fréquence hebdomadaire. Pour ce faire, le point milieu de chaque catégorie de fréquence de consommation a été utilisé pour attribuer un nombre moyen de portions consommées par semaine. Ainsi, des fréquences de consommation hebdomadaire de 0, 0,5, 2, 5 ou 7 portions par semaine ont été assignées aux fréquences de consommation de « jamais ou moins d'une fois par mois », « 1 à 3 fois par mois », « 1 à 3 fois par semaine », « 4 à 6 fois par semaine » et « 7 fois ou plus par semaine », respectivement.

Parmi les participants qui avaient fourni plus de 50% des réponses au questionnaire alimentaire, 243 sujets avaient omis de répondre à un certain nombre d'énoncés (entre 1 et 12 énoncés) : l'intervieweur avait donc entré « ne sais pas » comme réponse. Des études empiriques portant sur le traitement des valeurs manquantes dans les questionnaires de fréquence alimentaire suggèrent que lorsque les valeurs manquantes sont dispersées sans patron fixe à travers le questionnaire, il est recommandé de considérer ces réponses comme si elles indiquaient que le sujet ne consommait pas ou très peu l'aliment concerné (110, 116). La fréquence de consommation des aliments pour lesquels ces 243 sujets avaient des valeurs manquantes a donc été traitée comme correspondant à « jamais ou moins d'une fois par mois ».

Ensuite, pour chaque énoncé, le nombre de portions consommées par semaine a été multiplié par la valeur de micronutriments assignée à partir de la table de composition des aliments. Puis, les valeurs obtenues pour tous les énoncés ont été additionnées, et ce, pour chacun des micronutriments d'intérêt. Finalement, chacune de ces sommes a été divisée par sept jours pour obtenir une consommation moyenne quotidienne de chacun des micronutriments à l'étude.

### c. L'application de la méthode des résiduels

En épidémiologie nutritionnelle, il est recommandé d'exprimer les variables alimentaires en fonction de l'énergie totale consommée. Cette procédure vise deux objectifs principaux. D'une part, elle sert à contrôler la confusion potentielle de l'effet des nutriments par l'énergie totale qui est associée à la maladie sans en être une cause principale. D'autre part, elle permet de réduire l'impact de la variation externe dans la consommation estimée de micronutriments due à la variation de l'énergie totale consommée. La plupart des micronutriments sont associés à l'énergie totale puisque les individus qui consomment beaucoup d'énergie en ingèrent par le fait même une plus grande quantité. Dans la présente étude, les micronutriments étaient en effet corrélés de manière significative à l'énergie totale consommée

(annexe 5). L'ajustement des micronutriments en fonction de l'énergie totale permet donc de représenter la composition de l'alimentation plutôt que la consommation absolue de micronutriments (110).

Aux fins de la présente étude, nous avons appliqué une procédure surnommée la méthode des résiduels (117, 118). La régression linéaire simple entre l'énergie totale (variable indépendante) et chacun des micronutriments (variables dépendantes) a permis d'obtenir les résiduels qui représentent ici la différence entre la consommation réelle des sujets et celle prédite par leur consommation totale d'énergie, telle que calculée à partir du questionnaire de fréquence alimentaire. L'équation linéaire obtenue pour chaque micronutriment a servi à calculer la consommation attendue de ce micronutriment pour une consommation d'énergie équivalente à 1 600 kilocalories (kcal) pour les femmes et 2 100 kcal pour les hommes. Ces constantes énergétiques sont arbitraires, mais elles représentent un apport énergétique moyen et sont fréquemment utilisées dans ce type de procédure (92, 107). La consommation attendue a ensuite été ajoutée aux résiduels, permettant d'obtenir, pour chaque sujet, une consommation d'antioxydants standardisée pour l'énergie totale qui se rapproche de valeurs de consommation réalistes.

#### d. La catégorisation des variables de consommation quotidienne d'antioxydants

Les niveaux de consommation de chacun des micronutriments ont été catégorisés en tertiles afin d'estimer le risque de cancer du poumon chez les individus ayant rapporté des niveaux de consommation moyens ou élevés, comparativement à ceux ayant rapporté de faibles niveaux de consommation. La catégorisation de variables alimentaires est avantageuse puisqu'elle ne requiert pas que le chercheur présume une relation de dose-réponse linéaire entre elles et la maladie. Il est tout de même présumé que la relation est relativement homogène à l'intérieur de chaque catégorie. Ce traitement des variables diminue également l'influence des données extrêmes (117).

La distribution, chez le groupe témoin, de la consommation quotidienne de micronutriments antioxydants exprimée en fonction de l'énergie totale a servi à diviser l'échantillon en tertiles égaux correspondant à des niveaux de consommation faible, moyenne et élevée. Cet exercice a été effectué séparément chez les hommes et chez les femmes dans le but de tenir compte de leur consommation différentielle de micronutriments.

#### 4.4.4 Les facteurs de confusion potentiels

Les variables d'ajustement à inclure dans les modèles de régression logistique et polytomée ont été choisies suite à une recension des écrits portant sur les facteurs de risque du cancer du poumon, à l'évaluation empirique de leur association avec le cancer du poumon et la consommation d'antioxydants, ainsi que de l'effet des facteurs de confusion potentiels sur les associations observées dans les présentes analyses.

##### *4.4.4.1 Les variables socio-démographiques*

L'âge, l'origine ethnique et l'éducation sont les variables socio-démographiques qui ont été incluses dans tous les modèles analytiques. L'âge des participants au diagnostic ou à l'entrevue était une variable d'appariement ( $\pm 5$  ans) et il a été intégré aux modèles sous sa forme continue. L'origine ethnique a été catégorisée d'après la descendance des sujets, soit française, anglaise ou autre. Le niveau d'éducation des sujets a été exprimé en fonction de trois catégories : les niveaux primaire, secondaire et post-secondaire. En termes d'années de scolarité, ces catégories représentent respectivement 0 à 7, 8 à 13 et 14 années ou plus d'éducation. Cette classification ne permet toutefois pas de différencier les sujets qui ont complété le niveau d'éducation précisé de ceux qui ne l'ont pas terminé.

##### *4.4.4.2 L'identification du répondant*

Une variable a été créée afin d'identifier le répondant lors de l'entrevue. Elle prenait une forme binaire, indiquant que le répondant était le sujet lui-même ou qu'il

s'agissait d'un répondant substitut. L'identification du répondant a été intégrée aux modèles statistiques puisqu'il est possible que le niveau de précision des réponses au questionnaire ait été influencé par la personne fournissant l'information.

#### *4.4.4.3 Le tabagisme*

Comme le tabagisme est le principal facteur de risque du cancer du poumon (2) et que cette pratique est également associée à la consommation de fruits et de légumes (119), il est essentiel de bien contrôler son effet. L'algorithme de modélisation de l'effet du tabagisme sur le risque de cancer du poumon qui a été utilisé dans les analyses est celui développé par Leffondré et ses collègues à partir de cette même base de données (120). Trois variables ont été incluses : une variable dichotomique représentant le statut de fumeur (le sujet a déjà fumé ou non), le logarithme naturel de l'intensité cumulative de tabagisme exprimée en nombre de cigarettes-années (nombre de cigarettes fumées par jour multiplié par la durée de tabagisme en années) et la durée de cessation du tabagisme, en continu. Cette modélisation permet de tenir compte des dimensions qualitative et quantitative du tabagisme dans son association avec le cancer du poumon (120). Lorsque comparée à plusieurs autres approches, cette dernière s'est avérée optimale pour modéliser l'association entre les données de tabagisme et le risque de cancer du poumon dans cette population.

#### *4.4.4.4 L'énergie totale consommée*

L'énergie totale consommée a été incluse dans les modèles statistiques sous sa forme continue afin de compléter la méthode des résiduels, de contrôler la confusion potentielle par l'énergie et de réduire l'effet des erreurs de mesure des micronutriments (110, 121). En effet, les erreurs de mesure associées aux nutriments sont fortement corrélées à celles reliées à la consommation énergétique puisque ces deux données sont calculées à partir du même instrument de mesure et des mêmes aliments. Notons que, étant donnée la nature du questionnaire de fréquence alimentaire qui se concentre sur un sous-groupe d'aliments, la valeur d'énergie totale calculée sous-estimait la valeur réelle. Effectivement, les valeurs moyennes observées



chez les témoins étaient de 937 et 882 kcals par jour pour les hommes et les femmes, respectivement, des valeurs quotidiennes qui sont inférieures à celles attendues (environ 1 975 kcals chez les hommes et 1 620 kcals chez les femmes) (122). Toutefois, Willett (1998) recommande d'utiliser ces mesures, même imparfaites, lors des analyses (110).

#### *4.4.4.5 L'indice de masse corporelle*

L'indice de masse corporelle (IMC) a également été inclus dans les modèles de régression logistique sous sa forme continue dans le but de resserrer le contrôle pour l'énergie totale et celui des erreurs de mesure des variables alimentaires. L'IMC est une mesure de la composition corporelle et l'une des composantes de la variation inter-individus de l'énergie consommée. L'IMC reflète donc, en partie, la consommation totale d'énergie (110). Certains auteurs suggèrent aussi que l'IMC pourrait influencer la présence de biais ou d'imprécisions dans le rappel de la consommation d'aliments et donc dans le calcul des nutriments (123).

#### 4.4.5 Les imputations pour les valeurs manquantes

Des valeurs manquantes ont été identifiées pour les variables d'éducation, de tabagisme et pour l'indice de masse corporelle. Afin de pouvoir préserver les individus concernés dans les analyses, des procédures d'imputation conditionnelle de la médiane (pour une variable continue) ou du mode (pour une variable catégorielle) ont été utilisées. En effet, chaque valeur manquante s'est vue attribuer une valeur imputée basée sur la distribution de la même variable chez les sujets n'ayant pas de valeurs manquantes, en tenant compte du sexe, de la catégorie d'âge (29 - 49, 50 - 59, 60 - 69, 70 ans et plus) et du statut de cas ou de témoin des sujets. Le statut de fumeur (a déjà fumé ou non) a été considéré pour l'imputation de l'indice de masse corporelle seulement.

#### 4.4.6 Les variables non retenues comme facteurs de confusion

D'autres variables ont fait l'objet d'évaluation comme facteurs de confusion potentiels puisqu'elles pouvaient théoriquement être associées tant au risque de cancer du poumon qu'à la consommation de fruits et de légumes. Les variables correspondant au revenu familial des sujets, à l'exposition passée à l'amiante dans le milieu de travail et à la consommation de breuvages alcoolisés ont été évaluées en ce sens. Cependant, lorsqu'ajoutées aux modèles analytiques, aucune de ces variables ne modifiait l'estimé de la mesure d'association entre la consommation d'antioxydants et le risque de cancer du poumon par plus de 10%. Sur la base de ces observations et compte tenu du fait que les modèles de régression comprenaient déjà un nombre appréciable de variables, le revenu familial, l'exposition à l'amiante et la consommation d'alcool n'ont finalement pas été retenus comme facteurs de confusion potentiels.

#### 4.4.7 Les modèles de régression logistique

Le logiciel SPSS (*Graduate Pack for Windows*, version 13.0) (124) a été utilisé pour les analyses. La régression logistique est la procédure statistique privilégiée pour l'étude de la relation entre plusieurs variables indépendantes et une variable dépendante binaire (125). Ainsi, des modèles de régression logistique inconditionnelle comparant les tertiles de consommation de micronutriments antioxydants élevée et moyenne au tertile de faible consommation ont été appliqués aux données pour estimer des rapports de cotes et des intervalles de confiance à 95% fournissant une indication du degré de précision de l'estimation du rapport de cotes. Dans ce cas-ci, les rapports de cotes permettaient d'estimer le risque de cancer du poumon associé à chaque niveau de consommation, en ajustant pour les facteurs de confusion potentiels. La valeur de  $p$  pour les tests de tendance (*p value for trend*) a été estimée pour chacun des modèles de régression en modélisant les niveaux de consommation (tertiles de consommation faible, moyenne et élevée) en continu.

#### *4.4.7.2 Les analyses stratifiées selon l'intensité de tabagisme*

Pour les fins des analyses stratifiées selon l'intensité de tabagisme, les sujets ont été caractérisés en fonction de l'intensité de leur tabagisme d'après la distribution de la variable « cigarettes-années » chez les cas et les témoins regroupés, séparément pour les hommes et les femmes. Cette variable a été choisie puisqu'elle représente l'exposition cumulative à la cigarette et tient compte des changements dans la pratique au cours de la vie de chaque sujet. Chez les hommes, l'intensité de tabagisme a été catégorisée comme suit : fumeurs légers : entre 0 et 700,5 cigarettes-années ; fumeurs moyens : entre 705,0 et 1 305,0 cigarette-années ; fumeurs intenses : 1 310,0 cigarette-années et plus. Chez les femmes, les faibles fumeuses étaient en fait toutes des non-fumeuses, les moyennes fumeuses présentaient entre 2 et 850,0 cigarette-années et les fumeuses intenses avaient fumé plus de 850,5 cigarette-années.

#### *4.4.7.3 Les analyses stratifiées selon le sous-type histologique*

Les analyses portant sur le risque des différents sous-types histologiques ont été effectuées à l'aide de modèles de régression polytomée, une méthode qui correspond à l'application de la régression logistique à l'étude d'une variable dépendante comportant plus de deux niveaux (125). Dans ce cas-ci, la variable dépendante représentait le statut de témoin ou de cas de carcinome à petites cellules, de carcinome épidermoïde, d'adénocarcinome ou de carcinome à grandes cellules et était opérationnalisée à l'aide d'une variable à cinq niveaux. Le groupe de témoin a servi de groupe de référence.

## 5.0 Article

Dietary intake of selected carotenoids and vitamin C and risk of lung cancer: a population-based case-control study

Shareck, M.<sup>1,2</sup>, Rousseau, M-C.<sup>1,2</sup>, Parent, M-E.<sup>1,2</sup>, and Siemiatycki, J.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal  
Montreal, QC, Canada  
H2V 4P3

<sup>2</sup>INRS-Institut Armand-Frappier, University of Quebec  
Laval, QC, Canada  
H7V 1B7

Article en phase finale de préparation pour soumission au *American Journal of Epidemiology*

Length of abstract : 196 words

Length of article : 3,485 words

Number of tables: 5

## Abstract

**Background:** Whether high intakes of dietary antioxidants protect against lung cancer remains debated. **Objective:** To investigate the association between dietary intakes of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein/zeaxanthin, lycopene and vitamin C, and risk of lung cancer according to sex, smoking intensity and tumor histological subtype. **Methods:** In the course of a case-control study of lung cancer conducted in Montreal, Canada, in-person interviews elicited dietary data from 1,105 incident cases and 1,449 population controls. Usual frequency of intake of 49 fruit and vegetables two years prior to diagnosis or interview was estimated using a food frequency questionnaire and converted to antioxidant intakes. Odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) between intake variables and lung cancer were estimated using logistic and polytomous regression models, adjusting for potential confounding factors. **Results:** High intakes of antioxidants were generally associated with some 30% reduction in lung cancer risk. This was observed among both sexes, among never smokers, smokers regardless of intensity, and for small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. **Conclusions:** Results from this study suggest several dietary antioxidants may protect against lung cancer. Prevention programs should promote increased intakes of fruit and vegetables rich in carotenoids and vitamin C.

## Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer mortality worldwide, resulting in over 1.3 million deaths yearly (1, 2). Since lung cancer survival remains low, the main hope lies in prevention.

Cigarette smoking is the foremost risk factor for lung cancer. However, large scale smoking cessation efforts have had limited results (2-4). While efforts in that direction must be pursued, it is also important to identify other modifiable risk factors and to implement all possible preventive strategies. The recognized multifactorial

etiology of lung cancer suggests that factors other than smoking can indeed influence its occurrence (5). A low intake of fruit and vegetables has consistently been associated with an increased risk of lung cancer (1, 6-9). Fruit and vegetables were initially believed to protect against lung cancer due to their content in  $\beta$ -carotene, a pro-vitamin A carotenoid which plays a role in cell differentiation and has antioxidant activity (10). However, three large randomized controlled trials in which  $\beta$ -carotene supplementation was studied suggested either no effect (11) or an increase in lung cancer incidence (12, 13) following supplement intake. Given these equivocal results, research efforts continue towards the identification of other components of fruit and vegetables with possible cancer preventive properties, and the better estimation of effects of dietary rather than supplemental intakes. Recent focus has been on selected carotenoids which, together with  $\beta$ -carotene, are found in highest concentrations in human diet and serum:  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin and lycopene (14). Along with vitamin C, these carotenoids have been suggested as dietary factors which could potentially prevent lung cancer (1).

Recent research suggests that the aforementioned carotenoids and vitamin C could have a differential effect on lung cancer risk depending on sex, smoking and histological subtype of the tumor (15), which might explain some of the inconsistent observations from previous studies. However, evidence remains scarce and equivocal. The present study aims to investigate the association between dietary intake of selected carotenoids and vitamin C and the risk of lung cancer in men and women, according to smoking intensity and for the four common histological tumor subtypes.

## Materials and Methods

### Study population

Data from a population-based case-control study conducted in Montreal, Canada, were analyzed. Eligible subjects were men and women, aged 35 to 75 years, and living in the Montreal area. Cases were ascertained from 18 hospitals in the

metropolitan Montreal region, providing almost complete coverage of lung cancer diagnoses in the area (~98%). Potential cases were identified through active monitoring of hospital pathological reports and consisted in histologically-confirmed primary lung cancer cases diagnosed between January 1996 and December 1997. Controls were randomly selected from the general population through electoral lists. In Canada, these lists include the names and addresses of practically all Canadian citizens residing in the country and are updated through active population enumeration. Controls were frequency matched to cases for age (5-year group), sex and electoral district. Ethics approval was obtained from all collaborating institutions and subjects provided informed consent. A total of 1,434 cases and 2,182 controls were invited to participate in the study, and 1,203 (83.9%) cases and 1,513 (70.6%) controls accepted. In-person interviews with the subject or a proxy respondent, if the subject was deceased or too ill to respond, were conducted by trained interviewers. Information was collected on a wide range of factors, including subjects' socio-economic background, detailed occupational history, smoking, alcohol and dietary intakes.

#### Dietary data collection and coding

In-person interviews elicited dietary intake from a food frequency questionnaire for the period two years prior to diagnosis or interview. In all, 162 subjects were excluded from the analyses either because their dietary section was not completed or because they had answered less than 50% of the dietary questions. The final sample for analysis consisted of 2,554 subjects, i.e., 1,105 lung cancer cases and 1,449 population controls.

The food frequency questionnaire was designed to capture the intake of all main carotenoid-rich foods consumed in this population. It covered 77 food items, including 49 fruit and vegetables which were grouped into 25 individual statements. Frequency of intake, in terms of a typical portion size, was reported as “7 or more times per week”, “4 to 6 times per week”, “1 to 3 times per week”, “1 to 3 times per

month” and “never or less than once per month”. The nutrient content of foods was extracted from the Canadian Nutrient File (version 2007b) (16). The mid-point of each frequency category was used to assign a weekly frequency of intake of each food. Individual daily intakes of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein/zeaxanthin, lycopene and vitamin C were then calculated by multiplying the weekly frequency of intake of each food by the nutrient content of the specified portion size, then summing the contributions from all foods and dividing by seven.

Nutrient intakes were adjusted for total energy intake using the residual method (17). Nutrient intakes of individuals were regressed on their total energy intakes as calculated from the food frequency questionnaire. The predicted nutrient intake for total energy intakes of 1,600 kilocalories/day for women and 2,100 kilocalories/day for men was estimated using nutrient-specific regression equations and added to the regression residuals to provide energy-adjusted nutrient values. These were categorized into sex-specific tertile levels of intake based on the frequency distribution among controls.

### Statistical analyses

Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated comparing second and third tertile levels of intake (referred to as medium and high intakes) to the first tertile level of intake (low intake) for each micronutrient. Logistic regression models were used to estimate the risk of lung cancer stratified by sex and smoking intensity. Men and women were classified as never/light, medium or heavy smokers based on the distribution of cumulative smoking intensity (cigarette-years) among cases and controls. Multivariate polytomous regression models were applied to estimate the association between micronutrient intake and risk of small cell carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma and large cell carcinoma. Sex-specific multivariate logistic and polytomous regression models were adjusted for age (continuous), respondent status (self or proxy), ethnic origin (French ancestry, English/Irish/Scottish ancestry, other), educational level (elementary, secondary,



post-secondary), body mass index (BMI) two years prior to interview (continuous), total daily energy intake (continuous) and cigarette smoking, using a 3-variable model, i.e., ever smoked (yes or no), natural logarithm of cigarette-years (continuous), time since cessation (continuous). Regression models stratified by smoking intensity were adjusted for these same potential confounders, omitting the variables “ever smoked” and the natural logarithm of cigarette-years. Tests for linear trend across tertiles of intake were carried out by modeling nutrient exposure as a continuous variable. Statistical analyses were performed using the SPSS Graduate Pack for Windows, version 13.0 (18).

## Results

Cases and controls were similar with respect to age but differed on socio-demographic characteristics, BMI and smoking (table 1). As compared to controls, cases were more likely to be of French ancestry and to be less educated. Proxy respondents provided information for a larger proportion of cases than controls. History of cigarette smoking differed significantly among cases and controls. Compared to controls, cases were more likely to have ever smoked cigarettes, had higher cigarette-years of exposure and were less likely to have quit the habit for many years. The distribution of histological subtypes differed by sex. Among males, a similar proportion of cases had been diagnosed with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma, while the most prevalent diagnosis in women was adenocarcinoma of the lung. In terms of daily micronutrient intake, among both men and women, cases were concentrated in the medium and low tertile levels of intake of all selected nutrients (table 2).

Table 1: Selected characteristics of cases and population controls, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999

Characteristic	Men		Women	
	Cases (n=690)	Controls (n=870)	Cases (n=415)	Controls (n=579)
Mean age $\pm$ SD <sup>a</sup>	64.3 $\pm$ 7.8	65.0 $\pm$ 7.6	61.4 $\pm$ 9.4	61.5 $\pm$ 9.3
Ethnic origin (%)				
French	78.3	64.5	79.5	69.1
English, Irish or Scottish	4.5	6.2	8.4	4.0
Other	17.2	29.3	12.0	26.9
Educational level (%)				
Elementary	48.3	35.3	35.2	26.3
Secondary	39.6	41.6	52.0	44.0
Post-secondary	12.2	23.1	12.8	29.7
Respondent status (%)				
Self	61.0	90.2	67.7	95.3
Proxy	39.0	9.8	32.3	4.7
Histology (%)				
Small cell carcinoma	17.0	NA <sup>d</sup>	16.6	NA
Squamous cell carcinoma	35.9	NA	19.0	NA
Adenocarcinoma	32.5	NA	48.7	NA
Large cell carcinoma	9.6	NA	8.9	NA
Other	5.0	NA	6.8	NA
Ever smoking (%)	97.7	82.6	92.3	48.5
Mean cigarette-years $\pm$ SD <sup>b</sup>	1,576 $\pm$ 875	999 $\pm$ 758	1,072 $\pm$ 533	598 $\pm$ 495
Years since quitting smoking <sup>c</sup> (%)				
2 – 5	15.3	5.5	16.5	12.8
5.1 – 10	18.2	12.1	29.1	17.9
> 10.1	66.5	82.4	55.4	69.2
Mean BMI <sup>e</sup> $\pm$ SD (kg/m <sup>2</sup> )	25.1 $\pm$ 4.3	26.0 $\pm$ 3.8	24.3 $\pm$ 5.0	25.4 $\pm$ 4.5

<sup>a</sup>SD = standard deviation

<sup>b</sup>Among ever smokers

<sup>c</sup>Among quitters

<sup>d</sup>NA = not applicable

<sup>e</sup>BMI = body mass index

Table 2: Proportion of cases and controls in each tertile level of intake of carotenoids and vitamin C, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999

	Men			Women		
	Micronutrient intake	% cases (n = 690)	% controls (n = 870)	Micronutrient intake	% cases (n = 415)	% controls (n = 579)
$\beta$ -carotene ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )						
T <sub>1</sub>	0 - 3,589.35	47.5	33.2	9.71 - 3,907.42	31.2	33.2
T <sub>2</sub>	3,595.64 - 7,228.57	32.0	33.4	3,910.71 - 6,648.64	21.7	33.2
T <sub>3</sub>	7,230.57 - 27,674.91	20.4	33.3	6,658.57 - 22,559.70	17.1	33.7
$\alpha$ -carotene ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )						
T <sub>1</sub>	0 - 1,152.09	46.1	33.2	0 - 1,145.77	52.5	33.2
T <sub>2</sub>	1,152.77 - 2,038.49	30.7	33.4	1,147.55 - 2,016.66	28.9	33.2
T <sub>3</sub>	2,039.06 - 6,652.64	23.2	33.3	2,030.34 - 3,796.00	18.6	33.7
$\beta$ -cryptoxanthin ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )						
T <sub>1</sub>	0 - 94.31	52.3	33.1	0 - 93.88	54.5	33.2
T <sub>2</sub>	95.14 - 194.10	30.3	33.4	94.31 - 191.67	31.1	33.3
T <sub>3</sub>	194.57 - 536.96	17.4	33.4	192.03 - 412.88	14.5	33.5
Lutein/zeaxanthin ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )						
T <sub>1</sub>	0 - 1,111.00	47.5	33.2	0 - 1,297.05	59.0	33.3
T <sub>2</sub>	1,112.12 - 3,713.47	29.3	33.3	1,297.68 - 3,260.47	21.9	33.0
T <sub>3</sub>	3,714.39 - 12,722.82	23.2	33.4	3,262.52 - 13,862.31	19.0	33.7
Lycopene ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )						
T <sub>1</sub>	0 - 13,400.46	42.0	33.0	0 - 10,510.36	45.5	33.3
T <sub>2</sub>	13,430.86 - 18,687.18	28.8	33.1	10,544.21 - 18,408.36	36.9	33.3
T <sub>3</sub>	19,003.89 - 58,463.43	29.1	33.9	18,610.57 - 56,095.57	17.6	33.3
Vitamin C (mg/d)						
T <sub>1</sub>	0 - 73.59	52.6	33.3	1.82 - 81.46	63.6	33.2
T <sub>2</sub>	73.66 - 135.96	26.2	33.2	81.64 - 126.40	19.8	33.3
T <sub>3</sub>	136.0 - 349.96	21.2	33.4	126.73 - 332.72	16.6	33.5

Table 3 presents adjusted odds ratios for medium and high tertile levels of intake of selected energy-adjusted nutrients according to sex. In men, when compared to those in the lowest tertile level of intake, those in the highest tertile of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C had a lower risk of lung cancer. For all these nutrients except lycopene, statistically significant dose-response trends were observed ( $p < 0.05$ ). A lower risk of lung cancer was observed for women in the highest tertile level of intake of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C when compared to women in the lowest tertile, with statistically significant trends observed only for  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C ( $p < 0.05$ ). There was, however, little variation in risk across medium and high levels of intake of vitamin C. Overall, the protective effect of selected carotenoids tended to be similar in men and in women, while vitamin C seemed to confer a larger protective effect among women than among men.

**Table 3: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for lung cancer risk according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles<sup>a</sup>, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999**

Micronutrient tertile	Men		Women	
	n <sub>ca</sub> <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)
<b>β-carotene</b>				
Tertile 1	297	(ref.) <sup>d</sup>	177	(ref.)
Tertile 2	252	0.83 (0.62 - 1.10)	138	0.79 (0.52 - 1.20)
Tertile 3	141	0.64 (0.47 - 0.88)	100	0.66 (0.43 - 1.01)
<i>p</i> for trend		0.005		0.075
<b>α-carotene</b>				
Tertile 1	265	(ref.)	140	(ref.)
Tertile 2	267	0.97 (0.72 - 1.29)	180	1.11 (0.73 - 1.70)
Tertile 3	158	0.72 (0.53 - 0.98)	95	0.66 (0.43 - 1.03)
<i>p</i> for trend		0.043		0.100
<b>β-cryptoxanthin</b>				
Tertile 1	330	(ref.)	180	(ref.)
Tertile 2	233	0.86 (0.65 - 1.14)	156	0.78 (0.52 - 1.17)
Tertile 3	127	0.65 (0.48 - 0.89)	79	0.61 (0.39 - 0.94)
<i>p</i> for trend		0.008		0.036
<b>Lutein/zeaxanthin</b>				
Tertile 1	260	(ref.)	146	(ref.)
Tertile 2	267	1.18 (0.86 - 1.61)	176	1.18 (0.75 - 1.84)
Tertile 3	163	1.06 (0.76 - 1.46)	93	0.93 (0.59 - 1.46)
<i>p</i> for trend		0.685		0.834
<b>Lycopene</b>				
Tertile 1	267	(ref.)	165	(ref.)
Tertile 2	215	0.85 (0.63 - 1.14)	123	0.63 (0.42 - 0.96)
Tertile 3	208	0.77 (0.58 - 1.04)	127	0.84 (0.55 - 1.27)
<i>p</i> for trend		0.086		0.400
<b>Vitamin C</b>				
Tertile 1	336	(ref.)	203	(ref.)
Tertile 2	233	0.85 (0.64 - 1.13)	119	0.58 (0.38 - 0.89)
Tertile 3	121	0.70 (0.51 - 0.97)	93	0.57 (0.37 - 0.88)
<i>p</i> for trend		0.029		0.009

<sup>a</sup> Tertiles were based on the frequency distribution of energy-adjusted nutrient intakes among controls

<sup>b</sup> n<sub>ca</sub> = number of exposed cases

<sup>c</sup> Adjusted for age (continuous), respondent status (self or proxy), ethnic background (French ancestry, English/Irish/Scottish ancestry, other), education (primary, secondary, post-secondary), ever smoked (yes or no), natural log of cigarette-years (continuous), years since quitting smoking (continuous), energy intake (continuous), body mass index (continuous).

<sup>d</sup> (ref.) = reference

Associations between dietary nutrient intakes and lung cancer risk according to cumulative smoking intensity are shown in table 4, separately for men and women. When compared to those in the lowest tertile level of intake, men in the highest tertile level of intake of  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C had a reduction in lung cancer risk regardless of smoking intensity. Additionally, medium intensity smokers benefited from high intakes of  $\alpha$ -carotene and lutein/zeaxanthin. When restricting analyses to heavy smokers, a reduction in risk was also observed for men in the highest tertile level of intake of  $\alpha$ -carotene, lutein/zeaxanthin and lycopene. A high intake of lutein/zeaxanthin was associated with a two-fold increase in risk in light smokers but precision was low. Tests for trend assessing the dose-response relationship for  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and lycopene were significant at the 0.05 level, in heavy smokers only.

Among women, a protective effect was observed for high intakes of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C in never smokers, as well as in medium and heavy smokers. Lutein/zeaxanthin and lycopene were not associated with risk of lung cancer in never smokers, whereas they decreased the risk for medium smokers. Among heavy smoking women, lutein/zeaxanthin was shown to reduce the risk of lung cancer, whereas lycopene increased it slightly. Tests for trend for vitamin C intake among medium and heavy smokers were statistically significant.

Table 4: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for lung cancer risk according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles<sup>a</sup>, stratified by cumulative smoking intensity, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999

Micronutrient tertile	Men						Women					
	Never/light smokers <sup>b</sup> ≤ 700.5 cig-yrs		Medium smokers 705 – 1305 cig-yrs		Heavy smokers ≥ 1310 cig-yrs		Never smokers 0 cig-yrs		Medium smokers 1 – 850 cig-yrs		Heavy smokers ≥ 805 cig-yrs	
	n <sub>ca</sub> <sup>c</sup>	OR <sup>d</sup> (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)
<b>β-carotene</b>												
Tertile 1	28	(ref.) <sup>e</sup>	110	(ref.)	159	(ref.)	11	(ref.)	52	(ref.)	114	(ref.)
Tertile 2	29	0.88 (0.47-1.63)	107	0.99 (0.62-1.58)	116	0.83 (0.51-1.35)	11	0.87 (0.34-2.22)	47	0.73 (0.39-1.37)	80	0.71 (0.35-1.47)
Tertile 3	26	0.83 (0.45-1.55)	56	0.79 (0.47-1.30)	59	0.47 (0.28-0.81)	10	0.68 (0.26-1.76)	29	0.54 (0.29-1.04)	61	0.79 (0.36-1.72)
p for trend		0.560		0.388		0.008		0.421		0.063		0.493
<b>α-carotene</b>												
Tertile 1	24	(ref.)	102	(ref.)	139	(ref.)	10	(ref.)	43	(ref.)	87	(ref.)
Tertile 2	31	0.99 (0.53-1.85)	112	1.12 (0.70-1.78)	124	1.01 (0.61-1.66)	13	0.84 (0.32-2.20)	54	0.86 (0.44-1.65)	113	1.95 (0.92-4.14)
Tertile 3	28	1.12 (0.59-2.10)	59	0.80 (0.49-1.31)	71	0.53 (0.32-0.89)	9	0.74 (0.27-2.02)	31	0.57 (0.30-1.10)	55	0.83 (0.39-1.75)
p for trend		0.726		0.422		0.024		0.559		0.094		0.763
<b>β-cryptoxanthin</b>												
Tertile 1	31	(ref.)	124	(ref.)	175	(ref.)	9	(ref.)	56	(ref.)	115	(ref.)
Tertile 2	32	0.99 (0.55-1.78)	94	0.67 (0.43-1.07)	107	0.93 (0.58-1.51)	15	1.61 (0.63-4.13)	42	0.37 (0.19-0.70)	99	1.18 (0.58-2.39)
Tertile 3	20	0.71 (0.37-1.35)	55	0.82 (0.49-1.38)	52	0.56 (0.33-0.94)	8	0.81 (0.28-2.32)	30	0.55 (0.29-.07)	41	0.52 (0.24-1.11)
p for trend		0.310		0.321		0.042		0.682		0.052		0.141

Micronutrient tertile	Men						Women					
	Never/light smokers <sup>b</sup> ≤ 700.5 cig-yrs		Medium smokers 705 – 1305 cig-yrs		Heavy smokers ≥ 1310 cig-yrs		Never smokers 0 cig-yrs		Medium smokers 1 – 850 cig-yrs		Heavy smokers ≥ 805 cig-yrs	
	n <sub>ca</sub> <sup>c</sup>	OR <sup>d</sup> (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)
<b>Lutein/ zeaxanthin</b>												
Tertile 1	14	(ref.)	101	(ref.)	145	(ref.)	7	(ref.)	50	(ref.)	89	(ref.)
Tertile 2	37	2.28 (1.08-4.81)	107	0.90 (0.54-1.50)	123	1.31 (0.77-2.22)	14	1.40 (0.49-3.98)	49	0.72 (0.37-1.37)	113	1.54 (0.68-3.48)
Tertile 3	32	2.06 (0.98-4.33)	65	0.93 (0.55-1.57)	66	0.81 (0.47-1.40)	11	1.08 (0.37-3.16)	29	0.74 (0.37-1.48)	53	0.90 (0.41-1.94)
<i>p</i> for trend		0.083		0.773		0.618		0.958		0.372		0.889
<b>Lycopene</b>												
Tertile 1	30	(ref.)	98	(ref.)	139	(ref.)	13	(ref.)	51	(ref.)	101	(ref.)
Tertile 2	23	0.76 (0.40-1.44)	89	0.95 (0.59-1.52)	103	0.72 (0.43-1.21)	10	0.72 (0.28-1.83)	38	0.45 (0.24-0.86)	75	0.92 (0.45-1.89)
Tertile 3	30	1.19 (0.65-2.17)	86	1.10 (0.68-1.77)	92	0.46 (0.28-0.75)	9	1.00 (0.39-2.62)	39	0.63 (0.33-1.18)	79	1.21 (0.59-2.48)
<i>p</i> for trend		0.571		0.710		0.002		0.946		0.144		0.625
<b>Vitamin C</b>												
Tertile 1	31	(ref.)	128	(ref.)	177	(ref.)	10	(ref.)	62	(ref.)	131	(ref.)
Tertile 2	27	0.72 (0.39-1.34)	100	1.00 (0.64-1.56)	106	0.88 (0.55-1.39)	13	1.26 (0.48-3.29)	35	0.45 (0.24-0.85)	71	0.42 (0.20-0.89)
Tertile 3	25	0.64 (0.34-1.21)	45	0.83 (0.49-1.42)	51	0.67 (0.38-1.19)	9	0.76 (0.27-2.12)	31	0.50 (0.26-0.96)	53	0.42 (0.20-0.89)
<i>p</i> for trend		0.171		0.545		0.180		0.561		0.025		0.016

<sup>a</sup> Tertiles were based on the frequency distribution of energy-adjusted nutrient intakes among controls

<sup>b</sup> 167 were never smokers (16 cases and 151 controls)

<sup>c</sup> n<sub>ca</sub> = number of exposed cases

<sup>d</sup> Adjusted for age (continuous), respondent status (self or proxy), ethnic background (French ancestry, English/Irish/Scottish ancestry, other), education (primary, secondary, post-secondary), energy intake (continuous), body mass index (continuous) and years since quitting smoking (continuous) (among smokers only).

<sup>e</sup> (ref.) = reference



Odds ratios for the associations between dietary micronutrient intakes and lung cancer according to the four most common histological subtypes are presented in table 5. When compared to men in the lowest tertile level of intake, those with the highest intake levels of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C had a lower risk of small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. For large cell carcinoma, there were suggestions of small increases in risk among high consumers of most nutrients, albeit based on relatively few subjects. Statistically significant trends for a lower risk of small cell carcinoma were observed with increased levels of lycopene, and similarly between squamous cell carcinoma and  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C. Among women, when compared to those in the lowest tertile level of intake, those in the highest tertile level of intake of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C had a lower risk of small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. A reduction in risk of the latter was also associated with a high intake of lutein/zeaxanthin. The risk of large cell carcinoma was decreased among women with a high intake of  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C, but increased among those with a high intake of lutein/zeaxanthin. Statistically significant tests for trend were found between increasing levels of  $\beta$ -carotene and vitamin C, and lower risk of small cell carcinoma, and similarly between  $\beta$ -cryptoxanthin and squamous cell carcinoma, and between  $\beta$ -carotene and adenocarcinoma.

Table 5: Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for risk of four histologic subtypes of lung cancer according to dietary intakes of carotenoids and vitamin C in tertiles<sup>a</sup>, by sex, Montreal, Quebec, Canada, 1996-1999

Micronutrient tertile	Men							
	Small cell carcinoma		Squamous cell carcinoma		Adenocarcinoma		Large cell carcinoma	
	n <sub>ca</sub> <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)
<b>β-carotene</b>								
Tertile 1	46	(ref.) <sup>d</sup>	115	(ref.)	97	(ref.)	22	(ref.)
Tertile 2	48	1.10 (0.67-1.81)	93	0.76 (0.53-1.09)	76	0.77 (0.52-1.13)	24	1.21 (0.62-2.36)
Tertile 3	23	0.76 (0.43-1.36)	40	0.49 (0.32-0.75)	51	0.68 (0.45-1.03)	20	1.14 (0.60-2.19)
<i>p</i> for trend		0.451		0.001		0.055		0.569
<b>α-carotene</b>								
Tertile 1	48	(ref.)	94	(ref.)	87	(ref.)	22	(ref.)
Tertile 2	36	0.68 (0.40-1.14)	104	1.01 (0.70-1.46)	83	0.91 (0.62-1.33)	27	1.27 (0.67-2.40)
Tertile 3	33	0.86 (0.51-1.47)	50	0.63 (0.41-0.96)	54	0.75 (0.50-1.14)	17	1.00 (0.50-2.02)
<i>p</i> for trend		0.495		0.041		0.172		0.962
<b>β-cryptoxanthin</b>								
Tertile 1	59	(ref.)	132	(ref.)	98	(ref.)	22	(ref.)
Tertile 2	35	0.79 (0.48-1.31)	80	0.73 (0.51-1.05)	82	1.01 (0.70-1.47)	25	1.33 (0.71-2.52)
Tertile 3	23	0.84 (0.48-1.48)	36	0.47 (0.30-0.72)	44	0.73 (0.47-1.12)	19	1.50 (0.75-3.00)
<i>p</i> for trend		0.415		0.000		0.193		0.238
<b>Lutein/zeaxanthin</b>								
Tertile 1	44	(ref.)	96	(ref.)	85	(ref.)	22	(ref.)
Tertile 2	47	1.49 (0.86-2.56)	105	1.19 (0.80-1.78)	80	1.05 (0.69-1.60)	22	1.04 (0.52-2.11)
Tertile 3	26	1.30 (0.73-2.34)	47	0.90 (0.58-1.40)	59	1.05 (0.69-1.62)	22	1.36 (0.68-2.70)
<i>p</i> for trend		0.299		0.770		0.825		0.391
<b>Lycopene</b>								
Tertile 1	54	(ref.)	93	(ref.)	87	(ref.)	18	(ref.)
Tertile 2	33	0.64 (0.39-1.08)	75	0.83 (0.56-1.21)	68	0.83 (0.56-1.22)	27	1.68 (0.87-3.24)
Tertile 3	30	0.58 (0.34-0.98)	80	0.82 (0.56-1.20)	69	0.79 (0.53-1.17)	21	1.26 (0.63-2.52)
<i>p</i> for trend		0.034		0.292		0.228		0.534
<b>Vitamin C</b>								
Tertile 1	59	(ref.)	132	(ref.)	109	(ref.)	19	(ref.)
Tertile 2	38	0.91 (0.56-1.49)	88	0.81 (0.57-1.15)	67	0.75 (0.51-1.10)	31	2.02 (1.07-3.81)
Tertile 3	20	0.89 (0.49-1.62)	28	0.42 (0.26-0.68)	48	0.82 (0.53-1.25)	16	1.54 (0.73-3.28)
<i>p</i> for trend		0.630		0.001		0.226		0.175

Micronutrient tertile	Women							
	Small cell carcinoma		Squamous cell carcinoma		Adenocarcinoma		Large cell carcinoma	
	n <sub>ca</sub> <sup>b</sup>	OR <sup>c</sup> (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)	n <sub>ca</sub>	OR (95% CI)
<b>β-carotene</b>								
Tertile 1	33	(ref.) <sup>d</sup>	32	(ref.)	89	(ref.)	13	(ref.)
Tertile 2	24	0.73 (0.36-1.49)	26	0.75 (0.39-1.45)	64	0.71 (0.44-1.14)	15	1.25 (0.51-3.05)
Tertile 3	12	0.46 (0.21-1.03)	21	0.72 (0.37-1.41)	49	0.60 (0.37-0.97)	9	0.94 (0.35-2.51)
<i>p</i> for trend		0.058		0.327		0.033		0.934
<b>α-carotene</b>								
Tertile 1	24	(ref.)	27	(ref.)	69	(ref.)	12	(ref.)
Tertile 2	32	1.03 (0.50-2.12)	30	0.85 (0.43-1.65)	90	1.14 (0.71-1.84)	17	1.11 (0.44-2.76)
Tertile 3	13	0.53 (0.23-1.19)	22	0.71 (0.36-1.42)	43	0.60 (0.36-1.00)	8	0.71 (0.26-1.95)
<i>p</i> for trend		0.125		0.334		0.057		0.507
<b>β-cryptoxanthin</b>								
Tertile 1	38	(ref.)	38	(ref.)	75	(ref.)	17	(ref.)
Tertile 2	23	0.49 (0.25-0.97)	27	0.56 (0.30-1.05)	83	0.97 (0.61-1.54)	15	0.83 (0.36-1.90)
Tertile 3	8	0.30 (0.12-0.72)	14	0.44 (0.21-0.92)	44	0.74 (0.44-1.22)	5	0.50 (0.16-1.54)
<i>p</i> for trend		0.003		0.018		0.268		0.240
<b>Lutein/zeaxanthin</b>								
Tertile 1	27	(ref.)	24	(ref.)	74	(ref.)	12	(ref.)
Tertile 2	32	1.11 (0.52-2.38)	40	1.70 (0.85-3.43)	78	0.99 (0.60-1.64)	14	0.96 (0.35-2.58)
Tertile 3	10	1.64 (0.26-1.55)	15	0.96 (0.44-2.08)	50	0.85 (0.51-1.43)	11	1.31 (0.49-3.46)
<i>p</i> for trend		0.360		0.997		0.552		0.570
<b>Lycopene</b>								
Tertile 1	32	(ref.)	34	(ref.)	75	(ref.)	14	(ref.)
Tertile 2	16	0.38 (0.18-0.79)	25	0.60 (0.32-1.14)	65	0.73 (0.46-1.18)	10	0.53 (0.21-1.37)
Tertile 3	21	0.64 (0.32-1.28)	20	0.62 (0.32-1.21)	62	0.89 (0.56-1.44)	13	1.04 (0.44-2.49)
<i>p</i> for trend		0.163		0.148		0.607		0.961
<b>Vitamin C</b>								
Tertile 1	40	(ref.)	38	(ref.)	91	(ref.)	21	(ref.)
Tertile 2	22	0.47 (0.24-0.94)	23	0.54 (0.28-1.03)	57	0.61 (0.38-0.98)	7	0.34 (0.13-0.91)
Tertile 3	7	0.22 (0.09-0.56)	18	0.52 (0.26-1.04)	54	0.69 (0.43-1.11)	9	0.59 (0.24-1.46)
<i>p</i> for trend		0.001		0.051		0.102		0.169

<sup>a</sup> Tertiles were based on the frequency distribution of energy-adjusted nutrient intakes among controls

<sup>b</sup> n<sub>ca</sub> = number of exposed cases

<sup>c</sup> Adjusted for age (continuous), respondent status (self or proxy), ethnic background (French ancestry, English/Irish/Scottish ancestry, other), education (primary, secondary, post-secondary), daily energy intake (continuous), body mass index (continuous), ever smoked (yes or no), natural log of cigarette-years (continuous) and years since quitting smoking (continuous).

<sup>d</sup> (ref.) = reference

## Discussion

In our study, high dietary intakes of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C were associated with a decreased risk of lung cancer in both men and women. The latter also benefited from a high intake of lutein/zeaxanthin. These results follow the general tendency observed in other epidemiologic studies (1, 15). We did not find that a high intake of lutein/zeaxanthin protected against lung cancer in men, a finding which is somewhat at odds with previous evidence from observational studies (19-23).

To our knowledge, only three studies have investigated the role of dietary antioxidants according to smoking intensity (21, 24, 25). In our study, high intakes of most nutrients were associated with a reduction in lung cancer risk in never smoking women as well as for different cumulative smoking intensities in both sexes. The protective effect tended to be more pronounced in light and heavy smokers compared to medium intensity smokers, a finding which corroborates an observation made by Holick *et al.* (2002) (26). Only two studies have assessed the role of carotenoids in lung cancer risk among never smoking women (27, 28). Our results agree with the protective effect observed for high intakes of selected carotenoids in these studies. Furthermore, our data are in line with the notion that vitamin C also protects against lung cancer in women who have never smoked, an association which had not been evaluated previously.

Upon stratification of the analyses according to tumor histological subtypes, we observed that high intakes of  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lycopene and vitamin C were associated with a reduced risk of small cell carcinoma, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma among both men and women. In general, these results are compatible with those observed in other epidemiologic studies (19, 22, 24, 28, 29), although unlike in our data, lycopene was not associated with risk of adenocarcinoma in women in the only other study in which this association was investigated (28). A high intake of  $\alpha$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin and vitamin C

decreased the risk of large cell carcinoma in women, while most nutrients were positively related to risk of this subtype in men. To our knowledge, our study is the first to report on dietary vitamin C and risk of histological subtypes of lung cancer in women, as well as on antioxidants intakes and risk of large cell carcinoma in either sex.

Carotenoids and vitamin C are suspected to play a role in lung cancer prevention due to their antioxidant properties. There also exist other mechanisms through which they may act to prevent lung carcinogenesis. For example,  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene and  $\beta$ -cryptoxanthin are pro-vitamin A carotenoids, and as such, they can be metabolized into vitamin A and play a role in cell differentiation (14).  $\beta$ -carotene,  $\beta$ -cryptoxanthin, lutein, zeaxanthin and lycopene may also inhibit cancerous cell proliferation and contribute to cell-to-cell communication (30-33).  $\beta$ -carotene and vitamin C have been shown to stimulate apoptosis (32, 34), while  $\alpha$ -carotene is thought to inhibit promotion of carcinogenesis (10, 30).

In addition to containing carotenoids and vitamin C, fruit and vegetables are rich in other nutrients and phytochemicals which could be responsible for their observed protective role against lung cancer. For example, dithiolthiones and isothiocyanates found in cruciferous vegetables and vegetables from the *Allium* genus increase the activity of enzymes involved in carcinogen detoxification (1, 35, 36). Selenium, an essential element, acts as a co-factor for glutathion peroxydase, an enzyme known to protect membranes from oxidation and which also plays a role in carcinogen detoxification (37, 38). Therefore, it must be kept in mind that although carotenoids and vitamin C are prime candidates for lung cancer prevention, they could also merely be surrogates for other protective compounds found in selected fruit and vegetables.

In our study, individual micronutrients were highly correlated with one another, with correlation coefficients ranging between 0.34 for lycopene and

lutein/zeaxanthin and 0.94 for  $\beta$ -carotene and  $\alpha$ -carotene. When we modeled the association between each antioxidant and lung cancer risk adjusting for another antioxidant, most odds ratios were modified towards the null, indicating that it would be difficult to disentangle their independent effect. A multivariate model containing all micronutrient variables further suggested collinearity, impeding our ability to estimate the independent effect of each antioxidant on lung cancer risk (data not shown). However, adjusting for lycopene did not considerably modify the odds ratios for other micronutrients, probably reflecting lycopene's lower correlation with other antioxidants, since food sources tend to differ between these. It would therefore appear that lycopene provides protection against lung cancer independently of its association with other antioxidants.

Overall, our results are in agreement with the epidemiological evidence from observational studies suggesting that dietary intake of selected carotenoids and vitamin C protect against lung cancer in men and in women, for different smoking intensity groups and for the main histological tumor subtypes. However, the literature is not entirely consistent. Observational studies in general, and case-control studies in particular, can be subject to various biases, measurement errors and residual confounding. These factors, as well as differences in study populations, could account for the observed inconsistencies across epidemiologic studies.

Our study presents a number of limitations. While high participation rates among cases make selection bias rather unlikely, it is possible that participating controls were more health-conscious than the general population, resulting in risk estimates being possibly biased away from the null. Also, since diet two years prior to diagnosis was estimated, cases might have reported dietary habits influenced by their illness, and thus not necessarily representative of their habitual, long-term diet.

Recall bias is an additional issue, inevitable in case-control studies investigating past diet, although diet seems to be relatively stable over time (39).

Non-differential misclassification of exposure may have resulted from poor recall of diet by both cases and controls due to the nature and structure of our food frequency questionnaire. In this case, results may have been biased towards the null. On the other hand, differential misclassification may have occurred if cases under-reported their past intake of fruit and vegetables, thinking it might have played a role in their disease. This could have biased results away from the null. However, the collection of food intake data was one of many themes covered during the interview. Moreover, the study was presented to potential and actual participants as a study on environmental factors. These approaches reduced the chances that subjects would self-select in the study or report intakes based on their perception of the role of antioxidants on their health status.

Although careful attention was given to the control for smoking by using an algorithm shown to be superior to many others in this specific study population (40), residual confounding due to smoking cannot be excluded. In this case, our results may be overestimating the true association between nutrient intake and lung cancer risk. Yet, we had the opportunity to study women who never smoked. The results for this group were similar to those obtained for medium and heavy intensity smokers, suggesting that our control for confounding by smoking may have been adequate.

The food frequency questionnaire used in our study had several limitations, the main ones being the grouping of more than one food into a single statement and the lack of information on whether foods were consumed cooked or not. Therefore, the nutrient values attributed to each statement represented the average nutrient content of a food item selected from the statement and under a certain form such as raw or cooked. Non-differential misclassification of the exposure may have resulted from these limitations, biasing our results towards the null value.

One of the advantages of this study is the relatively large sample size which allowed for stratification according to sex, smoking intensity and histological subtype

of cancer. Good coverage of the case population in the area and the use of incident, histologically-confirmed primary lung cancer cases are also important advantages. Our food frequency questionnaire contained an extensive food list, and was specifically designed so as to cover major carotenoid and vitamin C sources in this population. Also, we used recently updated local nutrient databases to carry out the conversion from food to nutrient intake.

From a public health standpoint, smoking remains the strongest predictor of lung cancer risk. It is suggested that a change in dietary habits would only impact lung cancer risk two-fold, as compared to a 20-fold decrease in risk following smoking cessation (35). Nonetheless, it is believed that high intakes of potentially beneficial micronutrients are so rare that even a small increase in the mean population intake would have a considerable effect on lung cancer incidence as a whole (1, 35). Therefore, in light of our findings, it would be wise to promote population-wide increases in consumption of fruit and vegetables rich in carotenoids and vitamin C. We also found that high intakes of each micronutrient were associated with a reduced risk of lung cancer even among heavy smokers. Although such high-risk groups could benefit from higher dietary intakes of carotenoids and vitamin C, it is also known that smoking is a risk factor for diseases other than lung cancer (4), and that fruit and vegetables should be eaten in high quantities for maximal health benefits (1). Thus, in line with World Health Organization guidelines, an integrated approach to lung cancer prevention, combining smoking cessation programs and interventions aimed at increasing intake of fruit and vegetables rich in carotenoids and vitamin C, could lead to the most public health benefit (41). Our findings that intakes of carotenoids and vitamin C generally protect against lung cancer among never and light smokers also provide support for advocating diets high in fruit and vegetables.



### Acknowledgements

The fieldwork was supervised by Lesley Richardson. The original study was supported by research and personnel support grants from the National Health Research and Development Program, the Medical Research Council, the Canadian Institutes of Health Research and the National Cancer Institute of Canada. MS was supported by Master's awards from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) and from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). JS holds the Guzzo Environment-Cancer Research Chair of the Université de Montréal. MEP holds a salary award from FRSQ. MCR is supported by a CIHR New Investigator Award.

Conflicts of interest: none declared.

### References

1. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, 2007.
2. IARC ed. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2004.
3. Santé Canada. Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada Santé Canada (Ottawa), 2006. ([http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/index_f.html)).
4. World Health Organization. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. In: World Health Organization, ed. Geneva, 2008.
5. Epstein KR. The role of carotenoids on the risk of lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:86-93.
6. Goodman GE. Lung cancer 1: prevention of lung cancer. *Thorax* 2002;57:994-9.

7. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, et al. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-8.
8. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.
9. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78:559S-69S.
10. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-8.
11. Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, et al. Chemoprevention of lung cancer--from biology to clinical reality. *Ann Oncol* 2004;15:185-96.
12. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
13. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
14. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005;26:459-516.
15. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, et al. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des* 2006;12:599-613.
16. Santé Canada. Fichier canadien sur les éléments nutritifs. 2007b [en ligne]: [www.santecanada.ca/fcen](http://www.santecanada.ca/fcen). Accessed August 6th, 2008.
17. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S-8S; discussion 9S-31S.
18. SPSS 13.0 for Windows Graduate Student Version. SPSS Inc., 2004.
19. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999;34:100-10.

20. Knekt P, Jarvinen R, Teppo L, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:182-4.
21. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000;72:990-7.
22. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:357-65.
23. Marchand JL, Luce D, Goldberg P, et al. Dietary factors and the risk of lung cancer in New Caledonia (South Pacific). *Nutr Cancer* 2002;42:18-24.
24. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, et al. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:828-40.
25. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1997;146:231-43.
26. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:536-47.
27. Rohan TE, Jain M, Howe GR, et al. A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women (Canada). *Cancer Causes Control* 2002;13:231-7.
28. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, et al. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:85-96.
29. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002;35:43-51.
30. Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, et al. Potent preventive action of alpha-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more

- effectively by alpha-carotene than by beta-carotene. *Cancer Res* 1992;52:6583-7.
31. Kim DJ, Takasuka N, Kim JM, et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU and DMH. *Cancer Lett* 1997;120:15-22.
  32. Sharoni Y, Danilenko, M., Levy, J. Anticancer Activity of Carotenoids: From Human Studies to Cellular Processes and Gene Regulation. In: Krinsky NI, Mayne, S.T., Sies, H., ed. *Carotenoids in Health and Disease*. New York, USA: Marcel Dekker, 2004:567 pages.
  33. Lian F, Hu KQ, Russell RM, et al. Beta-cryptoxanthin suppresses the growth of immortalized human bronchial epithelial cells and non-small-cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor beta expression. *Int J Cancer* 2006;119:2084-9.
  34. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *J Am Coll Nutr* 1995;14:419-27.
  35. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
  36. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003;3:768-80.
  37. Zhuo H, Smith AH, Steinmaus C. Selenium and lung cancer: a quantitative analysis of heterogeneity in the current epidemiological literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:771-8.
  38. Rayman MP. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proc Nutr Soc* 2005;64:527-42.
  39. Willett W. *Nutritional Epidemiology* 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998.
  40. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, et al. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156:813-23.

41. Puska P. WHO's strategy on nutrition and noncommunicable diseases prevention. In: Riboli E, Lambert R, eds. Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention. Lyon, France: IARC Scientific Publication No. 156, 2002:519-21.

## 6.0 Discussion

### 6.1 Retour sur les résultats

Dans notre étude, une consommation alimentaire élevée de  $\beta$ -carotène, de  $\beta$ -cryptoxanthine et de vitamine C diminuait le risque de cancer du poumon chez les hommes et les femmes, tant chez les sujets non fumeurs que chez les fumeurs d'intensité cumulative légère, moyenne ou intense. Ceci s'appliquait au carcinome à petites cellules, au carcinome épidermoïde et à l'adénocarcinome, ainsi qu'au carcinome à grandes cellules chez les femmes seulement. Une consommation alimentaire élevée d' $\alpha$ -carotène protégeait du cancer du poumon chez tous les sous-groupes étudiés, mis à part les fumeurs légers chez qui le risque de cancer du poumon semblait faiblement augmenté. Un effet protecteur d'une consommation élevée de lycopène a été observé chez les hommes et les femmes ainsi que pour le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, mais cet effet en fonction des différentes intensités de tabagisme était inconstant. Les mesures d'association concernant la consommation élevée de lutéine/zéaxanthine démontraient un effet protecteur moins généralisé.

Les associations observées chez les hommes et les femmes ainsi que pour le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome suivent les tendances générales soulevées suite à la révision d'études indépendantes (section 2.3.7 p.21) et corroborent les observations faites par le WCRF suite à une méta-analyse (1). Notre étude est l'une des rares ayant permis d'évaluer le rôle d'antioxydants alimentaires en lien avec le risque de cancer du poumon de façon distincte chez les hommes et chez les femmes, et ce, avec une puissance statistique raisonnable. Nous avons observé peu de différences entre les associations chez les hommes et les femmes, mis à part pour la vitamine C qui semble être plus protectrice chez les femmes. Chez ces dernières, le risque de cancer du poumon variait peu entre les niveaux de consommation moyenne et élevée de vitamine C, une observation

partagée par Wright *et al.* (2003) (101). Ceci pourrait suggérer que dans notre population, l'effet protecteur de la vitamine C serait conféré par une dose correspondant approximativement au niveau de consommation moyenne de vitamine C et qu'une fois cette dose atteinte, toute quantité additionnelle de vitamine C ne diminuerait pas le risque davantage.

À ce jour, peu d'études ont investigué l'association entre les antioxydants et le risque de cancer du poumon selon différentes intensités de tabagisme. Nos résultats corroborent ceux de Bandera *et al.* (1997) qui avaient trouvé que la vitamine C diminuait le risque de cancer du poumon de manière semblable chez les hommes fumant moins de 20 ou plus de 20 cigarettes par jour (105). Nous avons toutefois observé un effet protecteur plus marqué chez les fumeurs d'intensité cumulative légère et intense que chez les fumeurs d'intensité cumulative moyenne, des résultats qui s'apparentent à ceux de Holick *et al.* (2002) (104). Il est possible que l'effet plus marqué des antioxydants, tel qu'observé chez les fumeurs d'intensité élevée, puisse s'expliquer par le fait que les individus dont le niveau d'exposition de base est faible bénéficient plus de la consommation élevée de ces micronutriments que les individus qui présentent une exposition de base relativement plus importante. Il est intéressant de constater que les caroténoïdes et la vitamine C diminuaient le risque de cancer du poumon chez des sujets très à risque tels que les fumeurs intenses. Ainsi, même les sujets exposés de manière importante à la cigarette pourraient profiter d'une consommation accrue de micronutriments antioxydants.

Étant suffisamment vaste, la base de données à l'étude nous a offert une rare opportunité d'étudier un groupe de femmes non-fumeuses, évitant ainsi la confusion potentielle par le tabagisme. Nos résultats concernant l'effet protecteur du  $\beta$ -carotène, de l' $\alpha$ -carotène et de la  $\beta$ -cryptoxanthine s'apparentent à ceux publiés par les deux seuls groupes de recherche ayant étudié les non-fumeuses, en plus de les enrichir en suggérant que la vitamine C, qui n'était pas évaluée individuellement dans ces études, protège également du cancer du poumon chez ce sous-groupe (101, 103).

Aucune étude antérieure n'a porté sur le risque de carcinome à grandes cellules chez les hommes ou les femmes. Dans notre étude, chez les hommes, aucune association ou une augmentation du risque de ce carcinome, bien que statistiquement non-significative, était associée à une consommation élevée de tous les micronutriments d'intérêt. Nos résultats portant sur le carcinome à grandes cellules doivent cependant être interprétés avec circonspection étant donné le nombre limité de cas atteints de ce sous-type histologique et le recours à une proportion élevée de répondants substitués. En effet, pour 30% des cas de carcinome à grandes cellules, l'information recueillie provenait d'un répondant substitué autre que le conjoint, le pourcentage le plus élevé parmi l'ensemble des sous-types histologiques.

## 6.2 Évaluation de l'effet indépendant de chaque antioxydant

Dans notre étude, certains des antioxydants provenant des mêmes aliments étaient fortement corrélés entre eux comme l'indiquent les coefficients de corrélation de Pearson qui variaient entre 0,34 pour la lutéine/zéaxanthine et le lycopène et 0,94 pour le  $\beta$ -carotène et l' $\alpha$ -carotène (annexe 5). Afin d'estimer l'effet des micronutriments indépendamment les uns des autres, nous avons, dans un premier temps, incorporé aux modèles de régression logistique multiple deux micronutriments à la fois (annexe 6). Après ajustement pour chacun des antioxydants, la plupart des rapports de cotes étaient modifiés vers l'unité à divers degrés, suggérant qu'il serait difficile d'isoler l'effet indépendant de chacun sur le risque de cancer du poumon. Toutefois, l'ajustement des modèles pour le lycopène modifiait peu les rapports de cotes, reflétant probablement les plus faibles corrélations entre ce micronutriment et les autres et suggérant qu'il pourrait avoir un effet indépendant. En second lieu, un modèle multivarié comprenant tous les micronutriments à l'étude a été créé. Toutefois, la présence de forte collinéarité a rendu impossible l'estimation de l'effet de l'apport indépendant de chacun des micronutriments (données non présentées).



### 6.3 Limites et sources potentielles de biais

La présente étude comporte certaines limites et sources potentielles de biais et de confusion qui s'ajoutent à celles énoncées dans le texte qui précède. Ces limites et biais méritent d'être considérés lors de l'interprétation des résultats et sont décrits ci-dessous.

#### 6.3.1 Précision

La division de l'échantillon lors des analyses stratifiées selon le sexe, l'intensité cumulative de tabagisme et le sous-type histologique a donné lieu à des sous-échantillons relativement petits et la précision des estimés en a été affectée. De plus, le nombre de cas exposés au niveau le plus élevé de micronutriments antioxydants était particulièrement faible, surtout dans les groupes de non-fumeuses et de fumeurs légers et pour les sous-types histologiques plus rares dans notre échantillon tels que les carcinomes à petites cellules et à grandes cellules. Ainsi, la précision des mesures d'association n'est pas optimale et le rôle de la chance ne peut être écarté entièrement lors de l'interprétation de nos résultats.

#### 6.3.2 Biais de sélection

Dans la présente étude, le biais de sélection pouvant découler de l'identification partielle des sujets éligibles a été limité. La validité interne et la possibilité de généraliser les résultats à l'ensemble de la population étaient donc initialement favorisés. Cependant, les taux de réponse, bien que plus élevés que ceux d'autres études de la même nature, n'étaient pas optimaux. Il est possible que les cas et/ou les témoins participant à l'étude différaient de ceux n'y participant pas, ce qui aurait pu biaiser les résultats. Par exemple, si les cas participants étaient atteints d'un cancer du poumon moins avancé ou moins agressif que ceux ne participant pas, les associations trouvées représenteraient le lien entre les antioxydants et une manifestation précoce ou moins sévère du cancer du poumon. Il se peut également que les témoins ayant pris part à l'étude aient été plus conscients de leur santé que

ceux n'y participant pas. Ainsi, l'effet protecteur des micronutriments pourrait être surestimé.

De plus, près de 6% des sujets ont été exclus des analyses parce qu'ils avaient fourni moins de 50% des réponses au questionnaire de fréquence alimentaire. Après vérification, il fut noté que les 162 participants exclus des analyses différaient de ceux inclus sous plusieurs aspects (annexe 7). Par exemple, 60,5% des sujets exclus étaient des cas, donc des sujets malades et possiblement peu enclins à répondre à la totalité du questionnaire. Une plus grande proportion des sujets exclus avaient eu recours à un répondant substitut qui n'était pas le ou la conjoint(e). Comparativement aux sujets inclus, ceux exclus avaient plus tendance à avoir déjà fumé et à être célibataires, séparés ou veufs, à ne pas être d'origine française et à être moins éduqués. La validité interne de l'étude pourrait donc avoir été affectée par un biais engendré par l'exclusion des sujets ayant de l'information manquante.

### 6.3.3 Biais d'information

#### *6.3.3.1 Biais de rappel*

Les données relatives à l'exposition alimentaire et aux facteurs de confusion ont été auto-rapportées par le sujet ou par un répondant substitut. Ainsi, le biais de rappel potentiel doit être considéré. Puisque les cas avaient pris connaissance de leur diagnostic de cancer du poumon peu de temps avant l'entrevue, il se peut qu'ils aient cherché à se souvenir plus précisément que les témoins d'expositions passées dont ils soupçonnaient l'influence sur le développement de leur cancer du poumon. De plus, ils auraient pu sous-estimer leur consommation passée de fruits et de légumes ou surestimer leur exposition à la cigarette. Ces possibilités sont encore plus plausibles compte tenu de la hausse, au cours des dernières années, des campagnes de promotion de la consommation de fruits et de légumes et de cessation du tabagisme. Dans l'éventualité qu'un tel biais de rappel ait tout de même affecté les réponses des participants, il aurait entraîné des erreurs de classification différentielle de l'exposition qui pourrait avoir biaisé les mesures d'association vers un effet

protecteur des antioxydants plus ou moins marqué. Toutefois, il faut noter qu'un biais de rappel dû à l'influence de la perception des hypothèses spécifiques sous-jacentes à l'étude a possiblement été limité puisqu'une précaution avait été prise en ce sens lors de la conception de l'étude qui était présentée aux sujets potentiels et participants comme étant une « étude sur la santé environnementale » et que l'alimentation n'était qu'un des nombreux aspects couverts lors de l'entrevue.

#### *6.3.3.2 Biais de l'intervieweur*

Dans le cadre de l'étude, les intervieweurs ne pouvaient être maintenus « à l'aveugle » par rapport au statut de cas ou de témoins des sujets, compte tenu des formulaires de consentement spécifiques qu'ils devaient leur présenter, mais beaucoup d'efforts ont été investis lors de leur formation afin qu'ils s'assurent de traiter tous les sujets également. Toutefois, il est possible qu'inconsciemment, les intervieweurs aient insisté différemment sur certaines questions dépendamment du statut du sujet. Ainsi, la précision des données recueillies peut avoir différé légèrement entre les cas et les témoins, ce qui a pu théoriquement entraîner des erreurs de classification différentielle. Leur impact sur les mesures d'association peut cependant difficilement être estimé puisqu'il dépend des variables concernées.

#### 6.3.4 Erreurs de mesures

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, de la nature du questionnaire de fréquence alimentaire et des tables de composition des aliments, des erreurs dans la mesure de l'exposition aux aliments et aux micronutriments ont inévitablement eu lieu, entraînant des erreurs de classification de sujets à ce niveau. Ces erreurs de classification ont probablement influencé les résultats, parfois en diminuant la force de l'association protectrice entre les micronutriments et le risque de cancer du poumon, ou, dans le cas d'erreurs plus extrêmes (entre des catégories non adjacentes), en renforçant son ampleur (126).

D'une part, le questionnaire de fréquence alimentaire ciblait l'alimentation deux ans avant le diagnostic des cas. Il se peut que l'exposition mesurée chez ce groupe ait été plus représentative de leur alimentation récente ou influencée par la maladie que de leur alimentation au cours de la vie adulte, et qu'elle reflète mal la période critique d'exposition en regard du risque de cancer du poumon. D'autre part, les capacités humaines de rappel d'une exposition passée telle que l'alimentation sont limitées. Ainsi, les cas et les témoins se sont possiblement souvenus de leur alimentation de manière imprécise, entraînant des erreurs de classification non-différentielle qui peuvent avoir biaisé les mesures d'association vers l'unité. Toutefois, on suggère que les patrons alimentaires sont corrélés d'une année à l'autre. De plus, le questionnaire de fréquence alimentaire permet habituellement de discriminer de manière appropriée entre les sujets qui consomment beaucoup et ceux qui consomment très peu des aliments étudiés (110, 127). Nous pouvons donc supposer que ces deux extrêmes, qui constituaient l'intérêt principal des présentes analyses, ont été estimées raisonnablement.

En second lieu, le questionnaire de fréquence alimentaire contenait des énoncés regroupant plusieurs aliments. Ceci a pu entraîner la classification erronée de sujets qui, en répondant à un énoncé, faisaient référence à leur consommation de l'aliment qui n'était pas celui éventuellement choisi pour le calcul des micronutriments. Dans la mesure où des aliments contenant différentes concentrations de micronutriments auraient été regroupés, il est possible que des sujets aient été mal classifiés par rapport à leur exposition à ces micronutriments. De plus, la biodisponibilité des nutriments varie considérablement en fonction du métabolisme des individus, de la composition des repas et du mode de préparation des aliments (1). Comme aucune information n'a été recueillie sur ces dimensions de l'alimentation, l'apport en antioxydants des aliments énoncés dans le questionnaire a été basé sur le contenu d'aliments crus ou cuits dépendamment de la forme la plus consommée telle qu'indiqué dans des études de consommation populationnelle menées au Québec (115). Or, les valeurs en micronutriments peuvent varier

considérablement selon la préparation des aliments. Ainsi, la consommation de micronutriments telle que calculée n'est qu'une estimation approximative de la quantité de micronutriments réelle.

Enfin, l'énergie totale a été sous-estimée puisque certains aliments fréquemment consommés et riches en calories, comme les desserts, les croustilles et les boissons gazeuses n'étaient pas inclus dans le questionnaire et n'ont pas contribué au calcul de l'énergie totale. Il est donc probable que des sujets aient été mal classifiés en termes de leur consommation de micronutriments antioxydants, lorsque celle-ci a été rapportée pour la consommation d'énergie totale calculée à partir du questionnaire. Cette erreur de mesure a pu entraîner des erreurs de classification non-différentielle, contribuant à la sous-estimation de l'effet protecteur des micronutriments.

#### 6.3.5 Contrôle de la confusion

La confusion résiduelle par le tabagisme ne peut être écartée complètement étant donné la forte association entre cette exposition et, d'une part, le cancer du poumon, et d'autre part, la consommation de fruits et de légumes. Bien que nous ayons tenté de contrôler son effet à l'aide d'un algorithme détaillé, il se peut qu'un biais de rappel ou des erreurs de mesure aient affecté l'estimation des variables de tabagisme. Ainsi, le contrôle serré que nous avons tenté aurait été effectué à l'aide de variables mesurées avec un certain degré d'imprécision et d'erreur. Les mesures d'association présentées dans ce mémoire représenteraient donc, possiblement, une surestimation de l'effet protecteur dû aux micronutriments antioxydants. Toutefois, il faut noter que nous avons pu estimer l'association entre les micronutriments et le risque de cancer du poumon chez les non-fumeuses, une association moins affectée par la confusion potentielle par le tabagisme. Les mesures d'association estimées chez les non-fumeuses suggéraient un effet protecteur semblable à celui estimé chez les fumeurs légers, moyens et intenses. Il semble donc que le contrôle de la confusion par le tabagisme ait été adéquat.

### 6.3.6 Valeurs manquantes

Étant donné le nombre limité de valeurs manquantes pour les trois variables d'ajustement qui en comportaient, la méthode d'imputation simple, conditionnelle au sexe, au groupe d'âge et au statut de cas ou de témoins a été favorisée (128). Le statut de cas ou de témoins a été inclus dans les conditions d'imputation, tel que suggéré par certains chercheurs (129), bien que tous ne soient pas de cet avis (130). Nous estimons que l'impact des valeurs manquantes sur les associations calculées est négligeable. Nos analyses de sensibilité suggèrent que les résultats ne varient pas si les sujets pour lesquels certaines valeurs ont été imputées sont exclus (données non présentées).

## 6.4 Portée en santé publique

### 6.4.1 Effet protecteur : qui en est responsable ?

En épidémiologie nutritionnelle, il existe deux cadres conceptuels généraux représentant l'alimentation. L'approche de « décomposition » suggère que les nutriments individuels ont un effet biologique dont l'impact sur le risque de la maladie peut être isolé, alors que l'approche « intégrée » sous-entend que les nutriments et autres composants des aliments interagissent entre eux de manière à ce que ce soient les aliments ou les patrons de consommation qui influencent le développement de la maladie (131).

Dans la présente étude, nous avons favorisé l'approche de « décomposition ». Toutefois, tel que recommandé par des spécialistes de la discipline (110), nous avons vérifié que la consommation hebdomadaire élevée d'aliments soupçonnés d'être protecteurs et qui contiennent certains des caroténoïdes à l'étude et de la vitamine C (fruits, légumes, légumes crucifères, légumes feuillus, produits de la tomate, carottes et fruits citrins), ainsi que d'aliments riches en chacun des antioxydants à l'étude, protégeait également du cancer du poumon (données non présentées). Ceci aide à renforcer l'hypothèse du projet selon laquelle les caroténoïdes et la vitamine C sont protecteurs. Cependant, sauf peut-être pour le lycopène, il est difficile de conclure

que chacun des micronutriments protège du cancer du poumon de manière indépendante des autres et il nous est impossible de dissocier l'effet des micronutriments de celui de la consommation des aliments qui les contiennent, eux-mêmes sources d'autres micronutriments et agents phytochimiques protecteurs.

L'expérience par excellence qui permettrait de pallier à ces limites serait l'essai contrôlé randomisé. Or, suite à trois essais randomisés ayant porté sur la prise de suppléments de  $\beta$ -carotène par des groupes à risque, notamment des hommes fumeurs et/ou exposés à l'amiante, et qui avaient dû être arrêtés suite à la mise en évidence d'aucun effet protecteur (16) ou même d'une augmentation de l'incidence de cancer du poumon (17, 18), la prise de suppléments de ce micronutriment n'est pas conseillée pour la prévention du cancer du poumon (1). Les effets néfastes observés lors de ces essais contrôlés randomisés pourraient s'expliquer par le fait que les doses administrées étaient de l'ordre de 20 mg de  $\beta$ -carotène ou plus par jour, comparativement à des doses habituelles (132), comme celles rencontrées dans notre échantillon où la consommation moyenne de  $\beta$ -carotène chez les témoins était de 4 à 6 mg par jour. Les essais contrôlés randomisés diffèrent également des études observationnelles au niveau de la forme sous laquelle les micronutriments sont consommés ainsi que leur niveau d'absorption et de la présence d'autres composés alimentaires lors de la consommation.

Pour l'instant, il n'apparaît donc pas évident que l'examen de la consommation de suppléments de micronutriments autres que le  $\beta$ -carotène permette de confirmer ou d'infirmer de manière absolue leur effet protecteur. Les aliments étant, de toute évidence, à la base de l'alimentation, l'approche conceptuelle de décomposition de l'alimentation devrait être complétée par l'approche intégrée lors de l'étude de l'effet des micronutriments sur le risque de cancer du poumon. Les études observationnelles portant sur la consommation alimentaire de micronutriments demeurent tout de même intéressantes en soi dans la mesure où elles

aident à éclaircir les mécanismes d'action de facteurs alimentaires protecteurs du cancer du poumon.

#### 6.4.2 Antioxydants et prévention du cancer du poumon

L'alimentation joue un rôle moindre dans la prévention du cancer du poumon comparativement au facteur de risque principal, le tabagisme. Les mesures d'association estimées lors de nos analyses suggèrent, en général, un effet protecteur des micronutriments antioxydants d'environ 20 à 30 %. On estime qu'un changement des habitudes alimentaires, malgré qu'il semble plus facile à engendrer qu'une diminution de l'usage du tabac, ne réduirait le risque de cancer du poumon que par un facteur de deux, comparativement à une réduction par un facteur de 20 entraînée par la cessation du tabagisme (54). Cependant, des études antérieures suggèrent que la prévalence de l'exposition aux micronutriments protecteurs est si faible au sein des populations (1) que l'impact qu'aurait l'augmentation de la consommation de caroténoïdes et de vitamine C au niveau du fardeau populationnel du cancer du poumon serait considérable (133). Ainsi, comme le suggère le WCRF (2007), il serait judicieux de promouvoir la consommation de fruits et de légumes riches en caroténoïdes et en vitamine C par la population générale (1). Même en l'absence de tabagisme, une telle consommation semble comporter des bienfaits en regard du risque de cancer du poumon.

De plus, d'après nos résultats, une consommation élevée de caroténoïdes, de vitamine C et d'aliments qui les contiennent diminuerait de manière considérable le risque de cancer du poumon chez les fumeurs intenses, des sujets très à risque de développer la maladie. Le tabagisme étant le facteur de risque le plus important du cancer du poumon, en plus d'être impliqué dans le développement d'une panoplie d'autres maladies (10), il serait insensé d'encourager les fumeurs à augmenter leur consommation de fruits et de légumes riches en antioxydants sans promouvoir aussi l'arrêt du tabagisme. Il serait donc beaucoup plus avisé de prôner une approche intégrée inspirée des politiques de l'Organisation mondiale de la santé qui favorise



l'adoption de saines habitudes de vie telles que la cessation du tabagisme combinée à la consommation accrue de fruits et de légumes riches en antioxydants (133).

#### 6.4.3 Perspectives de recherche futures

Les travaux menés dans le cadre de ce projet ouvrent la voie à des pistes de recherche futures. Certaines d'entre elles pourraient être investiguées grâce à l'étude cas-témoins populationnelle sur laquelle le présent projet est basé.

Une des cibles de recherche qu'il serait intéressant de poursuivre consiste en l'étude de l'association entre les antioxydants et le risque de cancer du poumon en fonction du stade d'avancement de la tumeur lors du diagnostic. Ceci permettrait d'explorer si la consommation de certains micronutriments antioxydants, en plus d'avoir un effet sur l'incidence, pourrait avoir un impact sur la progression de la tumeur. D'un point de vue biologique, il est possible, en effet, que la progression d'un processus carcinogène soit ralentie par une consommation élevée d'antioxydants.

Parmi les perspectives de recherche épidémiologique, l'exploration de l'effet de différents régimes alimentaires sur le risque de cancer du poumon, à l'aide de la méthode d'analyse des composantes principales, serait également innovatrice et grandement utile pour la formulation d'interventions préventives. Cette méthode vise à identifier des combinaisons d'aliments qui sont protectrices et peut mener à l'élaboration de recommandations nutritionnelles. Toutefois, elle nécessite une description détaillée du régime alimentaire de chacun des sujets, ce qui n'était pas disponible dans la présente étude, nous empêchant par conséquent d'effectuer de telles analyses.

## 7.0 Conclusion

Nous avons observé qu'une consommation élevée de caroténoïdes tels que le  $\beta$ -carotène, l' $\alpha$ -carotène, la  $\beta$ -cryptoxanthine, la lutéine/zéaxanthine et le lycopène, et de vitamine C protégeait du cancer du poumon chez les hommes et les femmes, tant chez les sujets non fumeurs qu'à différentes intensités cumulatives de tabagisme, et ce pour le carcinome à petites cellules, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome, ainsi que le carcinome à grandes cellules chez les femmes seulement. Cet effet protecteur des micronutriments à l'étude pourrait être dû à leurs propriétés anti-oxydantes, bien que d'autres mécanismes d'action soient soupçonnés d'y contribuer. Dans une perspective de prévention du cancer du poumon, il serait avantageux d'encourager la population générale, incluant les groupes très à risque de développer la maladie tels que les fumeurs intenses, à augmenter leur consommation de fruits et de légumes riches en caroténoïdes et en vitamine C, tout en poursuivant les efforts visant à diminuer la prévalence du tabagisme.

## Références

1. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, 2007.
2. IARC ed. Tobacco smoke and involuntary smoking. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2004.
3. Société canadienne du cancer et Institut national du cancer du Canada. Statistiques sur le cancer 2008. Toronto, Canada, 2008.
4. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 1999;354:99-105.
5. van Zandwijk N. Chemoprevention of lung cancer. *Lung Cancer* 2001;34 Suppl 3:S91-4.
6. Goodman GE. Lung cancer 1: prevention of lung cancer. *Thorax* 2002;57:994-9.
7. Epstein KR. The role of carotenoids on the risk of lung cancer. *Semin Oncol* 2003;30:86-93.
8. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005;23:3175-85.
9. Santé Canada. Enquête de surveillance de l'usage du tabac au Canada Santé Canada (Ottawa), 2006. ([http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/index\\_f.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/tobac-tabac/research-recherche/stat/ctums-esutc/2006/index_f.html)).
10. World Health Organization. Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: The MPOWER package. In: World Health Organization, ed. Geneva, 2008.
11. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003;123:21S-49S.

12. Key TJ, Allen NE, Spencer EA, et al. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002;360:861-8.
13. Riboli E, Norat T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003;78:559S-69S.
14. Peto R, Doll R, Buckley JD, et al. Can dietary beta-carotene materially reduce human cancer rates? *Nature* 1981;290:201-8.
15. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992;18:1-29.
16. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1145-9.
17. The Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994;330:1029-35.
18. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;334:1150-5.
19. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:1027-39.
20. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, et al. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des* 2006;12:599-613.
21. Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D eds. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York, USA: Oxford University Press, 2002.
22. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2001;31:139-48.
23. Kenfield SA, Wei EK, Stampfer MJ, et al. Comparison of aspects of smoking among the four histological types of lung cancer. *Tob Control* 2008;17:198-204.

24. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007;7:778-90.
25. World Health Organization. Gender in Lung Cancer and Smoking research. Geneva, 2004.
26. van Zandwijk N. Chemoprevention in lung carcinogenesis--an overview. *Eur J Cancer* 2005;41:1990-2002.
27. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health* 2003;117:149-56.
28. Shields PG. Molecular epidemiology of lung cancer. *Ann Oncol* 1999;10 Suppl 5:S7-11.
29. Berger M, Lund MJ, Brawley OW. Racial disparities in lung cancer. *Curr Probl Cancer* 2007;31:202-10.
30. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1194-210.
31. Abidoye O, Ferguson MK, Salgia R. Lung carcinoma in African Americans. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:118-29.
32. van Zandwijk N, Hirsch FR. Chemoprevention strategies for non-small cell lung cancer. *Curr Opin Oncol* 2002;14:185-90.
33. Rachet B, Siemiatycki J, Abrahamowicz M, et al. A flexible modeling approach to estimating the component effects of smoking behavior on lung cancer. *J Clin Epidemiol* 2004;57:1076-85.
34. Peto R, Darby S, Deo H, et al. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ* 2000;321:323-9.
35. Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M, et al. Lung cancers attributable to environmental tobacco smoke and air pollution in non-smokers in different European countries: a prospective study. *Environ Health* 2007;6:7.

36. U.S Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington D.C: EPA Office of Research and Development, 1992.
37. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004;112:1447-59.
38. Benedetti A, Parent ME, Siemiatycki J. Consumption of alcoholic beverages and risk of lung cancer: results from two case-control studies in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control* 2006;17:469-80.
39. Bandera EV, Freudenheim JL, Vena JE. Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:813-21.
40. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2005;82:657-67.
41. Boffetta P. Human cancer from environmental pollutants: the epidemiological evidence. *Mutat Res* 2006;608:157-62.
42. IARC ed. Ionizing radiation, part 2. Some internally deposited radionuclides. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2001.
43. Ramanakumar AV, Parent ME, Siemiatycki J. Risk of lung cancer from residential heating and cooking fuels in Montreal, Canada. *Am J Epidemiol* 2007;165:634-42.
44. Mao Y, Hu J, Ugnat AM, et al. Socioeconomic status and lung cancer risk in Canada. *Int J Epidemiol* 2001;30:809-17.
45. IARC ed. Social Inequalities and Cancer. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1997.
46. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Body mass index and lung cancer risk in women. *Epidemiology* 2007;18:607-12.
47. Kanashiki M, Sairenchi T, Saito Y, et al. Body mass index and lung cancer: a case-control study of subjects participating in a mass-screening program. *Chest* 2005;128:1490-6.

48. Ramanakumar AV, Parent ME, Menzies D, et al. Risk of lung cancer following nonmalignant respiratory conditions: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *Lung Cancer* 2006;53:5-12.
49. De Stefani E, Brennan P, Ronco A, et al. Food groups and risk of lung cancer in Uruguay. *Lung Cancer* 2002;38:1-7.
50. Kubik AK, Zatloukal P, Tomasek L, et al. Dietary habits and lung cancer risk among non-smoking women. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:471-80.
51. Hu J, Mao Y, Dryer D, et al. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev* 2002;26:129-38.
52. Axelsson G, Rylander R. Diet as risk for lung cancer: a Swedish case-control study. *Nutr Cancer* 2002;44:145-51.
53. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Eur J Cancer Prev* 2000;9:395-400.
54. Ziegler RG, Mayne ST, Swanson CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996;7:157-77.
55. La Vecchia C, Altieri A, Tavani A. Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr* 2001;40:261-7.
56. Verhoeven DT, Goldbohm RA, van Poppel G, et al. Epidemiological studies on brassica vegetables and cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:733-48.
57. Block G. Micronutrients and cancer: time for action? *J Natl Cancer Inst* 1993;85:846-8.
58. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003;3:768-80.
59. Halliwell BaG, J. M. C ed. *Free Radicals in Biology and Medicine*. New York, U.S.A: Oxford University Press, 2007.
60. Flagg EW, Coates RJ, Greenberg RS. Epidemiologic studies of antioxidants and cancer in humans. *J Am Coll Nutr* 1995;14:419-27.

61. Serafini M, Villano D, Spera G, et al. Redox molecules and cancer prevention: the importance of understanding the role of the antioxidant network. *Nutr Cancer* 2006;56:232-40.
62. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog* 2006;5:14.
63. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med* 2005;26:459-516.
64. Fontham ET. Protective dietary factors and lung cancer. *Int J Epidemiol* 1990;19 Suppl 1:S32-42.
65. Keijer J, Bunschoten, A., Palou, A., and Franssen van Hal, N. L. Beta-carotene and the application of transcriptomics in risk-benefit evaluation of natural dietary components. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;1740:139-46.
66. Sharoni Y, Danilenko, M., Levy, J. Anticancer Activity of Carotenoids: From Human Studies to Cellular Processes and Gene Regulation. In: Krinsky NI, Mayne, S.T., Sies, H., ed. *Carotenoids in Health and Disease*. New York, USA: Marcel Dekker, 2004:567 pages.
67. Liu C, Russell RM, Wang XD. Low dose beta-carotene supplementation of ferrets attenuates smoke-induced lung phosphorylation of JNK, p38 MAPK, and p53 proteins. *J Nutr* 2004;134:2705-10.
68. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer Preventive Agents ed. *Carotenoids*. Lyon, France: IARC Handbooks of Cancer Prevention. Volume 2, 1998.
69. Murakoshi M, Nishino H, Satomi Y, et al. Potent preventive action of alpha-carotene against carcinogenesis: spontaneous liver carcinogenesis and promoting stage of lung and skin carcinogenesis in mice are suppressed more effectively by alpha-carotene than by beta-carotene. *Cancer Res* 1992;52:6583-7.
70. Kohno H, Taima M, Sumida T, et al. Inhibitory effect of mandarin juice rich in beta-cryptoxanthin and hesperidin on 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced pulmonary tumorigenesis in mice. *Cancer Lett* 2001;174:141-50.



71. Lian F, Hu KQ, Russell RM, et al. Beta-cryptoxanthin suppresses the growth of immortalized human bronchial epithelial cells and non-small-cell lung cancer cells and up-regulates retinoic acid receptor beta expression. *Int J Cancer* 2006;119:2084-9.
72. Granado F, Olmedilla B, Blanco I. Nutritional and clinical relevance of lutein in human health. *Br J Nutr* 2003;90:487-502.
73. Santé Canada. Fichier canadien sur les éléments nutritifs. 2007b [en ligne]: [www.santecanada.ca/fcen](http://www.santecanada.ca/fcen). Accédé le 6 août 2008.
74. Calvo MM. Lutein: a valuable ingredient of fruit and vegetables. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2005;45:671-96.
75. Woodall AA, Britton G, Jackson MJ. Carotenoids and protection of phospholipids in solution or in liposomes against oxidation by peroxy radicals: relationship between carotenoid structure and protective ability. *Biochim Biophys Acta* 1997;1336:575-86.
76. McNulty H, Jacob RF, Mason RP. Biologic activity of carotenoids related to distinct membrane physicochemical interactions. *Am J Cardiol* 2008;101:20D-9D.
77. Rao AV, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000;19:563-9.
78. Heber D, Lu QY. Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:920-3.
79. Levy J, Bosin E, Feldman B, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer* 1995;24:257-66.
80. Kim DJ, Takasuka N, Kim JM, et al. Chemoprevention by lycopene of mouse lung neoplasia after combined initiation treatment with DEN, MNU and DMH. *Cancer Lett* 1997;120:15-22.
81. Hoffmann D, Rivenson A, Hecht SS. The biological significance of tobacco-specific N-nitrosamines: smoking and adenocarcinoma of the lung. *Crit Rev Toxicol* 1996;26:199-211.

82. Hecht SS, Kenney PM, Wang M, et al. Evaluation of butylated hydroxyanisole, myo-inositol, curcumin, esculetin, resveratrol and lycopene as inhibitors of benzo[a]pyrene plus 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Lett* 1999;137:123-30.
83. Chow WH, Schuman LM, McLaughlin JK, et al. A cohort study of tobacco use, diet, occupation, and lung cancer mortality. *Cancer Causes Control* 1992;3:247-54.
84. Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK, et al. Dietary beta-carotene, cigarette smoking, and lung cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992;3:207-14.
85. Ocke MC, Bueno-de-Mesquita HB, Feskens EJ, et al. Repeated measurements of vegetables, fruits, beta-carotene, and vitamins C and E in relation to lung cancer. The Zutphen Study. *Am J Epidemiol* 1997;145:358-65.
86. Knekt P, Jarvinen R, Teppo L, et al. Role of various carotenoids in lung cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:182-4.
87. Speizer FE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. Prospective study of smoking, antioxidant intake, and lung cancer in middle-aged women (USA). *Cancer Causes Control* 1999;10:475-82.
88. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000;72:990-7.
89. Voorrips LE, Goldbohm RA, Brants HA, et al. A prospective cohort study on antioxidant and folate intake and male lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:357-65.
90. Neuhauser ML, Patterson RE, Thornquist MD, et al. Fruits and vegetables are associated with lower lung cancer risk only in the placebo arm of the beta-carotene and retinol efficacy trial (CARET). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:350-8.
91. Yuan JM, Stram DO, Arakawa K, et al. Dietary cryptoxanthin and reduced risk of lung cancer: the Singapore Chinese Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:890-8.

92. Mannisto S, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dietary carotenoids and risk of lung cancer in a pooled analysis of seven cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:40-8.
93. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN. Ethnic differences in the lung cancer risk associated with smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:103-7.
94. Hu J, Johnson KC, Mao Y, et al. A case-control study of diet and lung cancer in northeast China. *Int J Cancer* 1997;71:924-31.
95. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, et al. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer* 1998;78:430-6.
96. Stefani ED, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, et al. Dietary antioxidants and lung cancer risk: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 1999;34:100-10.
97. Mohr DL, Blot WJ, Tousey PM, et al. Southern cooking and lung cancer. *Nutr Cancer* 1999;35:34-43.
98. Brennan P, Fortes C, Butler J, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control* 2000;11:49-58.
99. De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, et al. Diet and adenocarcinoma of the lung: a case-control study in Uruguay. *Lung Cancer* 2002;35:43-51.
100. Marchand JL, Luce D, Goldberg P, et al. Dietary factors and the risk of lung cancer in New Caledonia (South Pacific). *Nutr Cancer* 2002;42:18-24.
101. Wright ME, Mayne ST, Swanson CA, et al. Dietary carotenoids, vegetables, and lung cancer risk in women: the Missouri women's health study (United States). *Cancer Causes Control* 2003;14:85-96.
102. Lagiou P, Samoli E, Lagiou A, et al. Flavonoid intake in relation to lung cancer risk: case-control study among women in Greece. *Nutr Cancer* 2004;49:139-43.
103. Rohan TE, Jain M, Howe GR, et al. A cohort study of dietary carotenoids and lung cancer risk in women (Canada). *Cancer Causes Control* 2002;13:231-7.

104. Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:536-47.
105. Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, et al. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 1997;8:828-40.
106. Yong LC, Brown CC, Schatzkin A, et al. Intake of vitamins E, C, and A and risk of lung cancer. The NHANES I epidemiologic followup study. First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1997;146:231-43.
107. Cho E, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Intakes of vitamins A, C and E and folate and multivitamins and lung cancer: a pooled analysis of 8 prospective studies. *Int J Cancer* 2006;118:970-8.
108. Hennekens C, Buring J. *Epidemiology in Medicine*. Boston: Little, Brown, 1987.
109. Rothman KJ, Greenland S eds. *Modern Epidemiology*, 2nd Edition. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
110. Willett W. *Nutritional Epidemiology* 2nd Edition. New York: Oxford University Press, 1998.
111. Natarajan L, Flatt SW, Sun X, et al. Validity and systematic error in measuring carotenoid consumption with dietary self-report instruments. *Am J Epidemiol* 2006;163:770-8.
112. Liu K. Statistical issues related to semiquantitative food-frequency questionnaires. *Am J Clin Nutr* 1994;59:262S-5S.
113. Block G, Hartman AM, Naughton D. A reduced dietary questionnaire: development and validation. *Epidemiology* 1990;1:58-64.
114. Statistique Canada. *Consommation des aliments au Canada - Partie I*. In: Division de l'agriculture, ed. Ottawa: Ministre de l'industrie, 2002.

115. Bertrand L. Les Québécoises et les Québécois mangent-ils mieux? Rapport de l'Enquête québécoise sur la nutrition, 1990. Montréal: Ministère de la Santé et des Services sociaux, gouvernement du Québec, 1995.
116. Caan B, Hiatt RA, Owen AM. Mailed dietary surveys: response rates, error rates, and the effect of omitted food items on nutrient values. *Epidemiology* 1991;2:430-6.
117. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1220S-8S; discussion 9S-31S.
118. Day NE, Ferrari, P. Some methodological issues in nutritional epidemiology. In: Riboli E, Lambert, R., ed. *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention*. Lyon: IARC Scientific Publications no.156, 2002:5-10.
119. Maynard M, Gunnell D, Ness AR, et al. What influences diet in early old age? Prospective and cross-sectional analyses of the Boyd Orr cohort. *Eur J Public Health* 2006;16:316-24.
120. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, et al. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156:813-23.
121. Day NE, Wong MY, Bingham S, et al. Correlated measurement error--implications for nutritional epidemiology. *Int J Epidemiol* 2004;33:1373-81.
122. Ghadirian P, Shatenstein B. Nutrient patterns, nutritional adequacy, and comparisons with nutrition recommendations among French-Canadian adults in Montreal. *J Am Coll Nutr* 1996;15:255-63.
123. Marks GC, Hughes MC, van der Pols JC. The effect of personal characteristics on the validity of nutrient intake estimates using a food-frequency questionnaire. *Public Health Nutr* 2006;9:394-402.
124. SPSS 13.0 for Windows Graduate Student Version. SPSS Inc., 2004.
125. Kleinbaum DG, and Klein, M. *Logistic Regression: A Self-Learning Text*. New York: Springer, 2002.

126. Dosemeci M, Wacholder S, Lubin JH. Does nondifferential misclassification of exposure always bias a true effect toward the null value? *Am J Epidemiol* 1990;132:746-8.
127. Michels KB. A renaissance for measurement error. *Int J Epidemiol* 2001;30:421-2.
128. van der Heijden GJ, Donders AR, Stijnen T, et al. Imputation of missing values is superior to complete case analysis and the missing-indicator method in multivariable diagnostic research: a clinical example. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1102-9.
129. Moons KG, Donders RA, Stijnen T, et al. Using the outcome for imputation of missing predictor values was preferred. *J Clin Epidemiol* 2006;59:1092-101.
130. Ambler G, Omar RZ, Royston P. A comparison of imputation techniques for handling missing predictor values in a risk model with a binary outcome. *Stat Methods Med Res* 2007;16:277-98.
131. Schatzkin A, Dorgan J, Swanson C, et al. Diet and cancer: future etiologic research. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 8:171-5.
132. Albanes D. Beta-carotene and lung cancer: a case study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:134S-50S.
133. Puska P. WHO's strategy on nutrition and noncommunicable diseases prevention. In: Riboli E, Lambert R, eds. *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention*. Lyon, France: IARC Scientific Publication No. 156, 2002:519-21.
134. Knekt P, Jarvinen R, Seppanen R, et al. Dietary antioxidants and the risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 1991;134:471-9.

## **Annexes**

Annexe 1: Détails des études épidémiologiques révisées



Tableau VI: Détails des études épidémiologiques révisées\*

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Knekt (1991) (134)	Finlande	Cohorte 117 cas	H	<b>Méthode:</b> Rappel alimentaire <b>Couverture :</b> consommation usuelle, 1 an auparavant <b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments finlandaises et internationales	<b>Vitamine C</b> Non-fumeurs Fumeurs <b>Légumes</b> Non-fumeurs Fumeurs <b>Fruits et baies</b> Non-fumeurs Fumeurs	Faible VS. Élevée  3,11 $p < 0,01$ 0,81 $p = 0,36$  1,44 $p = 0,12$ 0,98 $p = 0,81$  7,69 $p < 0,001$ 0,98 $p = 0,89$	<b>Suivi :</b> 20 ans  <b>n suivis :</b> 4 538 sujets <b>Ajustements :</b> âge et tabagisme (statut)
Chow (1992) (83) <i>Lutheran Brotherhood Insurance Society</i>	É.U.	Cohorte 219 décès	H	<b>Méthode:</b> QFA auto-administré au début de l'étude <b>Couverture :</b> consommation mensuelle courante de 35 items <b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments du USDA	<b>β-carotène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Vitamine C</b>  <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Élevée VS. Faible  0,8 (0,5–1,2) 0,8 (0,5–1,2) 0,8 (0,5–1,2)  1,2 (0,6–2,3) 0,7 (0,4–1,3)	<b>Suivi :</b> 20 ans  <b>n suivis :</b> 17 818 sujets <b>Ajustements:</b> âge, profession, tabagisme (statut et intensité)

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Shibata (1992) (84)	É.U.	Cohorte 125 cas	H	<b>Méthode</b> : QFA auto-administré, au début de l'étude <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 44 fruits et légumes, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du USDA	<b>β-carotène</b> <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Élevée VS. Faible 0,96 (0,58-1,60) 1,36 (0,81-2,27) 1,24 (0,73-2,10)	<b>Suivi</b> : 8 ans <b>n suivis</b> : 5 080 sujets <b>Ajustements</b> : âge, tabagisme personnel (statut), tabagisme de l'épouse
Le Marchand (1992) (93)	É.U.	Cas-témoins 332 cas incidents/865 témoins	H et F	<b>Méthode</b> : Histoire alimentaire <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 130 items riches en caroténoïdes, 1 an avant l'apparition des symptômes <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du USDA	<b>β-carotène</b> Hommes Femmes <b>α-carotène</b> Hommes Femmes <b>β-cryptoxanthine</b> Hommes Femmes <b>Lutéine</b> Hommes Femmes <b>Lycopène</b> Hommes Femmes	Faible VS. Élevée 2,1 (S) 3,8 (S) 2,3 (S) 2,2 (S) 1,1 (NS) 1,1 (NS) 1,8 (NS) 3,6 (S) 1,5 (NS) 1,3 (NS)	Base populationnelle <b>Appariement</b> : âge et sexe <b>Ajustements</b> : âge, ethnicité, tabagisme (statut et intensité) et cholestérol (hommes seulement)

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Alpha- Tocopherol and Beta- carotene Cancer Prevention Group (ATBC) (1994) (17)	Finlande	Essai contrôlé randomisé 876 cas incidents; 564 décès	H	<b>Intervention</b> : 50 mg $\alpha$ - tocophérol/jour, 20 mg $\beta$ - carotène/jour, les deux ou un placebo	Incidence Mortalité	1,18 (1,03–1,36) ↑ risque (p = 0,08)	Sujets sont tous des fumeurs <b>Durée</b> : 5-8 ans <b>n suivis</b> : 29 133 sujets Comparaison des sujets exposés au $\beta$ -carotène à ceux non-exposés
Omenn (1996) (18)	É.U.	Essai contrôlé randomisé 388 cas incidents	H et F	<b>Intervention</b> : 30 mg $\beta$ - carotène/jour + 25 000 UI vitamine A/jour	Incidence Mortalité	1,28 (1,04–1,57) 1,46 (1,07–2,00)	Sujets sont tous des fumeurs et/ou exposés à l'amiante <b>Durée</b> : 4 ans <b>n suivis</b> : 18 314 sujets Comparaison des sujets exposés au $\beta$ -carotène et à la vitamine A à ceux non-exposés Intervention arrêtée 21 mois avant la date prévue

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Ziegler (1996) (54)	É.U.	Cas-témoins 763 cas incidents /564 témoins	H	<b>Méthode:</b> QFA administré par un interviewer <b>Couverture :</b> consommation usuelle de 44 items, 4 ans auparavant <b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments américaines	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine/zéaxanthine</b> <b>Lycopène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Faible VS. Élevée 1,59 (0,98-2,60) 2,21 (1,34-3,64) 0,82 (0,52-1,31) 1,62 (1,03-2,56) 1,07 (0,67-1,72) 1,27 (0,80-2,03)  1,60 (0,99- 2,60) 1,07 (0,67-1,71)	Base populationnelle <b>Diagnostic :</b> cas de cancer de la trachée, des bronches et du poumon <b>Appariement :</b> âge et région géographique <b>Ajustements :</b> tabagisme (intensité et durée)  <b>Durée :</b> 11,6-14,2 ans <b>n suivis :</b> 22 071 sujets <b>Ajustements :</b> âge, assignation au groupe d'intervention prenant de l'aspirine  Comparaison des sujets exposés au $\beta$ -carotène à ceux non-exposés <b>Suivi :</b> 20 ans  <b>N suivis :</b> 561 sujets <b>Ajustements :</b> âge, tabagisme (intensité), énergie totale consommée
Hennekens (1996) (16) <i>Physician's Health Study</i>	É.U.	Essai contrôlé randomisé 170 cas incidents; 125 décès	H	<b>Intervention :</b> 50 mg $\beta$ - carotène, une journée sur deux	Incidence Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant	Pas d'association 0,78 (0,34-1,79) 1,00 (0,62-1,61) 0,90 (0,58-1,40)	
Ocké (1997) (85) <i>Zutphen study</i>	Pays Bas	Cohorte 54 cas incidents	H	<b>Méthode:</b> Histoire alimentaire complétée lors d'une entrevue <b>Couverture :</b> consommation usuelle 6 à 12 mois auparavant <b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments hollandaise et autres sources	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b>Vitamine C</b> <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Faible VS. Élevée 1,35 (0,74-2,48) 1,64 (0,88-3,07)  1,31 (0,71-2,41) 1,33 (0,63-2,80)	

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Hu (1997) (94)	Chine	Cas-témoins 227 cas incidents/227 témoins	H et F	<p>Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments</p> <p><b>Méthode:</b> QFA administré par un interviewer</p> <p><b>Couverture :</b> consommation moyenne de 50 items, 1 an avant le début de la maladie</p> <p><b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments chinoises</p>	<p><b>β-carotène</b> Général Non-fumeurs Fumeurs</p> <p><b>Vitamine C</b> Général Non-fumeurs Fumeurs</p> <p><b>Légumes</b> Général Non-fumeurs Fumeurs</p> <p><b>Fruits</b> Général Non-fumeurs Fumeurs</p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,8 (0,4–1,3) 1,2 (0,5–2,7) 0,6 (0,3–1,3)</p> <p>0,7 (0,4–1,1) 0,5 (0,2–1,2) 0,9 (0,4–1,8)</p> <p>0,8 (0,4–1,3) 0,6 (0,3–1,5) 1,0 (0,5–2,1)</p> <p>0,7 (0,4–1,2) 0,6 (0,3–1,2) 0,9 (0,4–1,9)</p>	<p>Basée à l'hôpital</p> <p><b>Appariement :</b> âge et secteur de résidence</p> <p><b>Ajustements :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modèle général : revenu familial, tabagisme (intensité et durée)</li> <li>- Modèles stratifiés : âge, sexe, revenu familial, tabagisme (intensité et durée)</li> </ul>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Bandera (1997) (105) <i>New York State Cohort</i>	É.U.	Cohorte 130 F et 395 H cas	H et F	<b>Méthode:</b> QFA auto-administré  <b>Couverture :</b> consommation usuelle de 45 items, 1 an auparavant  <b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments du USDA et autres sources	<b>Caroténoïdes</b> Femmes Hommes 1-20 cigs/jour > 20 cigs/jour CE AC  <b>Vitamine C</b> Femmes Hommes 1-20 cigs/jour > 20 cigs/jour CE AC	Élevée VS. Faible  0,82 (0,52-1,29) 0,73 (0,58-0,94) 0,75 (0,53-1,04) 0,84 (0,58-1,22) 0,65 (0,41-1,02) 0,60 (0,36-1,00)  0,88 (0,57-1,37) 0,63 (0,53-0,88) 0,75 (0,53-1,04) 0,74 (0,49-1,09) 0,56 (0,35-0,90) 0,63 (0,38-1,06)	<b>Suivi :</b> 7 ans  <b>n suivis :</b> 20 456 F et 27 544 H  <b>Ajustements :</b> âge, éducation, tabagisme (intensité et durée), énergie totale consommée

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Yong (1997) (106) NHANES I	É.U.	Cohorte 248 cas incidents	H et F	<p>Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments</p> <p><b>Méthode:</b> Rappel de 24 h et QFA non-quantitatif</p> <p><b>Couverture :</b> consommation usuelle de 13 catégories d'aliments, 3 moins auparavant</p> <p><b>Nutriments:</b> Tables de composition des aliments du USDA (guide no. 8), de l'industrie alimentaire et autres sources</p>	<p><b>Caroténoïdes</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b>Vitamine C</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant &lt; 33 paquets-ans 34-57 paquets-ans &gt; 58 paquets-ans</p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,74 (0,52-1,06) 1,63 (0,84-3,15) 0,49 (0,29-0,84)</p> <p>0,66 (0,45-0,96) 1,37 (0,69-2,72) 0,55 (0,32-0,95) 0,39 (0,15-1,00) 1,64 (0,72-3,74) 1,25 (0,40-3,87)</p>	<p>Suivi : 17-22 ans</p> <p><b>n suivis :</b> 10 068 sujets</p> <p>Analyses incluent les consommateurs de suppléments vitaminés</p> <p><b>Ajustements :</b> sexe, énergie totale, consommation, race, éducation, activité physique non-récréative, IMC, passé familial de cancer du poumon, consommation d'alcool, tabagisme (combinaison de statut et d'intensité)</p> <p>Risque en fonction de l'intensité de tabagisme : groupe de référence est plus faibles consommateurs ayant fumé &lt;33 paquets-années</p>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Nyberg (1998) (95)	Suède	Cas-témoins 124 cas incidents/235 témoins	H et F	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 19 aliments et groupes d'aliments, 1 an avant l'entrevue ou l'apparition des symptômes <b>Nutriments</b> : tables de composition suédoise et américaines	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Vitamine C</b>  <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Élevée VS. Faible  0,57 (0,27-1,19) 0,43 (0,21-0,93) 1,14 (0,53-2,45)  0,57 (0,29-1,13) 0,67 (0,33-1,36)	Base populationnelle  Sujets sont tous des non- fumeurs  <b>Appariement</b> : âge, sexe et secteur de couverture de l'hôpital  <b>Ajustements</b> : âge, tabagisme occasionnel, résidence urbaine, profession à risque, tabagisme indirect



Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Knekt (1999) (86)	Finlande	Cohorte 138 cas	H	<p>Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments recueillie lors d'une entrevue</p> <p><b>Couverture</b> : alimentation complète, 1 an auparavant</p> <p><b>Nutriments</b> : table de composition des aliments finlandais compilée pour l'étude</p>	<p><b><math>\beta</math>-carotène</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b>Lutéine/zéaxanthine</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b>Lycopène</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p> <p><b>Caroténoïdes</b> Général Non-fumeurs Fumeurs courant</p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,79 (0,50-1,24) 0,38 (0,12-1,18) 0,96 (0,58-1,58)</p> <p>0,61 (0,39-0,95) 0,33 (0,11-1,02) 0,70 (0,43-1,14)</p> <p>0,72 (0,46-1,11) 0,37 (0,12-1,12) 0,82 (0,51-1,33)</p> <p>0,87 (0,57-1,31) 0,46 (0,18-1,17) 0,99 (0,62-1,57)</p> <p>1,00 (0,67-1,50) 0,46 (0,16-1,33) 1,26 (0,81-1,96)</p> <p>0,92 (0,60-1,41) 0,47 (0,17-1,31) 1,12 (0,70-1,80)</p>	<p>Suivi : 25 ans</p> <p>n suivis : 4 545 sujets</p> <p>Ajustements : âge, tabagisme (statut) (pour modèle général seulement)</p>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Mohr (1999) (97)	É.U.	Cas-témoins 507 cas incidents/1007 témoins	H et F	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 104 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : base de données alimentaires du NCI	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine</b> <b>Lycopène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Vitamine C</b>	Élevée VS. Faible 0,52 (S à 0,01) 0,48 (S à 0,01) 0,86 (NS) 0,97 (NS) 1,12 (NS) 0,60 (S à 0,05) 0,68 (NS)	Base populationnelle <b>Appariement</b> : âge, race et sexe <b>Ajustements</b> : âge, sexe, race, tabagisme, éducation, énergie totale consommée
Speizer (1999) (87) <i>Nurses' Health Study</i>	É.U.	Cohorte 399 cas incidents	F	<b>Méthode</b> : QFA semi-quantitatif <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 61 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du USDA	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine</b> <b>Lycopène</b> <b>Vitamine C</b>	Élevée VS. Faible 0,8 (0,6–1,1) 0,6 (0,4–0,8) 0,8 (0,6–1,1) 1,1 (0,8–1,5) 0,8 (0,6–1,1) 1,35 (1,0–1,8)	<b>Suivi</b> : 12 ans <b>n suivis</b> : 89 284 sujets Mesure de la vitamine C inclut les suppléments <b>Ajustements</b> : âge, énergie totale consommée, tabagisme (intensité et âge à l'initiation)

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
De Stefani (1999) (96)	Uruguay	Cas-témoins 541 cas incidents/540 témoins	H	<p>Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments</p> <p><b>Méthode</b> : Questionnaire ouvert administré par un interviewer</p> <p><b>Couverture</b> : consommation moyenne de 64 items, 1 an avant l'entrevue ou l'apparition des symptômes</p> <p><b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments locales</p>	<p><b><math>\beta</math>-carotène</b> Général CE AC</p> <p><b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général CE AC</p> <p><b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général CE AC</p> <p><b>Lutéine</b> Général CE AC</p> <p><b>Lycopène</b> Général CE AC</p> <p><b>Caroténoïdes</b> Général CE AC</p> <p><b>Vitamine C</b> Général CE AC</p> <p><b>Légumes Fruits</b></p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,42 (0,28–0,63) 0,3 (0,2–0,6) 0,3 (0,2–0,6)</p> <p>0,38 (0,25–0,56) 0,4 (0,2–0,6) 0,3 (0,2–0,6)</p> <p>0,53 (0,35–0,78) 0,4 (0,3–0,8) 0,4 (0,2–0,8)</p> <p>0,57 (0,39–0,85) 0,5 (0,3–0,9) 0,5 (0,3–0,9)</p> <p>0,83 (0,56–1,21) 0,8 (0,5–1,3) 0,9 (0,5–1,8)</p> <p>0,43 (0,29–0,64) 0,4 (0,2–0,6) 0,3 (0,2–0,6)</p> <p>1,03 (0,7–1,52) 1,0 (0,6–1,7) 1,1 (0,6–2,0)</p> <p>0,48 (0,34–0,66) 0,52 (0,37–0,73)</p>	<p>Basée à l'hôpital</p> <p><b>Appariement</b> : âge, comté de résidence, statut urbain ou rural</p> <p><b>Ajustements</b> : âge, résidence, statut urbain/rural, éducation, histoire familiale de cancer du poumon, IMC, tabagisme (intensité), énergie et matières grasses totales consommées</p>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Voorrips (2000) (89) <i>Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer</i>	Pays Bas	Cas-cohorte 939 cas incidents/ 1525 membres de la sous-cohorte	H	<b>Méthode</b> : QFA semi- quantitatif auto-administré <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 150 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments hollandaises	<p><b><math>\beta</math>-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC</p> <p><b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC</p> <p><b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC</p> <p><b>Lutéine/zéaxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs</p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,85 (0,63–1,18) 1,98 (0,75–5,26) 0,83 (0,51–1,34) 0,74 (0,47–1,16) 0,69 (0,40–1,19) 0,88 (0,60–1,27) 1,18 (0,62–2,24)</p> <p>0,89 (0,65–1,23) 1,61 (0,61–4,21) 0,96 (0,60–1,56) 0,76 (0,49–1,17) 0,59 (0,34–1,02) 0,93 (0,64–1,35) 0,90 (0,48–1,69)</p> <p>0,72 (0,53–0,98) 0,86 (0,36–2,06) 1,08 (0,67–1,73) 0,51 (0,33–0,79) 0,61 (0,36–1,04) 0,59 (0,41–0,85) 0,81 (0,48–1,36)</p> <p>0,75 (0,54–1,03) 1,35 (0,56–3,26) 0,66 (0,39–1,09)</p>	<p>Suivi : 6,3 ans</p> <p><b>Ajustements</b> :</p> <p>- Modèle général : âge, histoire familiale de cancer du poumon, statut socio-économique, éducation, énergie, tabagisme (statut, durée et intensité)</p> <p>- Modèles stratifiés pour le tabagisme : éducation, histoire familiale de cancer du poumon, âge, tabagisme (durée et intensité) pour les ex-fumeurs et fumeurs courant</p>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Michaud (2000) (88) <i>Nurses' Health Study and the Health Professional Follow-Up</i>	É.U.	Cohorte 519 F et 275 H cas incidents	H et F		<p>Fumeurs courant CPC CE AC</p> <p><b>Lycopène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC</p> <p><b>Vitamine C</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC</p>	<p>0,69 (0,45–1,07) 0,64 (0,37–1,12) 0,75 (0,52–1,08) 0,85 (0,49–1,49)</p> <p>0,93 (0,67–1,27) 1,54 (0,61–3,09) 1,06 (0,64–1,74) 0,81 (0,53–1,23) 0,86 (0,51–1,45) 0,93 (0,63–1,37) 0,9 (0,52–1,56)</p> <p>(0,64 (0,54–0,77) 0,67 (0,25–1,79) 0,84 (0,56–1,27) 0,54 (0,38–0,78) 0,54 (0,35–0,83) 0,65 (0,47–0,89) 0,65 (0,41–1,02)</p>	
				<p><b>Méthode</b> : QFA semi-quantitatif <b>Couverture</b> : consommation moyenne de 116 à 131 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du USDA-NCI</p>	<p><b>β-carotène</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant</p>	<p>Élevée VS. Faible</p> <p>0,90 (0,67–1,21) 1,09 (0,73–1,63) 0,80 (0,60–1,07) 0,69 (0,32–1,48) 1,01 (0,70–1,45) 0,84 (0,59–1,21)</p>	<p>Suivi : 10-12 ans n suivis : 77 283 F et 46 924 H Ajustements : âge, tabagisme (statut, âge à l'initiation, durée de cessation, intensité), énergie totale consommée,</p>

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
<i>Study</i>					<b>α-carotène</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>β-cryptoxanthine</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>Lutéine</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>Lycopène</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant	0,75 (0,59–0,96) 0,88 (0,60–1,29) 0,68 (0,51–0,92) 0,37 (0,18–0,77) 0,81 (0,56–1,15) 0,84 (0,59–1,20)  0,82 (0,65–1,02) 0,73 (0,50–1,06) 0,87 (0,66–1,15) 0,71 (0,35–1,42) 0,69 (0,49–0,96) 1,05 (0,75–1,49)  0,81 (0,64–1,01) 0,89 (0,60–1,32) 0,77 (0,59–1,02) 0,69 (0,35–1,35) 0,84 (0,59–1,20) 0,83 (0,59–1,17)  0,80 (0,64–0,99) 0,86 (0,59–1,25) 0,77 (0,6–1) 0,86 (0,44–1,69) 0,96 (0,7–1,31) 0,63 (0,45–0,88)	période de l'étude

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Brennan (2000) (98)	Europe (multi- centre)	Cas-témoins 506 cas incidents/1045 témoins	H et F	<b>Méthode</b> : QFA quantitatif administré par un interviewer <b>Couverture</b> : ND <b>Nutriments</b> : référence publiées	<b>Caroténoïdes</b> Général Hommes Femmes Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b><math>\beta</math>-carotène</b> Général CE CPC AC <b>Caroténoïdes</b> Général CE CPC AC  <b>Légumes</b> Général CE CPC AC <b>Fruits</b> Général CE CPC AC	0,68 (0,49–0,94) 0,64 (0,37–1,13) 0,69 (0,46–1,03) ↓ risque (NS) ↑ risque (NS) ↓ risque (NS)  Élevée VS. Faible 0,8 (0,6–1,1) 1,0 (0,6–1,7) 1,0 (0,7–1,5) 0,7 (0,5–1,2)  0,8 (0,6–1,0) 0,8 (0,5–1,3) 1,0 (0,7–1,5) 0,7 (0,4–1,2)  0,7 (0,5–1) 1,0 (0,3–3,8) 0,8 (0,3–1,9) 0,5 (0,3–0,7)  1,0 (0,6–1,5) 0,7 (0,4–1,2) 0,9 (0,6–1,3)	Base populationnelle et à l'hôpital <b>Ajustements</b> : - Modèle général : âge, sexe, centre - Modèles stratifiés pour le sous-type histologique: âge, sexe, résidence en milieu urbain/rural

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Marchand (2002) (100)	Nouvelle Calédonie	Cas-témoins 109 cas incidents /227 témoins	H	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments <b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 89 items avant tout changement récent <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du centre pour la recherche sur le cancer d'Hawaii et de Nouvelles Calédonie, basées sur celles du USDA	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine/zéaxanthine</b> CE <b>Lycopène</b> <b>Vitamine C</b> <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Élevée VS. Faible 0,7 (0,4–1,4) 1,6 (0,8–3,2) 1,1 (0,6–2,3) 0,7 (0,4–1,5) ↓ risque ( $p=0,06$ ) 1,2 (0,6–2,2) 0,9 (0,5–1,8)  1,4 (0,7–2,9) 0,7 (0,4–1,5)	Base populationnelle <b>Appariement</b> : âge et sexe <b>Ajustements</b> : âge, tabagisme (intensité), ethnicité, énergie totale consommée
Holick (2002) (104)  <i>ATBC Cancer prevention Study cohort</i>	Finlande	Cohorte imbriquée dans un essai contrôlé randomisé 1 644 cas incidents	H	<b>Méthode</b> : QFA auto- administré <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 276 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments de l'Institut national de santé publique de Finlande	<b><math>\beta</math>-carotène</b> Général CE CPC AC 5 – 19 cigs/jour 20 – 29 cigs/jour ≥ 30 cigs/jour  <b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général CE CPC AC 5 – 19 cigs/jour 20 – 29 cigs/jour ≥ 30 cigs/jour	Élevée VS. Faible 0,92 (0,79–1,07) Pas d'association Pas d'association Pas d'association 0,91 (0,69–1,20) 0,99 (0,79–1,23) 0,83 (0,60–1,14)  0,94 (0,81–1,09) Pas d'association Pas d'association 0,90 (0,68–1,18) 1,00 (0,80–1,24) 0,87 (0,63–1,20)	<b>Suivi</b> : 11 ans <b>n suivis</b> : 27 084 sujets  Les sujets sont tous des fumeurs  <b>Ajustements</b> : âge, tabagisme (durée et intensité), énergie totale consommée, cholestérol et matières grasses, groupe d'intervention, consommation de suppléments  Sous-types histologiques : $\beta$ -carotène, $\alpha$ -carotène et lutéine/zéaxanthine



Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
					<b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général 5 – 19 cigs/jour 20 – 29 cigs/jour $\geq$ 30 cigs/jour CE  <b>Lutéine/zéaxanthine</b> Général CE CPC AC 5 – 19 cigs/jour 20 – 29 cigs/jour $\geq$ 30 cigs/jour  <b>Lycopène</b> Général 5 – 19 cigs/jour 20 – 29 cigs/jour $\geq$ 30 cigs/jour CPC CE AC  <b>Caroténoïdes</b> CE  <b>Fruits</b> <b>Légumes</b>	0,83 (0,71–0,99) 0,78 (0,58–1,05) 0,91 (0,73–1,13) 0,83 (0,60–1,14) 0,85 (0,72–0,99)  ↓ risque Pas d'association Pas d'association Pas d'association 0,89 (0,65–1,21) 0,81 (0,64–1,04) 0,83 (0,58–1,19)  0,72 (0,61–0,84) 0,65 (0,49–0,87) 0,81 (0,64–1,02) 0,63 (0,45–0,88) ↓ risque ↓ risque Pas d'association  0,84 (0,72–0,99) ↓ risque  0,87 (0,74–1,02) 0,75 (0,63–0,88)	n'était pas associés au risque de CE, CPC, AC

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Rohan (2002) (103)  <i>Canadian National Breast Screening Study dietary cohort</i>	Canada	Cas-cohorte issue d'un essai contrôlé randomisé  155 cas/5361 non- cas	F	<b>Méthode</b> : QFA auto- administré  <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 86 items dont 21 fruits et légumes  <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments modifiés à partir de celles du USDA	<b>β-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>α-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>β-cryptoxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>Lutéine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>Lycopène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant	Élevée VS. Faible  1,40 (0,76–2,59) 0,96 (0,90–1,03) 1,02 (0,98–1,07) 0,97 (0,94–1,01)  0,90 (0,51–1,58) 0,98 (0,94–1,02) 1,01 (0,98–1,05) 0,98 (0,96–1,01)  0,66 (0,33–1,32) 1,01 (0,92–1,11) 1,00 (0,94–1,06) 0,96 (0,89–1,04)  1,26 (0,70–2,24) 0,99 (0,95–1,03) 1,01 (0,99–1,02) 1,00 (0,98–1,02)  1,04 (0,61–1,76) 0,96 (0,91–1,01) 1,00 (0,97–1,03) 1,00 (0,98–1,02)	<b>Suivi</b> : 10,3 ans  <b>Ajustements</b> : âge, groupe d'intervention, centre de recherche, consommation de vitamine C, acide folique, fibres alimentaires, énergie totale consommée, tabagisme (statut, durée de cessation et intensité)  Les mesures d'association pour les groupes de fumeurs représentent le changement dans le risque de cancer du poumon pour une augmentation de consommation de 10 à 1000 µg/jour.

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
De Stefani (2002) (99)	Uruguay	Cas-témoins 200 cas/600 témoins	H	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : 64 aliments <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments locales et américaines	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine</b> <b>Lycopène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Vitamine C</b>  <b>Légumes</b> <b>Fruits</b>	Élevée VS. Faible  0,59 (0,39-0,90) 0,49 (0,32-0,75) 0,57 (0,37-0,86) 0,86 (0,57-1,29) 0,63 (0,42-0,96) 0,62 (0,41-0,93) 0,90 (0,61-1,34)  0,60 (0,40-0,91) 0,46 (0,30-0,70)	Basée à l'hôpital <b>Diagnostic</b> : AC  <b>Appariement</b> : âge, comté de résidence et statut urbain/rural  <b>Ajustements</b> : âge, résidence, statut urbain/rural, éducation, IMC, tabagisme (statut et intensité), énergie totale
Neuhouser (2003) (90)	É.U.	Cohorte imbriquée dans un essai contrôlé randomisé (CARET)  742 cas incidents	H et F	<b>Méthode</b> : QFA auto-administré <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 110 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments de l'Université du Minnesota-NCC et du USDA-NCC	<b><math>\beta</math>-carotène</b> <b><math>\alpha</math>-carotène</b> <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> <b>Lutéine/zéaxanthine</b> <b>Lycopène</b> <b>Caroténoïdes</b> <b>Vitamine C</b>	Élevée VS. Faible  0,95 (0,67-1,36) 0,93 (0,65-1,32) 0,69 (0,48-0,99) 0,91 (0,65-1,28) 0,94 (0,67-1,32) 0,90 (0,64-1,37) 0,66 (0,47-0,94)	<b>Suivi</b> : 12 ans  <b>n suivis</b> : 14 120 sujets  Sujets sont issus du groupe témoin de l'essai contrôlé randomisé  <b>Ajustements</b> : sexe, âge, tabagisme (statut et intensité cumulative), exposition à l'amiante, race/ethnicité, centre de recherche
Wright (2003) (101)	É.U.	Cas-témoins  587 cas incidents/624 témoins	F	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 100 items, 2-3 ans	<b><math>\beta</math>-carotène</b> Général Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant	Élevée VS. Faible  0,58 (0,39-0,86) 0,62 (0,33-1,2) 0,54 (0,32-0,9)	Base populationnelle  <b>Appariement</b> : âge  <b>Ajustements</b> : âge,

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
<i>Missouri Women's Health Study</i>				avant l'entrevue <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments du USDA/NCI	CE ou CPC AC  <b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC  <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC  <b>Lutéine /zéaxanthine</b> Général Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC  <b>Lycopène</b> Général Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC  <b>Caroténoïdes</b> Général	0,45 (0,26-0,79) 0,5 (0,28-0,89)  0,82 (0,55-1,2) 0,89 (0,47-1,7) 0,74 (0,44-1,2) 0,66 (0,39-1,1) 0,83 (0,47-1,5)  0,64 (0,43-0,96) 0,62 (0,32-1,2) 0,65 (0,4-1,1) 0,49 (0,28-0,87) 0,7 (0,4-1,2)  0,52 (0,35-0,78) 0,64 (0,33-1,2) 0,48 (0,29-0,81) 0,57 (0,33-0,99) 0,37 (0,2-0,68)  0,73 (0,48-1,1) 0,74 (0,36-1,5) 0,74 (0,43-1,3) 0,58 (0,32-1,0) 1,0 (0,55-1,9)  0,61 (0,41-0,91)	énergie totale consommé, tabagisme (intensité), éducation

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Yuan (2003) (91) <i>The Singapore Chinese Health Study</i>	Singapore Chine	Cohorte 482 cases	H et F	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 165 items, 1 an auparavant <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments de Singapore	Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC  <b>Légumes</b> Non/Ex-fumeurs Fumeurs courant CE ou CPC AC	0,71 (0,37–1,4) 0,55 (0,32–0,93) 0,48 (0,27–0,83) 0,53 (0,3–0,95)  0,51 (0,25–1) 0,41 (0,24–0,71) 0,34 (0,18–0,61) 0,41 (0,23–0,76)	<b>Suivi</b> : 5,3 ans  <b>n suivis</b> : 62 392 sujets  <b>Ajustements</b> : âge, sexe, tabagisme (intensité, durée, durée de cessation), dialecte, année de l'entrevue, éducation, IMC
					<b>β-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>α-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>β-cryptoxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant  <b>Lutéine/zéaxanthine</b> Général Non-fumeurs	Élevée VS. Faible  1,00 (0,74–1,35) 1,34 (0,50–3,53) 0,93 (0,21–3,99) 1,29 (0,59–2,80)  1,06 (0,79–1,42) 1,51 (0,54–4,26) 0,24 (0,04–1,47) 1,42 (0,61–3,31) 1,43  0,73 (0,54–0,98) 0,41 (0,14–1,17) 2,07 (0,56–7,73) 0,36 (0,15–0,86)  1,12 (0,84–1,50) 1,29 (0,53–3,13)	

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Lagiou (2004) (102)	Grèce	Cas-témoins 154 cas incidents/145 témoins	F	<b>Méthode</b> : QFA administré par un interviewer <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 47 items, avant la maladie <b>Nutriments</b> : tables de composition des aliments grecques	Ex-fumeurs Fumeurs courant <b>Lycopène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant <b>Vitamine C</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant	2,18 (0,61-7,82) 1,49 (0,75-2,97)  0,89 (0,65-1,21) 0,53 (0,16-1,80) 0,70 (0,12-4,01) 0,74 (0,29-1,85)  0,81 (0,59-1,09) 0,90 (0,38-2,12) 1,30 (0,38-4,44) 0,48 (0,22-1,01)	Basée à l'hôpital <b>Ajustements</b> : âge, énergie totale consommée, tabagisme (statut et intensité)  OR représente changement dans le risque pour une augmentation de consommation de 1 écart- type
Mannisto (2004) (92) <i>The Pooling Project</i>	Amérique du Nord et Europe	Analyse commune de 6 études de cohorte 3 155 cas	H et F	<b>Méthode</b> : QFA <b>Couverture</b> : 45 - 276 items <b>Nutriments</b> : Tables de	<b>β-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs	Élevée VS. Faible  0,94 (0,72-1,22)  Élevée VS. faible  0,98 (0,87-1,11) 1,02 (0,70-1,47) 1,06 (0,86-1,32)	<b>Suivi</b> : 7-16 ans <b>n suivis</b> : 399 765 sujets <b>Ajustements</b> : éducation,

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis $n_{\text{cas}}$	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
		incidents		Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments composition des aliments propres à chaque cohorte et données du département de nutrition de l'école de santé publique de Harvard	Fumeurs courant CPC CE AC  <b><math>\alpha</math>-carotène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC  <b><math>\beta</math>-cryptoxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC  <b>Lutéine/zéaxanthine</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC	0,98 (0,84-1,14) 1,18 (0,97-1,43) 1,06 (0,89-1,27) 1,04 (0,85-1,27)  0,93 (0,82-1,06) 0,92 (0,64-1,33) 0,94 (0,72-1,23) 0,99 (0,85-1,15) 1,07 (0,88-1,29) 0,97 (0,80-1,16) 0,99 (0,84-1,17)  0,76 (0,67-0,86) 0,77 (0,42-1,42) 0,84 (0,69-1,03) 0,70 (0,60-0,81) 0,66 (0,51-0,87) 0,67 (0,56-0,80) 0,80 (0,68-0,93)  0,91 (0,81-1,03) 0,88 (0,61-1,26) 1,03 (0,84-1,26) 0,91 (0,79-1,05) 1,02 (0,85-1,23) 1,01 (0,85-1,19) 0,86 (0,73-1,02)	IMC, consommation d'alcool, tabagisme (statut, intensité et durée), consommation totale d'énergie

Auteur (année) (référence)	Pays	Devis n <sub>cas</sub>	Sexe	Collecte des données alimentaires et calcul des micronutriments	Exposition Groupe exposé	Association	Notes
Cho (2006) (107) <i>The Pooling Project</i>	Amérique du Nord et Europe	Analyse commune de 6 études de cohorte  3 206 cas incidents	H et F	<b>Méthode</b> : QFA  <b>Couverture</b> : consommation usuelle de 45 - 276 items, 1 an auparavant  <b>Nutriments</b> : Tables de composition des aliments propres à chaque cohorte et données du département de nutrition de l'école de santé publique de Harvard	<b>Lycopène</b> Général Non-fumeurs Ex-fumeurs Fumeurs courant CPC CE AC	0,91 (0,78-1,07) 0,86 (0,60-1,23) 1,05 (0,86-1,27) 0,81 (0,70-0,94) 0,95 (0,79-1,14) 0,86 (0,72-1,02) 0,93 (0,79-1,09)  Élevée VS. Faible  0,80 (0,66-0,96) 0,81 (0,68-0,97) 0,68 (0,41-1,12) 0,89 (0,73-1,10) 0,85 (0,70-1,02) 0,83 (0,68-1,00) 0,84 (0,70-1,00) 0,90 (0,74-1,09)	<b>Suivi</b> : 6 - 16 ans  <b>n suivis</b> : 430 281 sujets  <b>Ajustements</b> : éducation, IMC, consommation d'alcool, tabagisme (statut, durée et intensité), énergie totale consommée

\* AC = adénocarcinome, CARET =  $\beta$ -Carotene and Retinol Efficacy Trial, CE = carcinome épidermoïde, CPC = carcinome à petites cellules, É.U = Etats-Unis d'Amérique, F = femmes, H = hommes, IMC = indice de masse corporelle, NCC = Nutrition Coordinating Center, NCI = National Cancer Institute, ND = non disponible, NS = non-significatif, QFA = questionnaire de fréquence alimentaire, S = significatif, USDA = United States Department of Agriculture.



Annexe 2: Liste des hôpitaux et universités participants

Liste des hôpitaux et universités participants

Centre Hospitalier Thoracique de Montréal

Centre Hospitalier Verdun

Cité de la Santé de Laval

Hôpital Général Fleury

Hôtel Dieu de Montréal

Hôpital Jean-Talon

Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Hôpital Notre-Dame

Hôpital Sacré-Coeur de Montréal

Hôpital St-Luc

Hôpital Général Juif – Sir Mortimer B. Davis

Hôpital Lakeshore

Hôpital Général de Montréal

Hôpital Charles Lemoyne

Hôpital Royal Victoria

St. Mary's Hospital

Hôpital Santa Cabrini

Hôpital Ste-Jeanne d'Arc

INRS-Institut Armand-Frappier, Laval

Université McGill, Montréal

Université de Montréal, Montréal

Annexe 3: Questionnaire de fréquence alimentaire

**6. HABITUDES DE CONSOMMATION ALIMENTAIRE D'IL Y A DEUX ANS**

Pour chacun des aliments sur la liste, indiquez à quelle fréquence, en moyenne, vous le consommez il y a 2 ans.	Jamais ou moins d'une fois par mois	1 à 3 fois par mois	1 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	7 fois ou plus par semaine
<b>FRUITS</b>					
Pomme ou poire (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orange, pamplemousse ou mandarine (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Baies - fraises, framboises, bleuets (frais, surgelés ou en conserve) (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cantaloup (1/4 de melon)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Melon d'eau ou autre melon (1 tranche)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abricot, papaye ou mangue, frais ou en conserve (1 ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pêches, prunes ou nectarines fraîches ou en conserve (1 morceau ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Abricots ou pêches séchés (10)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Citrouille, en tarte ou préparations (1 portion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autres fruits frais, surgelés ou en conserve (1 ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>LÉGUMES</b>					
Tomates (1 ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sauce tomate, dans la sauce à spaghetti ou autres préparations (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Brocoli (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Carotte (1 entière ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Macédoïne avec carottes (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Chou, chou-fleur, asperges, choux de Bruxelles (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Laitue ou autre légume vert feuillu (1 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Épinards, cresson ou autre plante vert foncé (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Courge d'hiver, bette suisse, chou frisé (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Tout autre légume incluant les haricots verts, le maïs et les pois verts (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soupe aux légumes (1 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Patate douce (1 entière ou 1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. (suite) Veuillez cocher la colonne qui correspond le mieux au nombre de fois, en moyenne, où vous avez consommé les aliments suivants, il y a environ 2 ans.	Jamais ou moins d'une fois par mois	1 à 3 fois par mois	1 à 3 fois par semaine	4 à 6 fois par semaine	7 fois ou plus par semaine
<b>BOISSONS</b>					
Jus d'orange, de pamplemousse ou d'ananas (verre de 4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jus de pommes, autres jus ou boissons aux fruits (verre de 4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lait (verre de 8 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Jus de tomates ou de légumes (verre de 4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>VIANDE, VOLAILLE, POISSON, OEUFS ET FROMAGE</b>					
Poulet, dinde ou autre volaille (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boeuf, porc ou agneau comme plat principal (steak, rôti, jambon, etc.) (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Boeuf, porc ou agneau dans un plat composé (ragoût, pâtes) (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Charcuterie, i.e., bacon (3 tranches) ou bologne, salami (2 tranches)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Foie (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Rein ou autres organes (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Poisson ou fruits de mer frais, congelés ou en conserve (4 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Oeuf (1), omelette ou quiche (1 portion)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fromage autre que le fromage cottage, seul ou faisant partie d'un plat (1 tranche ou 1 oz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Crème glacée (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Margarine sur le pain ou les légumes (1 noix ou c. à thé)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beurre sur le pain ou les légumes (1 noix ou c. à thé)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Soupe-crème (1 tasse), sauce ou dessert à base de lait (1/2 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<b>PAINS ET CÉRÉALES</b>					
Pain - blanc, brun (1 tranche), bagel ou petit pain (1)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Céréales à déjeuner (1 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pâtes - ex., macaroni, spaghetti ou nouilles (1 tasse)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Annexe 4: Table de conversion des aliments en micronutriments antioxydants

Tableau VII: Table de conversion des aliments en micronutriments antioxydants

Énoncé du questionnaire	β-carotène (µg)	α-carotène (µg)	β-cryptox. (µg)	Lutéine/zéaxanthine (µg)	Lycopène (µg)	Vitamine C (mg)	Aliment choisi pour apport en antioxydants (code du Fichier canadien sur les éléments nutritifs)
Pomme ou poire (1)	37	0	15	40	0	6,4	Pomme, crue, avec pelure (1696)
Orange, pamplemousse, mandarine (1)	93	14	152	169	0	69,7	Orange, toutes variétés commerciales, crue
Fraises, framboises, bleuets (frais, surgelés, conserve) (½ t)	6	0	0	23	0	51,6	Fraise, crue (1749)
Cantaloup (1/4 t)	1 708	14	1	22	0	31	Melon, cantaloup, cru (1721)
Melon d'eau ou autre melon (1 tranche)	243	0	63	6	3 639	6,5	Melon d'eau (pastèque), cru (1691)
Abricots, papaye, mangue (frais, conserve) (1 ou ½ t)	717	12	68	58	0	6,6	Abricot, cru (1498)
Pêches, prunes, nectarines (frais, conserve) (1 ou ½ t)	159	0	66	89	0	6,5	Pêche, crue (1728)
Abricots ou pêches séchés (10)	454	0	0	0	0	0,2	Abricot, séché, sulfuré, non cuit (1507)
Citrouille (tarte ou préparation) (1)	1 115	748	3	22	0	1,1	Tarte, citrouille, commerciale (4058)
Tomates (1 ou ½ t)	552	124	0	151	3 165	15,6	Tomate, rouge, mûre, crue, moyenne a. (2460)
Sauce aux tomates (½ t)	271	0	0	0	19 612	7,8	Tomate, sauce, conserve (2465)
Brocoli (½ t) (cru/cuit)	973	0	0	1250	0	53,5	Brocoli, bouilli, égoutté (2375)
Carotte (1 entière ou ½ t)	6 867	3 112	166	566	0	3	Carotte, bouillie, égouttée (2381)
Macédoine avec carottes (½ t)	4 883	2 270	0	425	0	4,3	Légumes, macédoine, conserve, solides égouttés (2474)
Chou, chou-fleur, asperges, choux de Bruxelles (½ t)	46	12,5	0	157,5	0	13,9	Chou cru et chou bouilli égoutté (2361, 2362)
Laitue (1 t)	174	2	0	161	0	1,6	Laitue iceberg (pommée), crue (2398)
Épinard ou cresson (1 t)	5980	0	0	10754	0	9,3	Épinard, bouilli, égoutté (2214)
Courge d'hiver, bette suisse ou chou frisé (½ t)	3025	739	0	1533	0	10,4	Courge d'hiver, toutes variétés, cuites au four (2306)

Énoncé du questionnaire	β-carotène (µg)	α-carotène (µg)	β-cryptox. (µg)	Lutéine/zéaxanthine (µg)	Lycopène (µg)	Vitamine C (mg)	Aliment choisi pour apport en antioxydants (code du Fichier canadien sur les éléments nutritifs)
Tout autre légume, incluant haricots verts (½ t)	78,98	10,20	3,34	998,13	0	5,90	Haricots verts, bouillis, Maïs sucré, conserve, saumure, solides égouttés, Pois, petits (verts), conserve, solide égouttés (3258, 2070, 2411)
Soupe aux légumes (1 t)	2274	816	5	117	35 995	2,1	Soupe aux légumes, faible en sodium, conserve, condensée (5345)
Patate douce (1 ou ½ t) (cru/cuit)	exclus	exclus	exclus	exclus	exclus	exclus	
Jus d'orange (½ t)	61	ND <sup>a</sup>	ND	ND	ND	43,3	Orange, jus réfrigéré (1620)
Jus de pommes (½ t)	0	ND	ND	ND	ND	51,8	Pomme, jus, conserve ou bouteille, vitamine C ajoutée (1752)
Jus de tomates ou de légumes (½ t)	704	134	0	89,5	11 976,5	22,85	Tomate, jus, conserve (2464) et légumes, jus, cocktail, conserve (2473)

<sup>a</sup>ND = non disponible



Annexe 5: Coefficients de corrélation de Pearson entre les micronutriments à l'étude  
et l'énergie totale consommée

Tableau VIII: Coefficients de corrélation de Pearson entre les micronutriments à l'étude et l'énergie totale consommée

	Vitamine C	$\beta$ -carotène	$\alpha$ -carotène	Lutéine/ zéaxanthine	Lycopène	$\beta$ - cryptox.	Energie
Vitamine C	1	0,678 *	0,570 *	0,574 *	0,381 *	0,824 *	0,653 *
$\beta$ -carotène	0,678 *	1	0,939 *	0,778 *	0,499 *	0,759 *	0,565 *
$\alpha$ -carotène	0,570 *	0,939 *	1	0,532 *	0,457 *	0,725 *	0,513 *
Lutéine/ zéaxanthine	0,574 *	0,778 *	0,532 *	1	0,340 *	0,519 *	0,429 *
Lycopène	0,381 *	0,499 *	0,457 *	0,340	1	0,364 *	0,491 *
$\beta$ -cryptox.	0,824 *	0,759 *	0,725 *	0,519 *	0,364 *	1	0,582 *

\*  $p < 0,01$

Annexe 6: Évaluation de l'effet indépendant de chacun  
des micronutriments antioxydants

Tableau IX: Rapports de cotes (RC) et intervalles de confiance (IC) à 95% caractérisant l'association entre une consommation moyenne (T<sub>2</sub>) et élevée (T<sub>3</sub>) de chaque antioxydant comparativement à une consommation faible et le risque de cancer du poumon, avant et après ajustement pour un deuxième antioxydant, chez les hommes et les femmes

### Hommes

Micro-nutrimment	Après ajustement pour le micronutrimment en tête de colonne RC <sup>b</sup> (IC 95%)						
	Avant ajustement RC <sup>a</sup> (IC 95%)	β-carotène	α-carotène	β-cryptoxanthine	Lutéine/ zéaxanthine	Lycopène	Vitamine C
β-carotène	T <sub>2</sub>	0,83 (0,62-1,10)	-	0,70 (0,46-1,07)*	0,87 (0,64-1,18)	0,85 (0,64-1,14)	0,87 (0,64-1,16)
	T <sub>3</sub>	0,64 (0,47-0,88)	-	0,56 (0,32-1,00)*	0,73 (0,51-1,05)*	0,67 (0,49-0,92)	0,69 (0,50-0,97)
α-carotène	T <sub>2</sub>	0,97 (0,72-1,29)	1,28 (0,84-1,95)*	-	1,03 (0,76-1,40)	1,00 (0,74-1,34)	1,01 (0,75-1,36)
	T <sub>3</sub>	0,72 (0,53-0,98)	1,18 (0,66-2,10)*	-	0,84 (0,59-1,20)*	0,74 (0,55-1,03)	0,78 (0,56-1,08)
β-cryptox.	T <sub>2</sub>	0,86 (0,65-1,14)	0,94 (0,69-1,27)	0,89 (0,66-1,21)	-	0,88 (0,66-1,17)	0,89 (0,65-1,22)
	T <sub>3</sub>	0,65 (0,48-0,89)	0,76 (0,53-1,08)*	0,71 (0,49-1,01)	-	0,66 (0,48-0,91)	0,71 (0,47-1,06)
Lutéine/ zéaxanthine	T <sub>2</sub>	1,18 (0,86-1,61)	1,43 (1,02-2,01)*	1,28 (0,93-1,78)	1,31 (0,95-1,82)*	1,18 (0,86-1,62)	1,30 (0,94-1,79) *
	T <sub>3</sub>	1,06 (0,76-1,46)	1,57 (1,06-2,32)*	1,21 (0,86-1,73)*	1,21 (0,86-1,70)*	1,08 (0,78-1,50)	1,20 (0,85-1,69) *
Lycopène	T <sub>2</sub>	0,85 (0,63-1,14)	0,88 (0,65-1,18)	0,86 (0,64-1,16)	0,87 (0,64-1,17)	-	0,86 (0,64-1,15)
	T <sub>3</sub>	0,77 (0,58-1,04)	0,83 (0,62-1,13)	0,81 (0,60-1,09)	0,79 (0,59-1,06)	0,77 (0,57-1,04)	0,78 (0,58-1,05)
Vitamine C	T <sub>2</sub>	0,85 (0,64-1,13)	0,90 (0,68-1,21)	0,87 (0,65-1,16)	0,94 (0,69-1,29)*	0,86 (0,64-1,15)	0,86 (0,65-1,14)
	T <sub>3</sub>	0,70 (0,51-0,97)	0,80 (0,57-1,14)*	0,76 (0,54-1,06)	0,88 (0,58-1,32)*	0,65 (0,46-0,91)	0,71 (0,51-0,98)

Femmes

Micro-nutriments	Après ajustement pour micronutriments en tête de colonne RC <sup>b</sup> (IC 95%)						
	Avant ajustement RC <sup>a</sup> (IC 95%)	β-carotène	α-carotène	β-cryptoxanthine	Lutéine/ zéaxanthine	Lycopène	Vitamine C
β-carotène	T <sub>2</sub>	0.79 (0,52-1,20)	0.75 (0,44-1,26)	0.87 (0,56-1,35)*	0.71 (0,45-1,11)*	0.80 (0,52-1,22)	0.89 (0,58-1,37)*
	T <sub>3</sub>	0.66 (0,43-1,01)	-	0.80 (0,49-1,31)*	0.58 (0,35-0,96)*	0.65 (0,41-1,04)	0.79 (0,50-1,23)*
α-carotène	T <sub>2</sub>	1.11 (0,73-1,70)	1.29 (0,77-2,17)*	1.18 (0,76-1,82)	1.08 (0,70-1,66)	1.14 (0,74-1,76)	1.18 (0,76-1,81)
	T <sub>3</sub>	0.66 (0,43-1,03)	0.73 (0,34-1,57)*	0.79 (0,48-1,30)*	0.64 (0,40-1,01)	0.66 (0,42-1,05)	0.76 (0,48-1,20)*
β-cryptox.	T <sub>2</sub>	0.78 (0,52-1,17)	0.84 (0,54-1,30)	0.81 (0,52-1,24)	0.73 (0,48-1,11)	0.78 (0,52-1,18)	0.91 (0,59-1,41)*
	T <sub>3</sub>	0.61 (0,39-0,94)	0.68 (0,41-1,14)*	0.70 (0,42-1,16)*	0.57 (0,36-0,91)	0.59 (0,37-0,92)	0.81 (0,47-1,41)*
Lutéine/ zéaxanthine	T <sub>2</sub>	1.18 (0,75-1,84)	1.42 (0,88-2,29)*	1.28 (0,81-2,02)	1.35 (0,85-2,15)*	1.18 (0,75-1,85)	1.35 (0,85-2,13)*
	T <sub>3</sub>	0.93 (0,59-1,46)	1.28 (0,75-2,21)*	1.07 (0,67-1,72)*	1.07 (0,67-1,72)*	0.93 (0,59-1,48)	1.09 (0,68-1,76)*
Lycopène	T <sub>2</sub>	0.63 (0,42-0,96)	0.67 (0,44-1,02)	0.64 (0,42-0,98)	0.63 (0,41-0,96)	0.63 (0,42-0,97)	0.65 (0,43-0,99)
	T <sub>3</sub>	0.84 (0,55-1,27)	0.98 (0,63-1,54)*	0.94 (0,61-1,46)*	0.90 (0,59-1,38)	0.85 (0,56-1,30)	0.92 (0,60-1,40)
Vitamine C	T <sub>2</sub>	0.58 (0,38-0,89)	0.61 (0,40-0,94)	0.61 (0,40-0,93)	0.62 (0,40-0,98)	0.56 (0,37-0,86)	0.59 (0,39-0,90)
	T <sub>3</sub>	0.57 (0,37-0,88)	0.62 (0,39-0,97)	0.62 (0,40-0,96)	0.65 (0,38-1,09)*	0.55 (0,36-0,86)	0.57 (0,37-0,87)

<sup>a</sup> Ajusté pour l'âge (continu), le statut de répondeur (sujet lui-même/répondant substitut), l'origine ethnique (Française, Anglaise, autre), le niveau d'éducation (primaire, secondaire, post-secondaire), le statut de fumeur (a déjà fumé : oui/non), le logarithme naturel de l'intensité cigarettes-années (continu), le temps depuis la cessation (continu), l'énergie totale consommée (continu), l'indice de masse corporelle (continu).

<sup>b</sup> Ajusté pour les mêmes variables qu'en <sup>a</sup> et pour l'antioxydant correspondant en tête de colonne.

\* indique qu'un changement de 10% ou plus a été observé pour le rapport de cotes avant et après ajustement.

*Annexe 7: Caractéristiques des sujets inclus et exclus des analyses*

Tableau X: Caractéristiques des sujets inclus et exclus des analyses

Caractéristique	Inclus (n = 2 554)	Exclus (n = 162)
Sexe (%)		
Hommes	61,1	47,5
Femmes	38,9	52,5
Statut (%)		
Cas	43,3	60,5
Témoins	56,7	39,5
Age (écart-type)	63,4 (8,5)	63,4 (8,1)
Descendance (%)		
Française	71,7	65,4
Anglaise	5,6	11,1
Autre	22,7	23,5
Répondant (%)		
Sujet lui-même	79,8	65,2
Autre	20,2	34,8
Répondant (%)		
Sujet lui-même	72,0	64,0
Sujet + conjoint	6,1	1,2
Sujet + autre	1,6	0
Conjoint	9,9	5,6
Autre	10,3	29,2
Niveau d'éducation (%)		
Primaire	36,7	34,6
Secondaire	43,3	49,4
Post-secondaire	20,0	16,0
Revenu moyen,\$ (écart-type)	35 240 (14 979)	32 729 (14 321)
Situation familiale (enfance) (%)		
Passablement difficile	43,0	47,3
Moyennement difficile	48,2	42,0
Très confortable	8,8	10,7
Qualité de l'entrevue (%)		
Faible	16,4	28,0
Douteuse	5,6	14,6
Bonne	34,4	35,0
Très bonne	43,5	22,3

Caractéristique	Inclus (n = 2 554)	Exclus (n = 162)
Statut civil (%)		
Célibataire		
Union libre	9,0	19,5
Marié	2,9	3,8
Séparé ou divorcé	63,5	33,3
Veuf	13,7	27,7
	10,9	15,7
Histologie (%)		
Petites cellules	7,3	13,0
Épidermoïde	12,8	15,4
Adénocarcinome	16,7	19,8
Grandes cellules	4,0	6,8
Autres	1,0	2,5
Carcinome non-spécifié	1,5	3,1
Tabagisme (%)		
A déjà fumé	80,5	85,8
N'a jamais fumé	19,5	14,2
Durée de cessation, années (%)		
0 (includ les non-fumeurs)	64,1	71,6
2 – 5	3,6	5,6
5,1 – 10	5,7	7,4
> 10,1	26,6	15,4
Nb. moyen de cigarette-années (écart-type)	923,3 (852,2)	1 054,1 (821,7)
Indice de masse corporelle moyen (écart-type)	25,3 (4,3)	25,5 (6,1)



