



HAL
open science

[Unsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: epidemiological data review]

Anne C.M. Thiébaud, Véronique Chajès, Françoise Clavel-Chapelon, Mariette Gerber

► To cite this version:

Anne C.M. Thiébaud, Véronique Chajès, Françoise Clavel-Chapelon, Mariette Gerber. [Unsaturated fatty acids intake and breast cancer risk: epidemiological data review]. *Bulletin du Cancer*, 2005, 92 (7), pp.658-69. inserm-00146531

HAL Id: inserm-00146531

<https://inserm.hal.science/inserm-00146531>

Submitted on 15 May 2007

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Apport en acides gras insaturés et risque de cancer du sein : revue des études épidémiologiques

Anne CM Thiébaud¹, Véronique Chajès², Françoise Clavel-Chapelon¹, Mariette Gerber³

¹Equipe E3N-EPIC, Inserm, Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex ²Institut Gustave Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex ³Inserm, CRLC, 34298 Montpellier Cedex 5, France

Résumé : La relation entre acides gras et cancer du sein a longtemps été débattue, en raison de la fréquence du cancer du sein et des résultats contradictoires des nombreuses études consacrées à ce sujet. Cette revue inclut, selon des critères méthodologiques précis, des études cas-témoins et prospectives estimant l'exposition aux acides gras mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI) n-3 et n-6 par des questionnaires alimentaires ou des marqueurs (plasma, érythrocytes, tissu adipeux). La relation entre apport en AGMI et risque de cancer du sein semble dépendre de l'aliment contributeur : neutre ou bénéfique pour l'huile végétale, plutôt délétère pour les produits animaux. Contrairement aux données de l'expérimentation animale, les études humaines ne montrent pas d'augmentation de risque de cancer du sein avec la consommation d'AGPI n-6. L'estimation du risque associé à l'acide α -linoléique est rendue difficile par l'insuffisance des tables de composition et les études portant sur les marqueurs sont encore peu nombreuses. Il en va de même pour les AGPI n-3 à longue chaîne malgré la suggestion d'une diminution de risque, en accord avec les études animales. Cependant, il est difficile chez l'homme de dissocier l'effet de l'apport en nutriment de celui des aliments contributeurs ou même du profil nutritionnel.

Mots-clés : cancer du sein, lipide

Abstract. *The relationship between fatty acids and breast cancer has been debated for long, because of the high frequency of breast cancer and the contradictory results from the numerous studies devoted to this issue. The present review includes case-control and prospective studies, according to specified methodological criteria, which estimated the exposure to monounsaturated fatty acids (MUFA) and n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) using dietary questionnaires or markers (plasma, erythrocytes, adipose tissue). The relationship between MUFA intake and breast cancer risk seems to depend on the contributing food : neutral or beneficial for vegetable oil, rather deleterious for animal products. Contrary to data from animal experiments, human studies do not show an increase of breast cancer risk with n-6 PUFA intake. Estimating the risk associated with α -linolenic acid appears difficult due to the incompleteness of food composition tables and studies on biomarkers remain few. The same applies to long-chain n-3 PUFA despite the suggestion of a decrease in risk, in agreement with animal studies. However, it is difficult in human to disentangle the effect of nutrient intake from that of contributing foods or even nutritional profile.*

Key words: breast cancer, lipid

Le cancer du sein est aujourd'hui le plus fréquent des cancers féminins en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et au Japon [1]. En France, il représentait environ 42 000 nouveaux cas en 2000 et 12 000 décès, soit 20 % des décès par cancer [2]. Parmi les facteurs de risque pouvant faire l'objet d'une prévention primaire, l'alimentation présente un fort potentiel puisqu'une modification adéquate des habitudes alimentaires permettrait d'éviter la moitié des décès par cancer du sein [3]. Cependant, le rôle de l'alimentation, en particulier celui des acides gras insaturés, n'a pu encore être établi avec certitude. En 1997, les experts américains du World Cancer Research Fund [4], s'appuyant sur la littérature existante, concluaient à l'absence d'association entre risque de cancer du sein et apports en acides gras mono-insaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI). Néanmoins, l'absence de distinction entre les différents types d'AGPI, en particulier les séries n-3 et n-6, pourrait empêcher la mise en évidence d'une association entre AGPI et cancer du sein, par exemple si leurs effets s'annulaient.

Depuis cette revue, de nombreuses études ont été publiées portant sur les apports en acides gras spécifiques, estimés soit à l'aide de questionnaires alimentaires, soit par des marqueurs biologiques de l'apport alimentaire (teneurs en acides gras dans les phospholipides du sérum, les membranes érythrocytaires, le tissu

adipeux mammaire ou fessier). Une revue de la littérature épidémiologique a donc été réalisée afin d'évaluer la connaissance fournie par les études cas-témoins et prospectives sur le rôle des acides gras insaturés dans l'étiologie mammaire.

Acides gras mono-insaturés, acide oléique et cancer du sein

Une méta-analyse récente [5] incluant 17 études cas-témoins et 8 études de cohorte avec questionnaires alimentaires, ajustées ou non sur l'apport énergétique, ne met en évidence aucune association entre apport en AGMI totaux et risque de cancer du sein, avec un méta-RR estimé à 1,12 (IC95 % = 0,94-1,32) pour les études cas-témoins et à 1,10 (IC95 % = 0,83-1,44) pour les études prospectives. L'ensemble des études sélectionnées selon nos propres critères est en accord avec ces conclusions (*tableau 1*). Ainsi, sur 20 études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire et ajustant sur l'apport énergétique, 4 trouvent un risque de cancer du sein significativement augmenté par un apport élevé en AGMI, 3 un risque significativement diminué. Sur 13 études de cohorte, 3 mettent en évidence une association positive et 2 une association négative. Notons que seulement 3 études cas-témoins [6-8] et 4 études de cohorte [9-12] ont étudié l'apport en acide oléique spécifiquement et toutes trouvent un RR inférieur à 1.

L'huile d'olive étant la source principale d'acide oléique dans les pays méditerranéens, les études ayant examiné la relation entre consommation d'huile d'olive et cancer du sein ont également été prises en compte. Huit études cas-témoins et une étude de cohorte ont étudié la relation entre cancer du sein et consommation d'huile d'olive : 1 en Grèce [13], 2 en Italie [14, 15], 2 en Espagne [6, 16], 1 au Portugal [17], 2 en France [18, 19] et 1 en Suisse [20]. Trois études sur 8 trouvent un risque significativement diminué de 11 à 34 % avec une consommation importante d'huile d'olive [6, 13, 15], 4 autres sont en faveur d'un risque diminué de 12 à 60 % mais non significatif [14, 16, 19, 20]. Seule l'étude portugaise détecte une association positive avec un risque de cancer du sein multiplié par 2,5 pour les quartiles extrêmes [17]. Lipworth *et al.* [21] ont publié une revue détaillée de la relation entre cancer du sein et consommation d'huile d'olive et concluent à un effet bénéfique de l'huile d'olive, modeste cependant, avec un méta-OR de 0,79 (IC95 % 0,67-0,92) pour les catégories de consommation les plus élevées, basé sur 3 études publiées avant 1995 et ajustant sur l'apport calorique total [6, 13, 15].

Parmi les études utilisant des prélèvements biologiques, une étude cas-témoins (tissu adipeux mammaire) montre une association négative significative avec un OR de 0,4 [22] et une étude prospective (membranes érythrocytaires) indique une association fortement positive et significative, avec un OR égal à 2,8 [23]. Notons que, dans l'étude européenne multicentrique Euramic [24] qui porte sur 291 cas de cancer du sein en post-ménopause, une association négative apparaît pour les 5 centres réunis mais est en fait due au seul centre d'Europe du Sud, Malaga en Espagne, où l'OR associé à un incrément de 4,86 % d'acide oléique est estimé à 0,40 (IC95 % = 0,28-0,58). Ce même OR est estimé à 1,27 (IC95 % = 0,88-1,85) pour les 4 autres centres combinés, Irlande, Pays-Bas, Allemagne et Suisse. Deux études seulement ont étudié séparément les femmes non ménopausées et ménopausées et leurs résultats, non significatifs dans les deux cas, ne suggèrent pas de différence selon le statut ménopausique [25, 26]. Les résultats des études utilisant des biomarqueurs de l'acide oléique sont difficiles à interpréter car les AGMI sont synthétisés par le corps humain et la corrélation entre concentration dans les tissus et apports alimentaires est donc relativement faible.

Acide linoléique, diènes conjugués et cancer du sein

Parmi les études s'appuyant sur des questionnaires alimentaires, trois études cas-témoins sur cinq suggèrent une association négative (OR = 0,3-0,7) avec un apport élevé d'acide linoléique [7, 27, 28] (*tableau 2*). Une étude de cohorte sur cinq montre également une diminution de risque significative mais de 5 % seulement [9]. Sur cinq études cas-témoins avec prélèvements biologiques, deux font apparaître une association négative significative [25, 29] et une seule une association positive [22]. Parmi les trois études de cohorte, une seule met en évidence un risque significativement diminué de 56 % [23]. Ces conclusions contradictoires se révèlent très liées au type de biomarqueur utilisé. Ainsi, l'étude de cohorte [23] et les deux études cas-témoins qui ont également montré une association négative [25, 29] ont analysé les taux d'acide linoléique dans les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires. Les cinq autres études, à partir de biopsies de tissu adipeux, ne montrent au contraire pas d'association, sauf une dans le sens opposé [22].

Zock et Katan [30] ont combiné les OR de 16 études cas-témoins publiées avant 1996, 13 portant sur des données alimentaires, 3 sur des prélèvements biologiques, représentant 6 910 cas et 8 536 témoins, et concluent à l'absence d'effet délétère de l'acide linoléique sur le risque de cancer du sein avec un méta-OR de 0,84 (IC95 % = 0,71-1,00). Les estimations de risque issues des études prospectives sont toutes proches de 1.

Tableau 1 Risques relatifs de cancer du sein et apport en acides gras mono-insaturés (AGMI) totaux ou acide oléique

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
Katsouyanni 1988 (GR)*	AGMI totaux		déciles	1,47	0,68	3,19	0,32
Toniolo 1989 (IT)*	AGMI totaux		quartiles	1,30	Nd	nd	0,81
Shun-Zhang 1990 (CH)*	AGMI totaux		continu	1,89	1,12	3,20	0,017
Ferraroni 1991 (IT)	AGMI totaux		quintiles	1,10	0,50	2,80	0,89
Ingram 1991 (AU)*	AGMI totaux		médiane	1,40	0,70	2,60	-
Zaridze 1991 (RU)*	AGMI totaux	post	quartiles	1,80	0,19	16,70	0,66
London 1993 (US)	AGMI totaux	post	quintiles	1,70	1,00	2,80	0,12
Katsouyanni 1994 (GR)*	AGMI totaux		continu	0,98	0,89	1,07	-
Landa 1994 (ES)*	AGMI totaux		tertiles	0,30	0,12	0,74	0,005
Martin-Moreno 1994 (ES)*	Acide oléique	pré	quartiles	0,78	0,42	1,45	0,07
		post	quartiles	0,73	0,46	1,17	0,28
Qi 1994 (CH)	AGMI totaux		quartiles	3,14	1,46	6,73	nd
Yuan 1995 (CH)*	AGMI totaux		continu	1,20	0,70	2,20	-
Franceschi 1996 (IT)*	Acide oléique		quintiles	0,81	0,68	0,97	0,06
Nunez 1996 (ES)*	AGMI totaux		tertiles	1,50	0,73	3,10	nd
Witte 1997 (US + CA)*	Acide oléique	pré	quartiles	0,40	0,20	0,90	0,02
Cade 1998 (UK)*	AGMI totaux		quartiles	0,86	0,41	1,80	0,37
De Stefani 1998 (UR)*	AGMI totaux		quartiles	2,48	1,50	4,09	0,001
Männistö 1999 (FI)	AGMI totaux	pré	quintiles	0,80	0,30	1,90	nd
Amaral 2002 (PO)	AGMI totaux		quartiles	1,50	0,70	3,32	nd
Hermann 2002 (AL)	AGMI totaux		quartiles	1,04	0,57	1,89	0,67
Nkondjock 2003 (CA)	Acide oléique		quartiles	0,97	0,65	1,44	0,58
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
Zaridze 1990 (RU)	Acide oléique	pré	médiane	0,71	0,21	2,41	0,58
		post	médiane	0,63	0,21	1,88	0,40
London 1993 (US)	Acide oléique	post	quintiles	1,20	0,70	1,90	0,52
Vatten 1993 (NO)	Acide oléique	pré	quartiles	0,60	0,30	1,30	0,18
Petrek 1994 (US)	Acide oléique		quartiles	1,47	0,71	3,03	0,60
Euramic Malaga 1998 (SP)	Acide oléique	post	quartiles	0,40	0,28	0,58	nd
Euramic Zeist 1998 (NL)	Acide oléique	post	quartiles	2,36	1,01	5,50	nd
Klein 2000 (FR)	Acide oléique		quartiles	1,26	0,48	3,34	0,61
Maillard 2002 (FR)	Acide oléique		tertiles	0,41	0,21	0,82	0,002
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Howe 1991 (CA)*	AGMI totaux		quartiles	1,23	0,81	1,89	0,04
Kushi 1992 (US)*	AGMI totaux		quartiles	1,08	0,80	1,46	0,82
Toniolo 1994 (US)	Acide oléique		quintiles	1,57	0,90	2,71	0,24
Gaard 1995 (NO)*	AGMI totaux		quartiles	1,72	1,19	2,49	0,01
Wolk 1998 (SW)*	AGMI totaux		quartiles	0,95	0,72	1,24	0,38
Holmes 1999 (US)	Acide oléique		continu	0,86	0,77	0,96	-
Velie 2000 (US)	Acide oléique	post	quintiles	0,88	0,62	1,25	0,92
Thiébaud 2001 (FR)	AGMI totaux		quartiles	1,22	0,93	1,59	nd
Horn-Ross 2002 (US)	Acide oléique		quintiles	0,90	0,60	1,20	0,50
Voorrips 2002 (NL)*	Acide oléique	post	quintiles	0,67	0,44	1,03	0,001
Wirfält 2002 (SW)	AGMI totaux	post	quintiles	2,01	1,19	3,38	0,001
Cho 2003 (US)*	AGMI totaux	pré	quintiles	1,26	0,99	1,60	0,06
Gago-Dominguez 2003 (SI)	AGMI totaux		quartiles	1,02	0,73	1,43	0,90
D. Études prospectives utilisant des biomarqueurs							
Chajès 1999 (SW)	Acide oléique		quartiles	2,25	0,98	5,17	0,21
Pala 2001 (IT)	Acide oléique		tertiles	2,79	1,24	6,28	0,01
Saadatian-Elahi 2002 (US)	AGMI totaux	pré	quartiles	0,96	0,37	2,45	0,91
		post	quartiles	1,84	0,72	4,71	0,13

Tableau 2 Risques relatifs de cancer du sein et apport en acide linoléique ou ses conjugués (CLA)

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
Martin-Moreno 1994 (ES)	Linoléique	pré	quartiles	1,46	0,86	2,49	0,39
		post	quartiles	1,20	0,81	1,71	0,31
Franceschi 1996 (IT)	Linoléique		quintiles	0,69			0,001
Witte 1997 (US + CA)	Linoléique	pré	quartiles	0,30	0,10	0,70	0,01
De Stefani 1998 (UR)	Linoléique		quartiles	0,72	0,44	1,19	0,25
Aro 2000 (FI)	CLA	post	quintiles	0,30	0,10	0,70	nd
Nkondjock 2003 (CA)	Linoléique		quartiles	0,90	0,61	1,34	0,70
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
Zaridze 1990 (RU)	Linoléique	pré	médiane	0,25	0,07	0,93	0,039
		post	médiane	0,46	0,14	1,48	0,19
Vatten 1993 (NO)	Linoléique	pré	quartiles	0,40	0,20	1,00	0,02
Petrek 1994 (US)	Linoléique			0,58	0,29	1,16	0,16
Aro 2000 (FI)	CLA	post	quintiles	0,20	0,10	0,60	nd
Klein 2000 (FR)	Linoléique		quartiles	0,70	0,27	1,82	0,55
Maillard 2002 (FR)	Linoléique		tertiles	2,31	1,15	4,67	0,06
	CLA		tertiles	1,83	0,90	3,71	0,10
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Toniolo 1994 (US)	Linoléique		quintiles	1,13	0,65	1,98	0,47
Holmes 1999 (US)	Linoléique		continu	0,95	0,92	0,98	-
Velie 2000 (US)	Linoléique	post	quintiles	1,05	0,82	1,34	0,44
Horn-Ross 2002 (US)	Linoléique		quintiles	0,90	0,70	1,30	0,90
Voorrips 2002 (NL)	Linoléique	post	quintiles	0,96	0,71	1,31	0,67
	CLA	post	quintiles	1,24	0,91	1,69	0,02
D. Études prospectives utilisant des biomarqueurs							
Chajès 1999 (SW)	Linoléique		quartiles	1,41	0,67	2,94	0,37
Pala 2001 (IT)	Linoléique	post	tertiles	0,44	0,20	1,00	0,06
Saadatian-Elahi 2002 (US)	Linoléique	pré	quartiles	1,11	0,42	2,94	0,93
		post	quartiles	1,04	0,40	2,67	0,94

En ce qui concerne l'apport en acide gras linoléique conjugué (CLA), seulement une étude cas-témoins [31] et une étude de cohorte [12] avec des données de consommation alimentaire ont été publiées, la première trouvant un risque significativement diminué (OR = 0,3) et la seconde un risque augmenté avec une tendance significative (RR = 1,24). Les études portant sur des biomarqueurs sont tout aussi discordantes : une étude cas-témoins analysant les CLA du sérum trouve un risque significativement diminué de 80 % en post-ménopause [31] tandis qu'une autre étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux mammaire suggère un excès de risque de plus de 80 % mais non significatif [32].

Acide α -linoléique et cancer du sein

Trois études cas-témoins [8, 27, 28] et deux études de cohorte [9, 12] ont estimé l'apport en acide α -linoléique (ou linoléique) à l'aide d'un questionnaire alimentaire (tableau 3). Trois d'entre elles trouvent un risque diminué d'environ 30 %, dont deux significativement [12, 27]. Les deux autres montrent un risque supérieur à 1, voire plus que triplé pour le quartile d'apport le plus élevé comparé au plus faible dans l'étude uruguayenne où la consommation de viande (une des sources de l'acide α -linoléique) est très importante [28].

Les résultats apparaissent également contradictoires au regard des six études cas-témoins et des trois études de cohorte fondées sur des prélèvements biologiques : deux études utilisant du tissu adipeux mammaire [22, 33] font apparaître une réduction de risque de cancer du sein de 55-60 % tandis que les études utilisant les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires ne montrent pas d'association, à l'exception d'une étude sur les phospholipides sériques qui trouve un risque diminué de 40 % non significatif [29].

Notons que l'apport en acide α -linoléique peut être un marqueur de la consommation de viande, sa source principale dans un grand nombre de populations, mais cet acide gras est également présent dans de nombreux végétaux.

Tableau 3 Risques relatifs de cancer du sein et apport en acide α -linoléique (ALA) ou linoléique (LN)

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
Franceschi 1996 (IT)	ALA		quintiles	0,69			0,001
De Stefani 1998 (UR)	ALA		quartiles	3,24	1,89	5,58	0,001
Nkondjock 2003 (CA)	ALA		quartiles	1,27	0,85	1,89	0,28
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
London 1993 (US)	ALA	post	quintiles	0,90	0,60	1,50	0,59
Vatten 1993 (NO)	ALA	pré	quartiles	0,60	0,30	1,40	0,15
Euramic Malaga 1998 (SP)	ALA	post	tertiles	1,92	0,76	4,85	0,27
Euramic Zurich 1998 (SZ)	ALA	post	tertiles	0,54	0,22	1,30	0,52
Klein 2000 (FR)	ALA		quartiles	0,36	0,12	1,02	0,026
Bagga 2002 (US)	ALA			1,02	0,99	1,06	0,20
Maillard 2002 (FR)	ALA		tertiles	0,39	0,19	0,78	0,01
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Holmes 1999 (US)	LN		continu	0,75	0,54	1,03	-
Voorrips 2002 (NL)	LN	post	quintiles	0,70	0,51	0,97	0,006
D. Études prospectives utilisant des biomarqueurs							
Chajès 1999 (SW)	ALA		quartiles	1,36	0,63	2,96	0,42
Pala 2001 (IT)	ALA	post	tertiles	1,38	0,70	2,70	0,35
Saadatian-Elahi 2002 (US)	ALA	pré	quartiles	0,97	0,41	2,26	0,84
Saadatian-Elahi 2002 (US)	ALA	post	quartiles	0,64	0,26	1,57	0,23

AGPI n-3 à longue chaîne et cancer du sein

Deux études cas-témoins [8, 34] et deux études de cohorte [9, 12] ont estimé les apports en acide éicosapentaénoïque (EPA) et acide docosahexaénoïque (DHA) à l'aide d'un questionnaire alimentaire (tableau 4). Seule une étude trouve une association significative mais très modérée, avec un excès de risque de 6 % pour un apport élevé en EPA et de 4 % pour un apport élevé en DHA [9]. Cette même étude trouve un RR significatif de 1,08 pour un apport important d'AGPI n-3 en provenance du poisson. Deux autres études de cohorte [35, 36] ont étudié les apports totaux en AGPI n-3 à longue chaîne ou provenant du poisson : aux États-Unis, aucune association n'est mise en évidence [35], tandis qu'en Chine, où la consommation de poisson est nettement plus importante, une diminution significative du risque de cancer du sein de 32 % est mise en évidence chez les femmes ménopausées ayant un apport important d'AGPI n-3 par le poisson [36]. Plus nombreuses que les études sur les apports en AGPI n-3 à longue chaîne qui sont un marqueur de la consommation de poisson, les études épidémiologiques prospectives ayant investigué la relation entre cancer du sein et consommation de poisson ont fait récemment l'objet d'une méta-analyse [37]. Celle-ci ne met en évidence aucune association entre le risque de cancer du sein et la consommation de poisson ou de fruits de mer, avec des RR de 1,01 (IC95 % = 0,87-1,17) et 0,77 (IC95 % = 0,39-1,53) respectivement pour un incrément de 100 g.

Les études reposant sur des prélèvements biologiques sont un peu plus nombreuses : six études cas-témoins et trois études de cohorte. Toutes les études concernant la concentration en EPA sont non significatives, sauf une étude de cohorte qui trouve une réduction de 50 % à la limite de la significativité [38]. Une étude cas-témoins met en évidence une réduction significative de risque de près de 70 % avec un taux élevé en DHA dans le tissu adipeux mammaire [22], tandis qu'une étude de cohorte montre une réduction de 52 % à la limite de la significativité pour un taux élevé dans les membranes érythrocytaires [23]. Une autre étude suggère une diminution du risque de moindre ampleur, inférieure à 10 %, lorsque les taux d'EPA et de DHA du tissu adipeux mammaire sont additionnés [39]. Une étude enfin a examiné les taux d'AGPI n-3 à longue chaîne et, contrairement aux études précédentes, semble indiquer un risque augmenté mais non significatif [33].

Tableau 4 Risques relatifs de cancer du sein et apport en AGPI n-3 à longue chaîne (n-3 LC)

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
London 1993 (US)	EPA + DHA	post	quintiles	1,00	0,60	1,70	0,82
Nkondjock 2003 (CA)	EPA		quartiles	1,23	0,82	1,83	0,48
	DHA		quartiles	0,98	0,66	1,46	0,59
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
London 1993 (US)	EPA	post	quintiles	0,70	0,40	1,10	0,22
	DHA	post	quintiles	1,10	0,60	1,70	0,59
Vatten 1993 (NO)	EPA	pré	quartiles	0,90	0,40	2,00	0,85
	DHA	pré	quartiles	0,60	0,30	1,30	0,41
Euramic Malaga 1998 (SP)	DHA	post		3,84	1,49	9,87	0,01
Euramic Zeist 1998 (NL)	DHA	post		0,35	0,14	0,89	0,03
Klein 2000 (FR)	n-3 LC		quartiles	2,66	0,80	8,89	0,14
Bagga 2002 (US)	EPA + DHA			0,92	0,84	1,01	0,06
Maillard 2002 (FR)	DHA		tertiles	0,31	0,13	0,75	0,016
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Holmes 1999 (US)	n-3 poisson		continu	1,08	1,03	1,13	-
	EPA		continu	1,06	1,02	1,10	-
	DHA		continu	1,04	1,01	1,06	-
Voorrips 2002 (NL)	EPA	post	quintiles	0,98	0,72	1,35	0,87
	DHA	post	quintiles	1,00	0,72	1,37	0,70
Cho 2003 (US)	n-3 LC	pré	quintiles	1,01	0,78	1,31	0,50
Gago-Dominguez 2003 (SI)	n-3 poisson	pré	quartiles	0,90	0,49	1,65	0,93
		post	quartiles	0,68	0,47	0,97	0,02
D. Études prospectives utilisant des biomarqueurs							
Chajès 1999 (SW)	EPA		quartiles	0,51	0,25	1,03	0,081
	DHA		quartiles	0,92	0,42	2,02	0,41
Pala 2001 (IT)	EPA	post	tertiles	0,76	0,35	1,62	0,46
	DHA	post	tertiles	0,48	0,23	1,00	0,05
Saadatian-Elahi 2002 (US)	EPA	pré	quartiles	0,82	0,32	2,11	0,46
	EPA	post	quartiles	0,91	0,32	2,62	0,99
	DHA	pré	quartiles	0,83	0,27	2,58	0,51
	DHA	post	quartiles	0,67	0,27	1,70	0,41

DHA : acide docosahexaénoïque ; EPA : acide éicosapentaénoïque

Interaction entre acides gras polyinsaturés n-3 et n-6, et antioxydants

Plutôt que les apports en AGPI n-3 et n-6 pris individuellement, plusieurs études expérimentales suggèrent que c'est l'équilibre entre ces deux séries d'AGPI qui pourrait influencer l'apparition du cancer du sein [40]. Encore très peu d'études épidémiologiques ont examiné cette question (tableau 5). Une étude cas-témoins [41] fondée sur les apports alimentaires estimés en acides gras a montré, chez les femmes non ménopausées uniquement et pour des témoins en population générale, une diminution du risque de cancer du sein de 50 % pour le quartile du rapport AGPI n-3/n-6 le plus élevé comparé au plus faible. Une autre étude cas-témoins [8] rapporte un risque de cancer du sein augmenté mais non significatif et une étude de cohorte [42] indique une diminution de risque de 33 % proche de la significativité. Une autre étude de cohorte [36] a montré une augmentation significative du risque de cancer du sein en relation avec des apports élevés en AGPI n-6, seulement dans le plus bas quartile d'apport en AGPI n-3. Aucune relation n'est trouvée entre apports élevés en AGPI n-6 et risque de cancer du sein dans les quartiles supérieurs d'apports en AGPI n-3. Enfin, trois études cas-témoins fondées sur l'utilisation de biomarqueurs [22, 39, 43] ont mis en évidence un OR diminué

avec un rapport AGPI n-3/n-6 élevé, dont un significatif. Ces données suggèrent bien une interaction entre AGPI n-6 et n-3 dans la survenue du cancer du sein.

Par ailleurs, les données expérimentales récentes montrent que l'effet inhibiteur des AGPI n-3 sur la croissance tumorale mammaire est supprimé par l'apport de vitamine E, principale vitamine antioxydante [44]. Une seule étude épidémiologique, de type cas-témoins, a examiné la relation entre apports en acides gras et risque de cancer du sein, en fonction des apports alimentaires en vitamine E [8]. La seule interaction mise en évidence concerne l'apport en acide arachidonique (20:4n-6) avec l'apport en vitamine E chez les femmes ménopausées : chez les faibles consommatrices de vitamine E, un apport élevé d'acide arachidonique est associé à une diminution de risque de cancer du sein tandis qu'il est associé à une augmentation de risque chez les fortes consommatrices de vitamine E.

Tableau 5 Risques relatifs de cancer du sein et rapport AGPI n-3/n-6

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
Goodstine 2003 (US)	n-3/n-6	pré	quartiles	0,59	0,29	1,19	0,09
		post	quartiles	0,89	0,60	1,34	0,48
Nkondjock 2003 (CA)	n-3/n-6		quartiles	1,26	0,86	1,86	0,25
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
Euramic Malaga (ES)	n-3/n-6	post	tertiles	0,14	0,05	0,38	0,01
	n-3 LC/n-6	post	tertiles	0,32	0,13	0,82	0,02
Euramic Zeist (NL)	n-3/n-6	post	tertiles	0,82	0,34	1,98	0,63
	n-3 LC/n-6	post	tertiles	0,48	0,19	1,21	0,12
Bagga 2002 (US)	n-3 LC/n-6			0,60	0,32	1,10	0,09
Maillard 2002 (FR)	n-3 LC/n-6		tertiles	0,33	0,17	0,66	0,001
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Wirfält 2002 (SW)	n-3/n-6	post	quintiles	0,66	0,41	1,08	0,14

Acides gras *trans*-insaturés

Quatre études cas-témoins [8, 34, 45, 46] et trois études de cohorte [9, 12, 35] reposant sur des enquêtes alimentaires, ainsi que trois études cas-témoins utilisant des prélèvements de tissu adipeux [34, 47, 48] donnent des résultats contradictoires et peu convaincants sur les acides gras *trans* (tableau 6). Les études de cohorte avec questionnaire alimentaire indiquent une association modérée, négative pour l'une [9] et positive pour les deux autres [12]. Une étude cas-témoins suggère une association positive avec un apport alimentaire élevé mais celle-ci n'est pas retrouvée avec les taux dans le tissu adipeux [34]. Une autre étude cas-témoins suggère au contraire une association négative [47]. Enfin, l'étude multicentrique Euramic montre un risque augmenté de 50 %, avec des OR supérieurs à 1 dans 4 centres sur 5 et significatifs pour 2 de ces centres [48].

Tableau 6 Risques relatifs de cancer du sein et apport en acides gras *trans*-insaturés

Étude (pays)	Nutriment considéré	Sous-groupe	Comparaison	RR	IC95 %		p de tendance
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire							
London 1993 (US)	trans	post	quintiles	1,60	0,90	2,70	0,13
Challier 1998 (FR)	trans	pré	quintiles	1,03	0,42	2,52	0,90
		post	quintiles	1,31	0,55	3,12	0,69
Männistö 1999 (FI)	trans	pré	quintiles	1,30	0,50	3,10	nd
Nkondjock 2003 (CA)	trans		quartiles	1,24	0,83	1,86	0,28
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs							
London 1993 (US)	trans	post	quintiles	1,20	0,70	1,90	0,94
Petrek 1994 (US)	trans		quartiles	0,53	0,26	1,08	0,13
Euramic Malaga (ES)	trans	post	quartiles	6,45	1,27	32,85	nd
Euramic Zeist (NL)	trans	post	quartiles	1,02	0,58	1,80	nd
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire							
Holmes 1999 (US)	trans		continu	0,87	0,80	0,95	-
Voorrips 2002 (NL)	trans	post	quintiles	1,30	0,93	1,80	0,01
Cho 2003 (US)	trans	pré	quintiles	1,15	0,90	1,47	0,54

Cette association est nettement renforcée après ajustement sur les taux en AGPI totaux, avec un OR qui passe de 1,40 à 5,87 (IC95 % = 2,45-14,05), et le test d'interaction entre AGPI totaux et acides gras *trans* apparaît significatif. L'augmentation de risque associée à un taux élevé en acides gras *trans* est la plus forte dans le tertile inférieur de taux d'AGPI avec un RR de 3,65 (IC95 % = 2,17-6,14) et disparaît complètement pour le tertile supérieur. Il semble donc qu'un apport élevé en AGPI annule l'effet potentiellement délétère des acides gras *trans*. Il serait intéressant que d'autres études examinent cette interaction pour confirmer ce résultat.

Discussion et conclusion

Il semble que la relation de l'acide oléique au risque de cancer du sein soit difficilement dissociable de l'aliment qui contribue à son apport ou même du type d'alimentation considéré dans l'étude. Ainsi, dans le cas où le principal aliment contributeur est la viande, l'acide oléique apparaît comme un facteur de risque [28, 35, 42]. Au contraire, dans les pays méditerranéens où l'huile d'olive est très consommée mais la viande relativement peu, l'acide oléique est associé à une diminution du risque de cancer du sein [6, 27, 49]. Cela suggère que l'acide oléique n'a pas de lui-même un effet protecteur (ou délétère) sur l'incidence de cancer du sein. La diminution de risque associée à un apport élevé d'acide oléique dans les pays méditerranéens serait plutôt due à d'autres constituants de l'huile d'olive (composés phénoliques) ou à un comportement, alimentaire et non alimentaire, plus sain associé à une consommation importante d'huile d'olive. Inversement, dans les autres études où l'apport oléique apparaît associé à une augmentation de risque de cancer du sein, cette association positive pourrait refléter l'effet d'une consommation importante de viande rouge, notamment de bœuf.

En ce qui concerne l'acide linoléique, les études portant sur des données alimentaires recueillies par questionnaire seraient plutôt en faveur d'un effet protecteur sur le risque de cancer du sein, ce qui apparaît en contradiction avec les études expérimentales. Ces résultats sont renforcés par les études basées sur les dosages sériques et érythrocytaires, montrant plutôt une diminution du risque associée à un niveau élevé d'acide linoléique. Dans le tissu adipeux (quatre études), aucune association n'a été mise en évidence entre acide linoléique et cancer du sein, sauf dans une étude.

Les quelques études portant sur des données alimentaires recueillies par questionnaire donnent des résultats contradictoires pour l'acide α -linoléique. Mais il faut noter ici l'indigence des tables de composition vis-à-vis de cet acide gras. Les études portant sur des prélèvements biologiques montrent des discordances selon le tissu étudié. Les études sur tissu adipeux montrent une réduction du risque associée à un pourcentage élevé de 18:3 n-3, tandis que la majorité des études réalisées sur les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires ne montre pas d'association. Comme pour l'acide oléique, l'origine animale ou végétale des aliments contributeurs et/ou l'ensemble des habitudes alimentaires pourraient expliquer une partie des divergences. Ainsi, la seule étude montrant un risque de cancer du sein fortement accru par un apport important en acide α -linoléique se situe en Uruguay, pays où la consommation de viande est nettement plus importante que dans les autres études [28]. Dans les pays où la consommation de viande est plus faible, les végétaux constituent une autre source importante d'acide α -linoléique qui pourrait de ce fait être associé à une diminution de risque de cancer du sein. Au final, ce ne serait donc pas l'acide α -linoléique lui-même qui serait un facteur délétère ou protecteur mais des composés spécifiques des aliments dont il provient, viande ou végétaux. Cependant, les aliments contributeurs de l'apport en acide α -linoléique sont encore mal identifiés et des études complémentaires, reposant sur des tables de composition alimentaire plus complètes et plus précises, sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Une explication valable pour l'acide linoléique aussi bien que pour l'acide α -linoléique peut être que la composition en acides gras du tissu adipeux et des phospholipides ou du sérum reflète les profils alimentaires sur des périodes de temps différentes. En effet, l'analyse du tissu adipeux fournit une mesure de l'alimentation sur le long terme puisque la demi-vie des acides gras y est estimée à 2 ans alors que la concentration en acides gras des phospholipides est fortement déterminée par l'alimentation des derniers mois ou semaines. Pour une étude cas-témoins, les taux d'acides gras dans le sang pourraient donc être différents chez les cas à cause d'un changement récent d'habitudes alimentaires lié au diagnostic ou au traitement de leur cancer.

Les résultats des études épidémiologiques sont actuellement largement insuffisants pour conclure sur l'effet des diènes conjugués sur le risque de cancer du sein. Il faut noter cependant que ces résultats négatifs peuvent être liés aux aspects suivants : d'une part, il existe différents isomères des CLA qui ne sont pas distingués dans les études épidémiologiques alors que les données provenant des études réalisées dans les modèles animaux suggèrent que l'effet antitumoral pourrait être dû principalement aux isomères 9-*cis* 11-*trans* et 10-*trans* 12-*cis* ; d'autre part, le taux de CLA apporté par l'alimentation actuellement est inférieur d'environ un ordre de grandeur de la quantité efficace suggérée par les études expérimentales chez le rat. En

effet, pour observer un effet dans ce modèle animal, il faut 6 % de CLA dans les lipides du tissu adipeux alors que, chez la femme, on observe en moyenne 0,3 %.

Très peu d'études épidémiologiques avec questionnaire ont été menées sur les AGPI n-3 à longue chaîne, encore peu renseignés dans les tables de composition alimentaire. Ces études sont généralement en faveur d'un effet protecteur de ces acides gras, dès lors que leur apport alimentaire est suffisamment élevé. De nombreuses études en revanche apportent des résultats sur la consommation de poisson, qui est une source essentielle de ces acides gras. Environ un tiers de ces études montre une association négative avec le risque de cancer du sein mais cette association n'est pas retrouvée dans une méta-analyse récente. Les études estimant les apports en EPA et DHA à partir de prélèvement biologiques sont plus nombreuses et dans l'ensemble plus concordantes que pour les autres acides gras insaturés. La majorité ne trouve pas d'effet associé à l'EPA, tandis que le DHA serait associé à une diminution du risque de cancer du sein.

Les études portant sur les acides gras *trans*-insaturés sont encore peu nombreuses mais relativement homogènes puisqu'elles indiquent toutes, sauf une, des risques supérieurs à 1. La mesure de ces acides gras est pourtant difficile car très dépendante du protocole (longueur de la colonne de chromatographie gazeuse) et des tables de composition alimentaire.

Des interactions ont été mises en évidence entre les différents types d'acides gras et avec des antioxydants. Celles-ci restent encore peu étudiées, probablement par manque de puissance statistique, mais pourraient expliquer en partie les résultats contradictoires observés. Des études de grande taille sont donc nécessaires.

Ces observations appellent des études complémentaires sur les estimations des taux dans les divers tissus, et sur les mécanismes spécifiques impliqués.

Matériel et méthodes

Pour être sélectionnées, les études épidémiologiques cas-témoins et prospectives devaient vérifier tous les critères suivants : 1) études d'incidence de premiers cancers du sein (sont donc exclues les études de mortalité, de récurrence ou de métastase) ; 2) études portant sur au moins un des acides gras suivants : acide oléique (18:1n-9 *cis* ou, par défaut, acides gras mono-insaturés (AGMI) dont l'acide oléique est le principal représentant), acide linoléique (18:2n-6 *cis*-9, *cis*-12) et ses conjugués (CLA), acide α -linoléique (18:3n-3), acide éicosapentaénoïque (EPA, 20:5n-3), acide docosahexaénoïque (DHA, 22:6n-3), acides gras *trans*-insaturés ; 3) 100 cas au moins pour les études fondées sur un questionnaire alimentaire, 50 cas au moins pour celles utilisant des biomarqueurs ; 4) odds-ratios (OR) ou risques relatifs (RR) ; 5) résultat ajusté sur l'apport énergétique pour les apports en acides gras estimés à l'aide d'un questionnaire.

Selon ces critères, on dénombre, depuis le début des années 1980, 25 études cas-témoins portant sur les apports en acides gras sus-cités estimés à l'aide d'un questionnaire alimentaire et 9 études cas-témoins basées sur des biomarqueurs des apports en acides gras issus de prélèvements biologiques. Parmi les études de cohorte, 15 ont publié des résultats sur les apports en acides gras estimés à l'aide d'un questionnaire alimentaire et 3 sur des biomarqueurs. Les caractéristiques générales des études sont brièvement décrites dans le *tableau 7*.

Tableau 7 Caractéristiques des études sélectionnées sur la relation entre cancer du sein et apport en acides gras insaturés

Pays, année		Nombre de cas	Nombre de témoins	Origine des témoins	Apports alimentaires mesurés	Référence
A. Études cas-témoins utilisant un questionnaire alimentaire						
Grèce, 1988		120	120	H	AGMI totaux	[50]
Italie, 1989		250	499	P	AGMI totaux	[14]
Chine, 1990		186	372	P + H	AGMI totaux	[51]
Italie, 1991		214	215	H	AGMI totaux	[52]
Australie, 1991		99	209	P	AGMI totaux	[53]
Singapour, 1991		200	420	H	AGMI totaux	[54, 55]
Russie, 1991		139	139	H	AGMI totaux	[56]
États-Unis, 1993		380	397	H	AGMI totaux, acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA et <i>trans</i>	[34]
Grèce, 1994		820	1 548	P + H	AGMI totaux	[57]
Espagne (Navarre), 1994		100	100	H	AGMI totaux	[49]
Espagne, 1994		762	988	H	AGMI totaux, acides oléique, linoléique	[6]
Chine, 1994		244	244	H	AGMI totaux	[58]
Chine (Shangai), 1995		534	534	P	AGMI totaux	[59]
Chine (Tianjin), 1995		300	300	P	AGMI totaux	[59]
Italie, 1996		2 569	2 588	H	Acides oléique, linoléique, ALN, AGPI totaux	[27, 60-63]
Espagne, 1996		139	136	H	AGMI totaux	[64]
États-Unis + Canada, 1997		140	222	F	AGMI totaux, acides oléique, linoléique	[7]
Royaume-Uni, 1998		220	825	D	AGMI totaux	[65]
France, 1998		345	345	D	<i>trans</i>	[45]
Uruguay, 1998		365	397	H	AGMI totaux, acides linoléique, ALN	[28]
Finlande, 1999 et 2000		310	454	P	AGMI totaux, AGPI n-3, n-6, <i>trans</i>	[31, 46]
Portugal, 2002		127	158	H	AGMI totaux	[17]
Allemagne, 2002		355	838	P	AGMI totaux	[66]
États-Unis, 2003		565	554	H + P	AGMI totaux, EPA, DHA, ratio n-3/n-6 (non ajustés sur énergie)	[41]
Canada, 2003		414	429	P	Acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DPA, DHA, <i>trans</i> , ratio n-3/n-6	[8]
Pays, année	Biomarqueur	Nombre de cas	Nombre de témoins	Origine des témoins	Apports alimentaires mesurés	Référence
B. Études cas-témoins utilisant des biomarqueurs						
Russie, 1990	Phospholipides des membranes érythrocytaires	46	53	H	Acides oléique et linoléique	[25]
États-Unis, 1993	tissu adipeux fessier	380	397	H	AGMI totaux, acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA et <i>trans</i>	[34]
Norvège, 1993	phospholipides du sérum	87	235	D	Acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA	[29]
États-Unis, 1994	tissu adipeux mammaire (et abdominal)	154	125	H	Acides oléique, ALN, AGPI n-3, <i>trans</i>	[47]
Euramic (multicentrique 5 pays), 1997	tissu adipeux fessier	291	351	P	AGPI n-3, n-6, rapport n-3/n-6, Acides oléique, EPA, DHA, <i>trans</i>	[24, 43, 48]
Finlande, 2000	Sérum	195	208	P	CLA	[31]
France, 2000	tissu adipeux mammaire	123	59	H	Acides oléique, linoléique, ALN, n-3 LC	[33]
États-Unis, 2002	tissu adipeux mammaire	73	73	H	AGPI n-6, n-3 LC, ALN, ratio n-3LC/n-6	[39]
France, 2002	tissu adipeux mammaire	241	88	H	Acides oléique, linoléique, CLA, ALN, DHA	[22, 32, 67]

Tableau 7 (suite et fin)

Étude (pays), année	Nombre de cas	Taille de la cohorte	Durée de suivi	Apports alimentaires mesurés	Référence	
C. Études prospectives utilisant un questionnaire alimentaire						
CNBSS (Canada), 1991	519	56 837	5 ans	AGMI totaux	[68]	
IWHS (États-Unis), 1992	459	34 388	4 ans	AGMI totaux	[69]	
NLCS (Pays-Bas), 1993	437	62 573	3,3 ans	AGMI totaux	[70]	
NYUWHS (États-Unis), 1994	180	14 291	6 ans	Acides oléique, linoléique	[71]	
Norvège, 1995	248	24 987	7-13 ans	AGMI totaux	[72]	
SMSC (Suède), 1998	674	61 471	4,2 ans	AGMI totaux	[73]	
NHS (États-Unis), 1999	2 956	88 795	14 ans	AGMI totaux, <i>trans</i> n-3 en provenance du poisson	[9]	
NHS (États-Unis), 1999	2 097	77 519	10 ans	Acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA	[9]	
BCDDP (États-Unis), 2000	838	40 022	5,3 ans	Acides oléique, linoléique	[10]	
E3N-EPIC (France), 2001	838	65 879	3,4 ans	AGMI totaux	[19]	
CTS (États-Unis), 2002	711	111 526	2 ans	Acides oléique, linoléique	[11]	
NLCS (Pays-Bas), 2002	941	62 573	6,3 ans	AGMI totaux, acides oléique, linoléique, CLA, ALN, EPA, DHA, <i>trans</i>	[12]	
MDC (Suède), 2002	237	12 803	7,8 ans	AGMI totaux, AGPI n-3, n-6, ratio n-3/n-6	[42]	
SCHS (Chine)	314	35 298	5,3 ans	AGMI totaux, AGPI n-3, n-6, n-3 de source marine	[36]	
NHSII (États-Unis), 2003	714	90 655	7,7 ans	AGMI totaux, <i>trans</i> , n-3 longue chaîne	[35]	
Étude (pays), année	Biomarqueur	Nombre de cas	Taille de la cohorte	Durée de suivi	Apports alimentaires mesurés	Référence
D. Études prospectives utilisant des biomarqueurs						
Umea (Suède), 1999	phospholipides du sérum	196	388*		Acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA	[38]
Italie, 2001	phospholipides des membranes érythrocytaires	71	4 022	5,5 ans	Acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DHA	[23]
NYUWHS (États-Unis), 2002	phospholipides du sérum	197	197*		AGMI totaux, acides oléique, linoléique, ALN, EPA, DPA, DHA, n-3, n-6	[26]

* Étude cas-témoins nichée dans la cohorte. P : population générale ; H : hospitaliers ; F : famille ; D : dépistage ; V : voisinage. BCDDP : Breast Cancer Detection Demonstration Project ; CNBSS : Canadian National Breast Screening Study ; CTS : California Teachers Study ; E3N : Étude épidémiologique auprès des femmes de la MGEN ; Euramic : European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer ; FMC : Finnish Mobile Clinic ; IWHS : Iowa Women's Health Study ; MDC : Malmö Diet and Cancer ; NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey ; NHS : Nurses' Health Study ; NHSII : Nurses' Health Study II ; NHSS : Norwegian Health Screening Service ; NLCS : Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer ; NYSC : New York State Cohort ; NYUWHS : New York University Women's Health Study ; SCHS : Singapore Chinese Health Study ; SDA : Seventh Day Adventists ; SMSC : Swedish Mammography Screening Cohort.

Références

- 1 Minami Y, Tsubono Y, Nishino Y, Ohuchi N, Shibuya D, Hisamichi S. The increase of female breast cancer incidence in Japan : emergence of birth cohort effect. *Int J Cancer* 2004 ; 108 : 901-6.
- 2 Remontet L, Estève J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003 ; 51 : 3-30.
- 3 Willett WC. Diet, nutrition, and avoidable cancer. *Environ Health Perspect* 1995 ; 103 : 165-70.
- 4 World Cancer Research Fund. In : *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a global perspective*. Washington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997 : 261-9.
- 5 Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited : a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1672-85.
- 6 Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994 ; 58 : 774-80.
- 7 Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW. Diet and premenopausal bilateral breast cancer : a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 1997 ; 42 : 243-51.
- 8 Nkondjock A, Shatenstein B, Ghadirian P. A case-control study of breast cancer and dietary intake of individual fatty acids and antioxidants in Montreal, Canada. *Breast* 2003 ; 12 : 128-35.

- 9 Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, et al. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 1999 ; 281 : 914-20.
- 10 Velie E, Kulldorff M, Schairer C, Block G, Albanes D, Schatzkin A. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women : a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 833-9.
- 11 Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton-Culver H, et al. Recent diet and breast cancer risk : the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 407-15.
- 12 Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer : the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr* 2002 ; 76 : 873-82.
- 13 Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995 ; 87 : 110-6.
- 14 Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M, Cappa AP. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1989 ; 81 : 278-86.
- 15 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 1995 ; 6 : 545-50.
- 16 Morales Suárez-Varela M, Jiménez López MC, Almenar Cubells D, Llópis González A. Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia. *Nutr Hosp* 1998 ; 13 : 325-9.
- 17 Amaral T, de Almeida MD, Barros H. Diet and postmenopausal breast cancer in Portugal. Riboli E, Lambert, R. *Nutrition and Lifestyle : Opportunities for Cancer Prevention*. IARC Scientific Publications No 2002 ; 156 : 297-9.
- 18 Richardson S, Gerber M, Cené S. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer : a case control study in southern France. *Int J Cancer* 1991 ; 48 : 1-9.
- 19 Thiébaud ACM, Clavel-Chapelon F. Consommation de graisses et cancer du sein : résultats préliminaires de la cohorte E3N-EPIC. *Bull Cancer* 2001 ; 88 : 954-8.
- 20 Levi F, La Vecchia C, Gulie C, Negri E. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr Cancer* 1993 ; 19 : 327-35.
- 21 Lipworth L, Martínez ME, Angell J, Hsieh CC, Trichopoulos D. Olive oil and human cancer : an assessment of the evidence. *Prev Med* 1997 ; 26 : 181-90.
- 22 Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonnière F, et al. n-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer* 2002 ; 98 : 78-83.
- 23 Pala V, Krogh V, Muti P, Chajès V, Riboli E, Micheli A, et al. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer : a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst* 2001 ; 93 : 1088-95.
- 24 Simonsen NR, Fernandez-Crehuet NJ, Martin-Moreno JM, Strain JJ, Huttunen JK, Martin BC, et al. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer : the EURAMIC study. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 134-41.
- 25 Zaridze DG, Chevchenko VE, Levtshuk AA, Lifanova YE, Maximovitch DM. Fatty acid composition of phospholipids in erythrocyte membranes and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1990 ; 45 : 807-10.
- 26 Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 1353-60.
- 27 Franceschi S, Favero A, Decarli A, Negri E, La Vecchia C, Ferraroni M, et al. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 1996 ; 347 : 1351-6.
- 28 De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A. Essential fatty acids and breast cancer : a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 1998 ; 76 : 491-4.
- 29 Vatten LJ, Bjerve KS, Andersen A, Jellum E. Polyunsaturated fatty acids in serum phospholipids and risk of breast cancer : a case-control study from the Janus serum bank in Norway. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 532-8.
- 30 Zock PL, Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk : a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1998 ; 68 : 142-53.
- 31 Aro A, Mannisto S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2000 ; 38 : 151-7.
- 32 Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V, et al. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue is not associated with the relative risk of breast cancer in a population of French patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002 ; 11 : 672-3.
- 33 Klein V, Chajès V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, et al. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 335-40.
- 34 London SJ, Sacks FM, Stampfer MJ, Henderson IC, Maclure M, Tomita A, et al. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 ; 85 : 785-93.
- 35 Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; 95 : 1079-85.
- 36 Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL, Lee HP, Yu MC. Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis : The Singapore Chinese Health Study. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1686-92.
- 37 Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer : a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 2002 ; 31 : 78-85.
- 38 Chajès V, Hultén K, Van Kappel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, et al. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer : an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1999 ; 83 : 585-90.
- 39 Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer* 2002 ; 42 : 180-5.

- 40 Chajès V, Bougnoux P. Omega-6/omega-3 polyunsaturated fatty acid ratio and cancer. In: Simopoulos AP, Cleland LG, eds. Omega-6/Omega-3 essential fatty acid ratio : the scientific evidence. World Rev Nutr Diet, 92. 2003 : 133-51.
- 41 Goodstine SL, Zheng T, Holford TR, Ward BA, Carter D, Owens PH, et al. Dietary (n-3)/(n-6) fatty acid ratio : possible relationship to premenopausal but not postmenopausal breast cancer risk in US women. J Nutr 2003 ; 133 : 1409-14.
- 42 Wirfält E, Mattisson I, Gullberg B, Johansson U, Olsson H, Berglund G. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of ω 6 fatty acids (Sweden). Cancer Causes Control 2002 ; 13 : 883-93.
- 43 Simonsen N, Van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, et al. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the Euramic study. Am J Epidemiol 1998 ; 147 : 342-52.
- 44 Bougnoux P. n-3 polyunsaturated fatty acids and cancer. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999 ; 2 : 121-6.
- 45 Challier B, Perarnau JM, Viel JF. Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer : a French case-control study. Eur J Epidemiol 1998 ; 14 : 737-47.
- 46 Männistö S, Pietinen P, Virtanen M, Kataja V, Uusitupa M. Diet and the risk of breast cancer in a case-control study : does the threat of disease have an influence on recall bias? J Clin Epidemiol 1999 ; 52 : 429-39.
- 47 Petrek JA, Hudgins LC, Levine B, Ho M, Hirsch J. Breast cancer risk and fatty acids in the breast and abdominal adipose tissues. J Natl Cancer Inst 1994 ; 86 : 53-6.
- 48 Kohlmeier L, Simonsen N, Van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Margolin B, et al. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997 ; 6 : 705-10.
- 49 Landa MC, Frago N, Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. Eur J Cancer Prev 1994 ; 3 : 313-20.
- 50 Katsouyanni K, Willett W, Trichopoulos D, Boyle P, Trichopoulou A, Vasilaros S, et al. Risk of breast cancer among Greek women in relation to nutrient intake. Cancer 1988 ; 61 : 181-5.
- 51 Shun-Zhang Y, Rui-Fang L, Da-Dao X, Howe GR. A case-control study of dietary and nondietary risk factors for breast cancer in Shanghai. Cancer Res 1990 ; 50 : 5017-21.
- 52 Ferraroni M, Decarli A, Willett WC, Marubini E. Alcohol and breast cancer risk : a case-control study from northern Italy. Int J Epidemiol 1991 ; 20 : 859-64.
- 53 Ingram DM, Nottage E, Roberts T. The role of diet in the development of breast cancer : a case-control study of patients with breast cancer, benign epithelial hyperplasia and fibrocystic disease of the breast. Br J Cancer 1991 ; 64 : 187-91.
- 54 Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status : a case-control study in Singapore. Cancer Causes Control 1992 ; 3 : 313-22.
- 55 Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. Lancet 1991 ; 337 : 1197-200.
- 56 Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE, Duffy SW. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. Int J Cancer 1991 ; 48 : 493-501.
- 57 Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S, Garas Y, Kritselis A, Kyriakou G, et al. The association of fat and other macronutrients with breast cancer : a case-control study from Greece. Br J Cancer 1994 ; 70 : 537-41.
- 58 Qi XY, Zhang AY, Wu GL, Pang WZ. The association between breast cancer and diet and other factors. Asia Pac J Public Health 1994 ; 7 : 98-104.
- 59 Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE, Yu MC. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. Br J Cancer 1995 ; 71 : 1353-8.
- 60 Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, et al. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. Int J Cancer 1995 ; 63 : 785-9.
- 61 Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parpinel M. Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk : an age- and menopause-specific analysis. Nutr Cancer 1997 ; 28 : 258-63.
- 62 Decarli A, Favero A, La Vecchia C, Russo A, Ferraroni M, Negri E, et al. Macronutrients, energy intake, and breast cancer risk : implications from different models. Epidemiology 1997 ; 8 : 425-8.
- 63 La Vecchia C, Favero A, Franceschi S. Monounsaturated and other types of fat, and the risk of breast cancer. Eur J Cancer Prev 1998 ; 7 : 461-4.
- 64 Núñez C, Carbajal A, Belmonte S, Moreiras O, Varela G. A case control study of the relationship between diet and breast cancer in a sample from 3 Spanish hospital populations. Effects of food, energy and nutrient intake. Rev Clin Esp 1996 ; 196 : 75-81.
- 65 Cade J, Thomas E, Vail A. Case-control study of breast cancer in south east England : nutritional factors. J Epidemiol Community Health 1998 ; 52 : 105-10.
- 66 Hermann S, Linseisen J, Chang-Claude J. Nutrition and breast cancer risk by age 50 : a population-based case-control study in Germany. Nutr Cancer 2002 ; 44 : 23-34.
- 67 Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V, et al. Conjugated linoleic acid and the risk of breast cancer. Riboli, E. and Lambert, R. Nutrition and Lifestyle : Opportunities for Cancer Prevention. IARC Scientific Publications 2002 ; 156 : 203-4.
- 68 Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 1991 ; 83 : 336-40.
- 69 Kushi LH, Sellers TA, Potter JD, Nelson CL, Munger RG, Kaye SA, et al. Dietary fat and postmenopausal breast cancer. J Natl Cancer Inst 1992 ; 84 : 1092-9.
- 70 van den Brandt PA, Van't Veer P, Goldbohm RA, Dorant E, Volovics A, Hermus RJ, et al. A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Res 1993 ; 53 : 75-82.

- 71 Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer : a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 1994 ; 5 : 391-7.
- 72 Gaard M, Tretli S, Løken EB. Dietary fat and the risk of breast cancer : a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 1995 ; 63 : 13-7.
- 73 Wolk A, Bergstrom R, Hunter D, Willett W, Ljung H, Holmberg L, et al. A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 41-5.