

[Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort]

Anne C.M. Thiébaut, Françoise Clavel-Chapelon

▶ **To cite this version:**

Anne C.M. Thiébaut, Françoise Clavel-Chapelon. [Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-Epic cohort]. Bulletin du Cancer, 2001, 88 (10), pp.954-8. inserm-00176583

HAL Id: inserm-00176583

https://inserm.hal.science/inserm-00176583

Submitted on 4 Oct 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.

HAL author manuscript

Bulletin du cancer 2001;88(10):954-8

Consommation de graisses et cancer du sein : résultats préliminaires de la cohorte E3N-EPIC

Fat consumption and breast cancer: preliminary results from the E3N-EPIC cohort]

Anne C.M. Thiébaut, Françoise Clavel-Chapelon, et l'équipe E3N-EPIC
Inserm U. 521, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex.

Résumé : Trois synthèses de la littérature ont récemment conclu à une augmentation possible du risque de cancer du sein avec une consommation élevée de graisses, totales, saturées ou animales. Toutefois, ces résultats dépendent fortement du type d'enquête ; notamment, la plupart des études de cohorte ne mettent en évidence aucune association. Nous présentons ici les résultats d'une analyse préliminaire de la relation entre consommation de graisses et cancer du sein dans la cohorte E3N-Epic, étude épidémiologique auprès de femmes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, composante française de l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. La consommation de graisses a été décrite par les quantités journalières d'aliments et de nutriments, calculées à partir d'un questionnaire de fréquence alimentaire. L'effet de ces variables sur le risque de cancer du sein a ensuite été estimé au moyen d'un modèle de Cox. Parmi les 65 879 femmes incluses pour cette étude et au cours d'un suivi moyen de 3,4 ans, 838 ont développé un cancer du sein. L'apport énergétique moyen était de 2 073 kcal (écart type 540), provenant pour 37 % des lipides. Les produits laitiers et les huiles végétales étaient les sources principales de lipides dans l'alimentation. Une association positive a été trouvée entre consommation de graisses et risque de cancer du sein : l'excès de risque était estimé à 37 % pour les femmes du dernier quartile d'apport lipidique comparé au premier (RR 1,37, IC95 % = 0,99-1,89). Aucun autre effet, ni des acides gras, ni des aliments contribuant à l'apport lipidique, n'a pu être détecté. Au vu de ces résultats préliminaires, le prolongement du temps de suivi semble nécessaire pour accroître la puissance statistique et confirmer les tendances observées.
Mots-clés : cancer du sein, enquête prospective, épidémiologie, nutrition.

Abstract : Recent reviews have concluded that a high consumption of total, saturated or animal, fat could possibly increase the risk of breast cancer. However these results are highly dependent on the type of study; indeed, most of the prospective studies do not support this association. In this paper, we investigated the relationship between fat consumption and breast cancer risk in the E3N-EPIC cohort, the French component of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Assessment of fat consumption was based on daily intakes of food items and nutrients using a food-frequency questionnaire. Relative risk (RR) estimates were calculated using Cox's proportional hazards model. After an average of 3.4 years of follow-up, 838 cases of incident breast cancer were recorded in a study population of 65,879 women. The mean caloric intake was 2,073 kcal (SD 540), with 37% of calories coming from fat intake. Milk products and vegetable oils were the main sources of fat in the diet. We found a small positive association between fat intake and breast cancer risk. Compared with the lowest, women in the highest quartile of fat intake had a 37% higher risk of breast cancer (RR 1.37, CI95% = 0.99-1.89). There was no detectable association between fatty acids or food items contributing to fat intake and breast cancer risk. These analyses suggest there is a need for longer follow-up time to increase statistical power and confirm these tendencies.

Cet article est le compte rendu d'une communication orale présentée au symposium *Alimentation et prévention des cancers*, organisé par la Société française du cancer (Institut Curie, Paris, 1er décembre 2000).

Le cancer du sein est le plus fréquent des cancers féminins en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, tant en termes d'incidence [1] que de mortalité (sauf aux États-Unis et au Canada où il vient après le cancer du poumon [2]). En France, il représentait 32 % des nouveaux cas de cancer chez la femme en 1995, soit approximativement 35 000 cas de cancer du sein [3]. Parmi les facteurs de risque identifiés avec certitude, hormis les facteurs génétiques et familiaux, la plupart sont relatifs à la vie reproductive et hormonale et donc peu modifiables [4]. À l'inverse, parmi les facteurs de type comportemental, pouvant faire l'objet d'une prévention primaire, aucun facteur de risque n'a pu être établi avec certitude et, parmi eux, le rôle de la consommation de graisses reste l'un des plus controversés [5, 6].

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

La littérature scientifique suggère une augmentation possible du risque de cancer du sein avec un apport lipidique important [7-9]. Plus spécifiquement, une alimentation riche en acides gras saturés (AGS) et graisses animales pourrait augmenter le risque de cancer du sein ; en particulier, une consommation excessive de viande pourrait avoir un effet délétère. La consommation d'acides gras mono-insaturés (AGMI) serait sans effet, malgré un effet peut-être protecteur de l'huile d'olive observé dans les pays méditerranéens [10-12]. De même, la consommation d'acides gras poly-insaturés (AGPI) et, plus généralement, de graisses d'origine végétale, serait sans effet, à moins de distinguer les AGPI de type omega3, présents dans les poissons et huiles de poisson, plutôt bénéfiques, et les AGPI omega6 (huile de maïs) potentiellement délétères.

Les résultats obtenus concernant l'existence ou non d'une association entre consommation de graisses et cancer du sein sont très hétérogènes et dépendent fortement du type d'enquête épidémiologique.

Les études écologiques (à base de corrélations entre taux d'incidence ou de mortalité et consommation alimentaire moyenne à travers différents pays ou régions) et les études cas-témoins (comparant le comportement alimentaire de sujets atteints de la pathologie dits « cas » à celui de sujets indemnes de la maladie dits « témoins ») sont plutôt en faveur d'une association entre consommation de graisses et cancer du sein. Cependant, les résultats de telles études sont difficilement interprétables car, pour les études écologiques, on ne peut pas écarter la possibilité qu'un tiers facteur non mesuré explique la relation observée (facteur de confusion) et, pour les études cas-témoins, les habitudes alimentaires étant établies rétrospectivement à la survenue de la maladie, il peut advenir que les cas rapportent leurs consommations différemment des témoins (biais de mémorisation différentiel).

À l'inverse, les résultats d'enquêtes de cohorte sont considérés comme plus probants car ils reposent sur le recueil des habitudes alimentaires chez des sujets sains à l'origine et sur le suivi prospectif de survenue de pathologies. Toutefois, les enquêtes de cohorte sont moins nombreuses en épidémiologie nutritionnelle que les enquêtes cas-témoins car elles sont très coûteuses en durée d'observation et nombre de sujets nécessaire. Or, en ce qui concerne la relation graisses-cancer du sein, la plupart des études prospectives ne mettent en évidence aucune relation.

Dans la présente étude, notre objectif était d'étudier la relation entre consommation de graisses et cancer du sein dans la cohorte E3N-Epic, première enquête prospective en France sur les facteurs de risque de cancer féminin.

Résultats

Parmi les 65 879 femmes incluses dans l'étude et au cours d'un suivi moyen de 3,4 ans, 838 ont développé un cancer du sein, dont 562 en post-ménopause (67,1 %). Par la suite, les résultats sont donnés sans distinction du statut ménopausique.

L'apport énergétique moyen était de 2 073 kcal (écart-type ± 540), 1 947 kcal alcool non compris (± 513) provenant en moyenne pour 44 % des glucides (± 7), 37 % des lipides (± 7) et 18 % des protides (± 3) *(Tableau 1)*. Les AGS représentaient 15 % (± 4) de l'apport calorique sans alcool, les AGMI 11 % (± 3) et les AGPI 6 % (± 2). Les sources principales des différents types de graisses étaient les suivantes : pour les lipides, fromages (17 %), vinaigrette (10 %), beurre (9 %) ; pour les AGS, fromages (26 %), beurre (14 %), biscuits (13 %) ; pour les AGMI, fromages (16 %), huile d'olive (14 %), beurre (9 %) ; pour les AGPI, vinaigrette (36 %), fruits oléagineux (7 %), margarine (6 %), huiles végétales hors huile d'olive (6 %).

Tableau 1. **Consommation journalière de graisses chez 65 879 femmes de la cohorte E3N-EPIC : apports en nutriments et fractions énergétiques**

Nutriment (unité)	Moyenne	(écart-type)	Quartile inférieur	Médiane	Quartile supérieur
Energie totale (kcal)	2 073	(540)	1 695	2 039	2 427
Energie sans alcool (kcal)	1 947	(513)	1 587	1 914	2 282
Lipides (g)	81.5	(27.4)	62.0	78.8	98.1
AGS (g)	33.1	(13.6)	23.5	31.2	40.7
AGMI (g)	24.7	(9.6)	17.8	23.6	30.6
AGPI (g)	11.9	(5.8)	7.8	10.9	14.9
Lipides (% énergie)*	37.34	(6.7)	33.2	37.5	41.7
AGS (% énergie)	15.1	(3.8)	12.5	14.8	17.4
AGMI (% énergie)	11.4	(3.2)	9.2	11.2	13.3
AGPI (% énergie)	5.6	(2.4)	3.9	6.7	8.6

* Apport en lipides (ou en acides gras) en g/j/apport calorique (sans alcool) en kcal x 9 kcal/g x 100

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

Le *Tableau 2* présente les consommations journalières des aliments les plus contributifs de l'apport en lipides et en acides gras. Un nombre négligeable de femmes (16 sur 65 879) déclaraient ne consommer aucune matière grasse visible, c'est-à-dire ni beurre, ni margarine, ni huile ; la consommation moyenne était de 26,8 g/j (± 19,3).

Tableau 2. **Consommation journalière de graisses chez 65 879 femmes de la cohorte E3N-EPIC : aliments les plus contributifs**

Aliment (unité)	Non consommatrice (%)	Consommatrices					
		n	Moyenne (écart-type)		Tertile inférieur		Tertile supérieur
Beurre (g)	23.5	50 390	12.3	(17.2)	1.8		11.4
Margarine (g)	55.1	29 571	6.2	(11.3)	1.2		3.6
Huile d'olive (g)[1]	38.7	40 359	7.4	(1.9)	3.8		8.1
					Quartile inférieur	**Médiane**	**Quartile supérieur**
Autres huiles (g)[1]	2.3	64 390	10.0	(7.7)	4.0	8.9	14.2
Fromages (g)[2]	1.1	65 180	54.4	(39.8)	27.1	47.0	69.6

[1]Huiles de cuisson + 2/3 vinaigrette.
[2]Comprend les fromages utilisés comme ingrédients de quiche, pizza, etc.

Un accroissement du risque de cancer du sein était associé à une augmentation de l'apport calorique total (RR = 1,26, IC95 % = 1,03-1,55 pour le dernier quartile comparé au premier) et, à la limite de la significativité, à une augmentation de l'apport lipidique (RR = 1,37, IC95 % = 0,99-1,89, test de OMEGAald p = 0,059) *(Tableau 3)*. En ce qui concerne les différents types d'acides gras, l'excès de risque allait de 14 à 22 % (dernier quartile comparé au premier), mais restait non significatif. L'excès de risque associé à une augmentation de la part d'énergie apportée par les lipides ou par les acides gras était dans tous les cas inférieur à 13 % et non significatif. De même, on ne montrait aucun excès de risque significatif quel que soit l'aliment considéré *(Tableau 4)*.

Tableau 3. **Risques relatifs ajustés* de cancer du sein associés à l'apport en lipides et acides gras dans la cohorte E3N-EPIC**

Nutriment	Unité	Comparaison	RR (IC 95 %)
Lipides	g/j	$4^e/1^{er}$ quartile	1.37 (0.99-1.89)
	% d'énergie	$4^e/1^{er}$ quartile	1.12 (0.92-1.37)
AGS	g/j	$4^e/1^{er}$ quartile	1.22 (0.91-1.63)
	% d'énergie	$4^e/1^{er}$ quartile	1.06 (0.87-1.29)
AGMI	g/j	$4^e/1^{er}$ quartile	1.22 (0.93-1.59)
	% d'énergie	$4^e/1^{er}$ quartile	1.11 (0.91-1.37)
AGPI	g/j	$4^e/1^{er}$ quartile	1.14 (0.91-1.42)
	% d'énergie	$4^e/1^{er}$ quartile	1.13 (0.92-1.37)

N = 62 211 du fait de valeurs manquantes pour les variables d'ajustement.
* Ajusté sur : niveau d'études (bac, au moins bac + 5 versus bac à bac + 4), statut marital (célibataire versus vit ou à vécu en couple), antécédents de cancer du sein chez mère et/ou sœur (oui *versus* non), antécédents personnels de mastopathie du sein (oui *versus* non), indice de masse corporelle (poids en kg/carré de la taille en m, continu), taille (continu), durée d'activité ovarienne (âge à la ménopause sinon âge à l'inclusion – âge aux premières règles – 0.75 x nombre d'accouchements, continu), âge à l'inclusion (continu), consommation d'alcool (continu), apport calorique total non compris (continu).

Tableau 4. **Risques relatifs ajustés[1] de cancer du sein associés à la consommation d'aliments gras dans la cohorte E3N-EPIC**

Aliment	Comparaison	RR (IC 95 %)
Beurre	3^e tertile/non conso.	1.06 (0.87-1.31)
Margarine	3^e tertile/non conso.	1.05 (0.86-1.28)
Huile d'olive	3^e tertile/non conso.	0.88 (0.73-1.08)
Autres huiles	$4^e/1^{er}$ quartile[2]	1.07 (0.88-1.31)
Fromages	$4^e/1^{er}$ quartile[2]	0.92 (0.74-1.13)

[1]Facteurs d'ajustement identiques à ceux du Tableau 3.
[2]Non consommatrices exclues (n = 60 827 pour les huiles, n = 61 566 pour les fromages). Non conso. : non consommatrices

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

Discussion

Notre étude n'a pas permis de montrer un quelconque effet d'une alimentation riche en graisses. Cependant, la mise en évidence d'un effet délétère de l'apport calorique suggère que les lipides peuvent jouer un rôle du fait de leur forte contribution énergétique. Avant tout, la principale limite de notre étude demeure son manque de recul (4,5 ans au maximum) qui se traduit par un petit nombre de cas de cancer du sein et donc une puissance statistique faible (de l'ordre de 40 % sous l'hypothèse d'un modèle exponentiel sans ajustement). L'absence de résultats significatifs n'exclut donc pas la possibilité d'un effet de faible ampleur.

Inversement, une force de la cohorte E3N-Epic est la forte variabilité des consommations. Ainsi, une grande diversité régionale des habitudes alimentaires a récemment été mise en évidence [Kesse E. *Variabilité alimentaire des femmes participant à l'étude E3N.* Diplôme d'Ingénieur agronome de l'Institut national agronomique, Paris-Grignon, 1999] avec notamment des disparités très marquées dans la consommation de graisses selon un axe nord-sud : sur-consommation de beurre et sous-consommation d'huile d'olive au nord et nord-ouest (respectivement, plus de 120 % et moins de 25 % de la moyenne sur la population E3N-EPIC), sous-consommation de beurre et sur-consommation d'huile d'olive dans les régions méditerranéennes (30 % contre environ 250 % de la moyenne). À l'avenir, on gagnera donc en puissance statistique en prolongeant le suivi des participantes.

En moyenne, la population de notre étude avait une alimentation plus riche en lipides que les apports nutritionnels conseillés (30 à 35 % de l'apport énergétique alcool non compris), avec en particulier un excès d'AGS et un défaut d'AGPI [13]. Toutefois, l'objectif de cette étude n'était pas de décrire la consommation de graisses en France, d'autant que les femmes E3N ne sont pas représentatives de la population féminine française. En effet, du fait qu'elles sont volontaires et toutes adhérentes à la MGEN (Mutuelle générale de l'Éducation nationale), les femmes de l'étude relèvent d'une catégorie socioprofessionnelle particulière (enseignantes, femmes d'enseignant ou du personnel administratif de l'Éducation nationale), avec un niveau d'éducation élevé (87 % ont au moins le baccalauréat dans notre population d'étude) et une grande sensibilisation à la santé (par exemple, 87 % ont effectué au moins une mammographie avant l'enquête alimentaire). En revanche, les relations établies entre cancer du sein et alimentation sont *a priori* extrapolables à d'autres populations.

La plupart des études écologiques ont mis en évidence des corrélations internationales de l'ordre de 0,7-0,9 [14-16]. Une analyse combinée des données de 12 enquêtes cas-témoins [17] a montré une association positive avec le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées pour l'apport lipidique total et l'apport en AGS (RR $5^{e}/1^{er}$ quintile 1,46 et 1,57 respectivement, test de tendance $p < 1$ ‰). Une autre méta-analyse, portant sur 16 enquêtes cas-témoins [18], a trouvé des risques de 1,21 (IC95 % = 1,10-1,34) pour l'apport lipidique, de 1,36 (IC95 % = 1,17-1,58) pour l'apport en AGS et de 1,42 (IC95 % 1,19-1,69) pour l'apport en AGMI (femmes ménopausées et non ménopausées ensemble). Cette même méta-analyse fondée sur 7 enquêtes de cohorte [18] indiquait des risques relatifs de 1,03 (IC95 % = 0,92-1,16) pour l'apport lipidique total, 0,95 (IC95 % = 0,84-1,08) pour l'apport en AGS et 0,95 (IC95 % = 0,84-1,08) pour l'apport en AGMI. Pareillement, une méta-analyse plus récente [19] ne montrait aucun excès de risque significatif (par exemple pour l'apport lipidique, RR $5^{e}/1^{er}$ quintile 1,05, IC95 % = 0,94-1,16).

Les derniers résultats publiés d'enquêtes de cohorte restent encore contradictoires [20-22]. Dans une cohorte de 61 471 femmes en Suède, après 4,2 ans de suivi, OMEGAolk *et al.* [20] ont mis en évidence un effet protecteur des AGMI (RR = 0,45, IC95 % = 0,22-0,95 par 10 g supplémentaires) et un effet délétère des AGPI (RR = 1,69, IC95 % = 1,02-2,78 par 5 g supplémentaires). Inversement, aucune relation n'est ressortie à la ré-analyse de la Nurses' Health Study [21] portant sur 88 795 femmes suivies pendant 14 ans (AGMI : RR = 0,94, IC95 % = 0,88-1,01 et AGPI : RR = 0,91, IC95 % = 0,79-1,04 pour une augmentation de 5 % de l'apport énergétique). Enfin, une étude portant sur 40 022 femmes ménopausées participant à un programme de dépistage de cancer du sein aux États-Unis [22], après un suivi moyen de 5,3 ans, montre une association positive avec la consommation de graisses, en particulier les AGMI, uniquement chez les femmes sans antécédent de pathologie mammaire bénigne (RR = 2,64, IC95 % = 1,56-4,44 pour le dernier quintile de part énergétique comparé au premier).

L'inconstance des résultats ne permet pas de rejeter l'existence d'une association faible à modérée entre consommation de graisses et cancer du sein. Et, même si la consommation de graisses n'a pas un rôle significatif dans l'étiologie du cancer du sein, son effet néfaste avéré pour des pathologies aussi fréquentes que les maladies cardio-vasculaires doit faire poursuivre les efforts en matière d'éducation nutritionnelle.

Matériel et méthodes

L'étude E3N (étude épidémiologique auprès des femmes de l'Éducation nationale) est une enquête prospective portant sur 100 000 femmes volontaires, âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion, et recrutées parmi les

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

adhérentes de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale (MGEN) [23]. L'objectif essentiel de l'enquête est la recherche des facteurs de risque de cancer chez la femme, en particulier l'alimentation, les facteurs hormonaux et reproductifs. Elle a débuté en 1989 par une phase pilote et a été étendue en 1990 au niveau national. Depuis, elle est devenue la composante française du programme européen EPIC *(European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)*, coordonné par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC-OMS, Lyon) [24].

La plupart des informations ont été recueillies par auto-questionnaires. Les déclarations de cancer ont été confirmées par compte-rendu anatomopathologique. En juin 1993, un questionnaire alimentaire a été proposé afin de mesurer les habitudes alimentaires de l'année précédente. Celui-ci comprenait deux parties, la première recueillant les fréquences de consommation et les quantités consommées de 66 aliments ou groupes génériques pré-listés et structurés en repas, la deuxième permettant de détailler la consommation d'aliments spécifiques à l'intérieur de groupes génériques [25]. Un livret photos accompagnait le questionnaire afin d'aider les participantes dans l'estimation des portions consommées [26]. En combinant les réponses des première et deuxième parties, ont alors pu être calculées des consommations journalières d'aliments, ainsi que de nutriments grâce à l'utilisation de tables de composition alimentaire [27, 28].

La cohorte E3N-EPIC comprend l'ensemble des participantes ayant retourné un questionnaire alimentaire valide, soit 73 004 femmes. Pour notre analyse, nous avons en outre exclu les femmes dont l'apport calorique total était inférieur à 500 kcal/j ou supérieur à 3 500 kcal/j. Nous avons fixé le début de la période d'observation à la date de remplissage du questionnaire alimentaire (entre juin 1993 et juillet 1997) et la fin de cette période au 31 décembre 1997 car le recueil des données sur les cas de cancer était alors le plus exhaustif possible. Les femmes ayant déclaré un cancer du sein avant leur réponse au questionnaire alimentaire ou un autre cancer (sauf cancer baso-cellulaire) avant ou au cours de la période d'observation ont également été exclues.

La consommation de graisses a été décrite, d'une part, en termes d'apports journaliers en nutriments (lipides, acides gras saturés, mono- et poly-insaturés), d'autre part, en termes de consommations journalières d'aliments (beurre, margarine, huile d'olive, autres huiles végétales, fromages). Ensuite, l'effet de ces variables sur le risque de cancer du sein a été estimé au moyen d'un modèle de Cox [29]. Toutefois, les lipides constituant le nutriment le plus énergétique (9 kcal/g), il peut être difficile de dissocier un effet propre de ces derniers d'un effet calorique. C'est pourquoi différentes méthodes d'ajustement de l'apport énergétique ont été utilisées [30], mais nous ne les détaillerons pas ici. Pour simplifier, nous présentons les résultats du modèle multivarié standard uniquement, modèle où l'effet du nutriment est ajusté sur l'apport calorique total sans aucune transformation ; les autres méthodes donnaient des résultats similaires.

Remerciements. L'étude E3N-EPIC est réalisée grâce à la collaboration de la Ligue nationale contre le cancer et de ses comités départementaux, du programme Europe contre le cancer de la Communauté européenne, de la société 3M, de la Mutuelle générale de l'Éducation nationale, de l'Institut Gustave-Roussy, de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et de plusieurs conseils généraux. Anne Thiébaut a reçu le soutien financier de la Fondation de France pour la préparation de son mémoire de DEA.

Références

1. International Agency for Research on Cancer. *Cancer incidence in five continents.* Volume VII. Lyon : IARC, 1997.

2. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. *Globocan 2000 : Cancer incidence, mortality and prevalence omegaorldomegaide*. Version 1.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon : IARC Press, 2001.

3. Ménégoz F, Chérié-Challine L. *Le Cancer en France : incidence et mortalité. Situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995*. Paris : ministère de l'Emploi et de la Solidarité, 1999.

4. Kelsey JL. Breast cancer epidemiology : summary and future directions. *Epidemiol Rev* 1993 ; 15 : 256-63.

5. Greenomegaald P. Role of dietary fat in the causation of breast cancer : point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 3-7.

6. Hunter DJ. Role of dietary fat in the causation of breast cancer : counterpoint. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 9-13.

7. Cnerna, CNRS. *Alimentation et cancer : évaluation des données scientifiques*. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 1996 ; 162-5.

8. OMEGAorld Cancer Research Fund. *Food, nutrition and the prevention of cancer : a global perspective*. OMEGAashington, DC : American Institute for Cancer Research, 1997 ; 261-9.

9. Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy. *Nutritional aspects of the development of cancer*. Noromegaich, UK : Her Majesty's Stationery Office, 1998 ; 85-90.

10. Martin-Moreno JM, OMEGAillett OMEGAC, 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.

HAL author manuscript inserm-00176583, version 1

11. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipomegaorth L. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 1995 ; 6 : 545-50.
12. 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.
13. Cnerna-CNRS, Agence française de sécurité sanitaire des aliments. *Apports nutritionnels conseillés pour la population française*. 3e ed. Paris : Tec & Doc Lavoisier, 2001 ; 67.
14. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, omegaith special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975 ; 15 : 617-31.
15. Rose DP, Boyar AP, OMEGAynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption. *Cancer* 1986 ; 58 : 2363-71.
16. Hursting SD, Thornquist M, Henderson MM. Types of dietary fat and the incidence of cancer at five sites. *Prev Med* 1990 ; 19 : 242-53.
17. Hoomegae GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, *et al*. Dietary factors and risk of breast cancer : combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990 ; 82 : 561-9.
18. Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockomegaood GA, Trichler DL. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 1993 ; 68 : 627-36.
19. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, *et al*. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer - a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 356-61.
20. OMEGAolk A, Bergstrom R, Hunter D, OMEGAillett OMEGA, Ljung H, Holmberg L, *et al*. A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat omegaith risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 1998 ; 158 : 41-5.
21. Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, *et al*. Association of dietary intake of fat and fatty acids omegaith risk of breast cancer. *JAMA* 1999 ; 281 : 914-20.
22. Velie E, Kulldorff M, Schairer C, Block G, Albanes D, Schatzkin A. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal omegaomen : a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2000 ; 92 : 833-9.
23. Clavel-Chapelon F, Jadand C, Goulard H, Guibout-Peigné C. E3N, étude de cohorte sur les facteurs de risque de cancer auprès de femmes adhérentes de la MGEN. Description du protocole, des principales caractéristiques et de la population. *Bull Cancer* 1996 ; 83 : 1008-13.
24. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project : rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 (suppl. 1) : S6-14.
25. van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villeminot S. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol* 1997 ; 26 (suppl. 1) : S128-36.
26. Lucas F, Niravong M, Villeminot S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. Estimation of food portion size using photographs : validity, strengths, omegaeaknesses and recommendations. *J Human Nutr Dietetics* 1995 ; 8 : 65-74.
27. Feinberg M, Favier JC, Ireland-Ripert J. *Répertoire général des aliments*. Paris : INRA, Ciqual, Tec & Doc Lavoisier, 1991.
28. Paul AA, Southgate DAT. *McCance and OMEGAiddoomegason's the composition of foods.* 4th Edition MRC Special Report No. 297. Amsterdam, Neomega York, Oxford : 1976.
29. Cox DR. Regression models and life tables (omegaith discussion). *JR Stat Soc B* 1972 ; 34 : 187-220.
30. OMEGAillett OMEGAC. *Nutritional Epidemiology*. 2nd ed. Neomega York, NY : Oxford University Press, 1998 ; 288-96.