



## **Acides gras alimentaires et cancers : état des connaissances et perspectives**

---

**Novembre 2003**

**Coordination scientifique et rédactionnelle**

Landy Razanamahefa

**Coordination éditoriale**

Frédérique Moy

Carole Thomann

## **Composition du groupe de travail**

---

Le groupe de travail est constitué de chercheurs du Réseau NACRe ainsi que d'experts et de scientifiques de l'Afssa,

■ **Président** : M. BOUGNOUX Philippe (Inserm E 0211, CHU Bretonneau, Tours)

■ **Coordination scientifique** : Mme RAZANAMAHEFA Landy (Unité Nutrition, Afssa)

### ■ **Membres du groupe de travail**

M. ASTORG Pierre (CNAM, Paris)

Mme BARDON Sylvie (INRA, Jouy-en-Josas)

Mme BENELLI Chantal (Unité mixte Inserm U 530 – Université Paris 5)

Mme BERNARD-GALLON Dominique (Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand)

M. BERTA Jean-Louis (Unité Nutrition, Afssa, Maisons-Alfort)

M. BLOTTIERE Hervé M. (INRA, Jouy-en-Josas)

Mme CLAVEL-CHAPELON (Inserm XR 521, Institut Gustave Roussy, Villejuif)

M. DEMARQUOY Jean (Université de Bourgogne, Dijon)

M. DUEE Pierre-Henri (INRA, Jouy-en-Josas)

M. FOREST Claude (Unité mixte Inserm U 530-Université Paris 5, Paris)

Mme GERBER Mariette (Inserm- CRLC, Montpellier)

Mme JUSTE Catherine (INRA, Jouy-en-Josas)

M. LAFAY Lionel (OCA, Afssa, Maisons-Alfort)

M. LALOUX Laurent (Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et sur les procédés agroalimentaires, Afssa, Maisons-Alfort)

M. LEGRAND Philippe (INRA-ENSAR, Rennes)

M. MENANTEAU Jean (UMR 419, Inserm, Nantes)

Mme OSEREDCZUK Marine (CIQUAL, Afssa, Maisons-Alfort)

Mme THIEBAUT Anne (Inserm XR 521, Institut Gustave Roussy, Villejuif)

## Liste des abréviations

---

**AA** : acide arachidonique

**AESA** : **apport énergétique sans alcool**

**AET** : apport énergétique total

**Afssa** : Agence française de sécurité sanitaire des aliments

**AG** : acides gras

**AGMI** : acides gras monoinsaturés

**AGNE** : acides gras non estérifiés

**AGPI** : acides gras polyinsaturés

**AGS** : acides gras saturés

**ALA** : acide alpha-linolénique

**AOX** : acyl-CoA oxydase

**CIQUAL** : Centre informatique pour la qualité des aliments

**CLA** : *conjugated linoleic acid*

**COX** : cyclooxygénase

**DG** : diglycéride

**DHA** : acide docosahexaénoïque

**DMBA** : di-méthyl benzantracène

**E3N** : Etude Epidémiologique auprès des femmes de l'Education nationale

**EPA** : acide eicosapentaénoïque

**FABP** : *fatty acid binding protein*

**LA** : acide linoléique

**LOX** : lipooxygénase

**LPS** : lipopolysaccharide

**MDA** : malondialdéhyde

**MEDHEA** : *mediteranean diet and health*

**NMU** : N-méthyl nitroso-urée

**PEPCK** : phosphoénolpyruvate carboxykinase

**PG** : prostaglandine

**PKC** : protéine kinase C

**PL** : phospholipide

**PNNS** : Programme national nutrition santé

**PPAR** : *peroxysome proliferator activated receptor*

**Réseau NACRe** : Réseau national alimentation cancer recherche

**SECODIP** : Société d'étude sur la consommation, la distribution et la publicité

**SU.VI.MAX** : Supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants

**TG** : triglycéride

<b>Introduction générale</b> .....	9
<b>A. CONTEXTE GENERAL</b> .....	9
<b>B. OBJECTIFS DU GROUPE DE TRAVAIL</b> .....	10
<b>C. CADRE DE LA REFLEXION ET METHODOLOGIE DE TRAVAIL</b> .....	10
1. Types de cancer .....	10
2. Types de nutriments .....	10
3. Types d'aliments .....	10
4. Méthodologie de travail .....	11
<b>D. LES LIPIDES ALIMENTAIRES</b> .....	11
1. Les différents types d'acides gras et les sources alimentaires .....	11
2. Le devenir des acides gras alimentaires .....	13
<b>I. Données de consommation et composition des aliments en lipides</b> .....	14
<b>A. DONNEES DE CONSOMMATION LIPIDIQUE SELON DES ETUDES MENEES EN FRANCE</b> .....	14
1. Enquête INCA .....	14
2. Etude SUVIMAX .....	15
3. Etude E3N-EPIC .....	17
4. Etude MEDHEA .....	18
5. Autres études .....	19
<b>B. ESTIMATION DE LA CONSOMMATION LIPIDIQUE A PARTIR DES DONNEES INCA</b> .....	21
1. Analyse des données INCA .....	21
2. Analyse des données d'achat des panels SECODIP .....	22
3. Contribution des aliments aux apports lipidiques .....	24
4. Etat des lieux sur les données de composition des aliments disponibles dans la banque de données du CIQUAL .....	25
<i>a- Lipides totaux</i> .....	26
<i>b- Acides gras saturés</i> .....	27
<i>c- Acides gras monoinsaturés</i> .....	28
<i>d- Autres constituants lipidiques</i> .....	28
5. Conclusions et perspectives .....	30
<b>II. Données épidémiologiques</b> .....	31
<b>A. ACIDES GRAS ET CANCER DU SEIN</b> .....	31
1. Acides gras monoinsaturés, acide oléique et cancer du sein .....	31

2. Acides gras polyinsaturés totaux et cancer du sein .....	32
3. Acide linoléique, diènes conjugués et cancer du sein.....	34
4. Acide alpha-linolénique et cancer du sein.....	35
5. Acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne, consommation de poisson et cancer du sein .....	35
6. Acides gras <i>trans</i> et cancer du sein .....	36
7. Conclusions et perspectives.....	36
<b>B. ACIDES GRAS ET CANCER DU COLON, RECTAL OU COLORECTAL .....</b>	<b>37</b>
1. Lipides totaux, acides gras saturés, monoinsaturés et cancer du colon, rectal ou colorectal .....	37
2. Acides gras <i>trans</i> et cancer du colon, rectal ou colorectal.....	38
3. Acides gras polyinsaturés, acide linoléique, alpha-linolénique et cancer du colon, rectal ou colorectal .....	39
4. Acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne, consommation de poisson et cancer du colon, rectal ou colorectal.....	40
5. Conclusions et perspectives.....	41
<b>C. ACIDES GRAS ET CANCER DE LA PROSTATE .....</b>	<b>41</b>
1. Lipides totaux, acides gras saturés, monoinsaturés et cancer de la prostate .....	41
2. Acides gras <i>trans</i> et cancer de la prostate .....	42
3. Acides gras polyinsaturés, acide linoléique et cancer de la prostate .....	42
4. Acide alpha-linolénique et cancer de la prostate.....	43
5. Acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne, consommation de poisson et cancer de la prostate.....	45
6. Conclusions et perspectives.....	46
 <b>III. Données expérimentales <i>in vivo</i> .....</b>	<b>47</b>
<b>A. ACIDES GRAS ET CANCEROGENESE MAMMAIRE .....</b>	<b>47</b>
1. Effets des acides gras polyinsaturés de la série n-6 .....	48
2. Effets des acides gras saturés .....	48
3. Effets des acides gras monoinsaturés .....	49
4. Effets des acides linoléiques conjugués.....	49
5. Effets des acides gras de la série n-3 .....	50
<b>B. ACIDES GRAS ET CANCEROGENESE COLIQUE .....</b>	<b>53</b>
1. Tumeurs chimio-induites .....	54
2. Modèles de transplantation .....	55
3. Modèles génétiques .....	56
4. Métastases .....	57

<b>C. ACIDES GRAS ET CANCER DE LA PROSTATE .....</b>	<b>58</b>
<b>IV. Mécanismes d'action des acides gras au niveau cellulaire et moléculaire .</b>	<b>59</b>
<b>A. DEVENIR DES ACIDES GRAS, CONSEQUENCES POUR LA CELLULE .....</b>	<b>61</b>
1. La peroxydation des acides gras.....	61
2. Le cas spécifique des acides linoléiques conjugués .....	67
<b>B. MECANISMES DE REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES PAR LES ACIDES GRAS .....</b>	<b>68</b>
1. Stratégies d'études des mécanismes de régulation.....	69
2. Les gènes cibles des acides gras .....	70
<b>C. MECANISMES D'ACTION DES ACIDES GRAS VIA LA SIGNALISATION CELLULAIRE .....</b>	<b>74</b>
1. Signalisation par les eicosanoïdes.....	74
2. Autres voies de signalisation impliquant des kinases .....	76
<b>D. EFFETS DES ACIDES GRAS SUR L'ANGIOGENESE .....</b>	<b>77</b>
<b>E. INTERACTION ENTRE ALIMENTATION ET SUSCEPTIBILITE GENETIQUE DANS LES CANCERS .....</b>	<b>78</b>
1. Les enzymes de phase I .....	79
2. Les enzymes de phase II .....	79
3. Les protéines de phase III .....	80
4. Les cyclooxygénases (COX) –1 et -2.....	80
5. Les catéchol-o-méthyl transférases .....	81
6. Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes .....	81
<b>F. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>82</b>
<b>V. Acides gras, flore intestinale et cancer.....</b>	<b>83</b>
<b>A. INTERACTIONS ACIDES GRAS-FLORE INTESTINALE .....</b>	<b>83</b>
1. Sources et nature des acides gras dans le côlon.....	83
2. Effets des acides gras sur la flore intestinale .....	84
3. Transformation des lipides luminaux par la flore intestinale.....	86
<b>B. RELATIONS ACIDES GRAS-FLORE COLIQUE-CANCER COLORECTAL.....</b>	<b>88</b>
1. Rôle des sn 1,2-diglycérides d'origine bactérienne.....	88
2. Rôle des métabolites bactériens d'acides biliaires et stérols neutres .....	90
3. Rôle des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) .....	94
4. Rôle des dérivés bactériens d'acides gras polyinsaturés alimentaires et acides gras bactériens .....	94
5. Rôle des lipopolysaccharides (LPS).....	95
<b>C. RELATIONS ACIDES GRAS – FLORE COLIQUE – CANCER DU SEIN .....</b>	<b>95</b>

<b>D. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES</b> .....	98
<b>VI. Conclusions générales et perspectives</b> .....	100
<b>Bibliographie</b> .....	103
<b>Annexe 1 – Contribution des groupes d'aliments aux apports de lipides totaux, saturés, monoinsaturés et polyinsaturés</b> .....	128
<b>Annexe 2 – Données épidémiologiques portant sur les acides gras et cancer du sein</b> .....	136
<b>Annexe 3 – Données épidémiologiques portant sur les acides gras et cancer colo-rectal</b> .....	146
<b>Annexe 4 – Données épidémiologiques portant sur les acides gras et cancer de la prostate</b> .....	156



## Introduction générale

---

Le cancer est une maladie *multifactorielle* en raison des nombreux facteurs génétiques, hormonaux, environnementaux, qui peuvent concourir à son déclenchement et *multiphasique* puisque le développement de la maladie est un phénomène prolongé dans le temps et pouvant comporter plusieurs étapes. Les données des premiers registres d'incidence des cancers dans les populations issues de divers continents (Doll et al, 1966) indiquèrent que les cancers du côlon et du sein étaient 5 à 10 fois plus fréquents aux Etats-Unis et dans l'Europe occidentale qu'au Japon et dans le Sud-Est asiatique. En revanche, le cancer de l'estomac était 15 fois moins fréquent aux Etats-Unis qu'au Japon ou en Chine. Ces différences ne pouvant pas être expliquées par les facteurs cancérigènes connus ou suspectés à l'époque (tabac, alcool, radiations, cancérigènes chimiques et physiques), l'hypothèse du rôle possible des modes de vie et en particulier de l'alimentation prit alors forme (Doll, 1967). Il est actuellement admis que l'alimentation figure parmi les facteurs environnementaux déterminants sur le développement ou la diminution du risque des cancers. Le poids relatif des facteurs alimentaires dans le déterminisme des cancers est très important puisqu'ils pourraient contribuer pour 30 à 40 % des cancers chez les hommes et 60 % des cancers chez les femmes.

Trois types de cancers (cancer du sein, cancer de la prostate et cancers digestifs : colorectaux et du pancréas) peuvent être influencés par l'alimentation et plus particulièrement les lipides. En effet, les lipides sont le support privilégié de l'apport calorique et ils apparaissent comme les nutriments les plus efficaces à constituer un dépôt de tissu adipeux. Initialement, il a été établi chez le rongeur que l'augmentation des apports énergétiques alimentaires et plus particulièrement lipidiques augmente la cancérogenèse mammaire. La restriction calorique, en revanche, diminue la cancérogenèse (Tannebaum, 1940). Les études plus récentes ont montré que selon la nature des lipides (acides gras polyinsaturés AGPI, acides gras monoinsaturés AGMI, acides gras *trans*...), les effets observés peuvent être en faveur d'une augmentation ou d'une diminution du risque de cancer.

### **A- Contexte général**

Le cancer représente en France un problème majeur de santé publique par le nombre de malades, par l'augmentation du nombre de nouveaux cas chaque année, par la gravité de la maladie et par la lourdeur des traitements. Le retentissement humain et économique de cette maladie est particulièrement important et justifie le développement de stratégies de prévention. Ce n'est que depuis les années 90 qu'il a été proposé de renforcer les approches préventives en complément des approches curatives. Au cours des dix dernières années, on a assisté à une évolution sociale et politique dans ce domaine à savoir : une demande croissante des consommateurs pour une plus grande information nutritionnelle, une prise en compte par les pouvoirs publics de l'importance de la nutrition pour la préservation de la santé (PNNS : Programme National Nutrition Santé), le lancement par le Gouvernement d'un plan de lutte contre le cancer (Plan cancer lancé sous l'impulsion du Président de la République le 14 juillet 2002) dont l'objectif est de diminuer la mortalité par cancer de 20 % d'ici cinq ans et la mise en place de l'Institut National du Cancer.

Dans ce contexte favorable à une prévention nutritionnelle se développent des efforts parallèles et complémentaires de politiques publiques, de recherche, d'expertise et d'éducation. Il est donc important qu'une structure de recherche s'associe à une structure d'évaluation dans une approche commune. En effet, les résultats des travaux de recherches contribueront à augmenter le capital de connaissances qui seront indispensables pour assurer une évaluation scientifique des produits alimentaires et de leurs allégations.

C'est ainsi que ce groupe de travail a mené sa réflexion dans le cadre d'une collaboration entre l'Afssa (Agence française de sécurité sanitaire des aliments) et le Réseau NACRE (Réseau National Alimentation Cancer Recherche).

### ***B- Objectifs du groupe de travail***

L'objectif général est de faire l'état des connaissances sur les relations entre lipides alimentaires et cancer afin de dégager les aspects consensuels et ceux encore controversés, dans un document destiné non seulement aux équipes de recherches mais également aux instances chargées de l'expertise nutritionnelle.

L'analyse générale de la bibliographie permet d'identifier des problématiques de recherches et de définir de nouveaux axes de recherches à explorer.

Le travail réalisé servira également de socle scientifique indispensable aux travaux d'évaluation de l'Afssa dans différents domaines. Enfin, ce travail devrait aussi conduire à identifier les données manquantes : dans le domaine de la composition des aliments ou dans celui des consommations alimentaires, mais aussi dans celui des biomarqueurs pertinents dont l'utilisation sera conseillée lors d'enquêtes alimentaires.

### ***C- Cadre de la réflexion et méthodologie de travail***

#### *1- Types de cancers*

Les trois types de cancer très influencés par l'alimentation et particulièrement les lipides ont été analysés : cancer du sein, cancer de la prostate et les cancers colorectaux.

#### *2- Types de nutriments*

Les nutriments concernés sont ceux susceptibles d'agir ou d'influencer sur l'augmentation ou la diminution du risque du cancer. La démarche est donc dans un but de prévention. L'objectif à visée curative n'est pas traité dans le cadre de cette réflexion.

Parmi les nutriments, les différents types d'acides gras mais aussi les interactions qu'il peut y avoir avec d'autres nutriments ont été considérés. L'importance d'identifier les différents types d'aliments vecteurs de ces nutriments est également soulignée.

Les nutriments lipidiques étudiés sont alors :

- Les acides gras saturés AGS
- Les acides gras polyinsaturés AGPI n-3 et n-6
- Les acide gras monoinsaturés AGMI
- Les acides gras trans
- Les acides gras conjugués (CLA)
- Interactions entre les AGPI et d'autres nutriments comme les rétinoïdes etc...

#### *3- Types d'aliments*

Les groupes d'aliments étudiés sont ceux identifiés comme étant les principaux aliments contribuant aux apports lipidiques : les viandes et charcuteries, les produits laitiers et

dérivés, les plats composés, les aliments prêts à consommer, les viandes et poissons, les huiles végétales, les pâtisseries et viennoiseries...

#### *4- Méthodologie de travail*

Afin de pouvoir examiner les différents aspects, l'organisation de la réflexion a été répartie en sous-groupes animés par un coordinateur :

- Aspects consommation et composition des aliments (L. Razanamahefa, coord.)
- Aspects épidémiologiques (M. Gerber, coord.)
- Aspects expérimentaux chez l'animal (P. Bougnoux, coord.)
- Aspects mécanistiques et nutriginétiques (P-H. Duée, coord.)
- Aspects sur les interactions avec la microflore intestinale (C. Juste)

### **D- Les lipides alimentaires**

Les lipides appartiennent à une famille de substances composant les matières grasses et comprenant une fraction principale saponifiable et une fraction mineure insaponifiable. Les lipides sont caractérisés par l'insolubilité dans l'eau et la solubilité dans les solvants organiques.

Il existe différents types de lipides : les acides gras, les lipides simples (esters d'acides gras), les lipides complexes (phospholipides, sphingolipides), les insaponifiables (stéroïdes, vitamines, caroténoïdes). Ce rapport se focalisera sur les effets des différents types d'acides gras sur l'augmentation ou la diminution des risques de cancer.

#### *1- Les différents types d'acides gras et les sources alimentaires*

Les acides gras sont des molécules organiques comprenant une chaîne carbonée terminée par un groupement carboxylique. Cette chaîne carbonée peut être dépourvue de toute double liaison, dans ce cas les acides gras sont dits saturés (AGS). Elle peut aussi présenter une ou plusieurs double(s) liaison(s), les acides gras sont alors désignés sous les termes de monoinsaturés (AGMI) ou polyinsaturés (AGPI).

Pour les acides gras insaturés, ils sont généralement référencés selon la position de la première double liaison par rapport au groupement méthyle ( $\text{CH}_3$ ) terminal. Ainsi, il existe deux familles d'AGPI : les AGPI de la série n-6 (ou oméga 6) et de la série n-3 (ou oméga 3) qui ont leur première double liaison positionnée respectivement à 6 carbones et à 3 carbones de l'extrémité méthyle. Les précurseurs des deux séries : l'acide linoléique (LA 18 : 2 n-6) et l'acide alpha-linolénique (ALA 18 : 3 n-3) sont dits « acides gras indispensables » car ils ne peuvent pas être synthétisés par l'homme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Par une succession d'élongation et de désaturation, ces acides gras précurseurs sont transformés en dérivés supérieurs présentant plus de carbones et/ou de doubles liaisons.

En ce qui concerne la série des oméga 6 et parmi les principaux acides gras à longue chaîne, on peut citer l'acide arachidonique (AA 20 : 4 n-6) tandis que dans la série des oméga 3, on peut citer l'acide eicosapentaénoïque (EPA 20 : 5 n-3) et l'acide docosahexaénoïque (DHA 22 : 6 n-3).

La figure suivante présente la conversion des acides gras précurseurs indispensables en AGPI à longue chaîne.

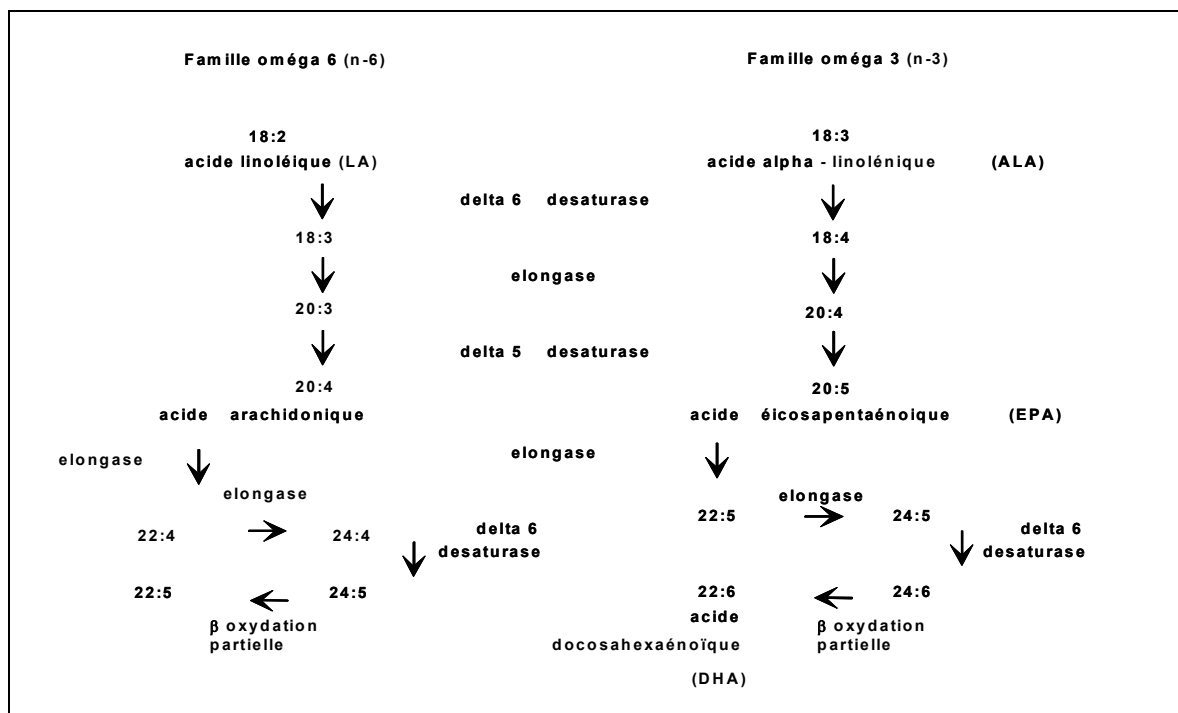


Figure 1 : Métabolisme des acides gras

Alors que, chez l'homme, les acides gras insaturés sont généralement de configuration *cis*, il existe des acides gras qui possèdent une configuration spatiale *trans* notamment dans les produits issus des transformations industrielles. Parmi les acides gras *trans*, on peut citer les isomères de l'acide oléique : l'acide élaïdique (18 : 1, 9 *trans*) et l'acide vaccénique (18 : 1, 11 *trans*) ainsi que les isomères de l'acide linoléique (18 : 2 9*t*12*c* ; 9*c*12*t* ou 9*t*12*t*).

Par ailleurs, il existe un certain nombre d'isomères conjugués (deux doubles liaisons séparées par une simple liaison) de l'acide linoléique : les CLA. On peut citer l'acide ruménique (9*c*, 11*t*) et l'isomère (10*t*, 12*c*). Les CLA des produits laitiers proviennent surtout de la transformation métabolique de l'acide linoléique sous l'action de la flore du rumen des ruminants. Une partie de l'acide ruménique CLA (9*c*, 11*t*) du lait a pour origine une *synthèse de novo* dans la glande mammaire à partir de l'acide vaccénique.

Le tableau suivant présente les principaux aliments sources des différents types d'acides gras

Tableau 1 : Principales sources alimentaires des acides gras (ANC, Martin, 2001)

Acides gras	Principaux aliments sources
LA	Huiles végétales dont tournesol, maïs
ALA	Huiles végétales dont colza et soja
AA	Produits animaux d'origine terrestre (viande, œuf, lait maternel)
EPA, DHA	Produits animaux marins, lait maternel, autres produits animaux terrestres
CLA	Produits laitiers et dérivés, huiles végétales, viandes
Acides gras <i>trans</i>	Huiles partiellement hydrogénées, margarine, produits laitiers

Rappel des apports nutritionnels conseillés (2001) en acides gras chez l'adulte par rapport à l'apport énergétique total (AET) :

Tableau 2 : ANC en acides gras (ANC, Martin, 2001)

En kcal/j		AGS	AGMI	AGPI (AL)	AGPI(ALN)	AGPI (à longue chaîne)
Homme (2200)	g/j	19,5	49	10	2	0,5
	% AET	8	20	4	0,8	0,2
Femme (1800)	g/j	16	40	8	1,6	0,4
	% AET	8	20	4	0,8	0,2

### 2- Le devenir des acides gras alimentaires

Les lipides sont présents dans les aliments sous deux formes principales qui sont les triglycérides et les phospholipides, eux-mêmes constitués en majeure partie d'acides gras. Aussitôt après un repas, les lipides alimentaires sont absorbés au niveau de l'intestin pour constituer les triglycérides des lipoprotéines. Sous l'action de la lipoprotéine lipase, les acides gras non-estérifiés sont libérés dans le sang et sont ensuite véhiculés vers les organes périphériques (tissu adipeux, foie, pancréas, muscle...).

En situation de jeûne, les acides gras non-estérifiés du sang proviennent de la mobilisation des réserves du tissu adipeux. Ces acides gras sont ensuite véhiculés vers les autres organes (foie, muscle, pancréas et intestin).

# I. Données de consommation et composition des aliments en lipides

*P. Astorg, J.-L. Berta, M. Gerber, L. Lafay, L. Laloux, M. Oserdczuk, L. Razanamahefa, A. Thiébaud*

---

## A DONNEES DE CONSOMMATION LIPIDIQUE SELON DES ETUDES MENEES EN FRANCE

Le niveau de consommation en différents types d'acides gras spécifiques ne semble pas encore bien établi en France malgré l'existence de plusieurs études réalisées dans ce domaine. La fiabilité de l'estimation de ces apports lipidiques dépend notamment de la qualité des données disponibles dans les tables de composition des aliments. Le constat réalisé actuellement révèle un manque quant à la composition des aliments en lipides (et plus particulièrement en différents types d'acides gras). Il apparaît donc nécessaire de réaliser un état des lieux sur les données de consommation alimentaire issues des différents types d'études menées en France. L'analyse des données de l'enquête INCA (enquête individuelle de consommation alimentaire), qui reflète les habitudes de consommation de la population française, a permis d'estimer les niveaux de consommation en lipides et d'identifier les principaux aliments contribuant à ces apports. Une analyse de la qualité et de la quantité des données de composition de ces aliments vecteurs les plus consommés a été réalisée. Elle a permis d'établir un état des lieux des données disponibles actuellement dans la banque de données de composition nutritionnelle du CIQUAL (Centre Informatique pour la Qualité des aliments) et de dégager des perspectives prioritaires en termes d'amélioration de ces données.

### 1- Enquête INCA

#### *a- Objectifs et méthodologie :*

L'enquête INCA (Volatier, 2000) est une enquête nationale portant sur les consommations alimentaires de 3003 individus de 3 ans et plus, représentatifs de la population française. Les objectifs visés étaient :

- de connaître les consommations individuelles réelles et leurs déterminants, par occasion et par lieu de consommation,
- de suivre l'évolution des pratiques et des connaissances dans le domaine de l'alimentation et de la nutrition,
- d'identifier les apports nutritionnels à partir des consommations déclarées et déduire la situation nutritionnelle des consommateurs en fonction de leurs besoins (âge, sexe, activité physique...),
- d'analyser les opinions et attitudes des consommateurs, notamment dans le domaine de la nutrition et de la sécurité alimentaire.

L'enquête a été réalisée entre 1998 et 1999 après l'enquête ASPCC réalisée en 1994 (Association sucre produits sucrés consommation communication). Le relevé des consommations alimentaires a été effectué à l'aide d'un carnet de consommation, sur une période de 7 jours consécutifs, l'identification des aliments et des portions étant facilitée par l'utilisation d'un cahier photographique. Pour intégrer les effets de saisonnalité, la réalisation des enquêtes a été programmée sur une période de 11 mois segmentée en quatre vagues. L'enquête a été réalisée auprès des ménages en ce qui concerne les comportements alimentaires et les pratiques d'approvisionnement ; et auprès des individus (1985 personnes de 15 ans et plus, auxquelles s'ajoutent 1018 enfants et jeunes adolescents de 3 à 14 ans) en ce qui concerne les attitudes, comportements et consommations alimentaires. La

représentativité nationale a été assurée par stratification (région géographique et taille d'agglomération) et par la méthode des quotas (âge, sexe, profession et catégorie sociale, taille du ménage).

#### *b- Données de consommation en lipides :*

Les résultats de l'enquête INCA montrent que l'apport énergétique total consommé par jour est de 2203 kcal/ jour (correspondant à une quantité consommée d'aliments de 2417 g) chez les adultes et 1900 kcal/ jour chez les enfants et adolescents. La contribution respective des protéines, glucides et lipides à l'apport énergétique total sans alcool (AESA) s'établit à 17,5 %, 44 % et 38,5 % chez les adultes. En ce qui concerne les apports en acides gras : les apports journaliers sont de 39,2 g (ou 16 % AESA) pour les acides gras saturés ; 31,9 g (ou 13 % AESA) pour les acides gras monoinsaturés ; 10,1 g (ou 4% AESA) pour les acides gras polyinsaturés. Cette répartition est légèrement différente en fonction du sexe. Ainsi, la consommation journalière de lipides totaux est de 100,5 g (ou 41 % AESA) chez les hommes et 81,6 g (ou 33 % AESA) chez les femmes. Pour les acides gras saturés AGS , elle s'élève à 43,6 g (ou 18 % AESA) chez les hommes (vs 35,5 g ou 14,5 % AESA chez les femmes), pour les acides gras monoinsaturés AGMI elle est de 35,6 g (ou 14,6 % AESA) chez les hommes (vs 28,9 g ou 11,8 % AESA chez les femmes), pour les acides gras polyinsaturés AGPI elle est de 11,2 g (ou 4,5 % AESA) chez les hommes (vs 9,1 g ou 3,7 % chez les femmes). Les données de l'enquête INCA ne permettent pas, dans la majorité des cas, de connaître le type d'huile utilisé pour la préparation des plats et des assaisonnements et par conséquent de connaître les apports alimentaires en acides gras spécifiques (selon leur série, leur nombre d'atomes de carbone, leur degré d'insaturation).

#### *c- Conclusions*

*Les données de consommation recueillies montrent une érosion des modèles alimentaires traditionnels : développement d'aliments prêts à consommer (pizzas, tartes, plats préparés) et recherche d'aliments faciles à consommer (sodas, jus de fruits, pâtisseries, viennoiseries). La tension entre la recherche de plaisir alimentaire et le souci d'éviter les aliments trop énergétiques aboutit à une stabilisation des apports énergétiques entre 1994 et 1999 pour les adultes. L'évolution des choix alimentaires est cohérente avec les attitudes : on observe un rejet des matières grasses, et en particulier les matières grasses saturées, ce qui explique la décroissance relative des apports lipidiques chez les adultes. Ce rejet des matières grasses est particulièrement sensible chez les personnes âgées, aucune différence de comportement n'est observée entre les hommes et les femmes.*

*Il est à souligner que malgré la tendance à la réduction des apports lipidiques, la part des acides gras saturés (48 % de l'ensemble des acides gras) reste relativement élevé par rapport à celle observée dans d'autres régions du Sud de l'Europe (37 % de l'ensemble des acides gras en Catalogne). Les acides gras saturés représentent 16 % des apports énergétiques, taux élevé par rapport aux recommandations proposées dans plusieurs pays européens : 10 % pour les pays nordiques et 8 % selon les recommandations françaises (ANC, 2001).*

## **2- Etude SU.VI.MAX**

### *a- Objectifs et méthodologie*

L'étude SU.VI.MAX (Herberg et al, 1998) (supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants) est un essai d'intervention randomisé en double aveugle mené entre 1994 et 2002. L'étude inclut 13 500 sujets adultes volontaires (hommes de 45 à 60 ans et femmes de 35 à 60 ans), et comporte des volets biologique, clinique/ paraclinique et alimentaire. Les participants ont été recrutés à partir d'un panel de 80 000 volontaires sélectionnés au niveau

national par une campagne multimédia (télévision, radio, presse écrite nationale et régionale).

L'objectif de l'étude est d'évaluer dans un essai contrôlé individuel chez des sujets présumés sains, l'efficacité d'une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants, à doses nutritionnelles pour réduire l'incidence des pathologies cardio-vasculaires et des cancers. Les nutriments étudiés sont les vitamines E, C et le bêta-carotène, le zinc et le sélénium.

Il s'agit donc de comparer deux groupes de sujets recevant de façon continue, selon les mêmes modalités soit une association de vitamines et minéraux, soit un placebo. L'attribution du type de capsule (principe actif ou placebo), après stratification sur le sexe, a été randomisé et le suivi de l'intervention a été réalisé. La consommation alimentaire est mesurée un jour tous les deux mois (sous forme d'un enregistrement de l'alimentation pendant 24 heures) à l'aide d'un carnet photographique.

#### *b- Données de consommation en lipides*

Les données de l'étude SU.VI.MAX présentent les apports en macronutriments et la contribution des aliments aux apports nutritionnels. Ces données montrent que les moyennes des apports énergétiques chez les adultes participant à l'étude SU.VI.MAX (moyenne de 18 enquêtes sur 3 années de surveillance 1994-1997) sont de 2341 kcal/ jour chez les hommes et de 1787 kcal/ jour chez les femmes. Par rapport aux AESA, d'après cette étude, les apports en glucides représentent chez les hommes 43 % (vs 42 % chez les femmes), ceux en lipides 40 % (vs 40 % chez les femmes) et ceux en protéines 17 % (vs 18 % chez les femmes).

Les sources alimentaires des apports énergétiques et macronutriments ont pu être décrites à partir des analyses des enquêtes alimentaires réalisées chez les adultes participant à l'étude.

En ce qui concerne les apports lipidiques totaux : les produits laitiers représentent 18 % des apports lipidiques ; les sucreries, desserts et viennoiseries représentent 14 % chez les femmes (vs 11 % chez les hommes) ; les matières grasses végétales 16 % ; les matières grasses animales 12,5 % ; les viandes 8 % chez les femmes (vs 10 % chez les hommes) ; les charcuteries 7 % chez les femmes (vs 9 % chez les hommes).

En ce qui concerne les apports en AGS totaux : les produits laitiers représentent 25 % ; les sucreries, desserts et viennoiseries 14 % chez les hommes (vs 17 % chez les femmes), les matières grasses animales 16,5 % ; les viandes 8 % ; les charcuteries 7 % chez les hommes (vs 5 % chez les femmes), les matières grasses végétales 7 %.

En ce qui concerne les apports en AGPI totaux : les matières grasses végétales représentent 30 % ; les produits céréaliers (pain, pâtes, riz...) 11 % ; les légumes 7 % ; les viandes 7 % ; les charcuteries 6 % ; les produits laitiers 5 % ; les poissons 5 %.

En ce qui concerne les apports AGMI (et par rapport aux AGMI totaux) : les matières grasses végétales représentent 18 % ; les produits laitiers 14 % ; les viandes 10 % ; les charcuteries 9 % ; les matières grasses animales 10 % ; les sucreries, desserts et viennoiseries 10 %.

En ce qui concerne les acides gras spécifiques, une analyse réalisée à partir de 5008 volontaires SUVIMAX, ayant rempli 10 rappels alimentaires d'un jour sur une période de 2,5 ans a permis d'estimer les apports en acides linoléique (AL) et alpha-linolénique (ALN) (résultats non publiés). L'apport en AL est en moyenne de 4,26 % de l'AET chez les hommes (5<sup>ème</sup> percentile : 2,81 % ; 95<sup>ème</sup> percentile : 6,21 %) et de 4,38 % de l'AET chez les femmes (5<sup>ème</sup> percentile : 2,91 % ; 95<sup>ème</sup> percentile : 6,31 %). L'apport en ALN est en moyenne de 0,39 % de l'AET chez les hommes (5<sup>ème</sup> percentile : 0,30 % ; 95<sup>ème</sup> percentile : 0,52 %) et de 0,41 % de l'AET chez les femmes (5<sup>ème</sup> percentile : 0,32 % ; 95<sup>ème</sup> percentile : 0,55 %). Le rapport AL/ ALN est en moyenne de 11,1 chez les hommes (5<sup>ème</sup> percentile :



7,5 ; 95<sup>ème</sup> percentile : 16,1) et de 10,8 chez les femmes (5<sup>ème</sup> percentile : 7,3 ; 95<sup>ème</sup> percentile : 15,7). 38 % de l'échantillon SUVIMAX ont à la fois des apports en ALN inférieur à 0,4 % de l'AET (soit moins de 50 % de l'apport recommandé) et un rapport AL/ ALN supérieur à 10 (soit plus de deux fois le rapport recommandé)

### *c- Conclusions*

*Selon les données de l'étude SU.VI.MAX (suite aux enquêtes réalisées entre 1994 et 1997), la contribution des lipides aux apports énergétiques diminue régulièrement chez les femmes. La réduction de la consommation de lipides s'est faite de façon globale pour tous les types d'acides gras. Néanmoins, les apports moyens en lipides restent très importants, représentant 38 à 40 % de l'AET (vs 30 à 35 % préconisés dans les ANC). Ils sont caractérisés par un excès de graisses saturées et d'origine animale.*

## **3- Etude E3N-EPIC**

### *a- Objectifs et méthodologie*

L'étude E3N, Etude Epidémiologique auprès des femmes de l'Education Nationale, est une enquête prospective portant sur 100 000 femmes volontaires recrutées parmi les adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (M.G.E.N) résidant en France (hormis la Corse) et âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion. Un questionnaire de type histoire alimentaire, préalablement validé (van Liere MJ et al, 1997) a été envoyé afin de mesurer les consommations alimentaires des femmes de la cohorte. L'objectif était de décrire les habitudes alimentaires de l'année précédente, en tenant compte des variations saisonnières et journalières. Le questionnaire comprenait deux parties, l'une quantitative et l'autre qualitative. Il est accompagné de carnet photographique également validé (Lucas et al, 1995).

La première partie du questionnaire était destinée à recueillir les fréquences de consommation et les quantités consommées de 66 aliments et la seconde partie permettait de détailler la consommation d'aliments spécifiques à l'intérieur d'un groupe générique utilisé dans la première partie. Après exclusion des questionnaires inexploitable ou des femmes ne répondant pas aux critères d'inclusion, les quantités d'aliments et de nutriments consommés ont pu être calculées pour 74 532 femmes. Ces femmes constituent l'échantillon français de la cohorte européenne multicentrique EPIC (European prospective investigation into cancer and nutrition), coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC-OMS, Lyon) (Riboli et al, 1997 ).

### *b- Données de consommation en lipides*

Les résultats préliminaires (Thiebaut et Clavel-Chapelon, 2001) montrent que parmi les sources principales d'AGS figurent, par ordre décroissant, le beurre (14,5 % de l'apport total en acides gras saturés), les pâtisseries (6,7 %), les fromages à pâte cuite (9,1 %), les fromages à pâte molle (6,5 %), les autres fromages (10,5 %), le chocolat à croquer (4,2 %), les œufs (4,1 %), la viande de porc (4,0 %), les gâteaux (2,7 %) et le lait (2,1 %). Les principales sources d'AGMI sont l'huile d'olive (13,8 %), le beurre (8,9 %), la vinaigrette (7,0 %), les autres fromages (6,4 %), les fruits oléagineux (6,4 %), les fromages à pâte cuite (6,0 %), les œufs (5,2 %), la viande de porc (4,3 %), les autres charcuteries (2,3 %) et la margarine (2,0 %). Pour les AGPI, il s'agit de la vinaigrette (35,5 %), les fruits oléagineux (7,6 %), la margarine (6,3 %), les huiles végétales (6,2 %) et l'huile d'olive (4,7 %).

Ces résultats doivent être confirmés et complétés à la suite de la mise à jour de la table de composition alimentaire avec notamment les données portant sur les acides gras spécifiques tels que acides oléique, linoléique, *alpha*-linoléique.

### *c- Conclusions*

*Cette étude montre une consommation de lipides supérieure aux apports nutritionnels conseillés (37 % vs 30-35 %), une plus forte consommation d'AGS (15 % vs 8 %), une plus faible consommation d'AGMI (11 % vs 20 %) et une consommation d'AGPI pratiquement en accord avec les ANC (5,6%). Cette étude a également montré que les plus grandes consommatrices de graisses (apports lipidiques les plus élevés) ont tendance à être plus jeunes, à vivre (ou avoir vécu) en couple, à avoir une corpulence plus élevée, à fumer davantage, à consommer plus de café, plus de viandes, plus de légumes et moins de féculents et de fruits.*

## **4- Etude MEDHEA**

### *a- Objectifs et méthodologie*

L'étude MEDHEA (Mediterranean diet and Health) est une étude menée dans la région méditerranéenne sur un échantillon représentatif des régions de Toulouse, Tarn, Hérault, Marseille. L'échantillon de l'Hérault, constitué de 473 hommes et 491 femmes, réparti en 3 classes d'âge de 20 à 76 ans a été recruté aléatoirement à partir des listes électorales. La répartition des sexes et des caractéristiques démographiques est identique à celle des données de l'INSEE concernant le département de l'Hérault. L'échantillon a été distribué selon 4 zones socio-économiques définies pour le département de l'Hérault à partir du niveau d'éducation, des revenus, de la présence de grande distribution, du travail des femmes, du taux de chômage. Cette étude a donné lieu à plusieurs publications (Gerber et al, 1997 ; Gerber et al, 1999 ; Gerber et al, 2000 ; Scali et al, 2001 ; Scali et al, 2002). Cette étude, réalisée de Janvier 1994 à Novembre 1996, a pour objectif d'évaluer la consommation alimentaire de cette région méditerranéenne en fonction des variables infra-régionales démographiques et socio-économiques. Un questionnaire alimentaire de fréquence de consommation (regroupant 162 aliments et groupes d'aliments) validé (Bonifacj et al, 1997 ; Gerber et al, 1998 ; Daurès et al, 2000) a été utilisé. La table de composition des aliments utilisée est généralement celle du CIQUAL, complétée pour la composition spécifique en acides gras, par la table conçue à partir des données bibliographiques recueillies par C. Juhel (Inserm U 453) pour l'étude SU.VI.MAX. et modifiée par l'apport des dosages réalisés sur 18 aliments dans le cadre du programme Nutrialis par N. Combe (ITERG).

### *b- Données de consommation en lipides*

Cette étude a permis d'évaluer la consommation de lipides totaux et acides gras (par rapport à AET) en fonction du sexe, des classes d'âge et des zones socio-économiques. En ce qui concerne les lipides totaux, la consommation est de 37 % chez les hommes (vs 39 % chez les femmes) ; celle des AGMI est de 13,8 % chez les hommes (vs 14,6 % chez les femmes) ; celle des AGPI est de 7,3 % chez les hommes (vs 8 % chez les femmes). Cette étude a donc la spécificité de montrer la consommation en différents types d'acides gras dans la population étudiée : pour l'AL 6,5 % chez les hommes (vs 7,1 % chez les femmes) ; pour l'ALN 0,43 % chez les hommes (vs 0,47 % chez les femmes) ; pour l'EPA 0,04 % chez les hommes (vs 0,04 % chez les femmes) ; pour le DHA 0,06 % chez les hommes (vs 0,07 % chez les femmes). Le rapport AL / ALN étant de 13,2 chez les hommes (vs 13,6 chez les femmes) et l'apport calorique moyen est de 2423 kcal chez les hommes et 1850 kcal chez les femmes.

En ce qui concerne la contribution des aliments à l'apport en acides gras, cette étude a montré que l'apport en AGS est du aux produits laitiers pour 30 % chez les hommes dont 8% de fromage à pâte dure (vs 32 % chez les femmes dont 9% de fromages à pâte dure), aux viandes mammifères pour 16% chez les hommes dont 4% saucisse (vs 12% chez les femmes dont 4% saucisse), aux graisses végétales pour 14 % chez les hommes dont 5% huile d'olive (vs 17% chez les femmes dont 6% huile d'olive), aux desserts et confiseries

pour 13% chez les hommes dont 4% chocolat (vs 14% chez les femmes dont 4% chocolat), aux graisses animales pour 12% chez les hommes dont 11% de beurre (vs 13% chez les femmes dont 12% beurre). L'apport d'AGMI est dû pour 37 % aux graisses végétales, 14 % aux viandes (saucisse, bœuf, veau, agneau, porc y compris charcuterie), 13 % à l'ensemble des produits laitiers et 5 % aux graisses animales. En considérant les contributions par aliments isolés, la contribution de l'huile d'olive à l'apport en AGMI est placée en première position (19 %) et augmente avec l'âge (23 % dans la classe d'âge 55-76 ans), suivi des huiles de tournesol et d'arachide (autour de 6 %). L'apport d'AL provient des graisses végétales pour 61 % suivis des fruits oléagineux pour 11 %, des viandes (bœuf, veau, agneau, porc y compris charcuterie) pour 7 %, des céréales pour 6 %, des plats préparés pour 3 %, des produits laitiers et des desserts-confiserie pour 2 %. L'huile de tournesol est le premier aliment vecteur (38 %). Les contributions sont très comparables entre les deux sexes, elles sont différentes selon les âges et les zones étudiées. L'apport d'ALN est du pour 21 % aux fruits secs oléagineux (majoritairement du noix), 13 % à l'ensemble des graisses végétales, 12 % à l'ensemble des produits laitiers, 10 % à l'ensemble des légumes, 9 % à l'ensemble des viandes (bœuf, veau, agneau, porc y compris charcuterie), pour 8 % aux fruits et 7 % aux céréales. Les contributions sont très comparables entre les deux sexes mais elles sont différentes en fonction de l'âge.

### *c- Conclusions*

*Comme dans l'ensemble de la France, la consommation de lipides totaux observée dans cette région est importante : autour de 38 % AET. Cette consommation est plus élevée chez les femmes et les jeunes avec un excès d'apport en graisses saturées (13 à 14 % AET). Le rapport AL/ ALN est également élevé de l'ordre de 13 à 14. Il est cependant intéressant de noter que dans les zones où l'alimentation méditerranéenne est la mieux conservée, l'apport lipidique total est plus élevé (39 à 40 %), mais l'apport de monoinsaturés est plus élevé.*

## **5- Autres études**

### *a- Etude Fleurbaix-Laventie*

Il s'agit d'une étude d'intervention (Lafay et al, 1998) réalisée dans deux villes du Nord de la France et ayant pour objectif d'évaluer l'effet d'une éducation nutritionnelle dispensée à l'école sur la consommation alimentaire des enfants et de leurs parents. Cette région est connue pour sa forte prévalence de l'obésité et une consommation particulièrement élevée de lipides (42% de l'AET). Mis à part les résultats principaux sur l'impact de l'éducation nutritionnelle, cette étude a permis de préciser la contribution des lipides à l'AE quotidien en fonction de l'âge : 37% chez les enfants de 4 à 7 ans, 39% chez les enfants de 8 à 14 ans et 41% chez les jeunes de 15 à 18 ans. Les principaux aliments sources de lipides ont été également identifiés aussi chez l'enfant il s'agit des gâteaux, du beurre, des viandes, du chocolat, des frites, des chips, des fromages. Les mêmes aliments sont retrouvés chez l'adulte mais dans un ordre différent.

### *b- Etude menée dans la région aquitaine*

Cette étude (Combe et Boué, 2001) concerne des femmes parturientes ou non de la région aquitaine et devant subir une intervention chirurgicale. Les objectifs étaient d'établir la consommation en acides gras *trans* et étudier leur relation éventuelle avec les paramètres sanguins du risque de MCV. Bien que l'échantillon étudié ne soit pas du tout représentatif de la population française, cette étude a permis d'obtenir des données sur les apports quotidiens en AL (4,4 % AET) et ALN (0,34 % AET). La répartition de la consommation d'acides gras est de : 41,6 % pour les AGS, 39,4 % pour les AGMI, 15,8 % pour les AGPI et 3,2 % pour les AGTrans. Le rapport AL/ ALN est compris entre 3 et 49 traduisant une grande variabilité entre les sujets rendant l'approche individuelle délicate.

### c- Etude Transfair

Il s'agit d'une étude (Hulshof et al., 1999) menée au niveau européen dans 14 pays différents dont l'objectif principal était de recenser les données sur le contenu en acides gras *trans* dans les aliments et estimer la consommation en acides gras des pays européens disposant de données. Des données de consommation en fonction des types de graisses sont présentées mais aussi celles en fonction du type d'isomère. En ce qui concerne les données françaises, la contribution des familles d'aliments à l'apport en lipides a été identifiée : les graisses totales représentent environ 38 % AET (les aliments vecteurs sont : les viandes, le beurre, le fromage), les acides gras *trans* représentent 1% AET (le beurre, les fromages, les biscuits, les gâteaux, les viandes), les acides gras saturés représentent 15 % AET (les aliments vecteurs sont : le beurre, les viandes, le fromage), les acides gras monoinsaturés *cis* représentent 11 % AET (les aliments vecteurs sont les viandes, les huiles et le beurre) et les acides gras polyinsaturés représentent 4 % AET (les aliments vecteurs étant les huiles, les viandes, les sauces, les soupes).

Les principales conclusions montrent que l'alimentation du type méditerranéenne avec apport majeur sous forme de mono-insaturé observé selon un gradient Nord-Sud.

En ce qui concerne la consommation d'acides gras *trans*, ce gradient Nord-Sud est également observé. Il est cependant à signaler que le mode de recueil des données individuelles diffère selon les pays et les groupes d'aliments ne sont pas standardisés du fait des différences entre les habitudes alimentaires entre les pays.

**Tableau 3 : Présentation des caractéristiques principales des différentes études utilisées pour évaluer la consommation de lipides**

Etude	Niveau - Recrutement	Population	Type	Année(s)	Méthode de recueil	Table de composition (lipides)
Inca	National quotas	3-90 ans	Transversale	1998/99	Enregistrement de 7 jours	Regal-Ciqual
SUVIMAX	National volontaires	Hommes 45-60 Femmes 35-60	Intervention	1994/02	Rappel de 24 heures tous les 2 mois	Regal-Ciqual, dosages spécifiques
E3N-EPIC	Nationale Volontaires MGEN	Femmes 40-65	Prospective	1990/94	Questionnaire type histoire alimentaire	Regal-Ciqual, Mc Cance and Widdowson
MEDHEA	Régional Sud France Listes électorales	20-76 ans	Transversale	1994/96	Questionnaire de fréquence semi-quantitatif 162 aliments	Regal-Ciqual, Iteq, dosage Suvimax
FLVS I	Régional Nord France Ecoles	Familles 3-60 ans	Prospective	1993/97	Enregistrement de 3 jours	Regal-Ciqual et Souci
Aquitaine	Régional – Milieu hospitalier	Femmes enceintes ou non	Transversale	1996/99	Enregistrement de 7 jours	Regal-Ciqual, Iteq, dosages spécifiques

## B- ESTIMATION DE LA CONSOMMATION LIPIDIQUE A PARTIR DES DONNEES INCA

La fiabilité de l'estimation des apports alimentaires en lipides et en acides gras spécifiques dépend de la qualité des données issues des tables de composition (Favier et al, 1995). Une banque de données fiable est en effet un préalable indispensable à la réalisation de nombreux travaux scientifiques, notamment dans le domaine de l'épidémiologie nutritionnelle. Il paraît donc nécessaire de réaliser un état des lieux sur la quantité mais aussi la qualité de données disponibles dans la banque de données REGAL (Répertoire général des aliments) du CIQUAL (Centre Informatique sur la Qualité des Aliments) qui a pour mission la collecte, l'évaluation et la mise à disposition de données sur la composition des aliments.

Afin de procéder à cet état des lieux, il est indispensable de confronter les données de composition alimentaire avec les données de consommation. Les données de consommation issues de l'enquête INCA 1 (1999), données représentatives des habitudes de consommation de la population française, ont été alors analysées dans un double objectif :

- Evaluer les apports alimentaires en lipides et différents types d'acides gras en fonction du sexe et de la classe d'âge ;
- Identifier les principaux aliments vecteurs de lipides et en différents types d'acides gras.

### 1- Analyse des données INCA :

Les apports lipidiques (présentés synthétiquement dans le chapitre précédent) ont été estimés à partir de l'ensemble des données issues de l'enquête INCA 1 après exclusion des sous-estimateurs<sup>1</sup>, soit sur un total de 2492 individus. Les apports de lipides totaux, saturés, monoinsaturés, polyinsaturés ont été estimés en fonction du sexe et de la classe d'âge.

**Tableau 4 : Apports lipidiques selon les données INCA**

Hommes	n	Lipides totaux		AGS		AGMI		AGPI	
		g/j	% AET	g/j	% AET	g/j	% AET	g/j	% AET
3-5 ans	132	66,4 ± 19,3	37,3 ± 5,1	30,0 ± 9,0	16,8 ± 2,6	22,7 ± 6,7	12,8 ± 2,0	7,1 ± 4,1	4,0 ± 1,8
6-8 ans	140	79,2 ± 22,0	37,0 ± 4,8	35,6 ± 10,9	16,6 ± 2,7	27,3 ± 7,6	12,8 ± 1,9	8,4 ± 3,3	3,9 ± 1,2
9-11 ans	125	87,3 ± 26,3	37,4 ± 3,9	38,5 ± 12,4	16,5 ± 2,4	30,3 ± 9,0	13,0 ± 1,7	9,6 ± 4,2	4,1 ± 1,2
12-14 ans	133	97,7 ± 34,0	37,3 ± 4,8	42,5 ± 16,0	16,2 ± 2,4	34,1 ± 11,5	13,1 ± 2,1	11,0 ± 4,8	4,2 ± 1,2
15-24 ans	114	101,2 ± 27,0	38,3 ± 5,7	43,4 ± 13,7	16,3 ± 3,1	36,0 ± 9,2	13,7 ± 2,3	11,2 ± 4,2	4,3 ± 1,2
25-44 ans	263	106,8 ± 26,2	37,2 ± 5,5	46,2 ± 12,6	16,1 ± 2,9	37,9 ± 9,7	13,2 ± 2,3	11,9 ± 4,3	4,2 ± 1,1
45-64 ans	183	100,5 ± 26,1	35,0 ± 6,1	43,4 ± 12,1	15,1 ± 3,0	35,7 ± 9,7	12,4 ± 2,4	11,4 ± 5,2	4,0 ± 1,7
>= 65 ans	112	84,6 ± 26,1	33,3 ± 7,0	37,8 ± 12,7	14,9 ± 3,6	29,2 ± 9,3	11,5 ± 2,7	9,1 ± 4,3	3,6 ± 1,5
<i>Total</i>	<i>1202</i>	<i>92,6 ± 29,1</i>	<i>36,6 ± 5,6</i>	<i>40,5 ± 13,5</i>	<i>16,0 ± 2,9</i>	<i>32,5 ± 10,5</i>	<i>12,9 ± 2,3</i>	<i>10,2 ± 4,6</i>	<i>4,0 ± 1,4</i>

<sup>1</sup> Identifiés à l'aide du ratio apport calorique/ métabolisme de base estimé selon les critères de Goldberg et al (1991)

Femmes	n	Lipides totaux		AGS		AGMI		AGPI	
		g/j	% AET	g/j	% AET	g/j	% AET	g/j	% AET
3-5 ans	111	63,5 ± 16,9	37,1 ± 4,6	29,0 ± 8,1	17,0 ± 2,6	21,8 ± 6,0	12,8 ± 1,9	6,5 ± 2,4	3,8 ± 1,0
6-8 ans	129	74,0 ± 21,9	37,0 ± 4,5	33,3 ± 10,6	16,6 ± 2,3	25,7 ± 7,9	12,9 ± 2,0	7,7 ± 2,7	3,9 ± 1,0
9-11 ans	113	78,8 ± 23,3	38,3 ± 4,5	34,6 ± 11,0	16,8 ± 2,3	27,5 ± 7,8	13,4 ± 1,9	8,8 ± 5,1	4,3 ± 1,5
12-14 ans	135	82,5 ± 27,8	38,4 ± 4,9	36,4 ± 12,1	16,9 ± 2,6	29,1 ± 8,7	13,6 ± 2,2	8,7 ± 3,3	4,1 ± 1,1
15-24 ans	140	80,3 ± 22,7	38,7 ± 5,1	34,7 ± 10,7	16,7 ± 2,8	28,7 ± 8,7	13,8 ± 2,2	8,8 ± 3,0	4,3 ± 1,1
25-44 ans	323	85,0 ± 19,9	38,1 ± 5,3	37,1 ± 9,6	16,6 ± 2,9	30,0 ± 7,1	13,5 ± 2,3	9,3 ± 3,7	4,2 ± 1,2
45-64 ans	206	82,6 ± 22,1	37,9 ± 6,1	35,5 ± 10,4	16,2 ± 3,2	29,7 ± 8,1	13,6 ± 2,6	9,4 ± 4,4	4,3 ± 1,5
>= 65 ans	133	73,1 ± 20,9	35,9 ± 6,5	32,4 ± 10,2	15,9 ± 3,4	25,1 ± 7,5	12,4 ± 2,7	8,4 ± 5,3	4,1 ± 2,4
<i>Total</i>	<i>1290</i>	<i>79,1 ± 22,3</i>	<i>37,8 ± 5,4</i>	<i>34,7 ± 10,6</i>	<i>16,6 ± 2,9</i>	<i>27,9 ± 8,1</i>	<i>13,3 ± 2,3</i>	<i>8,7 ± 4,0</i>	<i>4,1 ± 1,4</i>

## **2- Analyse des données d'achats des panels SECODIP**

Les données de l'étude INCA ne permettent pas, dans la majorité des cas, de connaître précisément le type d'huile utilisé pour la préparation des plats et assaisonnements. Comme la composition des huiles en différents types d'acides gras diffère fortement d'un produit à l'autre, il apparaît intéressant d'analyser les données d'achats de panels de consommateurs (étude réalisée sur plusieurs années par la société SECODIP : Société d'Etude sur la Consommation, la Distribution et la Publicité) en mettant en évidence le type d'huiles le plus couramment acheté et l'évolution de leur part de consommation au cours des 10 dernières années.

Il s'agit donc d'achats effectués par les ménages, enregistrés chaque semaine et ceci au cours d'une année. Seuls les ménages ayant enregistré leurs achats pendant une durée suffisante (3 mois) sont considérés comme « actifs » et leurs consommations prises en compte dans les calculs. Le champ de la consommation couvert par ces déclarations est donc celui de la consommation à domicile (donc hormis la restauration collective et l'auto-consommation) ayant donné lieu à des achats. Ces consommations se distinguent donc des consommations individuelles car les quantités enregistrées recouvrent aussi bien les usages crus que les usages cuits et tiennent compte de la part non consommée des matières grasses.

Ces données d'achat servent à attribuer un type d'huile précis lorsque celui-ci n'est pas fourni par l'enquête individuelle.

### *a- Part des huiles dans les consommations individuelles de matières grasses*

Le tableau suivant présente le marché des matières grasses en 1991 et en 2000 et la part des huiles dans ce marché :

**Tableau 5 : Marché des matières grasses entre 1991 et 2000**

Matière grasse	En g/pers/jour			% achats	
	1991	2000	écarts	1991	2000
Beurre	11,82	8,90	-2,9	33,3%	32,4%
Autres graisses animales	0,11	0,07	-0,04	0,31%	0,25%
Graisses végétales	0,41	0,53	+0,12	1,16%	1,93%
Margarines	7,86	6,36	-1,50	22,20%	23,1%
Huiles	15,24	11,8	-3,44	43,0%	42,9%
<b>Ensemble</b>	<b>35,44</b>	<b>27,5</b>	<b>-7,94</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

La consommation de matières grasses estimée par les achats entre 1991 et 2000 a nettement diminué, passant de 35 g/ j/ personne à 27,5 g/ j/ personne. Les matières grasses ont vu leur consommation décroître, en particulier les huiles (-22,6 %) et le beurre (-24,6 %). Relativement (en % de la consommation totale), la part des huiles est restée stable alors que celles du beurre et des autres graisses animales ont diminué. Ce rééquilibrage s'est opéré au profit des margarines et des autres graisses végétales.

*b- Consommation moyenne des différents types d'huiles*

Le tableau montre la consommation moyenne (en g/ j/ personne) en 1999 et 2000 des différents types d'huile.

**Tableau 6 : Consommation moyenne des différents types d'huiles**

Huile	1999	2000
<b>Tournesol</b>	<b>6,56</b>	<b>5,98</b>
<b>Olive</b>	<b>2,25</b>	<b>2,38</b>
<b>Mélange</b>	<b>1,93</b>	<b>1,93</b>
Arachide	0,70	0,62
Pépin de raisin	0,25	0,30
Colza	0,27	0,22
Autres huiles	0,20	0,15
Maïs	0,12	0,13
Noix	0,05	0,05
Soja	0,02	0,03

L'huile de tournesol est le premier type d'huile consommée, devant l'huile d'olive et les huiles mélangées. Après ces 3 principaux types, la consommation de toutes les autres huiles est inférieure à 1g/ j/ personne.

*c-. Evolution des parts de marchés des principaux types d'huile*

L'évolution, en part de marchés, des 4 principaux types d'huile (tournesol, olive, mélange, arachide) et de l'ensemble des autres huiles depuis 1991 a été analysée. Cette analyse

montre que même si l'huile de tournesol représente encore plus de 53 % du marché, elle a connu une forte érosion (-25 %) en 10 ans ; de même l'huile d'arachide a vu ses parts de marché diminuer de 55 %. A l'inverse, l'huile d'olive a vu sa contribution au marché fortement augmentée (+ 179 %) de même que l'huile mélangée (+ 156 %).

### **3- Contribution des groupes d'aliments aux apports lipidiques (voir Annexe 1)**

L'analyse a été faite sur 44 groupes d'aliments de la base de données INCA et les résultats sont exprimés en grammes par jour, puis en pourcentage de l'apport total du nutriment analysé. On dispose ainsi des classements mettant en évidence les groupes d'aliments qui sont les principaux vecteurs de lipides totaux, d'AGS, d'AGMI, d'AGPI par sexe et par classe d'âge (adultes et enfants : individus de moins de 14 ans).

Il convient de souligner que les matières grasses ajoutées ou utilisées pour la cuisson et la préparation des aliments sont fréquemment oubliées ou sont imprécises. Par conséquent, une partie des matières grasses a été ajoutée *a posteriori* lorsque celle-ci a été oubliée et qu'un autre type de matière grasse peut être utilisée par une autre source. Lorsque la nature de l'huile n'était pas précisée, la composition d'huile mélangée (type Iso-4) a été utilisée.

Une analyse sur les groupes d'aliments contribuant au moins pour 2 % des apports en constituants lipidiques a été réalisée.

#### *a- Contribution aux apports en lipides totaux chez les adultes*

Parmi les groupes d'aliments qui contribuent le plus aux apports en lipides totaux, on peut citer les beurres (12 %), les fromages (11,8 %), les charcuteries (10,3 %), les viandes (8,3 %), les huiles et sauces (7,6 %), les plats composés (6,7 %) et les pâtisseries (5 %). La contribution des beurres, condiments et sauces, pâtisseries, viennoiseries est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. En revanche, en ce qui concerne les viandes, les fromages et les charcuteries, la contribution des apports en lipides totaux est plus élevée chez les hommes. Il faut noter la place importante occupée par les aliments complexes comme les plats composés, les huiles et sauces, les pâtisseries, les pizzas et quiches (3,7 %). Globalement, on n'observe pas de disparité entre les principaux aliments vecteurs chez les hommes et chez les femmes.

#### *b- Contribution aux apports en AGS chez les adultes*

Les conclusions que l'on peut en tirer sont similaires à celles précédemment émises à propos des lipides totaux, à savoir : les disparités hommes-femmes sont faibles ; pour les femmes, les contributions des pâtisseries (7,3 % vs 6,6 % chez les hommes), du lait et de l'ultra-frais laitier (2,8 % vs 1,96 % chez les hommes) sont plus importantes que celles observées chez les hommes. On note également la forte contribution des groupes « beurres » (17,3 %) et « fromages » (16,7 %) dans la mesure où elle est nettement plus élevée par rapport à celle des autres groupes. La contribution aux apports des groupes d'aliments suivants chute de moitié par rapport à ces deux premiers groupes.

#### *c- Contribution aux apports en AGMI chez les adultes*

En ce qui concerne la contribution aux apports en AGMI, 6 groupes d'aliments se distinguent fortement des autres. Il s'agit des charcuteries (12,91 %), des huiles et sauces (11,8 % chez les hommes vs 14,5 % chez les femmes), des viandes (10 %), du beurre (9,7 %), des fromages (9,5 %), des plats composés (7,6 %). A eux seuls, ces 6 groupes sont responsables de plus de la moitié des apports en acides gras monoinsaturés. Il faut noter aussi que ces 6 groupes sont pratiquement les mêmes que ceux identifiés comme



contribuant le plus aux apports en AGS hormis les huiles et sauces qui sont ici le deuxième vecteur le plus important.

#### *d- Contribution aux apports en AGPI chez les adultes*

Concernant la contribution aux apports en AGPI, les huiles et sauces arrivent en première position (15,6 % chez les hommes vs 18,07 % chez les femmes). On remarque que quel que soit le type d'acide gras analysé, les charcuteries (10 %) sont toujours placées parmi les trois aliments contribuant le plus aux apports en AGPI. Par ailleurs, on remarque l'évidence de la forte contribution des pommes de terre et dérivés (c'est à dire les frites) (7,4 % chez les hommes vs 5,7 % chez les femmes et 10 % chez les enfants) ainsi que les plats composés (6,6 %). Il faut noter également l'apparition des poissons avec une plus forte contribution chez les femmes (5,3 %) que chez les hommes (4,6 %). Enfin, la faible contribution des pâtisseries et viennoiseries (2,5 %) aux apports en AGPI est également à souligner.

#### **4- Etat des lieux sur les données de composition des aliments lipidiques dans la banque de données du CIQUAL :**

Pour chaque couple aliment-constituant, le CIQUAL dispose de plusieurs données provenant de sources différentes et stockées dans une base d'archives confidentielles. Le CIQUAL agrège ces données afin de déterminer la teneur moyenne d'un aliment en un constituant. Une fois communiquée, cette donnée peut servir par la suite de valeur de référence. A cette valeur de référence, le CIQUAL attribue un code de confiance qui est le reflet de la qualité de la donnée. La qualité de la donnée agrégée est fonction (entre autres) de la représentativité de l'échantillonnage, des méthodes d'analyse et du nombre d'échantillons. Suite à cette évaluation, le CIQUAL attribue à chaque valeur un code de confiance défini comme suit :

**Tableau 7 : Codes de confiance pour la qualité des données du Ciqual**

A	L'utilisateur peut considérer cette valeur comme très fiable.
B	L'utilisateur peut considérer cette valeur comme fiable, bien que quelques problèmes existent sur les données dont elle est issue.
C	L'utilisateur doit considérer cette valeur comme moyennement fiable du fait du manque de données au point de vue qualitatif et/ou quantitatif.
D	Il existe des problèmes significatifs quant à la fiabilité de cette valeur du fait du manque de données au point de vue qualitatif et/ou quantitatif.

Les constituants lipidiques sur lesquels a porté cette analyse sont ceux sélectionnés par le groupe de travail. Ces constituants sont : les lipides totaux, les AGS, les AGMI, les AGPI (série n-3 : ALN, EPA, DHA et série n-6 : AL et AA, les acides gras trans totaux et l'acide ruménique (CLA).

Les groupes d'aliments étudiés sont donc ceux qui ont été identifiés comme contribuant aux apports lipidiques tel qu'analysés précédemment à partir des données de l'enquête INCA. Les classements par ordre décroissant de la contribution des groupes d'aliments aux apports lipidiques chez les hommes ont été utilisés pour évaluer la qualité des données puisqu'il a été souligné que, malgré quelques divergences dans le classement, il y avait une faible disparité entre hommes et femmes. La qualité et le nombre de données disponibles ne seront présentés que pour les principaux aliments vecteurs.

a- Lipides totaux : qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution d'aliments aux apports lipidiques chez les hommes

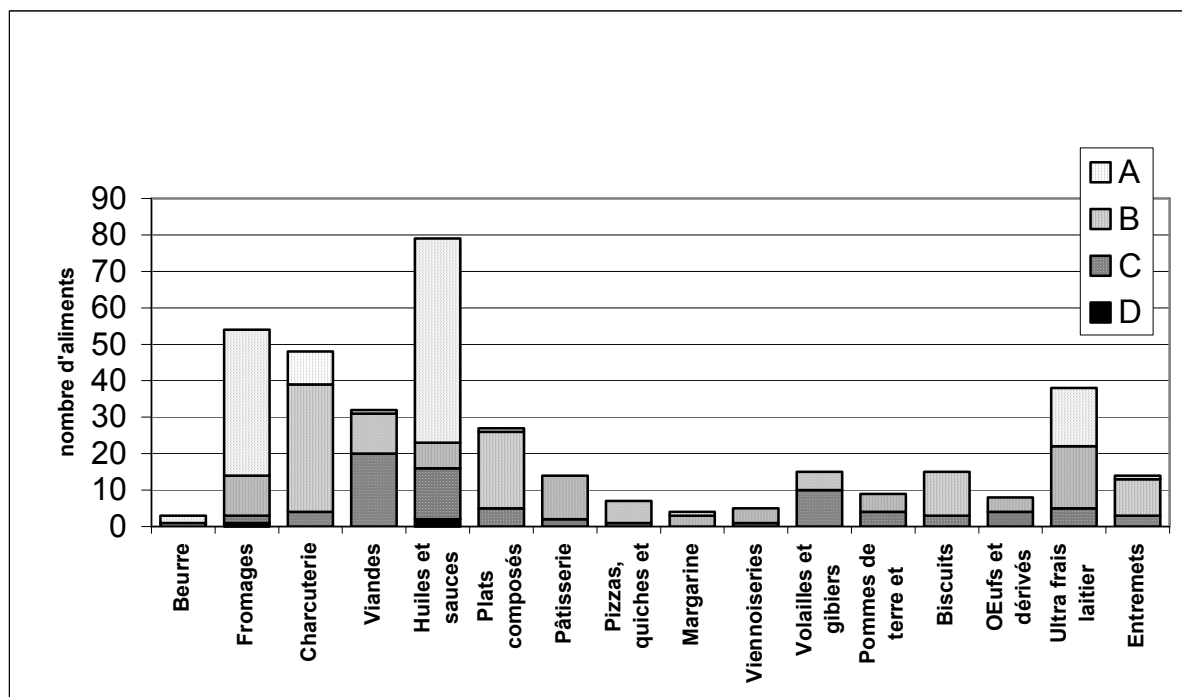
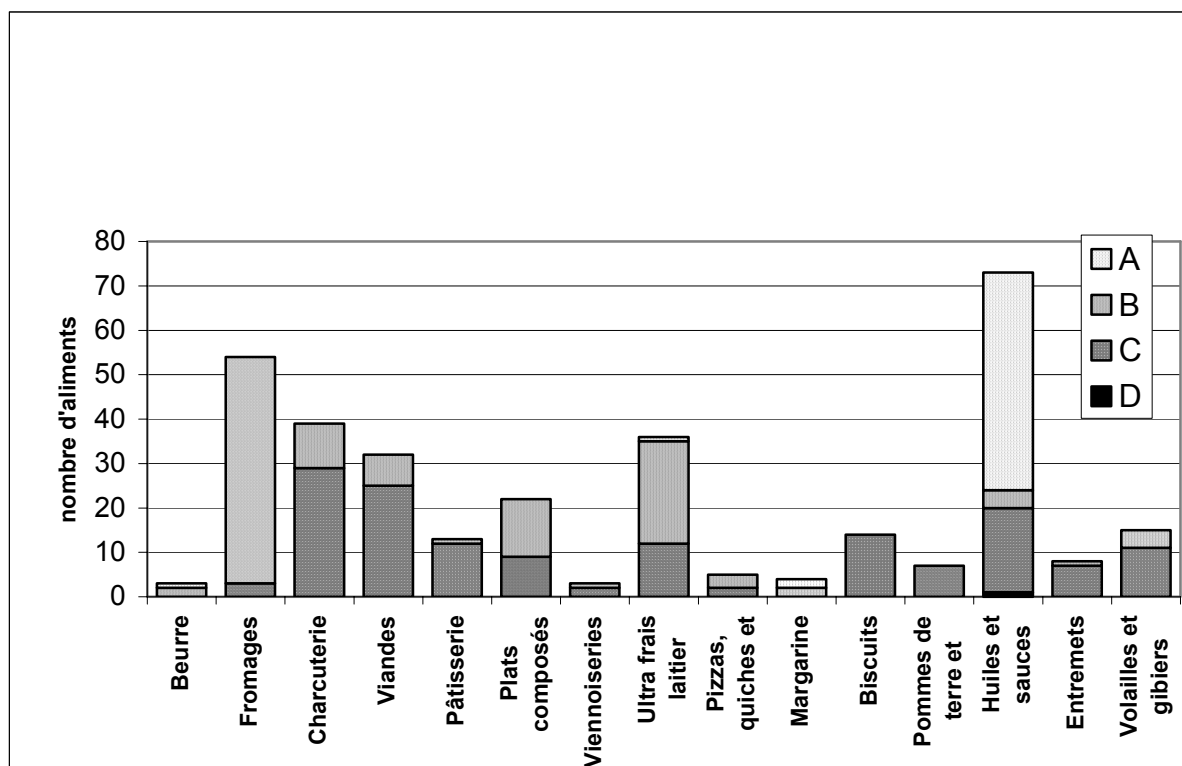


Figure 2 : Lipides totaux - qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution des groupes d'aliments aux apports chez les hommes

La qualité des données disponibles paraît satisfaisante (nombre de données de qualité A ou B important) pour les beurres, les fromages, les charcuteries, l'ultra-frais laitier, les huiles et le lait. Cette bonne qualité des données est due à l'existence de tables de composition spécifiques sur les corps gras et les produits laitiers. En revanche, la qualité des données sur les lipides totaux des charcuteries, des viandes, des plats composés et des sauces est insuffisante alors que ces aliments contribuent fortement à l'apport en lipides totaux. Le grand nombre de données reflète la diversité des aliments appartenant à ces groupes. Quant au faible index de la qualité des données, il est dû au manque de données françaises et à des modes d'échantillonnage peu représentatifs.

Enfin, il faut noter que les données se raréfient au fur et à mesure que l'on s'intéresse aux différents types d'acides gras. En effet, la teneur en lipides fait fréquemment l'objet d'un étiquetage sur les produits, d'où l'existence de nombreuses données alors qu'en ce qui concerne les acides gras spécifiques, la réglementation n'impose pas leur mention sur l'emballage.

*b- Acides gras saturés : qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution d'aliments aux apports lipidiques chez les hommes*



**Figure 3 : Acides gras saturés - qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution des groupes d'aliments aux apports chez les hommes**

Par comparaison avec les données sur les lipides totaux, il ressort d'emblée que les données sont majoritairement de qualité B ou C alors que celles des lipides totaux étaient globalement de qualité A ou B. Cependant, il apparaît que les deux groupes d'aliments d'importance prépondérante pour la contribution en AGS, à savoir le beurre et les fromages, présentent des données de qualité satisfaisante (A ou B en majorité) vraisemblablement pour les mêmes raisons que celles évoquées à propos des contributions aux apports en lipides totaux (existence des tables de composition spécifiques à ces types d'aliments). Parmi les groupes d'aliments pour lesquels la qualité des données (B ou C) est à améliorer figurent les charcuteries, les viandes, les pâtisseries, les biscuits et les pommes de terres et apparentés (les frites).

En ce qui concerne les viandes et les charcuteries, la qualité des données de la table devrait être prochainement améliorée grâce à un projet mené en collaboration avec l'interprofession.

Le faible index de la qualité des données relatives aux biscuits et aux pâtisseries est due au manque de représentativité des données et à l'existence d'un grand nombre de recettes possible qu'il est difficile de prendre en compte.

Pour les frites, la difficulté d'obtention de teneurs en acides gras saturés est liée à une description insuffisante de cet aliment dans les enquêtes de consommation : la nature de l'huile de friture n'est en effet généralement pas indiquée par les consommateurs, ce qui contraint le CIQUAL à estimer une composition moyenne des frites en s'appuyant notamment sur les parts de marchés des huiles. Les données de composition des frites ainsi estimées sont par conséquent de faible qualité ou tout simplement manquantes.

c- Acides gras monoinsaturés : qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution d'aliments aux apports lipidiques chez les hommes

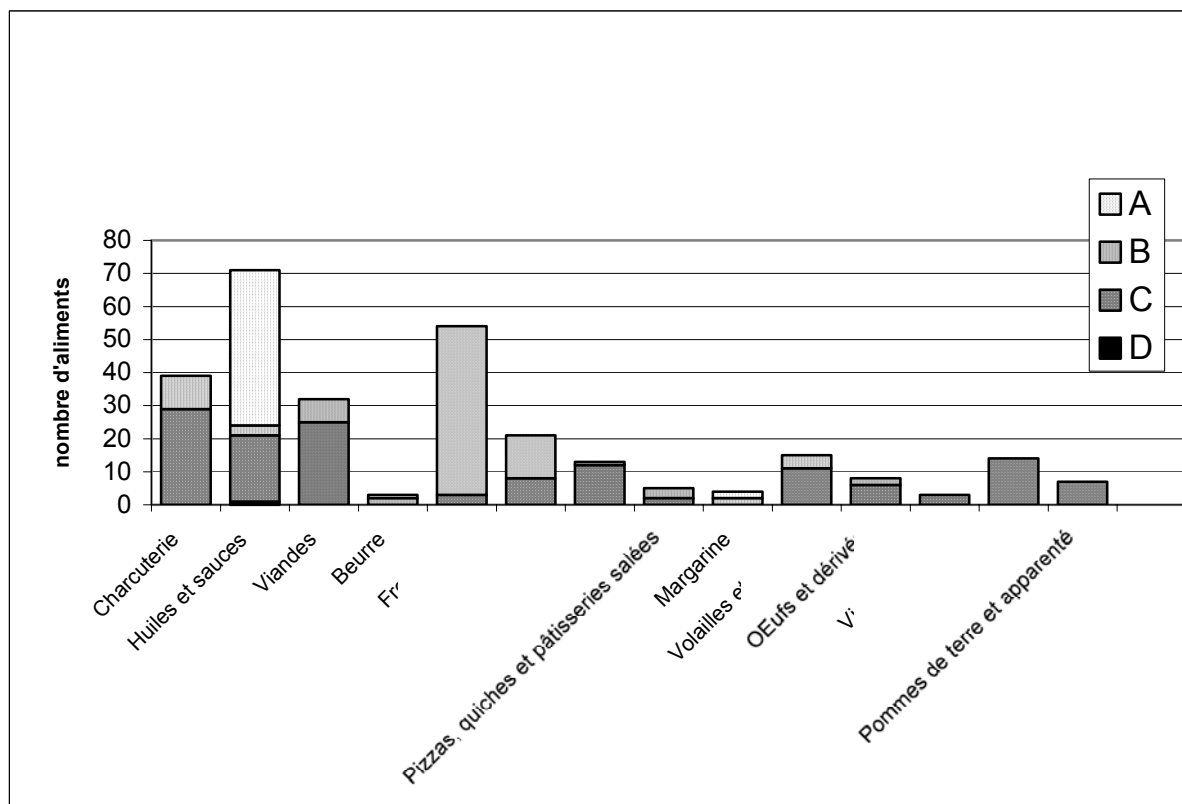


Figure 4 : Acides gras monoinsaturés - qualité des données disponibles suivant le classement décroissant de la contribution des groupes d'aliments aux apports chez les hommes

Le graphique montre que la qualité des données sur les principaux aliments vecteurs en AGMI chez les hommes (les charcuteries, les viandes) est à améliorer. Pour les beurres et les fromages, la récente mise à jour de la table de composition des produits laitiers a permis l'obtention de données de qualité satisfaisante. Malgré le problème lié à la diversité des recettes, la qualité des données pour les plats composés est assez correcte même si elle peut être perfectible. Il faut également noter l'importance prépondérante des huiles et sauces dans la contribution en AGMI et la très bonne qualité des données liée à l'existence des tables de composition sur les corps gras.

d- Autres constituants lipidiques

- Acide alpha-linolénique (ALA)

Pour ALA et les autres constituants lipidiques, le faible nombre de données de composition disponibles n'a pas permis de déterminer, par rapport aux données de consommation, les groupes d'aliments contribuant le plus à l'apport en ALA. L'acide alpha-linolénique est apporté principalement par les huiles végétales (en particulier huiles de colza, de noix, de soja, d'olive, de germe de blé), les viandes (poulet, cheval, lapin) et les matières grasses comme les margarines. En conséquence, les groupes d'aliments pour lesquels il est important de connaître leur teneur en acide alpha-linolénique sont les huiles végétales et tous les aliments dont la formulation fait appel à ces matières grasses : plats composés, viennoiseries, pâtisseries, biscuits, pains et biscottes, sauces...L'analyse des données disponibles pour ces produits dans la base de données du CIQUAL révèle que les quelques rares données qui existent sont d'index de qualité médiocre (code C).

- *Acide linoléique (LA)*

Comme pour l'ALA, les données disponibles n'ont pas permis d'identifier les principaux aliments vecteurs de LA. Le LA est aussi apporté principalement par les huiles végétales (en particulier huiles de soja, de maïs, de tournesol) et tous les aliments qui en contiennent qui sont les mêmes que ceux cités pour l'ALA : plats composés, viennoiseries, pâtisseries, biscuits, pains et biscottes, sauces... La qualité des quelques données disponibles au CIQUAL est moyenne.

- *Acide arachidonique (AA)*

Les teneurs en acide arachidonique de ces aliments sont disponibles pour 13 aliments seulement, généralement des produits laitiers. Les principales sources d'AA sont les produits animaux terrestres comme les viandes, les produits à base de viande et les produits laitiers.

- *Acide eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA)*

Seuls 4 aliments de la base de données (lait, fromages et légumes) présentent des teneurs en EPA et 9 aliments (notamment des produits laitiers) présentent des teneurs en DHA. Ces acides gras sont principalement apportés par les poissons gras et les huiles de poisson. L'obtention des données de composition lipidique sur les poissons est délicate car la variation des teneurs est multifactorielle. Elle peut dépendre de l'âge du poisson, de la saison, du sexe, de l'alimentation, du mode de production (sauvage ou élevage), du lieu de pêche. Elle peut dépendre également du mode de préparation, de la durée et du mode de conservation, de la durée et de l'intensité de la congélation tel qu'il a été spécifié dans le rapport « acides gras de la famille oméga-3 et système cardio-vasculaire : intérêt nutritionnel et allégations » (Afssa, 2003).

- *Acides gras trans totaux*

Le CIQUAL ne dispose pas pour le moment de données sur les acides gras trans. Ils proviennent généralement des matières grasses d'animaux ruminants (qu'on retrouverait donc dans le lait, les fromages, les ultra-frais laitiers, les entremets, les viandes), de matières grasses partiellement hydrogénées (utilisées comme ingrédient pour les biscuits, viennoiseries, produits céréaliers, de panification, margarines...) ou d'huiles portées à haute température. Un projet est actuellement en cours pour déterminer les teneurs en acides gras trans pour une trentaine de produits laitiers et une douzaine de biscuits, viennoiseries ou produits sucrés.

- *Acide ruménique*

Les données relatives à l'acide ruménique sont très peu nombreuses : il en existe 7 sur les laits, 5 sur les fromages et 1 pour le beurre. Les CLA sont retrouvés essentiellement dans les produits laitiers et les matières grasses des ruminants puisque c'est un acide gras trans particulier formé dans le rumen. Les teneurs peuvent varier selon la saison. Un projet est actuellement en cours pour déterminer les teneurs en CLA dans un certain nombre de produits.

## 5- Conclusions et perspectives

L'analyse des études de consommations a donc montré que la consommation lipidique contribue en moyenne à 37-38 % (voire 40 %) de l'AET alors que ce qui est préconisé dans les ANC est de 30-35 % de l'AET. L'identification des principaux aliments vecteurs et la détermination de la composition de ces principaux aliments sources de lipides est un préalable indispensable pour estimer le degré d'exposition des consommateurs aux différents acides gras alimentaires, ainsi que pour corrélérer les estimations des apports lipidiques avec des indicateurs de santé (en particulier les taux d'incidence du cancer) lors des études épidémiologiques.

Après avoir étudié la qualité des données relatives aux constituants lipidiques dans les tables de composition et les consommations des principaux aliments vecteurs de lipides, les besoins de connaissance suivants peuvent être dégagés :

- Il est nécessaire d'améliorer les données de composition en lipides de certains aliments vecteurs aussi bien en quantité qu'en qualité. Il est préférable dans un premier temps de se focaliser sur les principaux aliments vecteurs (viandes et charcuteries, poissons, huiles végétales), sans pour autant négliger les aliments sources de composés lipidiques mineurs (en termes de quantité) mais pouvant avoir un effet sur la santé tels que les AGPI n-3 (acide alpha-linolénique, acide eicosapenténoïque, acide docosahexaénoïque), les AGPI n-6 (acide linoléique et acide arachidonique), les CLAs et les acides gras trans, ....
- Compte tenu de la contribution élevée des aliments composés (condiments et sauces, plats composés, pâtisseries, pizzas, quiches,...) dans la classification des principaux aliments vecteurs de lipides, il semble nécessaire de développer des outils de modélisation afin de disposer facilement de composition type pour un grand nombre d'aliments composés à partir d'une combinaison de données sur des ingrédients bruts (huile de tournesol, poivrons, beurre, farine,...) et d'ingrédients travaillés (mayonnaise, sauce tomate, pâte à tarte, pâtes alimentaires, chapelure,...).
- Avec l'apparition des aliments enrichis (en Oméga 3, en CLAs), les niveaux d'enrichissement sont à quantifier et les consommations doivent être estimées. Ces aliments mineurs ne sont plus seulement destinés à une alimentation particulière et la banalisation de leur consommation peut entraîner l'exposition d'une petite partie de la population à une quantité plus importante en certains composés lipidiques.
- L'amélioration des tables de composition et des données de consommation permettra donc d'avoir des estimations des apports en lipides de plus en plus précises. Elles s'appuient cependant sur une simple addition des quantités de lipides apportées par les aliments simples ou composés. Elles ne tiennent pas compte en général du mode de préparation et de conservation de l'aliment consommé. La connaissance de l'influence des modes de préparation et de conservation sur la modification des lipides alimentaires doit donc être améliorée afin d'estimer au plus juste les apports lipidiques aux consommateurs (devenir des lipides lors des différents modes de cuisson, lors de la congélation, lors de traitements technologiques particuliers, microfiltration, haute pression, champs électriques pulsés,...).

## II. Données épidémiologiques

*P. Astorg, F. Clavel-Chapelon, M. Gerber, A. Thiébaud*

Les études épidémiologiques portant sur la relation entre acides gras alimentaires et risque de cancers sont généralement basées sur l'utilisation de questionnaires alimentaires ou de bio-marqueurs (teneurs en acides gras dans le sérum, les membranes érythrocytaires ou le tissu adipeux).

Une revue de la littérature a été donc réalisée selon les critères de sélection suivants :

- Etudes cas-témoins et de cohorte ayant analysé au moins un des facteurs alimentaires suivants : AGS, AGMI (acide oléique), AGPI (oméga 3 : ALA, EPA, DHA ; oméga 6 : LA, AA) ; acides gras *trans*; acides gras conjugués ; poissons et/ ou fruits de mer (en tant que sources principales d'EPA et de DHA)
- Etudes ayant un minimum de 100 cas pour celles basées sur un questionnaire alimentaire et de 50 cas pour celles basées sur les biomarqueurs.
- Etudes ayant calculé les odds-ratios (OR) ou des risques relatifs (RR) ajustés sur l'apport énergétique.
- Parmi les études ayant satisfait aux critères précédents, certaines ont été écartées sur d'autres critères tels que le manque de détails dans la description du protocole, protocole inadapté, contradictions patentes dans les résultats.

### A- ACIDES GRAS ET CANCER DU SEIN (VOIR ANNEXE 2)

*Depuis le début des années 1980, parmi les études cas-témoins et répondant aux critères d'inclusion précédents, on dénombre 23 études basées sur un questionnaire alimentaire, 20 études portant sur la consommation de poisson et 9 études basées sur des biomarqueurs des apports en acides gras issus de prélèvements biologiques. Parmi les études de cohorte, 12 ont publié des résultats sur les apports en acides gras estimés à l'aide d'un questionnaire alimentaire, 4 sur la consommation de poisson et 3 sur des biomarqueurs. Les prélèvements biologiques utilisés sont le tissu adipeux mammaire pour 4 études cas-témoins (Bagga et al., 2002; Klein et al., 2000; Maillard et al., 2002; Petrek et al., 1994), le tissu adipeux fessier pour 2 études cas-témoins (London et al., 1993; Simonsen et al., 1998b), les phospholipides des membranes érythrocytaires pour une étude cas-témoins (Vatten et al., 1993; Zaridze et al., 1991) et une étude de cohorte (Pala et al., 2001), les phospholipides du sérum pour une étude cas-témoins (Vatten et al., 1993) et 2 études de cohorte (Chajès et al., 1999a; Saadatian-Elahi et al., 2002a), et les acides gras libres du sérum pour une étude cas-témoins (Aro et al., 2000).*

En 1997, les experts du *World Cancer Research Fund* (WCRF), s'appuyant sur la littérature existante, concluaient à l'absence d'association entre risque de cancer du sein et apports en AGMI et AGPI. Ils notaient cependant une forte hétérogénéité de la littérature et considéraient donc que l'hypothèse d'une association restait à établir.

#### **1- AGMI, acide oléique et cancer du sein :**

##### *a- Etudes cas-témoins et de cohorte basées sur des questionnaires alimentaires*

Parmi les 23 études cas-témoins portant sur les acides alimentaires, 20 ont indiqué des OR associés à l'apport en AGMI dont 3 évaluent l'apport en acide oléique spécifiquement. Sur ces 20 études, 4 suggèrent une association positive, c'est-à-dire un risque de cancer du sein deux voire trois fois plus important chez les femmes ayant les apports les plus élevés en AGMI ou acide oléique par rapport aux femmes ayant les apports les moins élevés (De Stefani et al., 1998; London et al., 1993; Qi et al., 1994; Shun-Zhang et al., 1990).

Inversement, 3 études seulement suggèrent une association négative, c'est-à-dire un risque de cancer du sein diminué de 20 à 70 % avec un apport important en AGMI ou acide oléique (Franceschi et al., 1996; Landa et al., 1994; Witte et al., 1997). Il est à noter que les 2 premières études ont été réalisées en Espagne (Landa et al., 1994) et Italie (Franceschi et al., 1996) où l'huile d'olive est l'une des sources principales d'AGMI, tandis que la troisième a été réalisée conjointement aux Etats-Unis et au Canada où les AGMI sont apportés pour une grande partie par des produits d'origine animale.

Les 12 études de cohorte basées sur un questionnaire alimentaire ont estimé l'association du risque de cancer du sein avec un apport élevé en AGMI, ou en acide oléique (pour 4 d'entre elles) : 4 études trouvent une association positive (Gaard et al., 1995; Howe et al., 1991; Velie et al., 2000; Wirfält et al., 2002) et 2 études trouvent une association négative (Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002). Il est à souligner qu'une seule étude de cohorte a été publiée jusqu'à présent en Europe du Sud mais celle-ci n'a pas été incluse faute d'un nombre de cas suffisant (Sieri et al., 2002). Cette étude portait sur 56 cas de cancer du sein survenus chez 3 367 sujets suivis pendant 5,5 ans et a mis en évidence un risque de cancer du sein multiplié par 3, mais non significatif, pour le tiers des femmes ayant les apports en AGMI les plus élevés par rapport au tiers des femmes ayant les apports les plus faibles.

Dans l'analyse groupée (méta-analyse sur données individuelles) de 12 études cas-témoins, représentant 4 427 cas et 6 095 témoins, Howe et al. (Howe et al., 1990) trouvent un risque de cancer du sein en post-ménopause augmenté de 40 % par incrément de 45g d'AGMI totaux. Toutefois, il est probable que cette association positive résulte en grande partie de la très forte association du risque de cancer du sein avec l'apport calorique total dans cette étude (OR 1,40 pour un incrément de 2000 kcal/j en post-ménopause) puisqu'aucun ajustement n'a été réalisé pour cette estimation. Une méta-analyse des données publiées de 16 études cas-témoins fait également apparaître une association positive entre risque de cancer du sein et apport en AGMI totaux, avec un méta-OR estimé à 1,42 pour la comparaison des catégories extrêmes (Boyd et al., 1993). Aucune association en revanche n'est mise en évidence pour les 7 études de cohorte considérées, avec un méta-RR très proche de 1 (Boyd et al., 1993). Les analyses les plus récentes du *Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer* (Smith-Warner et al., 2001), portant sur 8 études de cohorte et comptant 7 329 cas de cancer du sein invasif, sont également en faveur de l'absence d'association entre cancer du sein et AGMI totaux.

#### *b- Etudes cas-témoins et de cohorte étudiant la relation cancer du sein et consommation d'huile d'olive.*

Huit études cas-témoins et une étude de cohorte ont étudié la relation entre cancer du sein et consommation d'huile d'olive : 1 étude réalisée en Grèce (Trichopoulou et al., 1995), 2 études réalisées en Italie (La Vecchia et al., 1995; Toniolo et al., 1989), 2 études réalisées en Espagne (Martin-Moreno et al., 1994; Morales Suárez-Varela et al., 1998), 1 étude réalisée au Portugal (Amaral et al., 2002), 2 études réalisées en France (Richardson et al., 1991; Thiébaud and Clavel-Chapelon, 2001) et 1 étude réalisée en Suisse (Levi et al., 1993). Deux études ne figurent pas dans le tableau à cause de l'impossibilité d'estimer l'apport calorique total (Richardson et al., 1991) ou à cause d'un trop faible effectif de cas, à savoir 65 pour 78 témoins hospitaliers (Morales Suárez-Varela et al., 1998). Trois études sur 8 trouvent un risque significativement diminué de 11 à 34 % avec une consommation importante d'huile d'olive (La Vecchia et al., 1995; Martin-Moreno et al., 1994; Trichopoulou et al., 1995), 4 autres sont en faveur d'un risque diminué de 12 à 60 % mais non significatif (Levi et al., 1993; Morales Suárez-Varela et al., 1998; Thiébaud and Clavel-Chapelon, 2001; Toniolo et al., 1989). Seule l'étude portugaise détecte une association positive avec un risque de cancer du sein multiplié par 2,5 pour les quartiles extrêmes (Amaral et al., 2002). L'étude française réalisée à Montpellier (Richardson et al., 1991) trouve une augmentation



de risque non significative avec une consommation élevée d'huile d'olive et un excès de risque significatif de 70 % pour un apport élevé en AGMI. Il est possible cependant que ces associations positives résultent d'un effet de confusion, non seulement par l'apport calorique total, mais aussi par le statut socio-économique, l'huile d'olive étant alors relativement chère et donc surtout consommée par des femmes de statut socio-économique élevé qui sont par ailleurs plus à risque de développer un cancer du sein. Lipworth et al. (1997) 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 (La Vecchia et al., 1995; Martin-Moreno et al., 1994; Trichopoulou et al., 1995).

### *c- Etudes basées sur des prélèvements biologiques*

Parmi les études basées sur des prélèvements biologiques, une étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux mammaire montre une association négative significative avec un OR de 0,4 (Maillard et al., 2002) et une étude prospective basée sur les membranes érythrocytaires indique une association fortement positive et significative, avec un OR égal à 2,8 (Pala et al., 2001). Il est aussi à noter que, dans l'étude européenne multicentrique EURAMIC (Simonsen et al., 1998b) portant sur 291 cas de cancer du sein en post-ménopause, une association négative apparaît globalement pour les 5 centres réunis 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 (IC 95 % 0,28-0,58). Ce même OR est estimé à 1,27 (IC 95 % 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. Dans les deux cas, les résultats ne suggèrent pas de différence significative selon le statut ménopausique (Saadatian-Elahi et al., 2002a; Zaridze et al., 1990).

L'ensemble des études épidémiologiques tend donc à suggérer que l'effet protecteur de l'acide oléique observé dans les pays méditerranéens mais non retrouvé ailleurs serait dû 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. Une exception notable cependant est l'étude de cohorte italienne récente qui trouve un risque augmenté par un apport élevé en acide oléique ou AGMI, à la fois dans l'étude des marqueurs sanguins (Pala et al., 2001) et dans l'étude des consommations alimentaires (Sieri et al., 2002). Pour expliquer ce résultat en contradiction avec les autres études d'Europe du Sud, les auteurs évoquent le raffinement plus important des huiles d'olive utilisées en Italie du Nord par rapport à l'Italie du Sud qui pourrait en détruire les composés bénéfiques. Dans les pays non méditerranéens, les associations mises en évidence indiquent même au contraire un risque augmenté de cancer du sein pour un apport élevé en acide oléique. Ces associations peuvent cependant refléter l'effet d'une consommation importante de viande rouge, notamment de bœuf, source principale d'AGMI dans ces pays. Au final, l'acide oléique ne semble donc pas exercer de lui-même un effet protecteur (ou délétère) sur l'incidence de cancer du sein.

## **2. Acides gras polyinsaturés (totaux) et cancer du sein**

Vingt études cas-témoins ont étudié la relation entre cancer du sein et AGPI totaux dont 5 trouvent un OR ou un test de tendance dans le sens d'un risque diminué (OR 0,1-0,7) avec un apport élevé, chez les femmes avant ménopause (Lee et al., 1991; Witte et al., 1997), après ménopause (Zaridze et al., 1991) ou sans distinction du statut ménopausique (Franceschi et al., 1996; Landa et al., 1994). Parmi les 8 études de cohorte, une seule trouve une association significative, avec un risque multiplié par 3 pour le quintile d'apport le plus élevé comparé au plus faible (Wirfält et al., 2002). Aucune des méta-analyses publiées à ce jour n'a montré d'association des AGPI totaux avec le risque de cancer du sein, ni dans les

études cas-témoins (Boyd et al., 1993; Howe et al., 1990) ni dans les études de cohorte (Boyd et al., 1993; Smith-Warner et al., 2001).

Des 3 études cas-témoins basées sur des biomarqueurs de l'apport en AGPI totaux, seule l'étude multicentrique EURAMIC montre un risque significativement augmenté de 26 % (Kohlmeier et al., 1997). Cette augmentation n'est en fait retrouvée que dans le centre espagnol, avec un OR de 2,37 (IC95 % 1,59-3,53), les OR dans les 4 autres centres étaient tous inférieurs à 1 mais non significatifs. En accord avec les centres nord-européens de l'étude EURAMIC, l'étude norvégienne suggère une association négative avec un OR à 0,6 et un p de tendance de 0,14 (Vatten et al., 1993). Les 2 études de cohorte, toutes les 2 basées sur la composition des phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires, sont nettement en faveur d'une association négative avec un risque diminué de 60 à 70 % chez les femmes ménopausées (Pala et al., 2001; Saadatian-Elahi et al., 2002a).

### **3. Acide linoléique, diènes conjugués et cancer du sein**

Parmi les études s'appuyant sur des questionnaires alimentaires, 3 études cas-témoins sur 4 suggèrent une association négative (OR 0,3-0,7) avec un apport élevé d'acide linoléique (De Stefani et al., 1998; Franceschi et al., 1996; Witte et al., 1997), de même que 2 études de cohorte sur 4, avec un RR estimé à 0,13 non significatif (Velie et al., 2000) pour l'une et une diminution de risque significative mais de 10 % seulement pour l'autre (Holmes et al., 1999). Une étude de cohorte a étudié la relation entre cancer du sein et AGPI n-6 totaux dont l'acide linoléique est le principal élément (Wirfält et al., 2002) : cette étude montre un risque de cancer du sein multiplié par 3 pour le quintile d'apport le plus élevé.

Sur 6 études cas-témoins basées sur des prélèvements biologiques, 2 font apparaître une association négative significative (Vatten et al., 1993; Zaridze et al., 1990) et une seule une association positive (Maillard et al., 2002). Parmi les 3 études de cohorte, une seule met en évidence un risque significativement diminué de 56 % (Pala et al., 2001). Ces conclusions contradictoires se révèlent très liées au type de biomarqueur utilisé. Ainsi, l'étude de cohorte (Pala et al., 2001) et les 2 études cas-témoins qui ont également montré une association négative (Vatten et al., 1993; Zaridze et al., 1990) ont analysé les taux d'acide linoléique dans les phospholipides du sérum ou des membranes érythrocytaires (sur 5 études au total portant sur les phospholipides). Les 4 autres études, à partir de biopsies de tissu adipeux, ne montrent au contraire pas d'association sauf une dans le sens opposé (Maillard et al., 2002).

Zock et Katan (1998) 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 (IC 95 % 0,71-1,00). Les estimations de risque issues des études prospectives sont toutes proches de 1.

En ce qui concerne l'apport en acide linoléique conjugué (CLA), seulement une étude cas-témoins (Aro et al., 2000) et une étude de cohorte (Voorrips et al., 2002) basées sur 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 (Aro et al., 2000) tandis qu'une autre étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux mammaire suggère un excès de risque de plus de 80 % (Chajès et al., 2002b). Les résultats des études épidémiologiques sont donc 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 :

- Il existe différents isomères des CLA, on mesure généralement seulement le *9cis 11 trans*.
- 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%

#### **4- Acide alpha-linolénique et cancer du sein**

Deux études cas-témoins (De Stefani et al., 1998; Franceschi et al., 1996) et 2 études de cohorte (Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002) ont estimé l'apport en acide  $\alpha$ -linolénique (ou linolénique) à l'aide d'un questionnaire alimentaire et trouvent un risque diminué d'environ 30 % pour 3 d'entre elles, dont 2 significatives (Franceschi et al., 1996; Voorrips et al., 2002). L'étude restante montre au contraire un risque plus que triplé dans le quartile d'apport le plus élevé (De Stefani et al., 1998). Les résultats apparaissent également contradictoires au regard des 5 études cas-témoins et des 3 études de cohorte basées sur des prélèvements biologiques : 2 études utilisant du tissu adipeux mammaire (Klein et al., 2000; Maillard et al., 2002) 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 trouvent un risque diminué de 40 % non significatif (Vatten et al., 1993).

Par ailleurs, une étude de cohorte avec questionnaire alimentaire montre un excès significatif de risque de cancer du sein de 80 % associé à un apport important en AGPI n-3 totaux (Wirfält et al., 2002) tandis qu'une étude cas-témoins utilisant du tissu adipeux ne trouve aucune association (Petrek et al., 1994).

#### **5- AGPI n-3 à longue chaîne, consommation de poisson et cancer du sein**

Une seule étude cas-témoins (London et al., 1993) et 2 études de cohorte (Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002) ont estimé les apports en EPA et DHA à l'aide d'un questionnaire alimentaire. 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 (Holmes et al., 1999). Cette même étude trouve un RR significatif de 1,09 pour un apport important d'AGPI n-3 en provenance du poisson. Les études reposant sur des prélèvements biologiques sont un peu plus nombreuses : 5 études cas-témoins et 3 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 (Chajès et al., 1999a). Une étude cas-témoins met en évidence une réduction significative de risque de près de 70% avec un taux élevé en acide DHA dans le tissu adipeux mammaire (Maillard et al., 2002), 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 (Pala et al., 2001). Une autre étude suggère une diminution de risque de moindre ampleur, inférieure à 10 %, lorsque les taux en EPA et DHA du tissu adipeux mammaire sont additionnés (Bagga et al., 2002). Une étude a enfin examiné les taux d'AGPI n-3 à longue chaîne (avec 20 atomes de carbone et plus) sans distinction et, contrairement aux études précédentes, semble indiquer un risque augmenté mais non significatif (Klein et al., 2000).

En ce qui concerne les AGPI n-3 à longue chaîne provenant essentiellement de la consommation de poissons et d'huiles de poisson, les études ayant examiné la relation entre incidence de cancer du sein et consommation de poisson ou fruits de mer ont été analysées. Deux études écologiques ont montré des corrélations fortes et négatives entre taux d'incidence ou de mortalité et consommation de poisson, dans 32 pays pour l'une (Kaizer et

al., 1989) et 25 pays européens pour l'autre (Caygill and Hill, 1995). Dix-sept études cas-témoins et 4 études de cohorte ont par ailleurs examiné la relation entre cancer du sein et consommation de poisson estimée à l'aide d'un questionnaire alimentaire. Cinq études cas-témoins (Franceschi et al., 1995; Hirose et al., 1995; Hislop et al., 1986; Iscovich et al., 1989; Landa et al., 1994) et une étude de cohorte (Vatten et al., 1993) mettent en évidence une association négative. Une étude cas-témoins a distingué la consommation de poisson frit et de poisson non frit et trouve un risque augmenté pour le poisson frit et diminué pour le poisson non frit (Ronco et al., 2003), ce qui suggère qu'un mode de cuisson favorisant la formation d'amines hétérocycliques ou l'adjonction de matières grasses sont des éléments défavorables à prendre en considération. Une étude met en évidence un excès de risque de 50 % (Mills et al., 1989) ; il s'agit toutefois d'une cohorte d'Adventistes qui préconisent en général un régime végétarien et il est probable que la consommation de poisson soit corrélée à la consommation d'autres produits animaux et à d'autres comportements jugés moins sains par la communauté. La méta-analyse du Pooling Project of Prospective Studies of Diet and Cancer (Missmer et al., 2002) 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.

### **6- Acides gras trans et cancer du sein**

Deux études cas-témoins (Challier et al., 1998; London et al., 1993) et 2 études de cohorte (Holmes et al., 1999; Voorrips et al., 2002) basées sur des enquêtes alimentaires, ainsi que 3 études cas-témoins basées sur des prélèvements biologiques de tissu adipeux (Kohlmeier et al., 1997; London et al., 1993; Petrek et al., 1994) donnent des résultats contradictoires et peu convaincants sur les acides gras trans. Les études de cohorte avec questionnaire alimentaire indiquent une association modérée, négative pour l'une (Holmes et al., 1999) et positive pour l'autre (Voorrips et al., 2002). 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 (London et al., 1993). Une autre étude cas-témoins utilisant également du tissu adipeux suggère au contraire une association négative (Petrek et al., 1994). 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 (Kohlmeier et al., 1997). 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 associé 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.

### **7- Conclusions et perspectives**

L'ensemble des études portant sur des données alimentaires recueillies par questionnaire serait donc plutôt en faveur d'un effet protecteur de l'acide linoléique sur le risque de cancer du sein. Ces résultats sont renforcés par les études basées sur les dosages sériques et érythrocytaires, montrant plutôt une diminution du risque associé à un pourcentage élevé d'acide linoléique. Au contraire dans le tissu adipeux (4 études) il n'y a pas d'association 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  $\alpha$ -linoléique. Il faut cependant 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 associé 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 montrent pas d'association.

Une explication valable pour l'acide linoléique aussi bien que pour l'acide  $\alpha$ -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  $\gamma$  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,.

Pour les acides gras à longue chaîne, très peu d'études par questionnaire étant donné le peu d'information à ce sujet dans les tables de consommation, mais de nombreuses études basées sur la consommation de poisson ont été conduites. Environ 1/3 d'entre elles montrent une association négative et une méta-analyse ne montre aucune association.

Il y a davantage d'études de l'EPA et du DHA basées sur des prélèvements biologiques, et dans l'ensemble plus concordantes que pour les acides gras précédents. 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.

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

## **B- ACIDES GRAS ET CANCER DU COLON, CANCER RECTAL OU CANCER COLORECTAL (VOIR ANNEXE 3)**

Les études suivantes ont été analysées :

-15 études cas-témoins sur le cancer du côlon, le cancer rectal ou le cancer colorectal publiées entre 1997 et 2003, basées sur un questionnaire alimentaire, comportant entre 100 et 1993 cas, et une méta-analyse regroupant 13 études (Howe et al., 1997).

-12 études de cohorte sur le cancer colorectal publiées entre 1990 et 2001, basées sur un questionnaire alimentaire, comportant entre 100 et 330 cas ; 10 ont porté sur les acides gras et 9 sur le poisson ;

- Trois études cas-témoins et deux études de cohorte sur les adénomes colorectaux, publiées entre 1997 et 1999, basées sur un questionnaire alimentaire, comportant de 170 à 516 cas.

Dix de ces études (5 études cas-témoins et 5 cohorte) ont testé l'association du cancer colorectal (ou des adénomes) avec au moins un acide gras individuel, une étude cas-témoins a porté sur les adénomes. Une poignée d'études cas-témoins sont basées sur des biomarqueurs dont aucune ne satisfait aux conditions choisies (elles ne calculent pas d'odds-ratios). Le résultat de 2 d'entre elles qui atteignent un effectif minimum (50 cas) sera cité. Sont également citées, 8 études écologiques portant sur la consommation de lipides, d'acides gras ou de poisson et l'incidence ou la mortalité par cancer colorectal.

### ***1- Lipides totaux, acides gras saturés, monoinsaturés et cancer du colôn, rectal ou colorectal***

La méta-analyse de Howe et al. (1997) regroupe 13 études cas-témoins issues de pays d'Amérique du Nord et du Sud, d'Europe, d'Asie et d'Australie. Elle inclut 5287 cas de cancer colorectal et 10470 témoins, et calcule des odds-ratios pour la consommation de lipides et

d'acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) après ajustement sur l'apport calorique. Alors que cet apport énergétique est positivement associé au risque de cancer colorectal (OR=1,49 chez les hommes,  $p=0,003$ , 1,94 chez les femmes,  $p=0,0006$ ), les lipides totaux, les AGS et les AGMI ne le sont pas (OR compris entre 0,90 et 1,23). Quatre études cas-témoins autres que celles figurant dans la méta-analyse (Slattery et al., 1997 a ; Le Marchand et al., 1997 ; Ghadirian et al., 1997 ; Franceschi et al., 1998) en confirment les résultats . Les dix études de cohorte portant sur la consommation de lipides totaux, d'AGS et d'AGMI et le risque de cancer colorectal (Willett et al., 1990 ; Giovannucci et al., 1994 ; Bostick et al., 1994 ; Goldbohm et al., 1994 ; Chyou et al., 1996 ; Gaard et al., 1996 ; Kato et al., 1997 ; Pietinen et al., 1999 ; Järvinen et al., 2001 ; Terry et al., 2001) sont dans l'ensemble en accord avec les résultats des études cas-témoins : Willett et al. (1990) trouvent une augmentation du risque de cancer du côlon avec les graisses totales, les graisses animales et les AGS chez des femmes et Chyou et al. (1996) trouvent une diminution du risque de cancer du côlon chez les hommes avec les graisses totales. Les huit autres études ne trouvent aucune association. Il est à noter que dans ces cohorte, une augmentation du risque de cancer colorectal avec l'apport énergétique n'est pas souvent mise en évidence.

Deux études cas-témoins n'ont pas trouvé d'association entre l'acide oléique alimentaire et le risque de cancer colorectal (Slattery et al., 1997 a ; Nkondjock et al., 2003). Ce résultat est cohérent avec celui sur les AGMI (voir précédemment). L'acide oléique représente en effet la quasi-totalité des AGMI alimentaires. Certaines études écologiques internationales font état d'une corrélation inverse entre la consommation d'huile d'olive (Stoneham et al., 2000) ou le pourcentage d'AGMI dans le tissu adipeux (Bakker et al., 1997) et l'incidence du cancer colorectal. La consommation d'acide oléique (notamment sous forme d'huile d'olive) n'est pas nécessairement responsable de ces associations ; beaucoup de facteurs associés peuvent intervenir : autres composants de l'huile d'olive, régime alimentaire et mode de vie « méditerranéen », etc..

Les études cas-témoins sur les adénomes où l'association avec les lipides alimentaires a été recherchée (Haile et al., 1997 ; Breuer-Katschinski et al., 2001) ne montrent pas d'association significative du risque d'adénomes colorectaux avec la consommation de graisses totales, d'AGS, d'AGMI et d'AGPI. Les deux études de cohorte donnent des résultats différents : Giovannucci et al. (1992), comparant 170 cas à 7284 témoins sans adénomes, constatent une association positive avec les graisses totales et les AGS, les AGMI alimentaires. Avec des témoins non endoscopés, Nagata et al. (2001) ne retrouvent pas cette association.

*En résumé, il apparaît que ni les lipides alimentaires, ni les AGS, ni les AGMI, ni l'acide oléique ne sont associés au risque de cancer colorectal autrement que par l'augmentation de risque que produit leur contribution à l'apport énergétique. Ces classes d'acides gras ne se distinguent pas des autres macronutriments (glucides, protéines) de ce point de vue (Slattery et al., 1997 b). La question reste plus ouverte en ce qui concerne les adénomes.*

## **2- Acides gras trans et cancers du côlon, rectal ou colorectal**

Cinq études ont recherché l'association de la consommation d'acides gras *trans* avec le risque de cancer colorectal ou d'adénomes colorectaux. Une grande étude cas-témoin (1993 cas) montre une association positive de la consommation d'acides gras *trans* avec le risque de cancer du côlon chez les femmes (OR=1,5  $p<0,05$ ), non significative chez les hommes (OR=1,2) (Slattery et al., 2001). Cette association n'est pas retrouvée dans une autre étude cas-témoin au Canada (Nkondjock et al., 2003). Cependant, une étude cas-témoins à Hawaïï (Le Marchand et al., 1997) met en évidence une association positive de la consommation de margarine avec le risque de cancer colorectal, tant chez les femmes (OR=1,6  $p=0,02$ ) que chez les hommes (OR=2,0  $p=0,001$ ) ; on sait que la margarine est une source importante d'acides gras *trans* aux Etats-Unis et en Europe du Nord. Dans une cohorte d'hommes en

Finlande, on ne trouve pas d'association des acides gras *trans* avec le cancer colorectal (OR=1,1 ; Pietinen et al., 1999). Une étude cas-témoin sur les adénomes trouve une augmentation non significative du risque (OR=1,6) chez les plus grands consommateurs d'acides gras *trans* (McKelvey et al., 1999). Enfin une étude écologique a analysé la composition du tissu adipeux de 1047 sujets dans 11 centres de 8 pays européens (Bakker et al., 1997) : le pourcentage d'acides gras *trans* est très corrélé à l'incidence du cancer du côlon dans les différents centres ( $r=0,93$  ; intervalle de confiance 95 % : 0,74-0,98). Cependant, ces associations peuvent être dues à de nombreux facteurs de confusion : aliments ou habitudes alimentaires liés à la consommation de graisses riches en acides gras *trans*, comme par exemple les biscuits et les pâtisseries (McKelvey et al., 1999). Il faut noter que dans toutes ces études, les « acides gras *trans* » sont désignés sans autre précision. Il s'agit vraisemblablement soit des acides gras *trans* totaux, soit des acides gras monoinsaturés *trans*.

### **3- Acides gras polyinsaturés, acide linoléique, acide linoléique et cancer du côlon, rectal ou colorectal:**

Les acides gras polyinsaturés (AGPI) alimentaires sont constitués en majeure partie par l'acide linoléique, notamment dans les pays occidentaux en raison de la prédominance des corps gras riches en acide linoléique dans l'alimentation, mais ils incluent l'acide linoléique et les acides gras polyinsaturés à longue chaîne en n-6 et n-3 apportés essentiellement par les produits animaux (viandes, volailles, poissons). L'association de l'apport alimentaire en AGPI avec le risque de cancer du côlon, de cancer rectal ou de cancer colorectal a été recherchée dans les mêmes études que celles portant sur les AGS et les AGMI (cf. ci-dessus). A une exception près - une association négative des AGPI avec le risque de cancer du côlon, dans une étude cas-témoins (Franceschi et al., 1998), ces études ne trouvent pas d'association.

Deux études cas-témoins (Slattery et al., 1997 a ; Nkondjock et al., 2003) et quatre cohorte basées sur un questionnaire alimentaire (Willett et al., 1990 ; Giovannucci et al., 1994 ; Pietinen et al., 1999 ; Terry et al., 2001 a) ont testé l'association de la consommation d'acide linoléique (18 : 2 n-6) avec le risque de cancer du côlon, de cancer rectal ou de cancer colorectal. Une étude cas-témoin a fait de même avec les AGPI n-6, principalement constitués d'acide linoléique (Le Marchand et al., 1997). Aucune de ces sept études ne met en évidence une association de l'apport en 18 : 2 n-6 avec le risque de cancer colorectal.

Une étude cas-témoins (Nkondjock et al., 2003) et deux cohorte (Pietinen et al., 1999 ; Terry et al., 2001 a) ont testé l'association de la consommation d'acide linoléique (18 : 3 n-3) avec le risque de cancer du côlon, de cancer rectal ou de cancer colorectal. Deux études cas-témoins (Slattery et al., 1997 a ; Le Marchand et al., 1997) et une cohorte (Bostick et al., 1994) ont fait de même avec les AGPI n-3, principalement constitués d'acide linoléique. Sur ces sept études, seuls Nkandjock et al. trouvent une diminution significative du risque de cancer colorectal (OR=0,78,  $p=0,016$ ) chez les femmes (non chez les hommes) avec des apports élevés d'acide linoléique ; aucune des autres ne met en évidence d'association significative du risque de cancer du côlon, de cancer rectal ou de cancer colorectal avec les apports d'acide linoléique ou d'AGPI en n-3.

Deux études cas-témoins ont analysé la composition en acides gras du tissu adipeux de patients atteints de cancer du côlon (Berry et al., 1986) ou de cancer colorectal (Neoptolemos et al., 1988) ou de témoins sains. Il n'y a pas de différence entre patients et témoins, en particulier pour les acides linoléique et linoléique, bons biomarqueurs des apports alimentaires passés (sur plusieurs années).

Les études cas-témoins ou de cohorte sur les adénomes ne trouvent pas d'association significative avec les apports alimentaires d'AGPI (Haile et al. 1997 ; Breuer-Katchinski et al., 2001 ; Giovannucci et al., 1992 ; Nagata et al., 2001), d'acide linoléique et d'acide linoléique (Breuer-Katchinski et al., 2001).

Une étude écologique portant sur 11 centres dans 8 pays d'Europe n'a pas trouvé de relation entre le pourcentage d'acide gras en n-6 dans le tissu adipeux et l'incidence du cancer du côlon (Bakker et al., 1997). Une étude comparant 65 districts en Chine montre une association entre la consommation d'huile de colza et la mortalité par cancer du côlon (Zhuo et al., 1999), mais il s'agit d'une huile pouvant contenir de l'acide érucique, et le plus souvent utilisée en friture.

Des trois études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire où l'association de la consommation d'acide arachidonique avec le risque de cancer du côlon, de cancer rectal ou de cancer colorectal a été examinée (Slattery et al., 1997 a, Navarro et al., 1998, Nkondjock et al., 2003), seuls Nkondjock et al. (2003) trouvent une association positive significative de l'acide arachidonique avec le risque de cancer colorectal, alors que les autres acides gras ne montrent pas cette association (OR=2,03 chez les hommes et 1,89 chez les femmes). Sachant que la viande est une source importante d'acide arachidonique et que la viande rouge est un facteur de risque pour le cancer colorectal (Norat et al., 2002), il est possible que la viande soit ici un facteur de confusion.

#### ***4- Consommation de poissons, AGPI n-3 à longue chaîne et cancer du côlon, rectal ou colorectal***

Onze études cas-témoins et neuf cohorte ont testé l'association de la consommation de poisson (ou de poisson et de fruits de mer) avec le risque de cancer du côlon, de CR ou de cancer colorectal. Sur ces 20 études, seules trois études cas-témoins (Franceschi et al., 1997 ; Fernandez et al., 1999 ; Yang et al., 2003) et une étude de cohorte (Kato et al., 1997) mettent en évidence une diminution significative du risque de cancer du côlon, de CR ou de cancer colorectal avec une consommation élevée de poisson, parfois limitée au cancer du côlon chez les hommes (Yang et al., 2003). Une autre étude de cohorte montre une diminution non significative du risque de cancer du côlon, surtout chez les hommes (Gaard et al., 1996). Une étude cas-témoin en Chine (Chiu et al., 2003) trouve au contraire une augmentation significative du risque de cancer du côlon chez les hommes (non chez les femmes) grands consommateurs de poisson. Quelques autres études cas-témoins font état d'augmentations non significatives du risque (Boutron-Ruault et al., 1999 ; Zhang et al., 2002). Les autres études, et notamment les études de cohorte les plus récentes (Pietinen et al., 1999 ; Knecht et al., 1999 ; Ma et al., 2001) ne trouvent pas d'association entre la consommation de poisson ou de fruit de mer et le risque de cancer colorectal. Enfin, une étude de cohorte (Knecht et al., 1999) trouve une augmentation du risque de cancer colorectal chez les consommateurs de poisson transformé (OR=1,8 p<0,05) ou fumé (RR=2,6 p<0,05).

Six études dont quatre études cas-témoins (Slattery et al., 1997 a ; Navarro et al., 1998 ; Tavani et al., 2003 ; Nkondjock et al., 2003) et deux études de cohorte (Pietinen et al., 1999 ; Terry et al., 2001 a) ont testé l'association de la consommation d'AGPI n-3 à longue chaîne (EPA et/ou DHA) sur le risque de cancer colorectal. Seuls Tavani et al. mettent en évidence une diminution du risque (ajusté sur l'apport énergétique) pour les apports les plus élevés dans une série d'études cas-témoins en Suisse et en Italie, résultat cohérent avec la diminution du risque associée à la consommation de poisson dans ces mêmes études (Franceschi et al ; 1997 ; Fernandez et al., 1999). Nkondjock et al. ne montrent pas d'association de l'apport en EPA et en DHA avec le risque de cancer colorectal chez les hommes, mais une augmentation du risque chez les femmes. De plus, ils mettent en évidence une interaction des apports en AGPI n-3 à longue chaîne et en caroténoïdes totaux : chez les femmes qui consomment le moins de caroténoïdes, l'association du risque de cancer colorectal avec les AGPI n-3 est positive et marquée (OR=3,50 pour l'EPA p=0,015, 5,77 pour le DHA p=0,002), alors qu'elle n'existe pas chez les plus fortes consommatrices de caroténoïdes. Cependant, cette interaction, qui est également constatée



avec l'acide arachidonique dans les deux sexes, peut être due à des facteurs de confusion : fruits et légumes (source de caroténoïdes), comportements alimentaires associés.

Les études écologiques qui ont tenté de mettre en relation la consommation de poisson avec l'incidence du cancer colorectal donnent des résultats divers : certaines montrent une association positive entre la consommation de poisson et l'incidence du cancer colorectal (Koo et al., 1997 ; Stoneham et al., 2000), d'autres, une association négative (Caygill et Hill, 1996 ; Schloss et al., 1997 ; Dalberg et al., 1999) ou pas de relation (Kobayashi et al., 1999).

## **5- Conclusions et perspectives**

La grande majorité des études cas-témoins et de cohorte basées sur un questionnaire alimentaire ne mettent pas en évidence d'association du risque de cancer du côlon ou du rectum avec la consommation d'acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés ou d'acide oléique, d'acide linoléique, d'acide  $\alpha$ -linoléique et d'acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne, après ajustement sur l'apport énergétique. Ces résultats seraient à confirmer par des études, notamment prospectives, basées sur des biomarqueurs. Les quelques études qui suggèrent une augmentation du risque avec la consommation d'acides gras trans appellent confirmation par des études basées tant sur des biomarqueurs que sur des tables de composition précises. Il en est de même pour les acides gras conjugués (CLA), pour lesquels il n'y a aujourd'hui aucun résultat. Enfin, l'étude des interactions entre les apports en acides gras polyinsaturés et ceux d'autres nutriments, notamment antioxydants, sur l'incidence du cancer colorectal peut révéler de nouvelles pistes.

## **C. ACIDES GRAS ET CANCER DE LA PROSTATE (VOIR ANNEXE 4)**

Les études suivantes ont été analysées :

- 17 études cas-témoins publiées entre 1985 et 2002 dont 14 études basées sur un questionnaire alimentaire, comportant entre 100 et 605 cas (une étude compare des cas de cancer avancé à des cas de cancer local), et 3 études basées sur des biomarqueurs, incluant 67, 89 et 285 cas ;
- 9 études de cohorte publiées entre 1989 et 2003, 7 études basées sur un questionnaire alimentaire, comportant entre 72 et 2482 cas, et 2 études basées sur des biomarqueurs, incluant 120 et 141 cas ;
- une étude de cohorte (publiée en 2002 et incluant 3523 cas) sur l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) et basée sur un questionnaire alimentaire.

Parmi ces études, 13 ont testé l'association du cancer de la prostate (ou de l'HBP) avec au moins un acide gras individuel : 9 études cas-témoins et 4 cohorte sur le cancer, une cohorte sur l'HBP. Les résultats de ces études sont résumés dans les tableaux 4 (cas-témoins), et 5 (cohorte). On a également cité cinq études écologiques et deux études comparant la composition en acides gras du sérum ou du tissu adipeux de petits échantillons de cas et de témoins normaux ou porteurs d'HBP.

### **1- Lipides totaux, acides gras saturés, acides gras monoinsaturés et cancer de la prostate**

Beaucoup d'études ont mis en évidence une association positive entre les lipides et les acides gras saturés alimentaires et le risque de cancer de la prostate (Kolonel et al., 1999 ; Kolonel, 2001). Cependant, la plupart de ces études ne tenaient pas compte de l'apport énergétique, et l'association constatée était due en grande partie au fait que les lipides et les acides gras, et notamment les acides gras saturés, sont fortement corrélés à cet apport. L'ajustement sur l'énergie atténue ou fait disparaître, dans la plupart des cas, ces

associations. Ainsi, dans les études retenues, deux études cas-témoins seulement sur dix (Deneo-Pellegrini et al. 1999, Kristal et al. 2002) et une étude de cohorte sur trois (Giovannuci et al., 1993) montrent une association positive des lipides alimentaires et des acides gras saturés avec le risque de cancer de la prostate, certaines seulement ou surtout avec le risque de cancer avancé (Kristal et al. 2002, Giovannucci et al., 1993). A la différence des acides gras saturés et polyinsaturés, les acides gras monoinsaturés alimentaires sont constitués pour l'essentiel (90 %) d'un seul acide gras, l'acide oléique. Comme pour les lipides totaux et les acides gras saturés, la grande majorité des études ne montre pas d'association de la consommation d'acides gras monoinsaturés ou d'acide oléique avec le risque de cancer de la prostate. Seules une étude cas-témoin sur dix (Kristal et al., 2002) et une cohorte sur trois (Giovannucci et al., 1993) font état d'une augmentation (limitée dans le premier cas au cancer avancé, non significative dans le second) du risque de cancer de la prostate. Une étude cas-témoin fait état d'une association négative de la consommation d'huiles végétales riches en acides gras monoinsaturés (colza, olive, arachide) (odds-ratio OR = 0,5,  $p < 0,01$ ), alors que la consommation d'acides gras monoinsaturés n'est pas associée au risque de cancer de la prostate (OR non donné) (Norrish et al., 2000). On note que les études où des associations positives avec le risque de cancer de la prostate sont constatées sont les mêmes pour les lipides totaux, les acides gras saturés et les acides gras monoinsaturés, ce qui laisse penser qu'on a affaire, dans ces études, à un effet global des lipides, et non à un effet spécifique des acides gras saturés ou monoinsaturés. La différence entre ces études et les autres pourrait être due, au moins en partie, à une différence dans l'estimation de l'apport énergétique et donc de l'ajustement sur l'énergie.

*En bref, l'association des apports en lipides, en acides gras saturés ou en acides gras monoinsaturés avec le risque de cancer de la prostate ne paraît pas se distinguer, dans la plupart des cas, de l'effet de leur contribution à l'apport énergétique. Il en est de même du risque d'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) (Suzuki et al., 2002).*

## **2- Acides gras trans et cancer de la prostate**

Très peu d'études ont recherché l'association de la consommation d'acides gras *trans* avec le cancer de la prostate. Dans une étude écologique internationale (EURAMIC), la teneur en acides gras *trans* du tissu adipeux est positivement corrélée ( $r=0,50$ ,  $0,15-0,85$ ) à l'incidence du cancer de la prostate dans 11 centres de huit pays européens (Bakker et al., 1997). Deux études de cohorte ne trouvent pas d'association de la consommation d'acides gras *trans* avec le cancer de la prostate (Giovannucci et al., 1993 ; Schuurman et al., 1999 b).

## **3- Acides gras polyinsaturés, acide linoléique et cancer de la prostate**

Dans les études relevées, huit études cas-témoins et deux cohorte n'ont pas mis en évidence d'association entre l'apport en AGPI et le risque de cancer de la prostate. Seule une étude cas-témoin en Grèce trouve une association positive (OR=1,79,  $p < 0,01$ , Tzonou et al., 1999).

L'association du risque de cancer de la prostate avec l'apport en acide linoléique a été testée dans six études basées sur un questionnaire alimentaire : quatre études cas-témoins (dans l'une d'entre elles (Ramon et al., 2000), on a testé l'association avec l'apport en AGPI n-6, item très proche de l'acide linoléique) et deux études de cohorte. Quatre études ont été basées sur des biomarqueurs : deux études cas-témoins et deux études cas-témoins incluses dans des cohorte. Aucune étude basée sur un questionnaire alimentaire ne met en évidence d'association significative : dans deux des études cas-témoins, l'OR est parfois non significativement augmenté (OR=1,57 ; cancers précliniques ; Meyer et al., 1997) ou diminué (OR=0,71 ; De Stéfani et al., 2000) par l'apport le plus élevé en acide linoléique. Les deux études de cohorte basées sur un questionnaire alimentaire, dont une de grande taille (642

cas ; Netherlands Cohort Study, Schuurman et al., 1999 b) ne montrent aucune association du risque de cancer de la prostate avec l'apport alimentaire en acide linoléique. Les deux études cas-témoins basées sur des biomarqueurs (composition en acides gras des lipides totaux des érythrocytes et/ou du tissu adipeux) (Godley et al, 1996 ; Newcomer et al, 2001) constatent une augmentation du risque de cancer de la prostate avec l'acide linoléique, alors que les deux études de cohorte, basées sur la composition en acides gras des esters de cholestérol du plasma ou des lipides totaux du sérum, ne montrent pas d'association (Harvei et al., 1997) ou une diminution non significative (OR=0,62 ; Gann et al, 1994). Dans l'étude cas-témoin de Godley et al., l'augmentation du risque de cancer de la prostate existe aussi bien avec l'acide linoléique des érythrocytes que dans celui du tissu adipeux ; elle est observée dès le 2<sup>ème</sup> quartile et est maximale au 3<sup>ème</sup> quartile (OR=4,1-4,3, p<0,05). Dans l'étude de Newcomer, l'augmentation du risque de cancer de la prostate intervient à partir du 3<sup>ème</sup> quartile, et est maximale au quatrième (OR=2,1 p<0,05). Dans cette dernière étude, la borne inférieure du 4<sup>ème</sup> quartile d'acide linoléique dans les érythrocytes est égale à la médiane du 1<sup>er</sup> quartile dans l'étude de Godley et al. (10,0 %) : les résultats de ces deux études sont donc tout à fait cohérents. De plus, dans l'étude de Godley et al., le fait que l'augmentation du risque est également observée avec l'acide linoléique du tissu adipeux réduit le biais possible d'un effet de la maladie sur les valeurs du biomarqueur, compte tenu de la demie-vie très longue (plusieurs années) des acides gras du tissu adipeux. Les biomarqueurs n'étant pas les mêmes, on ne peut pas comparer les niveaux d'acide linoléique dans les deux études cas-témoins et dans les deux études de cohorte (Gann et al., 1994, et Harvei et al., 1997). Deux études ayant analysé la composition en acides gras du sérum (Yang et al., 1999) ou du tissu adipeux (Mamalakis et al., 2002) de patients atteints de cancer de la prostate ou d'HBP, ou de sujets normaux, ont trouvé des valeurs plus élevées (non significativement) d'acide linoléique chez les sujets atteints de cancer de la prostate. Bien que la majorité des études ne trouvent pas d'association de l'acide linoléique alimentaire avec le cancer de la prostate, la question reste ouverte. Enfin, trois études basées sur des biomarqueurs, une étude cas-témoin (Newcomer et al., 2000) et deux études de cohorte (Gann et al., 1994 ; Harvei et al., 1997) n'ont pas observé d'association du risque de cancer de la prostate avec les teneurs en acide arachidonique (20 :4 n-6), principal métabolite de l'acide linoléique. La cohorte Health Professionals Follow-Up Study montre une association positive, mais faible, du risque d'HBP avec la consommation d'AGPI (OR=1,17 ; p=0,03) et d'acide linoléique (RR=1,11 ; p=0,02), et d'acide arachidonique (RR=1,18 , p=0,03) (Suzuki et al., 2002).

#### **4- Acide alpha-linolénique et cancer de la prostate**

L'association du risque de cancer de la prostate avec l'apport en acide alpha-linolénique a été testée dans les mêmes études que celles qui ont recherché l'association du cancer de la prostate avec l'acide linoléique : six études basées sur un questionnaire alimentaire: quatre études cas-témoins et deux études de cohorte, et quatre études basées sur des biomarqueurs dont deux études cas-témoins et deux cohorte, soit dix études au total, dont une sur le cancer préclinique (Meyer et al., 1997). S'y ajoutent une étude cas-témoins comparant des cancers avancés à des cancers locaux (Bairati et al., 1998), et une étude de cohorte sur l'hyperplasie bénigne de la prostate (Suzuki et al., 2002). Sur ces dix études, sept trouvent une association positive entre la consommation ou les teneurs du sang ou du tissu adipeux en acide alpha-linolénique et le risque de cancer de la prostate. Parmi les études cas-témoins basées sur un questionnaire alimentaire, deux ne trouvent pas d'association : une étude canadienne sur des cancers précliniques (Meyer et al., 1997) et une étude suédoise incluant des cancers avancés (Anderson et al., 1996). Deux études, l'une réalisée en Uruguay (De Stéfani et al., 2000) et l'autre en Espagne (Ramon et al., 2000), constatent une association positive du risque de cancer de la prostate avec l'acide alpha-linolénique. De Stéfani et al. trouvent que l'association avec le risque de cancer de la prostate ne dépend pas de l'origine animale ou végétale de l'acide linoléique ; de plus,

l'association n'est pas atténuée, au contraire, après ajustement sur la consommation des autres acides gras (saturés, monoinsaturés, linoléique) et de viande rouge. De même, Ramon et al. trouvent que l'association de l'acide linoléique avec le risque de cancer de la prostate persiste après ajustement sur la consommation des autres acides gras (saturés, monoinsaturés, polyinsaturés, AGPI n-6), des graisses animales et du cholestérol. Enfin Bairati et al. (1998) ne trouvent pas d'association du cancer de la prostate avancé avec l'acide linoléique (pas plus qu'avec aucun autre acide gras), les témoins étant des sujets atteints de cancer de la prostate local. Les deux études de cohorte basées sur un questionnaire alimentaire donnent des résultats divergents. Dans un relevé précoce (3,5 ans de suivi) de la Health Professionals Follow-Up Study, Giovannucci et al. (1993) trouvent une association positive de la consommation d'acide linoléique avec le risque de cancer de la prostate (RR=1,32, p=0,04), nettement plus marquée avec le cancer avancé (RR=3,06, p=0,0005). Après ajustement sur les autres acides gras (saturés, monoinsaturés, linoléique), ces associations demeurent, bien que celle avec le cancer tous stades devienne non significative (OR=1,25, p=0,13) ; l'association avec le cancer avancé persiste après ajustement sur la consommation de viande. En revanche, la Netherlands Cohort Study met en évidence une diminution non significative du risque de cancer de la prostate avec l'acide linoléique (RR=0,76, p=0,09). Dans les études basées sur un questionnaire alimentaire, les différences ne s'expliquent pas par des différences de niveau d'apport en acide alpha-linolénique : dans la cohorte néerlandaise (Schuurman et al., 1999 b) et l'étude espagnole (Ramon et al.), ils s'étendent de 0,7 g/jour (quartile ou quintile le plus bas) à 2,1 g/jour (quartile ou quintile le plus élevé), de 0,7 g/jour à 1,3-1,5 g/ jour dans les autres études. Les deux études cas-témoins basées sur des biomarqueurs constatent une association positive du risque de cancer de la prostate avec le pourcentage d'acide linoléique dans les acides gras du tissu adipeux (Godley et al., 1996) ou des lipides totaux des érythrocytes (Godley et al., 1996 ; Newcomer et al., 2001). Dans l'étude de Godley et al., l'OR est augmenté dès le 2<sup>ème</sup> quartile d'acide linoléique, et atteint des valeurs élevées (3 à 4), et l'association est la même pour les deux biomarqueurs utilisés : tissu adipeux et érythrocytes, le premier étant a priori le plus valide (dans les érythrocytes, ainsi que dans les phospholipides du plasma, le pourcentage d'acide linoléique est faible, et sa mesure est relativement imprécise). Il en est de même des deux études cas-témoins incluses dans des cohorte : le risque de cancer de la prostate est environ deux fois plus élevé pour le quintile le plus élevé d'acide linoléique dans les acides gras totaux du plasma (OR=2,14, p=0,03, Physician's Health Study, Etats-Unis, Gann et al., 1994) ou dans les phospholipides du sérum (OR=2,0, p=0,03, étude Norvégienne, Harvei et al., 1997). Dans la première de ces deux études (Physician's Health Study), le risque est doublé dès le 2<sup>ème</sup> quartile d'acide linoléique. Gann et al. ont recherché d'éventuels facteurs de confusion : après ajustement sur l'acide linoléique du plasma et sur la consommation de viande, qui est elle-même associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (OR=2,51), l'OR de l'acide linoléique n'est pas modifié (2,22, p=0,04). Enfin, ces mêmes auteurs mettent en évidence des interactions de l'acide linoléique avec d'autres facteurs alimentaires : ainsi l'OR associé à l'acide linoléique plasmatique est nettement plus élevé chez les sujets situés dans le quartile le plus bas d'acide linoléique (OR=8,56, p<0,05) que chez ceux situés dans les 3 autres quartiles (OR=1,87) ; il est plus élevé chez ceux qui consomment peu de viande rouge (une fois/semaine ou moins ; OR=4,70, 1,7-12,9) que chez ceux qui en consomment 2 fois/semaine ou plus (OR=1,81, 0,77-4,27). Enfin, la cohorte Health Professionals Follow-Up Study ne montre pas d'association significative du risque d'HBP avec la consommation d'acide linoléique (OR=1,08 ; p=0,3).

*En résumé, une majorité d'études, tant cas-témoins que de cohorte, montrent une association positive de la consommation d'acide alpha-linolénique ou de la teneur en acide alpha-linolénique des lipides du sang ou du tissu adipeux avec le risque de cancer de la prostate. Cette association est trouvée dans des populations assez diverses quant à leurs habitudes alimentaires (Etats-Unis, Uruguay, Espagne, Norvège). Toutes les études basées sur des biomarqueurs l'ont observé (Godley et al., 1996 ; Newcomer et al, 2001 ; Gann et al.,*

1994 ; Harvei et al., 1997). Deux études basées sur un questionnaire alimentaire ne l'ont pas observé : une étude cas-témoin en Suède (Andersson et al., 1996), et la cohorte Néerlandaise (Schuurman et al., 1999), si l'on met à part l'étude cas-témoin sur les cancers précliniques (Meyer et al., 1997), alors que trois la mettent en évidence (Giovannucci et al., 1994 ; De Stefani et al., 2000 ; Ramon et al., 2000). Cette association paraît indépendante d'éventuels facteurs alimentaires de confusion : graisses totales, graisses animales, acides gras saturés, viandes, notamment. Les corps gras animaux (apportés par les viandes, les volailles et les produits laitiers) sont en effet des sources importantes d'acide alpha-linolénique, et on sait que la consommation de viande et de produits laitiers sont souvent associée à une augmentation du risque de cancer de la prostate (Kolonel, 2001 ; Chan et Giovannucci, 2001 ; Michaud et al., 2001). Enfin, l'association de l'acide linoléique avec le cancer de la prostate n'est pas mise en évidence avec le cancer de la prostate préclinique, et quand elle existe, elle est plus marquée avec le cancer de la prostate avancé. D'autres études seront nécessaires pour confirmer cette association, préciser ses modalités (stade du cancer, niveau et durée d'exposition, etc.) et proposer des hypothèses explicatives.

## **5- ACIDES GRAS POLYINSATURÉS EN N-3 A LONGUE CHAÎNE, CONSOMMATION DE POISSON, ET CANCER DE LA PROSTATE**

Les AGPI en n-3 à longue chaîne se trouvent dans les viandes et les volailles, mais les poissons et les fruits de mer en constituent la source alimentaire principale, notamment pour les principaux d'entre eux, les acides eicosapentaénoïque (EPA) et docosahexaénoïque (DHA). Dans les études épidémiologiques, les apports alimentaires en ces acides gras sont très corrélés avec les apports en poissons et fruits de mer, et il est légitime de les traiter conjointement. De plus, en raison de la faible conversion, chez l'homme, de l'acide linoléique en AGPI n-3 à longue chaîne, les teneurs sanguines ou tissulaires en ces acides gras sont liées à leur apport alimentaire direct, notamment sous forme de poisson, davantage qu'aux apports en acide linoléique.

L'association de la consommation de poisson avec le risque de cancer de la prostate a été étudiée dans six études cas-témoins et 5 cohortes. L'association de la consommation d'AGPI n-3 à longue chaîne a été testée dans 4 études cas-témoins (dont 3 basées sur des biomarqueurs) et 4 études de cohorte (dont deux basées sur des biomarqueurs). Une seule étude (Schuurman et al., 1999 a et b) a testé à la fois l'association du risque de cancer de la prostate avec la consommation de poisson et celle d'AGPI n-3 à longue chaîne. A l'exception d'une étude Japonaise assez ancienne (Mishina et al., 1985), qui fait état d'une diminution du risque de cancer de la prostate chez les consommateurs réguliers de poisson, aucune étude cas-témoin ne met en évidence d'association significative entre la consommation de poisson et le risque de cancer de la prostate, les odds-ratio variant de 0,7 à 1,2 (Talamini et al., 1992 ; Ghadirian et al., 1996 ; Key et al., 1997 ; Fernandez et al., 1999 ; Deneo-Pellegrini et al., 1999). De même, seule une cohorte Suédoise (Terry et al., 2001 b) constate, après plus de 20 ans de suivi, une association de la consommation de poisson avec une diminution importante du risque de cancer de la prostate (OR=0,43, p=0,05 pour le quartile le plus élevé), alors que trois autres cohortes ne trouvent aucune association (Severson et al., 1989 ; Schuurman et al., 1999 b ; Augustsson et al., 2003). Dans cette dernière cohorte (la Health Professionals Follow-Up Study, aux Etats-Unis), cependant, on trouve une association entre la consommation de poisson et une diminution du risque de cancer de la prostate au stade le plus grave (métastatique) (RR=0,56, p<0,05, pour le quartile le plus élevé) ; cette diminution n'est pas sensible pour le cancer avancé (RR=0,83). Ce résultat est à rapprocher du fait que, dans la cohorte Suédoise citée plus haut, une consommation élevée de poisson est associée à une réduction du risque de décès par cancer de la prostate plus forte que celle du risque de cancer de la prostate : RR=0,27, p=0,01. Deux études écologiques internationales ont recherché la relation entre la consommation de poisson et la mortalité par cancer de la prostate ; l'une trouve une relation négative (Hebert et al., 1998), l'autre ne trouve aucune

association (Ganmaa et al., 2002). Une étude sur l'évolution dans le temps de l'incidence des cancers et de l'alimentation à Hong-Kong montre une corrélation positive entre l'incidence du cancer de la prostate et la consommation de poisson (et de viandes, volailles, légumes) (Koo et al., 1997).

Les études cas-témoins sur les AGPI n-3 à longue chaîne (EPA et DHA) et le risque de cancer de la prostate donnent des résultats assez peu cohérents : le pourcentage d'EPA et de DHA dans les lipides des érythrocytes est parfois associé à des diminutions du risque de cancer de la prostate, significatives, y compris pour le cancer avancé (Norrish et al., 1999) ou non (Godley et al., 1996). De même, on trouve moins d'EPA et de DHA dans le sérum de patients atteints de cancer de la prostate que chez des sujets normaux (Yang et al., 1999), et moins de DHA dans le tissu adipeux de patients atteints de cancer de la prostate que dans celui de sujets ayant une HBP (différence non significative ; Mamalakis et al., 2002) . Dans deux autres études cas-témoins récentes, basées l'une sur les acides gras des érythrocytes (Newcomer et al., 2001) et l'autre sur un questionnaire alimentaire (Kristal et al., 2002), aucune association n'est constatée entre les AGPI n-3 à longue chaîne et le risque de cancer de la prostate, y compris de cancer avancé (Kristal et al., 2002). Aucune des 4 études de cohorte citées plus haut (Giovannucci et al., 1993 ; Gann et al., 1994 ; Harvei et al., 1997 ; Schuurman et al., 1999b) n'a mis en évidence d'association entre l'apport en EPA et /ou en DHA et le risque de cancer de la prostate (RR=0,9 à 1,2). Enfin, la cohorte Health Professionals Follow-Up Study montre une association positive faible mais significative du risque d'HBP avec la consommation d'EPA et de DHA (RR=1,20 et 1,23, respectivement,  $p < 0,005$ ). Une étude écologique sur des Japonais de différentes régions (dont le Brésil) montre une relation inverse entre les AGPI en n-3 du sérum et la mortalité par cancer de la prostate (Kobayashi et al., 1999).

*En résumé, la consommation de poissons ou celle d'AGPI en n-3 à longue chaîne (EPA, DHA) n'est pas associée, dans la majorité des études, au risque de cancer de la prostate, bien que quelques études suggèrent un effet protecteur. En particulier, la consommation de poisson a été associée, dans des études de cohorte récentes (Terry et al., 2001 b ; Augustsson et al., 2003) à une réduction du risque de cancer de la prostate aux stades les plus avancés (métastatique) et à la mort par cancer de la prostate, mais il n'est pas sûr que cette réduction soit due aux acides gras du poisson. Dans leur cohorte américaine, en effet, Augustsson et al. ne retrouvent pas cette association pour les suppléments d'huile de poisson, riches en EPA et DHA, et d'usage répandu aux États-Unis, ni pour les fruits de mer.*

## **6- Conclusions et perspectives**

Comme les acides gras saturés, les acides gras monoinsaturés (et l'acide oléique) alimentaires ne montrent pas d'association spécifique avec le risque de cancer de la prostate, si l'on tient compte de l'apport énergétique. Des études assez nombreuses, basées tant sur un questionnaire alimentaire que sur des biomarqueurs, ont porté sur des acides gras polyinsaturés particuliers, notamment les acides linoléique, alpha-linolénique et les acides gras polyinsaturés en n-3 à longue chaîne. Si les résultats sur l'acide linoléique sont assez erratiques, en revanche, l'acide alpha-linolénique est associé de façon répétée à une augmentation du risque de cancer de la prostate, indépendamment de facteurs de confusion potentiels (graisses et autres acides gras, viandes). Cet effet n'est pas constaté avec le poisson ou les AGPI en n-3 à longue chaîne, qui pourraient, au contraire être associés à une diminution du risque pour les stades les plus graves. Ces résultats importants demandent confirmation. Ils appellent aussi des approfondissements mécanistiques, en particulier en ce qui concerne l'acide alpha-linolénique. Enfin, les données épidémiologiques sur les acides gras trans ou les acides gras conjugués et le cancer de la prostate sont rares ou inexistantes, respectivement, et les recherches doivent être poursuivies sur ces points.

# Données expérimentales in vivo

*P. Bougnoux, J. Menanteau*

---

*Les données expérimentales, très nombreuses, s'étendent sur plusieurs décennies. Généralement, une seule référence récente a été citée pour chacun des faits présentés. La bibliographie n'est donc pas exhaustive. Lorsque le sujet abordé impliquait un nombre trop élevé de références, une revue générale récente a été sélectionnée. Les données de cancérogenèse impliquant des sites autres que mammaire ou colique n'ont pas été présentées de façon détaillée, car trop fragmentaires pour permettre de formuler des conclusions. En cancérogenèse colique, les données sont souvent difficiles à relier entre elles, et apparaissent parfois contradictoires. Pour cette raison, une emphase particulière a été portée sur l'impact des modèles utilisés dans l'interprétation des résultats. Les données récentes concernant l'action des dérivés diène-conjugués de l'acide linoléique (CLA) en cancérogenèse mammaire ont également été développées.*

L'environnement, notamment alimentaire, en influençant certaines étapes du développement des tumeurs, stimule ou inhibe leur formation et leur expression clinique, le cancer. L'hypothèse est que l'apparition de plusieurs types de cancers pourrait être retardée (Lippman & Hong 2002) si l'apport des composants alimentaires qui stimulent les étapes du développement tumoral étaient restreints dans l'alimentation ou, à l'inverse, si des facteurs à activité inhibitrice étaient apportés. Les acides gras polyinsaturés (AGPI) pourraient remplir ces critères. Leur abondance dépend des apports alimentaires en acides gras essentiels, qui représentent des chaînons moléculaires privilégiés entre l'environnement et la genèse des cancers.

L'édification d'une tumeur dépend de la réponse de l'hôte à la présence de cellules cancéreuses. Ainsi se forme le stroma, qui apporte la charpente et les éléments nutritionnels indispensables, par la vascularisation. Seule l'expérimentation chez l'animal est susceptible de permettre l'identification des altérations que les composants nutritionnels peuvent induire.

## **A- ACIDES GRAS ET CANCEROGENESE MAMMAIRE**

La majorité des données concernant l'action des acides gras sur la cancérogenèse mammaire provient des expérimentations animales. Elles ont été acquises à partir d'études d'intervention nutritionnelle réalisées dans des systèmes expérimentaux de tumeurs spontanées, ou bien de tumeurs transplantées chez des rongeurs, ou encore de tumeurs viro-induites, chimio-induites par le di-méthyl benzanthracène (DMBA), par le N-méthyl nitroso-urée (NMU) ou par d'autres cancérogènes (Corpet D, 1996). Il s'agit de l'induction d'altérations génétiques par un carcinogène administré au moment de la maturation de la glande mammaire, le DMBA ou le NMU. Dans un tel modèle, les tumeurs mammaires apparaissent dans les semaines qui suivent cette étape d'initiation. Ces tumeurs autochtones, issues du tissu épithélial mammaire, sont en majorité des carcinomes. Elles ont une architecture papillaire, bien différenciée, ont une vascularisation bien individualisée. Elles donnent peu de métastases, tout au moins dans les délais habituels d'observation (5 à 7 mois après l'induction). Ces tumeurs sont fréquemment multiples, apparaissant à plusieurs sites dans les chaînes mammaires. Leur délai d'apparition est variable, de quelques semaines à plusieurs mois. Tous les animaux ne font pas de tumeurs dans le délai d'observation.

Les acides gras alimentaires ne se comportent pas comme des cancérogènes génotoxiques. On a même rapporté une action anti-mutagène pour certains AGPI à longue chaîne de la série n-3, mais pas pour ceux de la série n-6 dans un modèle animal de génotoxicité induite par le busulfan (Renner et Delincee, 1988). Dans les modèles de cancérogenèse chimio-

induite, les acides gras alimentaires agissent sur la tumorigenèse mammaire à l'étape de promotion plutôt qu'à l'étape d'initiation (Bougnoux et al, 1996) dans la séquence initiation-promotion-progression (Ponten et al., 1990). La majorité des études qui a examiné l'effet de régimes enrichis en certains acides gras sur la cancérogenèse mammaire ont réalisé l'intervention nutritionnelle après l'induction, utilisant comme critère de jugement d'un effet inhibiteur l'augmentation du délai d'apparition des tumeurs mammaires, la diminution de la proportion de rats avec tumeurs, une réduction de la multiplicité, et surtout la diminution de la croissance tumorale, ou de la masse tumorale globale.

Les acides gras ont été apportés le plus souvent sous la forme d'huiles représentant jusqu'à 18% en masse du régime alimentaire (soit 40% de l'apport énergétique), exceptionnellement plus. L'énergie apportée par les lipides est le premier des facteurs de confusion qui doivent être pris en compte pour interpréter les données parfois contradictoires, puisque ce facteur est responsable d'une augmentation de la cancérogenèse mammaire, indépendamment de la nature des lipides qui en sont porteurs (Gerber et al, 1996).

L'effet promoteur des acides gras alimentaires n'est pas identique pour chaque type d'acide gras.

### **1- Effets des acides gras polyinsaturés de la série n-6**

Ils sont présents dans les huiles naturelles comme l'huile de maïs ou de tournesol. Ils ont, en général, stimulé la cancérogenèse mammaire, chimio-induite ou après transplantation (Bougnoux et al, 1996). L'apport de 16 à 23% d'huile de maïs dans le régime, comparé à un apport de 5 à 10 % a augmenté de 2 à 3 fois l'incidence de tumeurs mammaires induites par le NMU, suggérant l'existence d'un seuil entre 10 et 16%, soit 20 à 33 % sous forme d'huile de l'énergie totale apportée (Cohen et al., 1986). L'apport de 20 % d'huile de maïs ou de soja (riches en acide linoléique) comparé à l'huile de palme (riche en acides gras saturés et monoinsaturés) a augmenté la croissance tumorale mammaire chez des rates Sprague-Dawley dans le modèle DMBA (Sundram et al, 1989). Surtout, l'action des acides gras n-6 sur la tumorigenèse mammaire se produit très tôt, puisque la supplémentation en huile de maïs pendant la grossesse a mené à une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires induites par le DMBA dans la descendance (Hilakivi-Clarke et al, 2002).

Les AGPI n-6 (huile de maïs) augmentent la fréquence des métastases de lignées de tumeur mammaire murine ou humaine transplantées chez la souris, ou celle de tumeurs transplantées chez le rat (Bougnoux et al, 1996). Les isomères *cis*- semblent responsables de toute l'activité promotrice tumorale, tandis que les isomères *trans*- semblent avoir des effets similaires à ceux des acides gras saturés (Selenskas et al., 1984).

**L'acide gamma-linolénique**, d'origine végétale (huile d'onagre), inhibe la croissance de lignées tumorales établies (Begin et al., 1988), diminue l'incidence de tumeurs mammaires chimio-induites (Abou El-Ela et al., 1987; Ramchurren & Karmali, 1995), et dans certains cas, la croissance de tumeurs mammaires transplantées ainsi que celle de métastases (huile de pépin de cassis, associant acides gamma- et alpha-linoléniques).

### **2- Effets des acides gras saturés**

L'effet des acides gras saturés (huiles de noix de coco, lard, graisses animales, beurre) sur la promotion tumorale mammaire a été initialement considéré inférieur à celui observé avec une quantité similaire d'acides gras polyinsaturés. En fait, l'apport d'une faible quantité (seuil établi à 4 % de l'apport énergétique total) d'acide linoléique aux acides gras saturés confère à ceux-ci une activité promotrice de la cancérogenèse mammaire équivalente à celle observée avec les AGPI n-6 (Ip et al., 1985). Un apport minimal en AGPI n-6 est donc requis pour que l'effet stimulant des acides gras saturés puisse s'exprimer sur la cancérogenèse mammaire.



### **3- Effets des acides gras monoinsaturés**

Les acides gras monoinsaturés ont été étudiés en examinant les effets promoteurs de l'huile d'olive, variable selon les modèles, identiques ou plus faibles que celui des AGPI des huiles végétales ou encore inhibiteurs lorsque l'acide oléique est utilisé seul (Bougnoux et al, 1996). D'autres constituants que l'acide oléique peuvent intervenir dans les effets de l'huile d'olive. L'acide oléique augmente les métastases pulmonaires d'une lignée greffée à la souris uniquement lorsque l'apport d'acide linoléique est bas (Buckman et al., 1990).

### **4- Effets des acides linoléiques conjugués**

Pour rappel, il s'agit d'une famille d'isomères géométriques et positionnels de l'acide linoléique (isomères diène-conjugués) collectivement dénommés CLA (pour conjugated linoleic acid). Ce groupe d'acides gras est présent dans les aliments d'origine animale comme la viande de ruminants ou des produits laitiers (Huang et al., 1994), est également généré au cours de la cuisson (Ha et al., 1987), ainsi que sous l'action de la flore bactérienne intestinale (Chin et al., 1994). L'isomère principal est le cis-9,trans-11 CLA. Cet isomère résulte aussi de la conversion endogène de l'acide vaccénique trans-11 18:1, également présent dans le lait.

Les dérivés conjugués de l'acide linoléique (CLA) semblent avoir des propriétés inhibitrices de la cancérogenèse, notamment mammaire. Ces molécules, présentes dans de nombreux produits alimentaires, seraient actives à des concentrations proches de celles disponibles dans l'alimentation (Ip et al., 1994).

L'utilisation de différentes espèces animales (souris, rat, hamster), de diverses lignées cellulaires cancéreuses, et de différents modèles de cancérogenèse (cancers chimio-induits avec des cancérogènes directs ou indirects, tumeurs transplantées) ont permis de confirmer le rôle protecteur des CLA en cancérogenèse pour différents sites : peau (Ha et al, 1987), estomac (Ha et al, 1990), pancréas (Appel et al, 1994), hépatocarcinogénèse (DesBordes et al, 1995), poumon (Schonberg et al, 1995), cancérogenèse mammaire (Ip et al, 1991 ; 1995 ; Cheng et al, 2003) et colique (Liew et al, 1995 ; Coleman et al, 2002 ; Khono et al, 2002 ; Cheng et al, 2003). Il a été rapporté un effet inhibiteur des CLA aux différentes phases : initiation (Ip et al, 1995 ; Belury et al, 1996 ; Zu et al, 1992) promotion et croissance tumorale (Ip et al , 1991 ; Belury et al, 1996), formation de métastases (Visonneau et al, 1997, Hubbard et al, 2000). Dans le modèle de tumeurs mammaires chimio-induites, des rates prépubères dont le régime est supplémenté en CLA avant l'initiation par un agent cancérogène (DMBA ou NMU), ont développé significativement moins de tumeurs que les rates témoins (47 %) (Ip et al, 1995, Ip et al, 1994), suggérant que la présence de CLA dans les tissus mammaires les rendrait moins sensibles à l'initiation ultérieure par un agent cancérogène. De même, si la supplémentation en CLA est réalisée après l'initiation par un agent cancérogène pendant 20 semaines, les rates développent significativement moins de tumeurs que les rates du lot témoin (32 à 60 % de tumeurs en moins) (Ip et al, 1991; Ip et al, 1995). Ces effets inhibiteurs de la promotion tumorale s'observent dès 0,1 % de CLA dans le régime alimentaire, dépendent linéairement de la dose apportée jusqu'à 1 % (en poids) du régime (Ip et al, 1991; Cheng et al, 2003) et sont surtout indépendants de la nature de l'agent cancérogène utilisé ou des lipides (nature et quantité) administrés dans le régime (Ip et al, 1996; Ip et al, 1997). L'apport de CLA dans le régime sous la forme d'acides gras non estérifiés semble avoir un effet similaire à celui des CLA sous forme de triglycérides (Ip et al, 1995), bien que l'accumulation de CLA dans la glande mammaire soit inférieure (Ip et al, 1999).

L'action des CLA sur la cancérogenèse mammaire semble aussi concerner des étapes très précoces. L'administration de CLA à de jeunes rates prépubères, avant l'injection de carcinogène, se traduit par une diminution de la densité de l'épithélium ducto-alvéolaire de la glande mammaire et par une réduction de l'activité proliférante des bourgeons terminaux. L'action protectrice des CLA pourrait être due à une réduction de la ramification épithéliale de

la glande mammaire et une augmentation du nombre de cellules quiescentes (Thomson et al, 1997). Un autre mécanisme est l'inhibition de la formation de lésions précancéreuses par augmentation de la sensibilité des cellules épithéliales à l'apoptose (Ip et al, 2000) ou encore l'inhibition de la vascularisation tumorale par inhibition de l'angiogenèse (Masso-Welch et al, 2002).

Chacun des isomères constitutifs des CLA est porteur d'une activité distincte de celle du mélange naturel. L'isomère *cis-9,trans-11* CLA a une activité inhibitrice en cancérogenèse mammaire induite par le NMU chez le rat, que l'évaluation porte sur des indicateurs indirects, comme la formation de lésions précancéreuses (Ip et al, 1999, Ip et al, 2002), ou directe, comme la croissance tumorale. L'inhibition induite par l'isomère *cis-9,trans-11* est de niveau identique à celle du mélange d'isomères (Lavillonnière et al, 1999; 2003). D'ailleurs, l'isomère *cis-9,trans-11* résultant de la conversion endogène de l'acide vaccénique *trans-11* 18 :1 est également efficace (Banni et al, 2001; Corl et al. 2003). Dans un système de tumeurs greffées chez la souris, les deux isomères *cis-9,trans-11* et *trans-10,cis-12* ont également induit une inhibition tumorale, à la fois sur l'implant primaire ou sur les métastases pulmonaires (Hubbard et al, 2003).

Le mode d'action des CLA n'est pas connu. Ces agents augmentent la lipoperoxydation dans des lignées cellulaires d'adénocarcinome pulmonaire ou de glioblastome (Schonberg et al, 1995) mammaire (O'Shea et al, 1999, 2000) mais pas dans une lignée d'hépatocarcinome (Higarashi et al, 2001).

La possibilité que les CLA puissent être protecteurs en cancérogenèse mammaire humaine reste ouverte bien que non documentée actuellement. Une raison pourrait être le faible taux de CLA disponibles dans l'alimentation humaine. En effet, au niveau de supplémentation optimal de 1% de CLA chez le rat, le taux de CLA atteint 6 % des acides gras dans le tissu adipeux (Lavillonnière et al, 2003). Or le taux moyen dans le tissu adipeux chez l'homme est plus de 10 fois inférieur, environ 0,4% (Chajès et al, 2003). On ne sait pas actuellement si une supplémentation en CLA permettant d'augmenter les taux de CLA dans les tissus aurait un effet bénéfique chez l'homme, ni si une telle supplémentation est réalisable dans des conditions de sécurité nécessaires.

### **5- Effets des acides gras de la série n-3**

Deux catégories différentes d'acides gras oméga-3 sont à considérer. Il s'agit soit de l'acide alpha-linolénique (18 :3n-3), soit des AGPI à longue chaîne, d'origine marine : l'acide docosahéxaénoïque (22:6 n-3 ou DHA) et l'acide eicosapentaénoïque (20:5 n-3 ou EPA).

#### *a- effets de l'acide alpha-linolénique*

Peu d'études ont examiné le rôle de régimes enrichis en **acide alpha-linolénique** sur la tumorigenèse mammaire dans des systèmes expérimentaux chez l'animal. De la plupart des expériences disponibles, il a été conclu que l'acide alpha-linolénique inhibe le développement et la croissance des tumeurs à plusieurs niveaux (Bougnoux et Chajès 2003).

Dans un modèle de tumeurs syngéniques chez la souris, l'apport de 10 % d'huile de lin au régime a mené à une réduction de la croissance des tumeurs mammaires greffées, ainsi que des métastases, alors que 10 % d'huile de maïs ou d'un mélange d'huile de maïs et d'huile de poissons n'a pas eu cet effet inhibiteur (Fritsche and Johnson, 1990). La tumorigenèse mammaire spontanée chez la souris a été inhibée par l'apport alimentaire d'acide alpha-linolénique (Kamano et al, 1989). L'huile de graine de mistol, riche en acide alpha-linolénique, a eu un effet protecteur sur la survie et les métastases dans un autre système de tumeurs mammaires syngéniques greffées chez la souris (Munoz et al, 1995). Hirose et al. utilisant un modèle de tumeurs mammaires et coliques chimio-induites chez le rat, ont

apporté des régimes comportant soit 10 % d'huile de perilla (qui contient plus de 45 % d'acide alpha-linolénique) ou d'huile de carthame (riche en AGPI oméga-6 et contenant moins de 1 % d'ALA), ou de l'huile de soja (riche en AGPI oméga-6 et contenant 5 à 7 % d'ALA). Ils ont observé que le nombre de tumeurs mammaires par rat était significativement plus petit dans le groupe de rats recevant l'huile de perilla que dans le groupe recevant l'huile de soja. L'incidence des tumeurs du côlon était significativement diminuée dans le groupe perilla par rapport au groupe carthame, et la multiplicité des tumeurs coliques était la plus basse dans le groupe perilla. Ils ont également noté que l'incidence de néphroblastomes était plus basse dans le groupe de rats recevant le régime enrichi en huile de perilla que dans celui recevant l'huile de soja. Ces résultats indiquent que l'enrichissement du régime en huile de perilla riche en ALA en comparaison avec les huiles de carthame ou de soja, riches en acide linoléique, inhibe le développement de tumeurs mammaires, du côlon et de tumeurs rénales (Hirose et al, 1990). Des résultats similaires ont été rapportés en cancérogenèse colique et sont analysés plus loin.

L'acide alpha-linolénique n'est jamais apporté expérimentalement comme un composant isolé, mais comme un composant alimentaire ou d'une huile ajoutée au régime. Il est difficile de connaître la part de l'acide alpha-linolénique et celle des autres composants des huiles ajoutées dans l'inhibition tumorale. Thompson et al. ont examiné l'effet de l'huile de lin, riche en acide alpha-linolénique (plus de 45 %) et en autres composants comme le précurseur de lignanes, le secoisolariciresinol-diglycoside, dans le modèle de tumeurs mammaires induites chez le rat. Ils ont comparé l'effet inhibiteur de ce précurseur à celui de l'huile de lin sur la phase tardive du développement tumoral. L'huile de lin avait un effet inhibiteur dont ne rendaient pas compte les lignanes seuls, indiquant que l'acide alpha-linolénique avait un effet protecteur (Thompson et al, 1996), conclusion également obtenue par la comparaison des huiles de lin et de soja (Rickard et al 1999).

L'effet antitumoral de l'acide alpha-linolénique est-il influencé par l'interaction avec les acides gras oméga-6 ? Cette possibilité a déjà été suggérée par l'observation, en carcinogénèse expérimentale, que la croissance tumorale n'était inhibée que lorsque les apports en acides gras oméga-3 et oméga-6 étaient en quantité égale (Ip, 1986; Cohen 1993). En faisant varier dans le modèle de cancérogenèse mammaire chez le rat la proportion respective d'acides gras n-3 et n-6 en mélangeant des huiles de coco (riche en saturés) de carthame (riche en acide linoléique) et de poisson (huile de sardine, riche en EPA et en DHA) de façon telle que le rapport polyinsaturé/ saturés demeure constant dans un régime comportant 10 % de lipides, Sasaki et al. ont rapporté que l'augmentation du rapport n-3/n-6 (de 0,01 à 7,8) n'a pas réduit l'incidence ni modifié la latence de développement des tumeurs, mais a même eu un effet promoteur (Sasaki et al, 1998). Toutefois l'effet des agents antioxydants comme facteur de confusion n'a pas été examiné. Bien que ce soient les acides gras n-3 à longue chaîne qui aient été examinés, il est vraisemblable qu'un effet similaire existe pour l'acide alpha-linolénique. Chez un modèle de souris transgéniques avec l'oncogène du carcinome mammaire c-neu sous le contrôle d'un promoteur MMTV, Rao et al ont rapporté que l'huile de lin avec apport de mélatonine diminuait le nombre de tumeurs et la masse tumorale et ont conclu que l'huile de lin pouvait retarder la croissance des tumeurs mammaires lorsque le rapport n-6 :n-3 des acides gras consommés était proche de 1 (Rao et al, 2000). Ainsi, l'effet antitumoral de l'acide alpha-linolénique dépend du type et de la quantité des autres acides gras polyinsaturés présents dans le régime.

Un autre mécanisme impliqué dans l'inhibition de croissance tumorale induite par les acides gras oméga-3 est la promotion de l'apoptose des cellules tumorales. Il a été rapporté que les produits de peroxydation des acides gras n-3 contribuent à leur cytotoxicité, que les lipoperoxydes sont directement cytotoxiques, et que les déficits des mécanismes de défense antioxydantes augmentent l'action cytotoxique des acides gras oméga-3 (Bougnoux 1999). Plusieurs données récentes soulignent ce rôle émergent des acides gras polyinsaturés dans le cancer. Ramesh et Das ont étudié un modèle de cellules tumorales de sarcome avec ascites in vitro et in vivo. Ils ont rapporté que dans l'ordre, les acides gras oméga-3 DHA,

puis alpha-linolénique puis EPA étaient les plus efficaces pour inhiber la croissance des cellules tumorales. La vitamine E bloquait partiellement la cytotoxicité de ces acides gras, et la peroxydation lipidique était augmentée par tous les acides gras testés (Ramesh & Das, 1998). A partir du modèle de carcinogenèse mammaire induite par le NMU chez le rat, Lhuillery et al. ont rapporté que l'incidence des tumeurs et leur croissance étaient augmentées chez les rats recevant une supplémentation alimentaire en vitamine E, suggérant que même dans ce modèle de stade tardif de cancérogenèse, les acides gras oxydés ont un rôle dans l'inhibition de la croissance tumorale (Lhuillery et al, 1997). Utilisant un régime comportant un apport élevé d'acide alpha-linolénique dans un système expérimental identique, Cognault et al (2000) ont rapporté que la croissance tumorale était augmentée en présence de vitamine E et diminuée lorsque des agents pro-oxydants étaient apportés dans le régime, un effet qui n'était pas présent lorsque le régime était dépourvu d'acide alpha-linolénique (Cognault et al, 2000), suggérant que la sensibilité des acides gras polyinsaturés à la peroxydation pouvait interférer avec la croissance tumorale. L'analyse des paramètres de cinétique de croissance a indiqué que l'inhibition de croissance tumorale induite par les acides gras n-3 résultait non pas d'une diminution de la prolifération, mais d'une augmentation des pertes cellulaires et que ce dernier effet était aboli en présence de vitamine E (Bougnoux et al, 2002). Ces données documentent l'importance du statut oxydant de la diète dans l'effet inhibiteur sur la croissance tumorale des AGPI.

Ainsi l'acide alpha-linolénique inhibe la croissance et le développement des tumeurs dans plusieurs systèmes expérimentaux et à ce titre, pourrait devenir une molécule intéressante en prévention des cancers. Les études récentes soulignent l'importance des interactions avec les autres composants de l'alimentation. La présence ou l'absence d'effets sur la croissance tumorale, fonction de la quantité d'acides gras n-6 ou d'antioxydants associés, peut rendre compte des résultats inconstants disponibles en cancérogenèse expérimentale. La reconnaissance du rôle de la peroxydation dans l'effet antitumoral des acides gras n-3, apparent dans de nombreux systèmes expérimentaux *in vitro* ou *in vivo*, représente une avancée importante (Bougnoux 1999).

#### *b- Effets des acides gras polyinsaturés n-3 à longue chaîne*

Ces acides gras ont été apportés le plus souvent dans le régime sous la forme d'une supplémentation en huiles de poisson comme l'huile de menhaden. Dans la plupart des nombreux systèmes expérimentaux utilisés, les huiles de poisson ont eu un effet inhibiteur sur plusieurs paramètres du développement tumoral : diminution du taux d'incidence, du nombre de tumeurs, allongement du délais d'apparition, et parfois inhibition de la masse tumorale des tumeurs mammaires et aussi de leurs métastases. La supplémentation en huile marine comportant une proportion égale d'EPA et de DHA a inhibé la croissance de la tumeur R3230C transplantée au rat F344 (Karmali et al, 1984). Les acides gras n-3 apportés par des huiles de poisson, comparés à l'apport d'acide alpha-linolénique ou d'acides gras n-6 (gamma-linolénique ou linoléique) ont mené à la plus grande diminution de la masse tumorale mammaire induite par le DMBA chez la rate Sprague-Dawley (Karmali et al, 1989). L'huile de menhaden (20%) comparé à l'huile de maïs a diminué l'incidence et augmenté le délai d'apparition de tumeurs mammaires induites par le NMU chez des rates BUF (Jurkowski et al, 1985), ou encore les huiles de poisson comparées à l'huile d'olive, dans un système d'induction utilisant l'ENU (Williams et al, 1994). Les AGPI n-3 n'ont pas d'effet inhibiteur sur la tumorigenèse mammaire lorsque les apports d'AGPI n-6 sont trop élevés (Cave, 1991), ou insuffisants (Cohen et al., 1993). Dans le système de tumeurs mammaires induites par le NMU chez le rat femelle F344, seul un apport équivalent d'huiles de menhaden et de maïs dans un régime comportant 23% de lipides a mené à une réduction de l'incidence ou de la multiplicité des tumeurs (Cohen et al, 1993). C'est seulement lorsque les apports d'AGPI n-3 sont proches de ceux des polyinsaturés n-6 que les effets antitumoraux des AGPI n-3 sont exprimés (Cohen et al., 1993). Les AGPI n-3 pourraient ainsi avoir une action antagoniste sur la stimulation de la croissance tumorale exercée par les AGPI n-6

(Lands, 1992). Enfin, l'effet protecteur de l'huile de menhaden apparaît tôt puisque la supplémentation pendant la grossesse a permis une diminution de la tumorigenèse mammaire induite par le DMBA dans la génération suivante (Hilakivi-Clarke et al, 2002), en rapport avec une meilleure différenciation des glandes mammaires, plus riches en lobules. Chez la souris Balb/c, la tumorigenèse mammaire induite par le DMBA n'a pas été réduite par l'apport d'huiles de menhaden, en comparaison à l'huile de coco (Craig-Schmidt et al, 1993). Toutefois il est intéressant de noter que l'apport d'huile de menhaden, comparée à l'huile de maïs, a induit une inhibition du développement canalaire chez la souris nude (Abraham et al, 1991), rendant ainsi ce tissu moins sensible à la cancérogenèse spontanée ou chimio-induite.

Dans le modèle de tumeurs transplantées chez la souris Balb/c, l'apport d'huile de menhaden comparé à l'huile de maïs a constamment mené à une réduction de la masse tumorale, essentiellement par augmentation des pertes cellulaires (Gabor et al, 1986), un effet en rapport avec la peroxydation lipidique (Gonzalès et al, 1991) et aboli par l'apport d'anti-oxydants (Gonzales et al, 1993). L'huile de poisson comparé à l'huile de carthame a inhibé la croissance de la lignée tumorale mammaire 4526 transplantée à la souris BALB/cfC3H ainsi que les métastases pulmonaires (Hubbard et al, 1998). En ce qui concerne les xénogreffes à la souris nude (lignée de carcinome mammaire humain MDA-MB-435), l'apport des acides gras oméga-3 EPA et DHA, comparé à celui d'acide linoléique dans un régime comportant 20% de lipides, a réduit la croissance tumorale au site d'injection, ainsi que les métastases pulmonaires (Rose et al, 1995). Un effet similaire a été obtenu sur la tumeur primaire avec du DHA produit par des algues dans le même système expérimental (Connolly et al, 1999). Utilisant une autre lignée de cancer du sein (KPL-1) chez la souris nude, Sensaki et al (1998) ont rapporté que l'EPA (9,5 %) comparé à l'acide linoléique a mené à une diminution de la croissance de la tumeur primaire ainsi que des métastases ganglionnaires. Une inhibition de la masse tumorale, de l'incidence et de la multiplicité a également été rapportée pour l'EPA dans le système de tumeurs mammaires induites par le NMU chez le rat Sprague-Dawley (Takata et al, 1990). En revanche, l'apport d'EPA et de DHA à faible dose dans un régime comportant des apports élevés de lipides, a diminué l'incidence et la multiplicité tumorale, mais pas la masse tumorale mammaire induite par le DMBA chez le rat (Minami et al, 1996 ; Noguchi et al, 1997).

*En conclusion, en cancérogenèse mammaire, les expérimentations animales sont concordantes pour suggérer que les acides gras ont un effet promoteur, d'abord dépendant de la dose, mais ensuite affecté par la nature des acides gras apportés. L'acide linoléique et les AGPI n-6 (en dehors des CLA) stimulent en général la croissance tumorale, tandis que leurs homologues n-3 semblent l'inhiber — ou s'opposer aux effets stimulants des acides gras n-6. Bien que minimisé par la restriction calorique globale ou l'exercice, il existe un effet stimulant spécifique des acides gras sur la cancérogenèse expérimentale mammaire (Freedman et al., 1990).*

## **B. ACIDES GRAS ET CANCEROGENESE COLIQUE**

Le processus de cancérogenèse colique est relativement bien documenté. C'est un processus très long, marqué par une succession d'altérations génétiques, puis chromosomiques, ayant des conséquences sur l'équilibre prolifération/apoptose et sur les interactions cellulaires. Ces cancers sont relativement hétérogènes et on distingue deux formes principales qui diffèrent par les altérations génétiques et la localisation (Piard, 2002). Les modèles animaux ne rendent pas compte de cette diversité, ils sont cependant suffisamment nombreux pour fournir des indications utiles lorsque les données convergent. La sensibilité de la tumeur à ses différents stades d'évolution, puis de ses métastases, à l'activité biologique des molécules issues de l'alimentation n'est pas nécessairement homogène, les effets pouvant même être opposés. Les résultats disponibles dans la

littérature sont ici inventoriés en fonction des modèles, qui correspondent en fait à différents stades de cancérogenèse.

La validation de marqueurs de risque dans des modèles animaux qui soient utilisables chez l'homme est une question récurrente. Il n'existe cependant pas de consensus dans le domaine.

L'augmentation de la prolifération et la réduction de l'apoptose ont été considérées comme des facteurs de risque aggravé de développer un cancer puisque la balance prolifération/apoptose est responsable du maintien de l'homéostasie tissulaire. La diminution de la prolifération ou l'augmentation de l'apoptose dans la muqueuse colique saine ne peuvent pas, actuellement, être considérées comme des marqueurs de la diminution du risque. De nombreux indices suggèrent cependant que les acides gras, comme d'autres produits dérivés de l'alimentation, sont des modulateurs de l'apoptose, en particulier au cours du processus de cancérogenèse (Johnson et al, 2002, Chang et al, 1998). Ainsi, dans l'expérience de Hudson et coll (1993), la croissance de la lignée cancéreuse colique humaine MAC 16 chez la souris était inhibée par des AGPI n-3, mais cet effet était annulé par l'adjonction d'AGPI n-6 par un mécanisme de réduction de la mort cellulaire. Latham et coll (1999) ont comparé l'huile de maïs (riche en n-6) et l'huile de poisson (riche en n-3) dans un modèle d'induction chimique avec la diméthyl-hydrazine (DMH). Chez les rats nourris à l'huile de poisson, mais n'ayant pas reçu de DMH, l'apoptose augmente et les mitoses diminuent. Lorsqu'il y a injection de DMH, la réponse apoptotique est plus que deux fois plus élevée que dans le cas des rats nourris avec l'huile de maïs, ce qui conduit à une réduction des lésions potentiellement pré-cancéreuses (foyers de cryptes aberrantes, FCA). Ces résultats suggèrent que la consommation d'huile de poisson pendant les phases au cours desquelles se situe une altération de l'ADN induite par un carcinogène facilite l'élimination des cellules atteintes (Hong et al, 2000). Le mécanisme d'induction de l'apoptose n'est pas connu, mais il est possible qu'il soit lié à la peroxydation lipidique (Latham et al, 2001). Quoi qu'il en soit, les marquages des processus de prolifération et d'apoptose in situ ne sont pas suffisamment fiables, et les mécanismes liant l'équilibre entre les deux processus à la cancérogenèse pas assez connus, pour en faire des marqueurs de risque fiables dans les tests in vivo.

La formation de cryptes aberrantes reste donc le marqueur de risque le plus fréquemment utilisé en cancérogenèse colique expérimentale. Tous les foyers de cryptes aberrantes ne progressent pas en tumeurs, mais il existe un consensus relatif sur le fait que leur présence constitue un facteur de risque. Chez les rongeurs, les FCA apparaissent de façon précoce lors de l'injection de la plupart des carcinogènes chimiques qui induisent des tumeurs dans le côlon.

L'huile de poisson (riche en DHA et EPA) (Paulsen 1998, Coleman 2002a), le DHA seul (Takahashi 1993, Kohno 2000), les CLA (Khono et al, 2002) les CLA dérivés de l'huile de carthame (Cheng 2003) mais pas les CLA seuls (Ealey 2001), l'huile de perilla (riche en acide alpha linoléique) (Komaki 1996, Onogi 1996), ont été décrits comme des inhibiteurs de la formation des FCA induits par la DMH ou l'un de ses métabolites l'azoxy-méthane (AOM). Ces effets étaient souvent associés à l'équilibre prolifération/apoptose et à sa modulation par la production de PGE2 (un métabolite de l'acide arachidonique membranaire produit par les PGHS). Les CLA (contenus dans la viande de boeuf) étaient également inhibiteurs de la formation de FCA dans deux études où l'inducteur chimique était PhIP ou IQ (deux amines hétérocycliques issues de la pyrolyse des viandes) par un mécanisme mettant en jeu l'inhibition de l'activation du carcinogène (Coleman 2002b, Liew 1995, Xu 1999).

### **1- Tumeurs chimio-induites**

La plupart des études ont concerné la formation de tumeurs, parfois associée au stade plus précoce que constituent les FCA. De manière constante, les régimes enrichis en AGPI n-3 (les huiles de poisson par exemple) ont réduit le risque de tumeurs chimio-induites (par

DMH, AOM ou NMU) quand ils étaient comparés à des régimes riches en AGPI n-6 (souvent l'huile de maïs), qui sont considérés comme promoteurs (Reddy, 1984), et/ou en acides gras saturés (Reddy 1986,1988, Nelson 88, Reddy 1991, Lindner 1991, Deschner 1990, Good 1998, Zhou 2000). Dans une étude, l'huile de maïs (n-6) augmentait le nombre de tumeurs si elle était administrée en post-initiation mais n'avait pas d'effet lorsqu'elle était administrée en phase d'initiation, alors que l'huile de poisson (n-3) réduisait le nombre de tumeurs, aussi bien en phase d'initiation qu'après l'initiation (Reddy et al, 1991). Une autre étude a montré qu'un rapport n-6/n-3 égal à 1 était protecteur en ce qui concerne la survenue de tumeurs et réduisait le nombre de foyers de dysplasie susceptibles d'évoluer en tumeurs (Deschner et al, 1990). Plusieurs hypothèses ont été envisagées pour rendre compte de ces effets : la concentration des acides biliaires (pro-carcinogènes) (Reddy et al, 1996), la composition lipidique des membranes et l'activité des PGHS qui entraînent toutes deux une modulation de la production de prostaglandines pro-carcinogènes (Rao et al, 1993, 1996, Singh et al, 1997a), ou encore la diminution des fonctions oncogéniques de la protéine ras-p21 (Singh et al, 1997b,1998). DHA seul inhibait également le développement des FCA et des tumeurs chimio-induites par l'AOM, ou par une amine hétérocyclique PhIP (un produit de pyrolyse des viandes), dans le côlon (Takahashi et al, 1993,1994,1997a et b), et c'était également le cas pour EPA seul (Minoura et al, 1988, Toriyama-Baba et al, 2001). Ces effets ont été souvent attribués à la modulation du catabolisme de l'acide arachidonique en PGE2. Les CLA qui réduisent la formation des FCA, ont inhibé de manière similaire la formation de tumeurs induites par la DMH, le mécanisme suggéré étant lié à la prostaglandine PGE2 et à l'apoptose (Park et al, 2001).

Deux études ont été conduites avec des huiles enrichies en acide alpha linoléique (n-3) dans des modèles d'induction par l'ENU, et deux autres dans des modèles où l'inducteur était la DMH ou l'AOM. L'incidence des tumeurs était beaucoup plus faible avec un régime enrichi en huile de perilla (Narisawa et al, 1991,1994, Hirose et al, 1990) ou de moutarde (Dwivedi et al, 2003) qu'avec des régimes enrichis en n-6 ou en acides gras saturés ou monoinsaturés. Là encore, ces résultats ont été interprétés comme étant la conséquence de modulations dans la composition lipidique des membranes.

Enfin, deux études récentes ont montré que l'huile d'olive et l'acide oléique, l'acide gras mono-insaturé qui en est le principal composant, n'exerçait aucun effet promoteur sur la carcinogénèse colique induite par la DMH ou l'AOM (Takeshita et al, 1997 ; Bartoli et al, 2000).

## **2- Modèles de transplantation**

Quelques études ont été réalisées concernant la croissance de lignées de cellules humaines ou animales chez la souris immuno-déficiente. Deux d'entre elles, réalisées dans la même équipe, concernaient l'implantation en site orthotopique, dans le côlon, de la lignée murine cancéreuse colique CT26. Dans ces études, le volume des tumeurs était beaucoup plus faible avec un régime contenant de l'huile de poisson (riche en n-3) qu'avec un régime contenant de l'huile de carthame (riche en n-6) (Cannizzo et al, 1989). Cet effet n'était pas observé lorsque les cellules étaient implantées à d'autres sites (Broitman et al, 1992), ce qui confirme l'importance des interactions avec l'environnement cellulaire dans l'évolution des tumeurs coliques. D'autres lignées cancéreuses coliques murines (MAC 13, MAC 16 et MAC 26) ont été utilisées par le même groupe pour tester les effets d'acides gras insaturés purs (Hudson et al, 1993, 1994, Hussey et al, 1994) sur leur croissance in vivo. Dans ces études, l'EPA ralentissait la croissance des tumeurs alors que l'acide linoléique la stimulait et inhibait l'effet de l'EPA. D'autres études ont concerné l'implantation de lignées cancéreuses coliques humaines en sous-cutané chez la souris athymique. En 1990, Sakaguchi et coll montraient qu'un régime enrichi en huile de poisson (20%) réduisait la croissance de tumeurs induites par injection sous-cutanée de lignées cancéreuses coliques humaines (COLO-320 et HT-29), en comparaison avec un régime standard ou enrichi en acides gras saturés. Dans le

même contexte expérimental, des régimes enrichis en huile de poisson riche en n-3, en huile de coco riche en acides gras saturés, en huile d'olive riche en acides gras monoinsaturés et en huile de carthame riche en acides gras n-6, ont été comparés à un régime pauvre en graisse dans le contrôle de la croissance de tumeurs induites avec la lignée HT29, les régimes étant appliqués avant l'inoculation des cellules ou bien après l'initiation (Calder et al, 1998). Si l'huile de poisson n'était jamais promotrice, l'huile de carthame ne l'était qu'après la phase d'initiation. Un régime enrichi en huile de poisson a mené à une réduction de la croissance de la lignée HCT-116 implantée chez la souris athymique, en référence avec un régime enrichi en huile de carthame (Boudreau et al, 2001). Dans cette expérimentation, la lignée sauvage qui n'exprime pas PGHS-2 et une lignée transfectée avec ce gène ont été comparées, sans que l'expression de cette molécule, limitante de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique membranaire, n'influence l'effet in vivo. Ce résultat n'est pas en faveur de l'hypothèse qui attribue aux PGHS et en particulier à la forme inductible (PGHS-2) un rôle clef dans l'effet suppresseur de tumeur exercé par les AGPI n-3. Dans cette hypothèse, la compétition entre acides gras membranaires n-6 (arachidonique) et n-3 (essentiellement EPA) tous deux substrats des PGHS, serait orientée en faveur des n-3 du fait de l'enrichissement membranaire en n-3, conduisant à une réduction de la synthèse de la prostaglandine pro-tumorale PGE2. Enfin, une autre étude concernait l'implantation de fragments de tumeurs générées par la lignée WiDr (Kato et al, 2002). Des régimes enrichis en acides gras n-3 (huile de poisson riche en EPA et DHA ou huile d'algue brune riche en DHA) ou n-6 (huile de maïs) ont été comparés à un régime standard. Les deux régimes enrichis en n-3 inhibaient la croissance tumorale. Le fait que le régime enrichi en algue brune ait été plus efficace que celui enrichi en huile de poisson suggère un rôle plus important pour DHA que pour EPA.

L'ensemble des résultats obtenus en implantation hétérotopique doit toutefois être considéré avec beaucoup de prudence, quand on sait à quel point l'environnement cellulaire (fibroblastes, cellules endothéliales, cellules immunitaires) joue un rôle déterminant dans la croissance des tumeurs coliques, comme d'autres tumeurs épithéliales.

### **3- Modèles génétiques**

Des modèles génétiques de cancérogenèse colique sont actuellement disponibles. Deux modèles de ce type ont été utilisés pour étudier l'impact des acides gras. Tous les deux concernent des altérations du gène *Apc* qui entraînent une forte réduction ou la perte des fonctions exercées par la protéine *Apc*. Chez l'Homme, la mutation de ce gène, responsable d'une affection héréditaire, la polypose adénomateuse familiale, se traduit principalement par l'apparition précoce d'un très grand nombre de polypes dans la muqueuse intestinale et principalement dans le côlon. Ce gène, ou un gène qui lui est fonctionnellement lié (beta-caténine), est très fréquemment altéré au cours de la cancérogenèse colique sporadique, ce qui en fait un gène majeur pour l'ensemble des cancers du côlon. Chez la souris, cependant, les tumeurs sont majoritairement situées dans l'intestin grêle ce qui rend l'extrapolation des résultats à l'homme sujette à questions, compte tenu des différences notables entre les deux organes, y compris dans le métabolisme lipidique et le renouvellement cellulaire. Chez la souris *Apc* delta 716, l'addition de DHA (3%) au régime alimentaire a réduit significativement le nombre et la taille des tumeurs en particulier chez les souris femelles (Oshima et al, 1995). Dans une autre étude chez la souris Min (pour "multiple intestinal neoplasia", souris porteuse d'une mutation sur le gène *Apc*), l'huile de poisson a réduit de manière significative, d'une part, le nombre et la taille des tumeurs dans l'intestin grêle, et d'autre part, le nombre et la multiplicité des cryptes aberrantes dans le côlon, cette dernière observation ne concernant que les femelles (Paulsen et coll 1997). D'autres différences, moins marquées, apparaissaient aussi dans cette étude entre mâles et femelles. Les raisons des modulations différentielles liées au sexe obtenues dans ce type de modèle ne sont pas connues, et sont difficiles à relier aux données établies dans d'autres modèles ou chez l'Homme.



Plus récemment, la souris Min mâle a été utilisée pour comparer les effets de différents acides gras sur les tumeurs (Petrik et al, 2000a et 2000b). Une première étude a montré que l'EPA (n-3) diminuait le nombre de tumeurs alors que l'acide arachidonique (AA, n-6) était sans effet. L'action d'EPA était associée à une réduction du contenu de l'intestin en AA. L'association de l'effet d'EPA à la réduction du contenu tissulaire en AA était confirmée par le fait que l'addition d'AA au régime EPA abolissait l'effet protecteur et restaurait l'AA intestinal. La production de certaines prostaglandines était corrélée au niveau d'AA. L'autre étude comparait les effets de différents acides gras polyinsaturés (3%) en référence à l'acide oléique. SDA et EPA (n-3 tous les deux) étaient significativement protecteurs dans le côlon comme dans l'intestin grêle (DHA aussi, mais seulement en tendance) alors que ALA, les CLA (un mélange d'isomères cis-9 trans-11 et trans-10 cis-12) et l'acide gamma-linolénique (GLA) étaient sans effet. Dans cette étude, il n'y avait cependant pas de stricte corrélation entre l'effet antitumoral et les taux de prostaglandines, même si un taux faible de production de PGE2 était associée à l'effet de SDA et EPA. Le fait que ALA soit sans effet, mais que SDA soit protecteur souligne l'importance de sa conversion par la delta6-désaturase dans les effets anticancéreux des acides gras n-3.

Enfin, l'isomère trans-10 cis-12 de CLA (1%) a augmenté la taille des tumeurs Min dans une autre étude (Rajakangas 2003), un effet indépendant de PGHS-2 mais qui pourrait être lié à l'élévation de la cycline D1.

#### **4- Métastases**

Très peu d'études ont été consacrées aux effets des acides gras dans des modèles de métastases de tumeurs coliques. L'injection par voie intra-veineuse de cellules cancéreuses coliques murines CT26 à des souris, génère des métastases dans le poumon. Le nombre de métastases était significativement réduit par un régime enrichi en huile de poisson comparativement à un régime enrichi en huile de carthame (Cannizo et al, 1989). Une étude similaire sur l'apparition de métastases pulmonaires après implantation en sous-cutané de la lignée CT26, montrait que EPA, DHA et acide oléique étaient inhibiteurs (Suzuki et al, 1997; ligo et al, 1997). L'effet du DHA était cependant aboli en présence d'EPA ou LA. Ces effets seraient liés à l'inactivation de protéases matricielles impliquées dans l'envahissement métastatique (MMP2 et 9).

D'autres études ont concerné la localisation hépatique, très fréquente dans les cancers du côlon. L'injection intra-veineuse d'une lignée cancéreuse colique de rat (ACL-15) chez le rat syngénique produit des métastases hépatiques dont le nombre était significativement réduit par un régime enrichi en EPA par rapport à un régime contenant LA (Iwamoto et al, 1998). Cet effet serait associé à une plus faible adhérence à l'endothélium vasculaire et à une diminution de la prolifération sur le site secondaire. A l'inverse, une autre étude a documenté une promotion des métastases hépatiques (en nombre et en taille) par l'huile de poisson, un effet également observé avec l'huile de carthame mais dans de plus faibles proportions (Griffini et al, 1998, Klieverik et al, 2000). Ces effets ne seraient liés ni à un mécanisme d'immunosuppression, ni à l'inhibition de la formation des matrices extra-cellulaires.

En conclusion - L'expérimentation chez l'animal a ses limites, liées dans le domaine nutrition-cancer au fait que les rongeurs ne sont pas un très bon modèle pour la nutrition humaine d'une part, et que d'autre part, la genèse de tumeurs par induction chimique, par injection de cellules cancéreuses ou par transgénèse ne modélisent que très imparfaitement le développement des cancers chez l'Homme. Ces limites sont particulièrement évidentes pour les cancers du côlon-rectum. Cependant, sur la base des résultats publiés, quelques grandes tendances peuvent être dégagées et alimenter des hypothèses sérieuses, permettant d'affiner les études épidémiologiques et de générer des études mécanistiques *in vitro*.

Dans les modèles animaux, il apparaît qu'une proportion relativement importante d'AGPI n-3, et peut-être d'acide oléique, dans l'alimentation puisse exercer un effet protecteur à tous les stades de cancérogenèse colique, avec des réserves en ce qui concerne les métastases

hépatiques. A l'inverse, une proportion trop importante d'AGPI n-6 et surtout d'acides gras saturés serait promotrice de la cancérogenèse, sinon cancérogène par elle-même. Une étude récente, dans un modèle d'induction chimique, a confirmé qu'un régime riche en lipides de type "western diet" (acides gras saturés, monoinsaturés et polyinsaturés n-6) est promoteur de la cancérogenèse colique, entraînant un risque quatre fois plus élevé que la consommation d'un régime pauvre en AGPI n-6 ou riche en acides gras de type n-3 (Rao et al, 2001).

Les mécanismes évoqués à partir des expérimentations animales font en général référence au contrôle de l'homéostasie tissulaire par la balance prolifération/apoptose. Des effets directs sur l'expression d'oncogènes (Davidson et al, 1999), de molécules anti-apoptotiques comme Bcl-2 (Hong et al, 2003) sont parfois évoqués, mais ce sont surtout les effets indirects, via la modulation de la composition lipidique des membranes et de leur catabolisme, qui ont été documentés. Les données ne sont toutefois pas suffisamment claires pour imaginer qu'un seul mécanisme, par exemple le contrôle de la production de PGE2, de glutathion (Latham et al, 2001), de Bcl2 ou de ras puisse rendre compte des effets décrits in vivo. Il est de plus très clair, qu'in situ, la situation devient très complexe dès qu'il s'agit d'une tumeur en phase de croissance où interagissent plusieurs types cellulaires, et où réaction fibroblastique, réponse immunitaire et angiogenèse sont autant de cibles différentes ajoutées à la cellule épithéliale transformée.

### **C- ACIDES GRAS ET CANCER DE LA PROSTATE**

En ce qui concerne le **cancer de la prostate**, les expérimentations sur l'activité des AGPI restent à un stade peu avancé, car on ne dispose pas de système expérimental satisfaisant pour modéliser cette maladie (Rose 1997). Comme pour les tumeurs mammaires, les AGPI n-6 favorisent le développement des tumeurs de la prostate, dans un système de tumeurs greffées (Clinton et al., 1988 ; Rose et Connolly, 1992) ou spontanées (Pollard et al., 1985) alors que les AGPI à longue chaîne n-3 l'inhibent (Rose et al., 1992). Un régime enrichi en acides gras oméga-3 à longue chaîne provenant d'huiles de poissons (il n'y a pas de données sur l'acide alpha-linolénique) a mené à une réduction de la croissance des tumeurs induites par la greffe de la lignée de cellules prostatiques humaines DU-145 chez la souris nude (Karmali et al, 1987 ; Rose et al, 1988, Connolly et al, 97). Dans un système de carcinogenèse prostatique induite chez le rat par le 3,2'-diméthyl-4-aminobiphényl en présence de propionate de testostérone comme promoteur de tumeur prostatique, Mori et al (2001) ont rapporté que l'apport de 20 % d'huile de perilla comparé à un apport similaire de suif menait à une réduction statistique du taux d'incidence de lésions néoplasiques intraépithéliales prostatiques dans le lobe ventral, de 70 % à 10 %, indiquant que l'huile de périlla, riche en acide alpha-linolénique, n'est pas un promoteur tumoral prostatique dans ces conditions expérimentales. En résumé, les études épidémiologiques concordent avec les études expérimentales chez l'animal pour considérer que les AGPI oméga-3 à longue chaîne peuvent servir d'agents de chimioprévention qui suppriment la croissance et la dissémination de cellules néoplasiques prostatiques (Cohen, 2002), mais qu'il manque les expériences examinant spécifiquement l'action de l'acide alpha-linolénique.

*En conclusion, les expérimentations chez le rongeur indiquent que les lipides stimulent le développement et la croissance des tumeurs mammaires, du côlon et de la prostate proportionnellement à la part des calories qu'ils apportent. Les AGPI n-6 seraient promoteurs, tandis que les n-3 (à longue chaîne) seraient inhibiteurs. En fait, l'action des acides gras n-3 dépend des autres constituants des lipides, de leur proportion avec les n-6, et aussi de la présence de certains agents anti-oxydants comme la vitamine E. La reconnaissance du rôle déterminant des constituants de l'hôte (vaisseaux, matrice extra-cellulaire) dans la croissance et le développement des tumeurs rend indispensable de continuer la recherche sur l'identification chez l'animal expérimental des constituants de l'alimentation susceptibles d'inhiber ce processus.*

## IV. Mécanismes d'action au niveau cellulaire et moléculaire

*S. Bardon, C. Benelli, D. Bernard-Gallon, H.M. Blottière,  
J. Demarquoy, P-H Duée, C. Forest*

---

Les données sur l'action des acides gras qui proviennent des études expérimentales réalisées sur différents modèles animaux apparaissent concordantes, alors qu'aucun de ces modèles n'est universel ou ne reflète la réalité des situations pathologiques humaines. Ainsi, ces études montrent que les acides gras polyinsaturés (AGPI) de la famille n-6 favorisent le développement tumoral, tandis que ceux de la famille n-3 ont un effet protecteur.

Le processus de cancérogenèse se déroule en plusieurs étapes. La transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale s'accompagne d'une acquisition de propriétés nouvelles pour la cellule, telles que l'inhibition des communications cellulaires, la prolifération incontrôlée des cellules, associée à leur insensibilité aux signaux antiprolifératifs, la forte diminution de l'apoptose, la capacité de susciter l'angiogenèse et l'acquisition d'un pouvoir invasif. Il s'ensuit que les mécanismes cellulaires et moléculaires qui régissent l'ensemble de ces propriétés sont profondément altérés .

L'amélioration des connaissances des processus moléculaires impliqués dans l'oncogenèse, ainsi que l'action des acides gras (AG) sur ces mécanismes permettra d'identifier de nouvelles cibles pour asseoir scientifiquement une stratégie de diminution du risque pathologique par l'alimentation, voire dans certains cas de son traitement.

Les AG non estérifiés (AGNE) du sang ont une double origine. En période de jeûne, ils proviennent essentiellement du tissu adipeux, par un mécanisme de lipolyse des triacylglycérols de stockage. A l'état post-prandial, ils sont issus de la lipolyse des triacylglycérols des lipoprotéines et chylomicrons du sang par la lipoprotéine lipase (LPL). Les AGNE sont véhiculés dans le sang par l'albumine (ALB), la fraction minoritaire non liée à l'albumine étant celle des « AG libres » (AGL), souvent confondue avec les AGNE. Les AGL pénètrent dans les cellules à l'aide d'une protéine transmembranaire dénommée « translocateur des AG » (FAT) et peuvent s'échanger avec les AG des phospholipides (PL) de la membrane plasmique pour en modifier, ou encore interférer avec un signal issu de la membrane. Par ailleurs, les tissus lipogéniques tels que le foie et, tout au moins chez les rongeurs, le tissu adipeux, mais aussi les tissus tumoraux, ont la capacité de synthétiser *de novo* les AGNE à partir du glucose. Dans la cellule, les AGNE sont pris en charge par une protéine cytoplasmique de liaison des lipides (FABP). Ils peuvent subir une série de modifications, et leur activation en acyl-CoA constitue un préalable à certaines de ces modifications :estérification, oxydation mitochondriale ; ils peuvent également entrer dans des réactions d'élongation, de désaturation, d'oxydation par les peroxysomes ou les microsomes ou bien être peroxydés, comme dans le cas des AGPI. Certains des AG polyinsaturés, principalement les acides linoléique et linoléique, respectivement di- et tri-insaturés, sont précurseurs des eicosanoïdes. La figure 1 qui résume ces différentes étapes, illustre les mécanismes d'action des AGNE, ou de leurs métabolites, dans la modulation de l'expression d'un gène cible, en l'activant ou en l'inhibant.

Dans la mesure où l'une des caractéristique principales des cellules tumorales est leur capacité à s'engager dans une forte activité de prolifération, une des cibles privilégiées des études expérimentales sur cellules concerne la modulation du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN, ou, à l'inverse, le processus de différenciation et de mort cellulaire, afin de connaître l'action potentielle des AG et les mécanismes d'action impliqués.

Une analyse détaillée de la littérature ne permet pas d'établir une relation unique entre la nature de l'acide gras et son effet sur le cycle cellulaire : le tissu concerné, les caractéristiques des lignées cellulaires utilisées (gènes exprimés ou réprimés, état de

différenciation initial, ...) sont des facteurs essentiels à prendre en compte. Ainsi, les AGPI de la famille n-3 n'inhibent la prolifération de différentes lignées cellulaires tumorales mammaires ou coliques que dans certaines conditions d'incubation. A l'inverse les AGPI de la famille n-6 semblent stimuler la progression de certaines lignées tumorales mammaires dans le cycle cellulaire, mais également leur capacité invasive. Enfin, les acides linoléiques conjugués (CLA) exercent un effet inhibiteur sur la prolifération des cellules tumorales mammaires ou coliques, et cet effet est dépendant de la dose.

A l'évidence, l'approche *in vitro* ne permet pas à elle seule, d'apporter des éléments objectifs pour construire ou valider une stratégie nutritionnelle de prévention, mais elle renseigne sur les mécanismes d'action mis en jeu.

Les mécanismes identifiés sont nombreux et reflètent les différentes étapes évoquées dans la figure 5 : dommages moléculaires, en particulier à l'ADN, induits par les produits de leur peroxydation, modification de l'état redox dans la cellule, modifications de la composition des membranes cellulaires induisant des changements de conformation et d'activité des protéines membranaires (enzymes qui régulent le métabolisme des xénobiotiques, récepteurs aux hormones et facteurs de croissance), activation de facteurs de transcription nucléaires et modulation des voies de signalisation.

Ce chapitre résume les principales données acquises dans ce domaine, et s'achève par l'inventaire de quelques pistes abordant le rôle du polymorphisme génétique dans la réponse aux différents effecteurs nutritionnels.

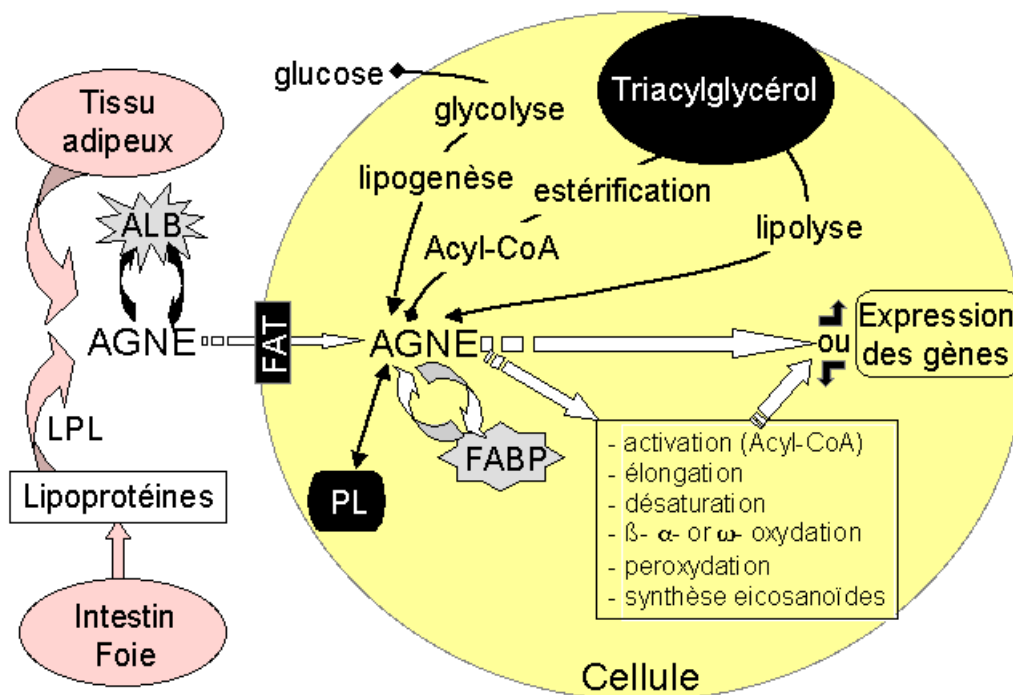


Figure 5 : Métabolisme des acides gras et régulation des gènes.

Les AG non estérifiés (AGNE) du sang sont issus du tissu adipeux lors du jeûne ou des chylomicrons et des lipoprotéines via les intestins et le foie, sous l'action de la lipoprotéine lipase (LPL), en situation post-prandiale. Ils sont véhiculés par l'albumine sérique (ALB). Les AGNE pénètrent dans les cellules, aidés en cela par un translocateur (FAT). Ils sont alors pris en charge par la protéine cytosolique de liaison des AG (FABP) à laquelle ils se lient.

Les AGNE peuvent aussi provenir des triacylglycérols de stockage par le processus de lipolyse, principalement dans le tissu adipeux. Enfin, dans les tissus lipogéniques, notamment le foie, ils sont néo-synthétisés à partir du glucose sous les effets consécutifs des processus de glycolyse puis de lipogénèse. Les AG libres (non liés à la FABP) peuvent être activés en acyl-CoA pour l'estérification en triacylglycérols ou la  $\beta$ -oxydation. Ils peuvent être allongés par une élongase, désaturés par une désaturase, peroxydés ou interférer avec la synthèse des eicosanoïdes. Par ailleurs, ils s'échangent avec les phospholipides des membranes (PL). Les AGNE eux-mêmes ou un produit de leur métabolisme modulent l'expression des gènes cibles en les activant ou en les inhibant.

## A- LE DEVENIR DES ACIDES GRAS. CONSEQUENCES POUR LA CELLULE

Dans ce chapitre, on se focalisera sur deux aspects essentiels : la peroxydation des AG et le devenir spécifique des acides linoléiques conjugués (CLA)

### 1- La peroxydation des acides gras

De par leurs propriétés biochimiques, les AG sont directement impliqués dans différents aspects et points stratégiques de la cancérogenèse : de l'apparition à la croissance des tumeurs en passant par l'angiogénèse etc. Il a été observé que les habitudes alimentaires comportant soit une forte consommation de lipides (contenant en particulier des AG saturés), soit une ration calorique élevée, sont très souvent associées à une progression des cellules cancéreuses et des tumeurs. Le métabolisme des AG et de leurs dérivés actifs (engendrés notamment par les enzymes des familles des cyclooxygénases (COX) et des lipooxygénases (LOX)), les interactions entre AG et gènes sont des phénomènes importants dans ces mécanismes. Ils sont présentés ci-dessous. Un grand nombre des effets néfastes de ces AG sont également liés aux relations étroites existant entre leur métabolisme et celui des radicaux libres et des produits de peroxydation (figure 6).

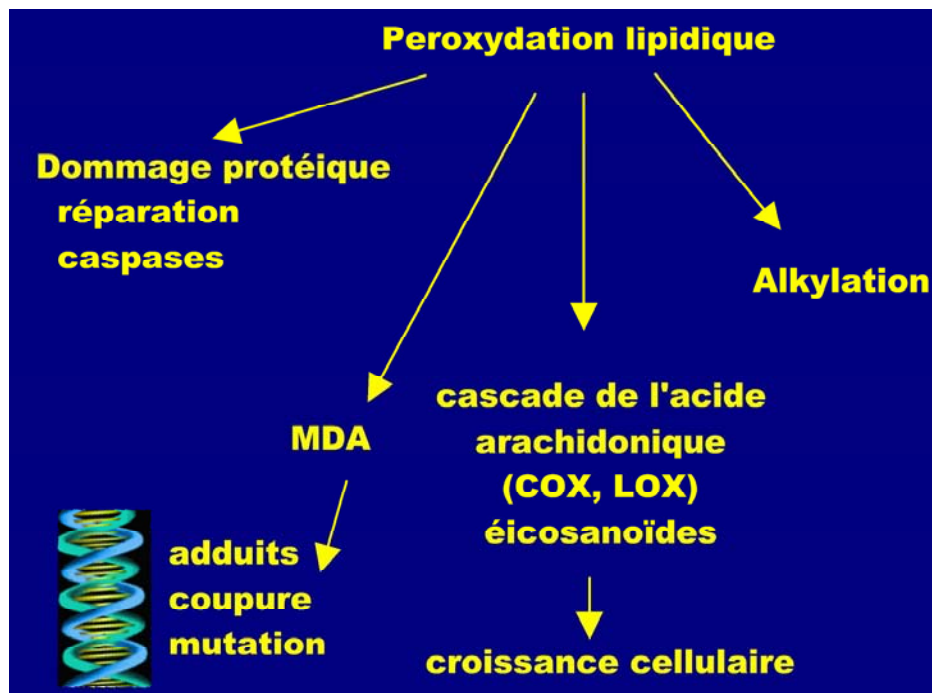


Figure 6 : La peroxydation lipidique et ses conséquences physiopathologiques.

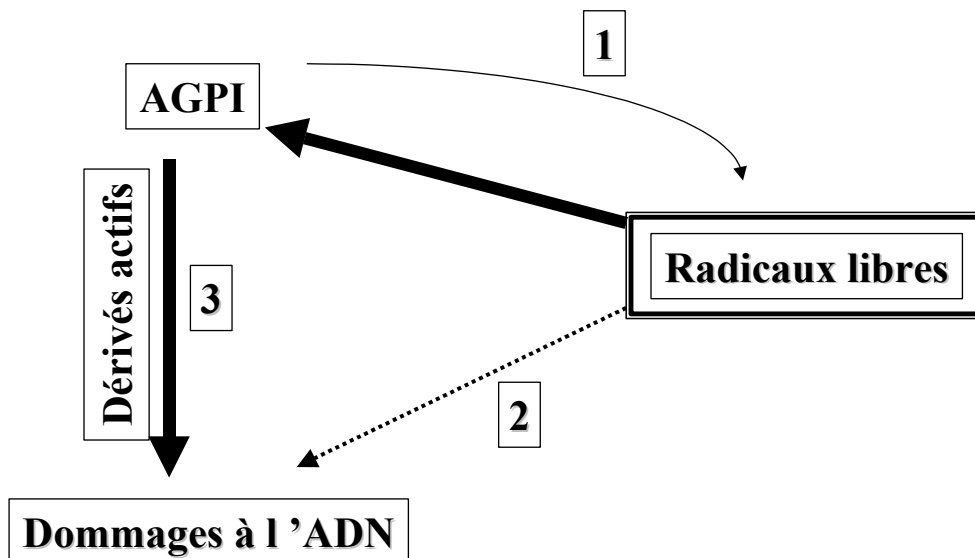
### a- Formation de produits peroxydés

Les dérivés peroxydés des AG sont formés à partir des doubles liaisons présentes dans ces molécules organiques. Théoriquement, les molécules sont d'autant plus oxydables qu'elles sont riches en double liaison. De ce fait, les AG de la famille des oméga 3 sont plus sensibles à l'oxydation que les AG de la famille des oméga 6 du fait qu'ils possèdent une à deux doubles liaisons supplémentaires. Ils sont donc plus sujets à l'auto-oxydation et à la photo-oxydation

Au cours des phases initiales du processus d'oxydation, ce sont principalement des diènes conjugués qui se forment et on observe une absorption d'oxygène (Aruoma and Cuppet 1997). Ces produits initiaux s'accumulent puis se décomposent. Leur décomposition conduit notamment à l'apparition de groupements carbonyle et de produits de peroxydation lipidique volatils (ex. aldéhydes, cétones, alcools) ou réactifs (ex. dérivés époxydes). Ces phénomènes sont influencés par l'environnement de la réaction (teneur en métaux, concentration en acide gras, etc.) et conduisent à la formation d'un nombre important de composés intermédiaires et finaux.

La formation de produits peroxydés est donc fortement associée à la consommation et à l'utilisation des AG (figure 7). Des dommages à l'ADN peuvent être induits par ces produits peroxydés essentiellement en relation avec la formation initiale de radicaux libres (Hussain, Hofseth et al. 2003). Parmi les AGPI, le degré d'insaturation ne permet pas d'expliquer complètement les effets de ces dérivés. En effet, les produits de la peroxydation des AG de la famille des n-3 auraient un effet protecteur alors que ceux de la famille des n-6 auraient un effet promoteur malgré un degré d'insaturation supérieur (De Vries and van Noorden 1992). Les discordances existant entre les études *in vivo* et les études *in vitro* pondèrent ces affirmations.

### b- Les radicaux libres



**Figure 7 : Relations entre acides gras, radicaux libres et dommages à l'ADN. Trois voies coexistent : Le métabolisme des AG produit des radicaux libres (1) qui vont à leur tour interagir avec le métabolisme des AG produisant des dérivés actifs pouvant entraîner des dommages à l'ADN (2). Par ailleurs ces radicaux libres peuvent par eux-mêmes s'attaquer à la structure de l'ADN.**

Les radicaux libres sont une forme particulière des atomes ou des molécules qui possèdent un électron célibataire. Le champ magnétique créé par sa rotation n'est pas compensé par la rotation d'un électron dans l'autre sens (figure 8). Cette dissymétrie est à l'origine de la propriété qu'ont les radicaux libres de réagir avec différentes molécules dont l'exemple le plus répandu est celui de la peroxydation des lipides (Galeotti, Masotti et al. 1991). Les radicaux libres sont produits par un grand nombre de mécanismes, tout autant endogènes qu'exogènes (Dizdaroglu, Jaruga et al. 2002). Parmi tous les composés synthétisés, les plus réactifs sont les peroxylys ( $\text{ROO}^\circ$ ), les hydroxyls ( $\text{OH}^\circ$ ), à côté desquels on trouvera aussi les anions radicalaires de type superoxyde ( $\text{O}_2^{\circ-}$ ) et le monoxyde d'azote ( $^\circ\text{NO}$ ). Ces derniers sont à l'origine peu réactifs mais peuvent servir de précurseurs à des dérivés beaucoup plus actifs (Frank, Pompella et al. 2000)

L'origine des radicaux libres est essentiellement associée au fonctionnement de la chaîne respiratoire dont les substrats proviennent pour beaucoup du catabolisme des lipides. Cette production, naturelle, de radicaux libres est normalement maîtrisée, et prise en charge par les systèmes de défense antioxydante (les vitamines C et E, les caroténoïdes et des systèmes enzymatiques (Blache, Gesquiere et al. 1999). Par contre, lorsque la production augmente, par exemple, au cours d'un désordre inflammatoire ou nutritionnel, un déséquilibre peut apparaître. Cette surproduction de radicaux libres est alors appelée stress oxydant (Finkel and Holbrook 2000).

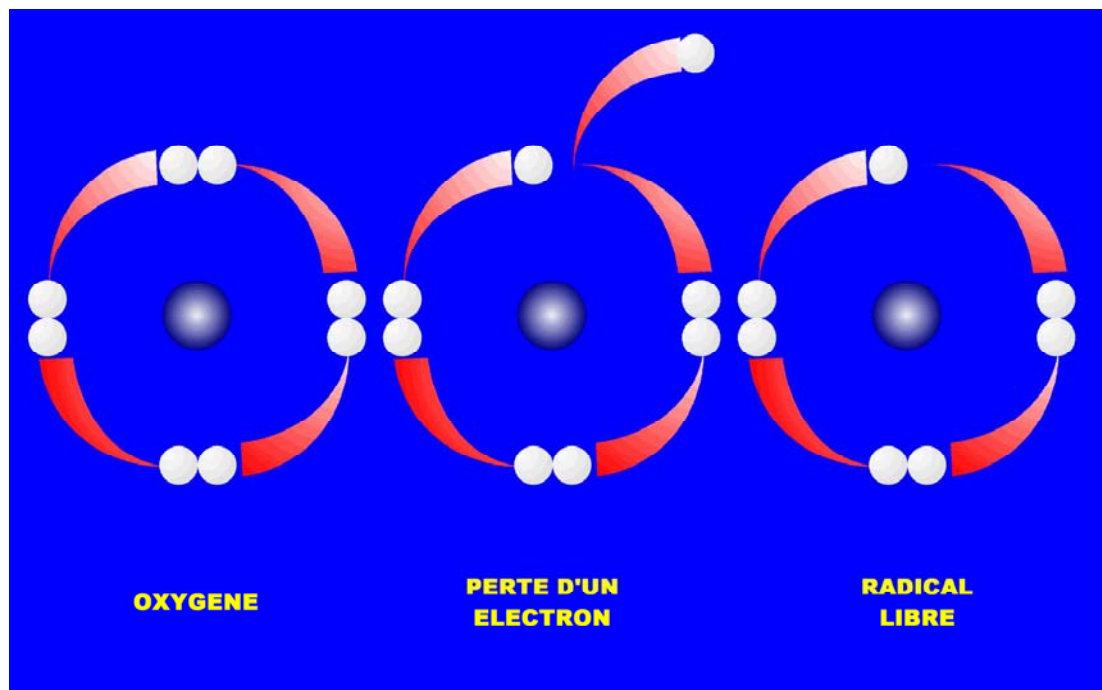


Figure 8 : représentation schématique d'un radical libre

La production excessive de radicaux libres est responsable de lésions de molécules biologiques. Ses effets se font sentir sur toutes les molécules organiques et notamment l'ADN, les protéines mais aussi les glucides et les lipides. Les lésions peuvent être primaires ou secondaires. Les lésions primaires correspondent à l'attaque directe d'une molécule par une espèce réactive. Lors des lésions secondaires, le produit réactif initial qui est produit sert de substrat pour la production d'un second composé réactif. Ce mécanisme à deux étages concerne plus particulièrement les protéines (Grune and Davies 1997) et les dérivés lipidiques conduisant notamment à la formation d'adduits avec l'ADN (Blair 2001). Ces derniers entraînent des dommages à l'ADN qui peuvent être rendus responsables de l'apparition de mutations.

Même si les relations entre mutations de l'ADN et cancer ne sont pas toujours précisément comprises (Lichtenstein, Kennedy et al. 1998), beaucoup des études ayant eu comme objet d'altérer la structure de l'ADN ont montré le développement concomitant de cellules cancéreuses.

La plupart des réactions d'oxydation engendre des composés de type « radicaux libres ». Comme précédemment indiqué, la peroxydation des lipides est probablement celle qui en produit le plus (Blair 2001). Au cours de ces différentes réactions, des époxydes et des aldéhydes sont formés mais le composé le plus abondamment produit est le malondialdéhyde ou MDA (Marnett 2002). Le MDA peut également être produit lors de la biosynthèse des prostaglandines (Sevilla, Mahle et al. 1997). Le MDA est mutagène et carcinogène.. Il réagit avec l'ADN et notamment avec le desoxyguanosine et le desoxyadénosine pour former des composés d'addition (Marnett 1999). Le composé d'addition de la desoxyguanosine, le M1G (N1-méthyl-guanosine), est formé avec une fréquence 5 fois supérieure à celui des autres nucléotides. Il a été détecté dans le foie, les leucocytes, les cellules du côlon, du pancréas, du tissu mammaire à des taux variants de 10 à 1200 copies par milliard de nucléotides (pour revue : (Marnett 1999)). Quels que soient le tissu et les cellules considérées, l'apport ou l'exposition à du MDA entraîne une augmentation du nombre de molécules de M1G (Marnett 1999).

Chez l'homme, environ 10 millions de cellules se divisent par seconde. Certaines estimations avancent que dans un tiers de ces cellules en division, des mutations apparaissent spontanément ; l'immense majorité d'entre elles sont corrigées. Ces mutations se produisent lorsque des erreurs dans la réplication de l'ADN apparaissent ou lorsque les ADN polymérases copient des matrices d'ADN endommagé (Marnett and Plastaras 2001). C'est à ce niveau que les radicaux libres agissent. Les dommages générés à l'ADN peuvent avoir différentes origines. Ils peuvent provenir d'une attaque électrophile, d'une oxydation ou d'une hydrolyse. Ces réactions sont déclenchées soit par l'exposition des cellules à des agents chimiques (pollution, alimentation) soit par des mécanismes endogènes essentiellement associés à des réactions d'oxydation et plus particulièrement à l'oxydation des AG et au fonctionnement de la chaîne respiratoire. L'importance relative de ces deux origines, autrefois presque exclusivement associée à l'apport externe semble aujourd'hui s'équilibrer.

### *c- Altérations de la structure de l'ADN*

Deux grands types d'altérations touchent la structure de l'ADN. La première intéresse la formation de sites dits « apurique/apyrimidique ou AP » à la suite des phénomènes de désaminations. Ces mécanismes semblent relativement indépendants de la formation initiale de radicaux libres, à l'inverse du second type d'altération qui consiste en la formation d'adduits (ou autrement dits composés d'addition), à partir des dérivés de peroxydation.

Le premier type d'altération concerne les sites AP, qui proviennent principalement de la dépurination ou la désamination suivie de l'excision de la base ainsi modifiée. Les sites apuriques et apyrimidiques sont équivalents d'un point de vue biochimique et tous désignés par l'abréviation "site AP". L'apparition d'un tel site s'accompagne de la mise en place de système de réparation (Moller and Wallin 1998). Ces sites AP sont reconnus par des endonucléases AP. Ces enzymes coupent des liaisons phosphodiester, ce qui libère le désoxyribose. Un système de réparation par excision-resynthèse est alors déclenché : quelques nucléotides adjacents sont excisés, par une exonucléase (c'est peut-être l'activité exonucléase de l'ADN polymérase I qui est mise en jeu ici). La polymérase I vient ensuite synthétiser l'ADN manquant dans le sens 5' - 3'. Finalement, la ligase lie le fragment réparé au reste du brin néoformé.



Les sites AP, s'ils ne sont pas corrigés, peuvent conduire à l'apparition de mutations et initier la cancérogenèse. Ce mécanisme n'est en général pas associé à un phénomène de peroxydation mais plutôt à des défauts enzymatiques ou à la chaleur.

Le second type d'altération prend en compte la richesse des membranes cellulaires en AGPI très sensibles au stress oxydant. La peroxydation lipidique démarre lorsqu'un atome d'hydrogène d'un AGPI est éliminé formant ainsi un radical lipidique. Ce radical se stabilise par réarrangement en un diène conjugué. L'addition d'une molécule d'oxygène forme un hydroperoxyde lipidique. Le nombre d'hydroperoxydes possible est fonction du nombre de doubles liaisons présentes dans l'acide gras (n) et est égal à  $2n-2$ . Ainsi, l'acide linoléique (18:2) donne 2 monohydroperoxydes, l'acide linoléique (18:3) avec ses trois insaturations donne naissance à 4 hydroperoxydes, l'acide arachidonique (20:4) à six, l'acide eicosapentaénoïque (20:5) à huit et l'acide docosahexaénoïque (20:6) donne 10 monohydroperoxydes différents.

Les peroxydes lipidiques sont ensuite dégradés en produits de scission, certains étant suffisamment réactifs pour former des produits tertiaires. On peut classer en 3 groupes ces produits :

- *Les produits de clivage :*

Parmi ceux-ci, on retrouve les n-alcanals, 2-alcanals, 2,4-alcadienals, alcatrienals, hydroxyaldehydes, 4-hydroxyalkénals, le malondialdéhyde, les alcools, cétones, furanes, lactones, alcanes et alcènes. La plupart de ces produits résultent de la coupure de la liaison C-C adjacente au groupe hydroperoxy par la réaction dite de coupure bêta.

- *Les produits de réarrangement :*

Le réarrangement des monohydroperoxydes peut donner 5 types de peroxydes monocycliques, des hydroperoxy-epidioxydes, des dihydroperoxydes, des endoperoxydes bicycliques et des composés monohydroxy, dihydroxy, trihydroxy, cétohydroxy et hydroepoxy.

- *Les produits d'oxydation de plus haut poids moléculaire :*

Ces produits résultent de réactions de dimérisation et de polymérisation par le biais de groupements ether, peroxy et de liaisons C-C entre les lipides peroxydés.

Au cours de la peroxydation lipidique, un nombre important d'aldéhydes est formé après modification des hydroperoxydes lipidiques. La plupart de ces aldéhydes sont très réactifs et peuvent être considérés comme des seconds messagers. Ces composés sont le plus souvent toxiques, ils augmentent et amplifient les dommages initiaux dus aux radicaux libres. Les aldéhydes les plus étudiés sont le 4-hydroxynonénel (4-HNE), le 4-hydroxyhexenal et le malondialdéhyde. Ils réagissent avec des antioxydants comme le glutathion, augmentant le stress radicalaire, tout en permettant aussi leur détoxification.

#### *d- La peroxydation : un prérequis à l'action des acides gras polyinsaturés ?*

Différents travaux ont suggéré que la peroxydation des AG était impliquée dans leur mécanisme d'action. Cette réaction initiale expliquerait les différences de comportement entre les AG saturés et les polyinsaturés. L'exemple le plus caractéristique est celui de la FAS (synthase des acide gras du foie, enzyme-clé de la lipogenèse). Lorsque l'étude des effets de différents types d'AG sur l'expression de ce gène a été conduite, il a été montré que les AG saturés et monoinsaturés, comme l'acide palmitique et l'acide oléique n'ont aucun effet inhibiteur sur l'expression de ce gène. Au contraire, les AGPI comme l'acide linoléique et l'acide linoléique inhibent fortement l'expression du gène de la FAS activée par le glucose et l'insuline. Ils ralentissent ainsi la synthèse et la mise en réserve des lipides. Dans des hépatocytes en culture primaire, cette inhibition augmente en fonction du degré

d'insaturation et de la concentration des AG. La présence de fortes concentrations d'antioxydants bloque l'effet des AGPI suggérant qu'ils agissent par des phénomènes de peroxydation (Foretz, Fougère et al. 1999). Il n'est pas prouvé que ce mécanisme décrit in vitro soit effectif in vivo.

#### *e- Un dérivé de la peroxydation : le malondialdéhyde.*

De tous ces composés, le malondialdéhyde (MDA) est celui qui semble être le plus abondamment produit et celui pour lequel il y a eu le plus d'études.

Le devenir principal du MDA est la dégradation. Dans le foie, le MDA peut être transformé en CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O. Le MDA peut également être converti en acide malonique semialdéhyde par l'aldéhyde deshydrogénase mitochondriale. Le semialdéhyde malonique est alors spontanément décarboxylé en acétaldéhyde qui est oxydé par l'acétaldéhyde deshydrogénase en acétate. Une partie du MDA peut être converti en malonate qui est converti en malonyl-CoA et décarboxylé en acétyl-CoA. Bien que le MDA soit rapidement métabolisé, il est capable de perturber le métabolisme et l'excrétion des autres métabolites des lipides. (Olinski, Gackowski et al. 2002)

Si le MDA n'est pas catabolisé, son accumulation se révèle délétère, sa toxicité est due à sa capacité à altérer et/ou à se fixer sur une quantité importante de molécules biologiques : protéines (apolipoprotéines, spermidine : formation de N-4(2-propenal)). Le MDA réagit essentiellement avec les résidus lysine des protéines et interagit également fortement avec l'ADN.

Les propriétés mutagéniques et/ou carcinogéniques seraient corrélées à la formation d'adduits avec les acides nucléiques (Marnett 1999). Initialement, l'effet du MDA a été évalué à l'aide d'un fragment d'ADN (gène lacZ) mis en présence de MDA puis introduit dans une bactérie (E. Coli). Une augmentation de la concentration en MDA s'accompagne d'une augmentation des mutations et en particulier du principal adduit, la MDA-deoxyguanosine (Benamira, Johnson et al. 1995). Les changements les plus fréquemment observés sont des substitutions de paires de bases (76%), avec 43% de transversions (la plupart G vers T) et 57% de transitions (C vers T et A vers G seulement). Des décalages du cadre de lecture ont été identifiés dans 16% des mutants, surtout dus à l'addition d'une base. Même à des faibles concentrations en MDA, la diversité des substitutions des paires de bases et les décalages de cadre de lecture pourraient jouer un rôle important dans la mutagenèse endogène et la carcinogenèse des organismes aérobies.

L'équilibre entre production et dégradation du MDA est en général bien contrôlé. Cependant, certains événements physiologiques ou physiopathologiques entraînent un dérèglement de cette balance. Parmi les principales causes d'une augmentation en MDA, on trouve : l'ischémie-reperfusion, la reperfusion d'organes greffés, l'intoxication au plomb, certains produits chimiques comme l'éthanol, le tétrachlorure de carbone, l'hydrate de chloral, la doxorubicine, la ménadione. Les taux de MDA sont aussi augmentés au cours de diverses pathologies comme les accidents cardiaques, le diabète, le cancer, ainsi que chez les grands brûlés.

#### *f- Conséquences de la formation des adduits, et des dommages causés à l'ADN*

Les mutations engendrées par ce mécanisme peuvent concerner des fragments d'ADN de petite taille mais aussi parfois des segments d'ADN de plus grande taille. Le réarrangement de tels segments d'ADN peut causer des translocations de chromosomes et la perte de l'hétérozygotie, un mécanisme qui semble crucial dans la cancérogenèse (Hemminki, Koskinen et al. 2000). Les adduits (comme les sites AP) ont aussi comme effet secondaire d'augmenter l'activité des topoisomères et notamment de la topoisomérase de type II.

L'activation de telles enzymes peut conduire à des lésions de l'ADN et à des coupures dans celui-ci.

Ainsi, les conséquences induites par la présence de radicaux libres pourront se concrétiser par des mutations au niveau de l'ADN avec soit des destructions de certains domaines de cet ADN, soit l'insertion d'erreurs qui seront ensuite conservées dans le génome des cellules filles. Ces altérations sont nombreuses et fréquentes, mais les systèmes de contrôle et de réparation présents dans le noyau permettent d'en limiter l'importance.

A côté de ces effets sur l'ADN nucléaire, il ne faut pas oublier ceux produits sur l'ADN mitochondrial (ADNmt) (Copeland, Wachsman et al. 2002). En effet, celui-ci n'est pas protégé par les protéines histones et la mitochondrie ne possède pas tous les systèmes de réparation présents dans le noyau (Mandavilli, Santos et al. 2002). Il est donc, plus encore que l'ADN génomique, sensible à l'action des radicaux libres et des dérivés oxydés des lipides dérivant du stress oxydatif (Wilson, Sofinowski et al. 2003).

Il est maintenant généralement admis que les dommages à l'ADN induits notamment par les radicaux libres entraînent des changements de l'expression de différents gènes, une dérégulation du cycle cellulaire et l'apoptose (Copeland, Wachsman et al. 2002). Ces dernières années ont été marquées par le rôle probablement prépondérant que jouent les mitochondries (et leur ADN) dans les phénomènes de vieillissement. L'importance des radicaux libres dans l'altération de la structure de l'ADN de cet organite pourrait favoriser l'accélération du vieillissement ou augmenter le développement des cellules cancéreuses.

## **2- Le cas spécifique des acides linoléiques conjugués**

### *a- Métabolisme du CLA*

Il est maintenant bien établi que les isomères du CLA s'accumulent dans les tissus chez l'homme et l'animal (Belury 1995). Les isomères du CLA sont métabolisés *in vivo* via plusieurs voies métaboliques. Des métabolites allongés et désaturés (conjugué-18 :3 ; conjugué- 20 :3 et conjugué-20 :4 ) ont été identifiés dans le foie (Ip, Jiang et al. 1997) et dans le tissu mammaire chez le rat (Banni, Angioni et al. 1999), dans le tissu adipeux et le sérum chez l'homme.

Le CLA peut être facilement oxydé en produits de  $\beta$ -oxydation (16:1 et 16:2), vraisemblablement *via* la voie de  $\beta$ -oxydation des peroxysomes à partir de ses métabolites allongés et désaturés.

### *b- Modulation du métabolisme lipidique*

Comme la plupart des AGPI, les isomères et métabolites du CLA sont facilement incorporés dans les fractions phospholipidiques et lipidiques neutres de plusieurs tissus (Belury and Kempa-Steczko 1997; Ip, Briggs et al. 1996), et ceci en proportion variable selon le type tissulaire. Parmi les 2 principaux isomères du CLA (c9t11-CLA et t10c12- CLA), le c9t11-CLA est celui qui s'accumule le plus dans les phospholipides du foie (Belury and Kempa-Steczko 1997), de la peau (Kavanaugh, Liu et al. 1999), de l'os (Li and Watkins 1998), de la glande mammaire (Ip, Banni et al. 1999) et du muscle (Eggert, Belury et al. 2001) dans des modèles expérimentaux animaux. Chez l'homme, l'ingestion de CLA (6g/jour) durant 8 semaines, entraîne une accumulation plus forte du dérivé désaturé en delta 6 du t10c12-CLA que de celui formé à partir du c9t11-CLA.

A partir des résultats obtenus dans plusieurs laboratoires, il semble vraisemblable que l'un des mécanismes d'action du CLA serait la modulation du taux d'arachidonate dans les phospholipides ayant ainsi pour conséquence une réduction de la production d'eicosanoïdes (tels que les prostaglandines E2, F2a, leukotriènes B4 et C4). Le CLA ou ses produits d'élongation et de désaturation pourrait également agir comme substrat ou antagoniste pour les cyclooxygénases, réduisant ainsi la quantité d'enzyme disponible pour l'arachidonate (Figure 3 de la revue générale :(Belury 2002))

## **B- LES MECANISMES DE REGULATION DE L'EXPRESSION DES GENES PAR LES ACIDES GRAS**

Depuis une douzaine d'années la littérature foisonne de données sur la régulation de l'expression des gènes par les AG. Il est désormais couramment admis que les gènes dont l'expression est modulée par les AG codent des protéines impliquées dans le transport ou le métabolisme de ces AG (Figure 9). En revanche, peu de travaux ont exploré de façon détaillée les mécanismes de contrôle transcriptionnel des gènes par ces molécules. Dans le cadre de l'analyse de ces mécanismes, il est crucial de déterminer 1) si l'AG lui-même ou un dérivé de son métabolisme est la molécule active, 2) si la régulation affecte la vitesse de transcription ou la demi-vie de l'ARNm et, 3) si le gène étudié est une cible primaire ou secondaire.

### Gène contrôlés négativement

**Glut 4 : transport de glucose**  
**Pyruvate kinase (L-PK; foie) : glycolyse**  
**Glucose-6-phosphatase (G6Pase) : néoglucogenèse**  
**Glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) : néoglucogenèse**  
**ATP citrate-lyase (ACL) : lipogenèse**  
**Acide gras synthase (FAS) : lipogenèse**  
**Spot 14 (S14) : lipogenèse**  
**Stéaroyl-CoA-désaturase 1 (SCD1) : désaturation  $\Delta^9$**   
**Leptine**

### Gène contrôlés positivement

**Transporteur d'acides gras (FAT-CD36)**  
**Protéine cytosolique de liaison des acides gras (FABP; foie, tissu adipeux, intestin)**  
**Lipoprotéine lipase (LPL) : hydrolyse des triacylglycérols des lipoprotéines**  
**Acyl-CoA-synthétase (ACS) : activation**  
**Acyl-CoA-oxydase (AOX) :  $\beta$ -oxydation peroxysomale**  
**Carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT 1) : activation pour  $\beta$ -oxydation mitochondriale**  
**Cytochrome P450A2 (CYP4A2) :  $\omega$ -oxydation microsomale**  
**Phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK) : néoglycérologénèse**  
**Protéines découplantes 2 et 3 (UCP2, UCP3) : production d'énergie**

**Figure 9 : Liste non-exhaustive des gènes régulés par les acides gras et rôle des protéines correspondantes.**

*Sont rapportés ici uniquement les gènes pour lesquels les études ne se sont pas arrêtées à la simple démonstration d'une variation de la concentration d'ARNm en réponse aux AG. Les rapports décrivant la régulation par les AG des gènes décrits dans cette figure peuvent être trouvés dans les articles de revue de Clarke and Jump, 1994; Grimaldi, Teboul et al. 1999; Jump and Clarke 1999; Duplus, Glorian et al. 2000; Duplus and Forest 2002; Jump 2002).*

## 1- Stratégies d'étude des mécanismes de régulation :

L'étude du contrôle transcriptionnel par les AG nécessite une bonne connaissance des principes généraux de la régulation de la transcription. La simple mesure des variations de la concentration d'un ARNm en réponse à un AG n'est pas indicatif du mécanisme mis en jeu. En effet, comme le rappelle la figure 10, l'AG, ou le signal qu'il transduit, peut agir à différents niveaux. Il peut affecter la vitesse de transcription du gène cible ou la demi-vie du messager issu de ce gène. Par ailleurs, son action peut être directe ou indirecte. Si l'effet se produit en absence de synthèse de protéine, c'est à dire par exemple s'il est insensible à l'action d'un inhibiteur comme la cycloheximide, il est certainement direct. En revanche, si une protéine néosynthétisée est requise, il peut s'agir soit d'une action indirecte, généralement plus lente, soit d'un effet qui, bien que direct, nécessite la présence d'une protéine (récepteur, co-régulateur, intégrateur transcriptionnel etc.) à renouvellement rapide. Bien évidemment, si l'AG affecte la transcription d'un gène de façon indirecte, ce dernier n'est vraisemblablement pas la bonne cible des études de régulation. Il faut alors rechercher la cible directe primaire, par exemple le gène X dans la figure 10.

Les outils d'analyse des effets directs ou indirects, transcriptionnels ou post-transcriptionnels existent (Figure 10) et peuvent être utilisés. Toutefois, la littérature est riche d'exemples de variations d'ARNm en réponse à un type d'AG, sans que le mécanisme n'ait été déterminé, ce qui peut conduire à une certaine confusion dans l'interprétation des résultats obtenus.

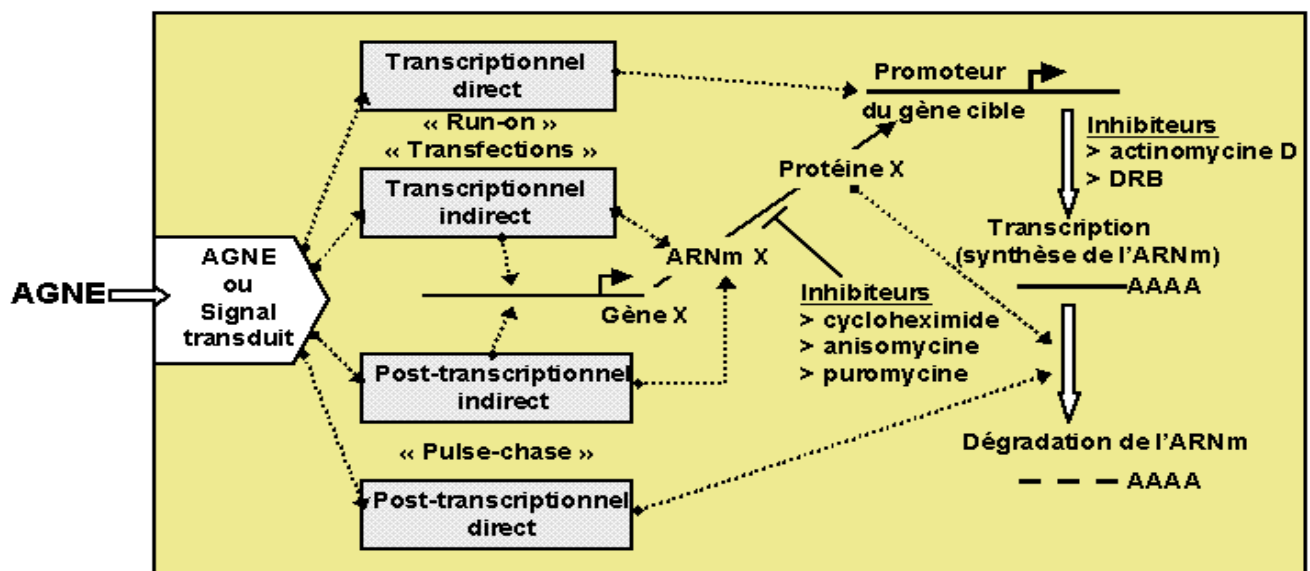


Figure 10 : Mécanismes potentiels de régulation de l'expression des gènes par les acides gras.

Les AGNE du sang ou le signal qu'ils transduisent peuvent moduler l'expression des gènes de manière directe ou indirecte, c'est à dire nécessiter la synthèse d'une protéine intermédiaire (protéine X) ou non. Par ailleurs ils sont susceptibles soit d'affecter la transcription vraisemblablement via le promoteur et la région régulatrice du gène cible soit d'altérer la demi-vie du messager, en modulant sa vitesse de dégradation. Différentes techniques ("pulse chase", "run-on") ou l'utilisation d'inhibiteurs de la traduction (cycloheximide, puromycine, anisomycine) et de la transcription (actinomycine D, 5,6-dichloro-1 $\beta$ -D-ribofuranosyl benzimidazole; DRB) permettent d'approcher les mécanismes de régulation.

## 2- Les gènes cibles des acides gras :

### a- Régulation négative

Une série d'expériences récentes indiquent que les AG répriment l'expression de gènes cibles via l'atération de la capacité transactivatrice de facteurs de transcription exerçant un tonus positif sur les gènes en question (revue dans : Duplus and Forest 2002; Jump 2002)).

#### a.1- dans la lipogenèse

- La synthèse des acides gras dans le foie

L'exemple type de régulation négative est celle de la synthèse des AG (FAS), enzyme clé de la lipogenèse. Il s'agit vraisemblablement d'une boucle d'auto-régulation négative. L'équipe de S. Clarke et celle de D. Jump ont fait progresser la mise en évidence des mécanismes en utilisant comme cible le foie et les hépatocytes en culture (Clarke and Jump 1994; Jump and Clarke 1999; Jump 2002). Il semble que les AG eux-mêmes, non pas un produit issu de leur métabolisme, soient les molécules actives. Seuls les AGPIs n-3 et n-6 sont actifs. La vitesse de transcription est affectée. En 1998, Worgall et al., (Worgall, Sturley et al. 1998) démontrent que les AG diminuent la quantité de *sterol regulatory element binding proteins* 1 et 2 (SREBP-1 et 2), un facteur de transcription, réduisant ainsi la transactivation des gènes cibles de ce facteur tels que ceux des enzymes de la lipogenèse. L'isoforme SREBP-1c lie un type d'élément appelé élément régulateur des stérols (SRE) présent dans le promoteur des gènes cibles, dont le gène FAS. Très récemment, des études du laboratoire de Brown et Goldstein effectuées à l'aide de cellules HEK293 ont abouti à la conclusion que les AGPIs sont des inhibiteurs compétitifs du ligand (vraisemblablement les oxystérols) du récepteur X hépatique (LXR) pour l'activation de ce dernier, ce qui conduit à une absence d'activation transcriptionnelle du gène SREBP-1c et donc à une diminution de la synthèse de celui-ci (Ou, Tu et al. 2001). Ces résultats viennent d'être remis en question par l'équipe de Jump qui, utilisant des hépatocytes primaires, ne trouve aucune implication de LXR dans les effets des AG (Pawar, Botolin et al. 2003). En revanche, ces études décrivent une nette action post-transcriptionnelle conduisant à une diminution de la demi-vie de l'ARNm SREBP-1c et de la quantité de cette protéine. Ainsi, dans ce cas, les AG agissent indirectement sur le gène FAS. La hiérarchie d'effet des AG est : 20:5, n-3 = 20:4, n-6 > 18:2, n-6 > 18:1, n-9. Les polyinsaturés n-3 et n-6 semblent donc avoir une action équivalente sur ce paramètre. Toutefois, le mécanisme ultime n'est pas élucidé.

- La synthèse des acides gras dans le cancer du sein, de la prostate et du côlon.

L'activation de la lipogenèse et l'induction de la FAS sont des phénomènes couramment observés lors de la carcinogenèse mammaire et du cancer de la prostate (Alo, Visca et al. 1996; Milgraum, Witters et al. 1997; Wang, Kuhajda et al. 2001; Rossi, Graner et al. 2003). L'hypothèse la plus probable est que les cellules en prolifération active ont besoin d'une synthèse accrue d'AG pour les incorporer dans leurs phospholipides membranaires. La FAS est donc une cible de l'état cancéreux. Une étude récente de Yang et coll. indique que dans les cellules de la lignée tumorale mammaire humaine MCF-7, les transcrits de SREBP-1c et de FAS sont régulés de façon coordonnée (Yang, Morin et al. 2003). Par ailleurs, Rossi et coll. décrivent l'existence d'une corrélation positive entre la présence d'une quantité élevée de FAS et le caractère agressif de divers carcinomes prostatiques (Rossi, Graner et al. 2003). Dans cette étude, l'expression de SREBP-1c est aussi augmentée de façon concomitante. Enfin, les AGPI diminuent l'expression de SREBP-1c et de la FAS dans les cellules CaCo-2 de carcinome du côlon (Field, Born et al. 2002). Bien qu'il n'y ait pas de preuve directe, il est donc possible que, dans les cellules cancéreuses comme dans le foie, SREBP-1c soit un régulateur positif de la transcription du gène FAS et une cible des AGPIs.

### a.2- autres médiateurs potentiels de régulation négative

Un certain nombre d'autres exemples de régulations négatives imputées à une inhibition par les AG du potentiel de transactivation de gènes cibles par des facteurs de transcription ont été décrits.

- HNF-4 :

Hertz et Bar-Tana montrent que le facteur nucléaire 4 des hépatocytes (HNF-4) est capable de lier les AG activés en acyl-CoA et non pas les AG eux-même (Hertz, Magenheim et al. 1998). Ils décrivent l'effet inhibiteur des AGPIs sur la transcription du gène de l'apolipoprotéine CIII humaine. En revanche et de façon surprenante, le palmitate, un AG saturé, est stimulateur. De façon similaire, des expériences effectuées à l'aide des cellules d'hépatome humain HepG2 montrent que l'expression de la glucose-6 phosphatase (G6Pase), une enzyme de la gluconéogenèse, est réprimée par les AGPIs qui agissent en inhibant la liaison de HNF4 sur son élément de réponse dans le promoteur de ce gène (Rajas, Gautier et al. 2002). Dans ce cas aussi, les acyl-CoA semblent être les agents actifs.

- T3R :

Inoue et coll. décrivent l'inhibition par les AG à longue chaîne de la liaison des hormones thyroïdiennes (T3) à leur récepteur (T3R). Cette observation leur permet de proposer un mécanisme par lequel les AG répriment l'induction par la T3 des gènes cibles de cette hormone. Dans ce cas, l'élément de réponse est un T3RE ou élément de réponse aux hormones thyroïdiennes (Inoue, Yamamoto et al. 1989; Yamamoto, Li et al. 2001).

- ChREBP :

Uyeda et coll. ont cloné un facteur de transcription nouveau qu'ils ont nommé la protéine de liaison à l'élément de réponse au glucose (ChREBP), un médiateur de la stimulation par le glucose de la transcription du gène de la pyruvate kinase hépatique (L-PK) (Yamashita, Takenoshita et al. 2001; Kawaguchi, Osatomi et al. 2002). Ils démontrent que les AG à longue et à courte chaîne répriment l'effet du glucose sur ce gène via leur liaison à ChREBP. La protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) semble impliquée dans cet effet.

- AP-1 :

Liu et coll. décrivent l'inhibition de l'activité du facteur de transcription AP-1 spécifiquement par les AGPIs n-3 dans les cellules J6B d'épiderme de souris (Liu, Bibus et al. 2001). AP-1 est constitué de l'association des oncoprotéines fos et jun. Le complexe se lie à des séquences de reconnaissance des esters de phorbols (TPA) dans la région promotrice des gènes cibles. Le traitement des cellules par le TPA entraîne leur transformation et les AGPIs n-3 inhibent l'action du TPA. En revanche, l'acide arachidonique (AGPI n-6) n'a pas d'effet. Ainsi dans ce cas apparaît clairement une différence d'action des AGPIs des 2 catégories. Des expériences *in vivo* sont nécessaires pour déterminer si ce mécanisme décrit en culture de cellules, sur une lignée établie, a une signification physiopathologique.

- Myc-Max :

Utilisant une lignée humaine de cancer de l'estomac, les cellules SNU16, Chung et coll. démontrent que les AGPIs sont capables d'interagir avec le complexe Myc-Max, inhibant ainsi la liaison de ce complexe à ses séquences cibles de reconnaissance, les boîtes E, dans les gènes cibles (Chung, Park et al. 2002). c-Myc étant le produit du protooncogène *c-myc*, l'hypothèse est que les AGPIs s'opposent à l'activité oncogénique de cette protéine.

### a.3- exemple de mécanisme post-transcriptionnel

Les AG peuvent altérer l'expression génique par des mécanismes post-transcriptionnels. Un exemple récent est celui du gène de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). Tao et coll. démontrent que les AGPIs inhibent l'expression du gène G6PD en diminuant la quantité d'ARNm pré-messager dans le noyau des hépatocytes, sans modifier la vitesse de transcription du gène (Tao, Szeszel-Fedorowicz et al. 2002). Les résultats de leurs travaux suggèrent que l'exon 12 de ce gène contient un élément régulateur de l'épissage qui est la cible de l'effet des AGPIs.

### a.4 - effets cytotoxiques des AGPIs

La plupart des études démontrant un effet inhibiteur des AG sur les gènes concernent les AGPIs. Or ceux-ci sont sensibles à la peroxydation (voir 1.1.4). Les produits de peroxydation sont cytotoxiques et peuvent rendre compte d'un effet négatif comme ce qui a été démontré dans le cas des gènes des enzymes de la lipogénèse dans les hépatocytes en culture (Foretz, Foufelle et al. 1999). Dans ce cas, la vitamine E devrait s'opposer à l'action des AGPIs.

### *b- Régulation positive*

#### b.1- les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs) dans le métabolisme des lipides

A la suite de la découverte des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs) par Issemann et Green en 1990 (Issemann and Green 1990), l'équipe de Gustafsson (Gottlicher, Widmark et al. 1992) et celle de Wahli (Keller, Dreyer et al. 1993) ont utilisé un système d'essai de transactivation de gènes rapporteurs pour décrire l'activation de ces récepteurs par les AG. Il existe 3 isoformes de PPARs, PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta/\delta$  et PPAR $\gamma$  ayant des sélectivités d'expression tissulaire. Par exemple, PPAR $\alpha$  est fortement exprimé dans le foie alors que PPAR $\gamma$  a une expression prépondérante dans le tissu adipeux. Les PPARs forment des hétérodimères avec le récepteur de l'acide rétinoïque 9-cis (RXR) pour se lier à des éléments de réponse dans le promoteur des gènes cibles, les PPREs. De façon notable, les trois isoformes différentes de RXR sont aussi capables de lier les AGPI et plus particulièrement l'acide docosahexaénoïque (DHA) (Forman, Chen et al. 1997; Kliewer, Sundseth et al. 1997; Krey, Braissant et al. 1997). L'activité de ce récepteur est donc aussi potentiellement altérée par les AG. Les PPREs ont une structure de type "direct repeat 1" (DR1). La plupart des gènes codant des protéines impliquées dans le métabolisme des lipides possèdent un ou plusieurs DR1 dans leur promoteur. Tous les PPARs sont capables de lier in vitro des AG à longue chaîne, les AGPIs ayant la meilleure affinité. En plus des AGs, une prostaglandine particulière, la 15-deoxy- <sup>$\beta^{12-14}$</sup>  PGJ2, a une forte affinité pour PPAR $\gamma$  alors que l'acide 8S-hydroxyeicosatetraénoïque (HETE) et le leukotriène B4 (LTB4) sont des activateurs de PPAR $\alpha$  et la prostacycline (cPGI2) un activateur de PPAR $\beta/\delta$  (Yu, Bayona et al. 1995; Willson and Wahli 1997; Desvergne and Wahli 1999). Ces composés ont donc été définis comme des ligands naturels des PPARs et les PPREs comme des éléments de réponse aux AG. Toutefois, la situation est loin d'être aussi simple et il ne semble pas exister de mécanisme unificateur. Les quelques exemples ci-dessous le prouvent.

- L'acyl-CoA oxydase (AOX) :

L'AOX est une enzyme des peroxysomes impliquée dans l'oxydation des AG. Elle est fortement exprimée dans le foie. In vivo chez des rats soumis à un régime riche en AG comme en culture primaire d'hépatocytes, il est clair que les AGPIs activent la transcription du gène AOX et que le métabolisme de ces AG n'est pas requis car le bromopalmitate non métabolisable est actif (Berthou, Saladin et al. 1995). Dans ce cas précis, plusieurs arguments suggèrent que la stimulation de la transcription est liée à l'activation de PPAR $\alpha$  par les AG.



- La carnitine palmitoyl transférase 1 hépatique (L-CPT 1) :

Il s'agit d'une enzyme clé de la  $\beta$ -oxydation mitochondriale des AG. Les AG à longue chaîne induisent la transcription de ce gène dans les hépatocytes primaires de rats. Comme dans le cas de l'AOX, le métabolisme des AG n'est pas requis. Les fibrates hypolipémiants qui sont des ligands et activateurs de PPAR $\alpha$  sont tout aussi capables que les AG à longue chaîne d'induire le gène L-CPT-1 (Chatelain, Kohl et al. 1996; Louet, Chatelain et al. 2001). En revanche, les éléments de réponse du gène L-CPT 1 à ces deux agents sont dissociés. Alors que les fibrates induisent la transcription via un PPRE dans le promoteur de ce gène, les AG agissent par l'intermédiaire du premier intron de ce gène et n'utilisent pas PPAR $\alpha$  (Louet, Chatelain et al. 2001). Il est intéressant de noter que ce premier intron est aussi impliqué dans la stimulation de la transcription du gène L-CPT 1 par la triiodothyronine (Jackson-Hayes, Song et al. 2003). Ainsi, l'hypothèse d'un effet antagoniste des AG sur la triiodothyronine pour l'activation du T3R est une piste à explorer.

- Les protéines cytosoliques de liaison des AG (FABP):

Les FABPs sont de petites protéines cytosoliques susceptibles de lier les AG à longue chaîne avec une forte affinité. Des isoformes différentes s'expriment différemment selon les tissus. Il a clairement été montré par les équipes de Grimaldi (Amri, Ailhaud et al. 1991; Amri, Bertrand et al. 1991; Grimaldi, Knobel et al. 1992) et de Besnard (Meunier-Durmort, Poirier et al. 1996; Niot, Poirier et al. 1997) que les vitesses de transcription du gène de l'ALBP, d'expression spécifique de l'adipocyte et celle de la L-FABP, d'expression hépatique et intestinale sont stimulées par les AG à longue chaîne, saturés ou non. Le métabolisme des AG n'est pas requis pour que l'effet s'exerce. Dans les 2 cas plusieurs arguments convergent pour suggérer que l'isoforme PPAR $\beta/\delta$  est impliquée (Bastie, Luquet et al. 2000; Poirier, Niot et al. 2001).

- La phosphoénolpyruvate carboxykinase cytosolique (PEPCK-c) :

Cette enzyme est impliquée dans une voie métabolique appelée néoglycogénèse dans le tissu adipeux (Reshef, Hanson et al. 1970). Sélectivement dans les adipocytes, la transcription de ce gène est induite par les AG mono- ou polyinsaturés, par un processus où le métabolisme n'est pas nécessaire (Antras-Ferry, Robin et al. 1995; Duplus, Glorian et al. 2000; Duplus and Forest 2002; Duplus, Glorian et al. 2002). Les thiazolidinediones antidiabétiques, ligands spécifiques de PPAR $\gamma$  sont aussi de très forts inducteurs du gène PEPCK-c (Glorian, Duplus et al. 2001). Toutefois, les actions des AG et des thiazolidinediones semblent déconnectés, ce qui indique que dans ce cas PPAR $\gamma$  n'est pas le médiateur de l'action des AG sur ce gène (Duplus and Forest 2002).

Ainsi, il existe une spécificité cellulaire et génique d'action positive des AG sur les gènes et les PPARs peuvent être impliqués ou non selon les cas.

#### b.2- les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPARs) dans le cancer

En 1999, les équipes de Demetri et de Spiegelman montre que les cellules de liposarcomes placées en culture expriment PPAR $\gamma$  et répondent à un activateur de cette isoforme par un arrêt de leur prolifération (Demetri, Fletcher et al. 1999). Ces cellules deviennent alors capables de se différencier en adipocytes. A la suite de cette découverte, plusieurs études effectuées sur des cellules cultivées à partir de différents types de cancer (notamment du sein, du côlon et de la prostate) ont abouti à la conclusion que l'activation de PPAR $\gamma$  permet de stopper la prolifération, d'induire la différenciation et/ou de faire entrer les cellules en apoptose. En revanche, l'activation de PPAR $\beta/\delta$  semble plus spécifiquement entraîner une

hyperprolifération et favoriser l'apparition du cancer, notamment dans le cas du côlon (revue dans (Bastie 2002). On peut donc conclure que ces deux isoformes de PPARs semblent exercer des effets opposés sur la prolifération. En revanche, l'action des AG en liaison avec ces mécanismes n'a pas été démontrée.

### b.3- facteurs de transcription potentiellement induits par les AG

Dans les cellules de la lignée  $\beta$ -pancréatique INS-1, le palmitate et l'oléate mais pas les AGPI sont capables d'augmenter la quantité d'ARNm des gènes de réponse précoce c-fos et nur-77 (Roche, Buteau et al. 1999). Dans ce cas, la présence de la protéine kinase C est nécessaire et le métabolisme de ces AG semble requis car le bromopalmitate n'est pas actif. Dans le cas de c-fos au moins, la protéine aussi est induite.

Dans certaines lignées de cancer du sein, les AGPI n-3 sont capables d'augmenter la quantité d'ARNm des gènes suppresseurs de tumeur BRCA1 et BRCA2, alors que les AGPI n-6 sont sans effet (Bernard-Gallon, Vissac-Sabatier et al. 2002). En revanche, la quantité des protéines BRCA1 et BRCA2 n'est pas modifiée.

## **C- MECANISMES D'ACTION DES ACIDES GRAS VIA LA SIGNALISATION CELLULAIRE**

### ***1- Signalisation par les eicosanoïdes***

Les AGPI peuvent servir de substrats à certaines enzymes dont les implications dans les effets des AGPI sur la cancérogenèse ont été suggérées. Il existe deux familles d'enzymes potentiellement impliquées : les cyclooxygénases et les lipoxygénases.

#### *a- Mécanismes dépendant des cyclooxygénases.*

Les cyclooxygénases (COX), ou prostaglandine H synthases, sont des enzymes clés de la biosynthèse des éicosanoïdes : prostaglandines, prostacyclines et thromboxane. De nombreuses observations suggèrent que les cyclooxygénases et leurs métabolites pourraient être impliqués dans la cancérogenèse colorectale. Les plus conséquentes concernent l'isoforme-2 de COX (COX-2) et les prostaglandines (PG). Alors que l'isoforme-1 (COX-1) est exprimée de façon constitutive dans différents tissus, COX-2 est inductible sous l'action de différentes cytokines ou facteurs de croissance et est exprimée dans des tissus inflammatoires ou tumoraux. Ces enzymes possèdent deux propriétés enzymatiques complémentaires, une activité de bis-oxygénation (ou cyclooxygénation) catalysant la transformation de l'acide arachidonique en PGG<sub>2</sub>, réaction nécessitant deux molécules d'O<sub>2</sub>, puis une activité de peroxydation conduisant à la formation de PGH<sub>2</sub>. Cette dernière sera convertie en différentes prostanoïdes sous l'action de synthases spécifiques comme la PGE synthase (PGES).

Une forte expression de COX-2 a été décrite dans de nombreuses lignées de cellules tumorales coliques, ainsi qu'au niveau des adénocarcinomes chimiquement induits chez l'animal (Dubois et al., 1996) et des adénomes et adénocarcinomes survenant spontanément dans les modèles murins de la Polypose Adénomateuse Familiale (souris Min, porteuses d'une mutation germinale du gène Apc et souris ApcD716 obtenues par invalidation des deux copies du gène Apc). Par ailleurs, dans les modèles expérimentaux chez l'animal, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), inhibiteurs de COX, induit une réduction du nombre et du volume des tumeurs induites par un carcinogène (Li et al., 1999 ; Kawamori et al., 1998) ou du nombre de tumeurs spontanées chez les souris Min (Beazer-

Barclay et al., 1996 ; Boolbol et al., 1996; Jacoby et al., 1996) ou ApcD716 (Oshima et al., 2001). Cet effet est effectivement couplé à une réduction de l'expression de COX-2 et de la synthèse des prostaglandines. Le même résultat est obtenu par l'invalidation du gène de la COX-2 chez les souris ApcD716 (Oshima et al., 1996).

Chez l'homme, une surexpression de COX-2 est observée dans environ 80% à 90% des cancers colorectaux ainsi que dans 40% à 50% des polypes adénomateux (Eberhart et al., 1994 ; Kargman et al., 1995), ce qui suggère une implication de cette enzyme à un stade relativement précoce de la cancérogenèse. Cette surexpression de COX-2 est un facteur indépendant de pronostic péjoratif (Buecher et al., 2003). L'utilisation au long cours d'AINS ou d'aspirine est associée à une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer colorectal (Benamouzig et al., 1998). Le sulindac (Labayle et al., 1991 ; Giardiello et al., 1993 ; Nugent et al., 1993) et, plus récemment le celecoxib (Steinbach et al., 2000), inhibiteur spécifique de COX-2, permettent d'obtenir une amélioration significative de la polyposse rectale chez des malades atteints de polyposse adénomateuse familiale. Le rôle joué par COX-1, en particulier dans les phases précoces de la cancérogenèse a également été soulevé. Ainsi, les souris mutantes pour APC, déficiente en COX-1 (-/-) présentent un nombre réduit de polypes et la taille de ces derniers est réduite (Takeda et al., 2003). Le rôle des synthases, et en particulier de la PGES, a également été souligné récemment (Takeda et al., 2003), de même qu'un sous type de récepteur au PGE2, le récepteur EP-2 (Sonoshita et al., 2001)

Parmi les prostaglandines synthétisées, la PGE2 a été la plus étudiée. Elle interfère à différents niveaux dans les processus de cancérogenèse. La transfection de cellules épithéliales intestinales de rat avec le gène COX-2 leur confère un phénotype tumorigène associé à une augmentation de capacité d'adhérence des cellules et à une diminution de la sensibilité à des agents pro-apoptotiques (Tsuiji et Dubois, 1995). Ces cellules expriment fortement la protéine anti-apoptotique Bcl2, en revanche leur expression de la molécule d'adhérence E-cadhérine et du récepteur II du TGF $\beta$  est réduite. Ces cellules présentent un fort allongement de la durée de la phase G1 du cycle cellulaire, associé à une diminution de l'expression de la cycline D1. De plus, les cellules surexprimant COX-2 adhèrent fortement à la matrice extracellulaire, qu'elle soit composée de laminine, de fibronectine, ou de matrigel. Ceci influe fortement sur leurs propriétés de survie .

Finalement, l'implication de COX-2 et des prostaglandines dans les processus d'angiogenèse a été démontrée (Rose and Connolly, 2000). Les cellules tumorales ont besoin d'un apport nutritionnel important et la néovascularisation joue un rôle clé dans la pathologie tumorale. Le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) et le facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF) contribuent fortement à cette angiogenèse. L'expression de COX-2 et les prostaglandines induisent la production de VEGF (Tsuiji et al., 1998 ; Hoper et al., 1997). Les souris COX-2 -/- expriment faiblement le VEGF, et donc ont une angiogenèse tumorale réduite (Williams et al., 2000). Il faut noter cependant que le rôle de COX-1 dans l'angiogenèse tumorale a également été évoqué. D'ailleurs, les AINS, qu'ils soient sélectifs de COX-2 ou non, inhibent l'angiogenèse tumorale (Jones et al., 1999).

#### *b- Mécanismes dépendant des lipoxgénases.*

Les lipoxgénases sont des dioxygénases ayant une activité de peroxydation lipidique. Chez les mammifères, quatre lipoxgénases ont été identifiées et nommées 5, 8, 12 et 15-LOX en fonction de la position d'insertion de l'oxygène sur l'acide arachidonique. Chez l'homme, la 8-LOX n'est pas exprimée. Concernant la 15-LOX, deux isoformes ont été caractérisées (15-LOX-1 et 15-LOX-2). La première appelée aussi 15-LOX réticulocytaire est exprimée, en plus des réticulocytes, au niveau de certains épithéliums dont l'épithélium intestinal. La forme 2, appelée également forme épidermale, est retrouvée au niveau de la peau, des poumons, de la cornée et de la prostate (Kuhn et al., 2002). Les 15-LOXs métabolisent l'acide linoléique en acide 13-S-hydroxyoctadécadiénoïque (13-(S)-HODE) et l'acide arachidonique en acide 15-S-hydroxyeicosatétraénoïque (15-(S)-HETE). Différents travaux récents suggèrent que,

comme la COX-2 et les PG, la 15-LO-1 et ses métabolites pourraient interférer avec la cancérogenèse colorectale. Les données disponibles sont cependant contradictoires. Ainsi, Ikawa *et al.* ont observé une surexpression de la 15-LO-1 au niveau tumoral par rapport au tissu sain dans une petite série de 21 cancers colorectaux (Ikawa *et al.*, 1999). Dans un travail de Shureiqi *et al.*, il existait au contraire une diminution de l'expression de la 15-LO-1 et de son métabolite, le 13-(S)-HODE, au niveau tumoral suggérant un effet protecteur de celui-ci (Shureiqi *et al.*, 1999). Cette hypothèse était confortée par l'observation d'un effet antiprolifératif et pro-apoptotique de cet agent dans 2 lignées de cellules tumorales coliques *in vitro*, RKO et HT-29. De façon intéressante, il a également été montré que les AINS, sulindac et NS 398 notamment, étaient capables d'induire l'expression de la 15-LO-1 dans des cellules tumorales coliques *in vitro*, indépendamment du niveau d'expression de la COX-2 et de l'inhibition de cette activité enzymatique. L'induction de l'expression de la 15-LO-1 était nécessaire à l'obtention de l'effet pro-apoptotique des AINS, ce qui suggère que cette propriété pourrait être un des mécanismes essentiels rendant compte de leur activité de chimioprévention (Shureiqi *et al.*, 2000). L'importance de la 15-LOX-2 dans les cancers de la prostate a également été soulignée (Shappel et al, 1999). Un rôle des autres lipoxygénases, notamment de la 5-lipoxygénase dans les processus de cancérogenèse a été récemment évoqué (Nielsen et al, 2003).

Finalement, l'implication des lipoxygénases dans les processus d'angiogenèse tumorale a été aussi argumentée (Rose et Connolly, 2000).

## **2 - Autres voies de signalisation impliquant des kinases**

Les données concernant les voies potentiellement impliquées dans le mécanisme d'action des AG (AG) via l'action sur différentes kinases, sur le processus de cancérogenèse sont relativement fragmentaires. Plusieurs voies sont proposés à la lumière de données expérimentales obtenues chez l'animal ou sur lignées cellulaires.

### *a- Phosphatidylinositol 3- Kinase (PI3-K)*

Les effets des 2 AG circulants les plus représentés (oléate et palmitate) ont été testés sur la prolifération de lignées de cellules de cancer mammaire humain et leur mécanisme d'action exploré (Hardy, Langelier et al. 2000). Ils exercent des effets inverses : l'oléate est antiapoptotique et protège de l'action proapoptotique du palmitate (rôle important du rapport oléate/palmitate) et ceci impliquerait la PI3-K. L'oléate augmente l'activité PI3-K alors que le palmitate la diminue. Ces données valident l'hypothèse que la PI 3-K pourrait être impliquée dans l'effet des AG sur le contrôle de la prolifération de cellules de cancer mammaire. Ces données ont été confirmées dans un modèle cellulaire de cancer du côlon humain KM 20 (Wang, Li et al. 2002). L'apoptose des cellules KM 20 sous l'influence du butyrate de sodium est augmentée par l'inhibition spécifique de la PI3-K. Les auteurs ont suggéré l'implication dans ce phénomène de l'activation des caspases 9 et 3 qui entraînent l'apoptose par le clivage de l'enzyme de réparation de l'ADN. Ces résultats ont été confirmés *in vivo* après injection des cellules KM 20 chez des souris nude et traitement par les différents effecteurs (inhibiteur PI3-K et NaBT). Dans un autre modèle de cellules métastatiques de mélanome, il a également été suggéré que le blocage de la voie PI3-K inhiberait la progression tumorale par activation de l'apoptose et inhibition de l'angiogenèse tumorale (Stewart, Mhashilkar et al. 2002).

### *b- Protéine Kinase A*

Aucune donnée de la littérature ne relie les AG et la voie de la protéine kinase A PKA. Néanmoins l'implication de cette voie dans le processus complexe de la migration cellulaire dans divers états pathologiques et en particulier le cancer, semble établie. Les différents

partenaires impliqués dans ce processus (intégrines, récepteurs chimioattractifs et le cytosquelette) ont fait l'objet de nombreuses études (O'Connor et Mercurio 2001).

#### *c- Protéine kinase activée par les mitogènes (MAPK)*

Compte tenu du rôle majeur exercé par le facteur de croissance épidermique (EGF) dans la croissance cellulaire normale et pathologique et la régulation par les AGPI de la croissance tumorale, il est concevable que les partenaires de la transduction du message EGF via son récepteur (EGFR) peuvent aussi être modulés par l'environnement lipidique (Cowing and Saker 2001). Il a été montré que les AG peuvent inhiber l'action de certaines protéines (GTP/Ras) impliquées dans la cascade EGFR/MAPK (Tsai, Yu et al. 1989). Certains métabolites lipooxygénés des AGPI sont impliqués dans l'activation de plusieurs formes de protéine kinase C (PKC) qui sont des effecteurs de la voie MAPK. ; *in vivo*, PKC alpha et PKC delta semblent activer la protéine Raf-1, la PKC bêta et la protéine MEK et en conséquence la voie MAPK (Toker 1998). L'acide arachidonique qui active l'adhérence de cellules de carcinome mammaire humain au collagène de type 4 fait également intervenir la voie MAPK via l'activation de la voie MAPK p38 (Paine, Palmantier et al. 2000).

#### *d- Protéine kinase C (PKC)*

D'autres PKC que celles impliquées dans la régulation de la voie MAPK, ont été décrites dans la littérature comme étant régulées par les AG dans des modèles expérimentaux. Dans des cellules d'épithélium mammaire, Ip et al ont montré que le CLA peut induire la translocation de plusieurs isoformes de PKC et activer certaines d'entre elles (Ip, Masso-Welch et al. 1999). Les données obtenues dans des modèles de carcinogenèse chez l'homme et l'animal sont peu nombreuses. Il a été montré une augmentation de l'expression et de l'activité de la PKC BII dans un modèle de carcinogenèse du côlon à la fois chez l'homme et l'animal qui est contrôlée négativement par les AGPI n-3, *in vivo* et *in vitro* (Murray, Weems et al. 2002). Cet effet a été confirmé dans des souris qui surexpriment cette isoforme de PKC, chez lesquelles il est observé une augmentation de la carcinogenèse du côlon et une répression de l'expression du récepteur au TGFB et qui, sous traitement par ces AGPI n-3, présentent une diminution de l'expression de PKCBII, une restauration de l'expression du TGFB et une atténuation de la carcinogenèse colique. Yu et al (Yu, Murray et al. 2003) ont confirmé ces résultats et montré l'induction par la PKCBII de la cyclooxygénase de type 2 (Cox-2) dans des cellules épithéliales intestinales de rat et dans des souris surexprimant PKCBII. Sous l'effet des AGPI n-3, l'expression de Cox-2 est inhibée et la voie de signalisation du TGFB restaurée.

### **D- EFFET DES ACIDES GRAS SUR L'ANGIOGENESE**

Compte tenu du rôle maintenant bien démontré de la néovascularisation dans le processus tumoral et métastatique, il est intéressant d'analyser les données concernant l'effet des AG sur le processus d'angiogenèse induite par les tumeurs (Nie and Honn 2002). Les articles dans ce domaine sont peu nombreux. Parmi les facteurs angiogéniques qui facilitent la prolifération des cellules endothéliales, leur migration et la formation de capillaires, on peut citer avec le VEGF, le bFGF et le TGFβ les eicosanoïdes qui sont synthétisés à partir des AGPI n-6, *via* les voies impliquant la lipoxygénase et la cyclooxygénase. Les AGPI n-3 exercent par contre des effets anti-progression tumorale qui sont associés à une diminution de l'angiogenèse tumorale (Rose and Connolly 2000; Hardman 2002). Ces données précédemment obtenues dans le cancer du sein ont été confirmées dans un modèle de cancer prostatique qui surexprime la 12-lipooxygénase (Nie, Tang et al. 2000). A partir d'acide arachidonique, les cyclooxygénases 1 et 2 (Cox) synthétisent les prostaglandines (PGs); une expression aberrante de Cox-2 a été rapportée dans divers cancers (voir 3.1.1) et son rôle dans la réponse angiogénique à l'invasion tumorale a pu être mis en

évidence (Masferrer 2001) ; cet effet a été étudié *in vivo* dans un modèle de souris dans lesquelles ont pu être implantées des cellules hautement métastatiques dérivées d'adénocarcinome mammaire. En effet, le traitement de ces souris par un inhibiteur de Cox-2 induit une inhibition marquée du nombre de vaisseaux néoformés (Masferrer 2001; Rozic, Chakraborty et al. 2001).

L'augmentation de l'expression de Cox-2 pourrait être la résultante d'une hypoxie intra tumorale qui pourrait induire également l'expression d'autres gènes, comme celui du VEGF qui présente comme celui de Cox-2 un élément de réponse à l'hypoxie. Une diminution de l'expression de la protéine VEGF et de son activateur transcriptionnel, la protéine HIF1 $\alpha$  a été observée dans une lignée de cellules de carcinome du côlon (cellules HT 29) traitées par du butyrate de sodium, AG à courte chaîne capable d'induire un arrêt du cycle cellulaire, de la différenciation et de l'apoptose de ces cellules (Pellizzaro, Coradini et al. 2002). Le traitement de souris CD2/F1 par les 2 isomères du CLA (c9, t11 et t10, c12- CLA ; 0,1% ou 2%, 6 semaines) a montré une inhibition de la formation du réseau de vaisseaux et une inhibition de la concentration sérique et, dans la glande mammaire, de VEGF et de son récepteur FLK-1 (Masso-Welch, Zangani et al. 2002).

## **E- INTERACTION ENTRE ALIMENTATION ET SUSCEPTIBILITE GENETIQUE DANS LES CANCERS**

La genèse des formes non héréditaires de cancers implique probablement, aussi bien des facteurs génétiques que des facteurs épigénétiques, notamment environnementaux et nutritionnels. Ces différents facteurs interagissent probablement avec le « fond génétique » des individus et particulièrement avec certains gènes de susceptibilité, agissant de manière additionnelle et constituant l'assise de prédispositions génétiques mineures. Les études de liaison dans des familles de cancers permettent d'identifier, s'ils existent, des gènes de très forte prédisposition. L'identification des gènes de susceptibilité, qui contribuent de manière plus discrète à la cancérogenèse, demande une approche différente, fondée sur la comparaison des fréquences de variants alléliques de certains gènes candidats entre une large série de patients et une large série de témoins. En fonction du terrain génétique des individus, certains aliments peuvent exercer des effets différents (bénéfiques, délétères ou aucun effet). La nutrigenétique, par l'étude des polymorphismes dans le métabolisme des nutriments, pose maintenant les bases pour une prévention individualisée. Elle prend en compte l'hétérogénéité génétique de l'étiologie (gènes de prédisposition et gènes de susceptibilité), le terrain génétique avec les gènes modificateurs et les gènes impliqués dans le métabolisme, le mode d'action des aliments, et dans le cas du cancer, les gènes indispensables au maintien de l'intégrité du génome (Junien, 2001).

Ainsi, deux catégories différentes de gènes peuvent être impliquées dans le cancer du sein : les gènes de forte pénétrance et les gènes de faible pénétrance (de Jong et al., 2002). Les mutations dans des gènes de forte pénétrance, comme les gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui sont des gènes majeurs de prédisposition, sont rares et sont responsables de 5% des cancers du sein. Les gènes polymorphiques de faible pénétrance qui agissent en fonction du mode de vie et des facteurs de risque liés à l'environnement interviennent dans une plus grande proportion, environ 22% dans les cancers du sein (Weber & Nathanson, 2000). Ces gènes de susceptibilité à des facteurs environnementaux peuvent jouer un rôle de gènes modificateurs aggravants ou protecteurs dans les différentes formes héréditaires.

Les nutriments vont interagir avec ces gènes, en modulant leur expression, par contre des polymorphismes de ces gènes vont induire un métabolisme différent et rendre certains composés toxiques ou carcinogènes (Dunning et al., 1999).

Différents polymorphismes génétiques peuvent intervenir avec différents facteurs alimentaires et ainsi définir des sous groupes d'individus qui peuvent avoir un risque plus important de développer un cancer. Différents xénobiotiques, incluant les composés

alimentaires peuvent être métabolisés par les enzymes hépatiques et extra-hépatiques durant le métabolisme.

Il existe deux catégories d'enzymes : les enzymes de la phase I (cytochrome P450 –CYP-) et celles de la phase II.

Dans certains cas, les molécules procarcinogènes peuvent être activées par les enzymes de phases I et II. Ces procarcinogènes ainsi que d'autres composés alimentaires peuvent induire ou inhiber l'expression de ces gènes (Sinha & Caporaso, 1999).

### **1- Les enzymes de phase I**

Les enzymes de phase I regroupent de nombreux gènes qui jouent un rôle important dans la genèse des stéroïdes ainsi que dans l'activation ou la détoxification de molécules chimiques telles que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les benzopyrènes, les arylamines et les amines hétérocycliques. Ils sont généralement impliqués dans les phases d'activation au niveau du foie où ils assurent une ligne de défense mais ils peuvent aussi dans certains cas activer des cancérigènes. Ils incluent des oxydations, des réductions et des hydrolyses, mettant en évidence des groupements -OH, -SH, -NH<sub>2</sub>, -COOH, qui augmentent un peu la polarité (Verbeeck & Delzenne, 2002).

On peut citer notamment les enzymes : CYP1A1, 2 (codant pour l'enzyme « aryl hydrocarbure hydroxylase (AHH) ») (Murray et al., 1991), CYP2D6 (isozyme du complexe microsomial) codant pour l'enzyme hydroxylase « debrisoquine » (Smith et al., 1995), CYP2E1 (exprimé dans le foie et beaucoup de tissus extra-hépatiques) (Coughlin & Piper, 1999, Raunio et al., 1995), CYP17 (impliqué dans le métabolisme et le transport des œstrogènes, qui sont eux même impliqués dans le risque de cancer du sein) (Coughlin and Piper, 1999) et les CYP2C8 qui sont de façon prédominante chez l'homme, dans le foie et le rein, les principales enzymes responsables du métabolisme de l'acide arachidonique en une forme plus active, les acides époxyeicosatriénoïques (EETs). L'allèle *CYP2C8\*3* présente une diminution significative dans le métabolisme de l'acide arachidonique en 11, 12- et 14,15-EETs, qui sont des médiateurs importants dans de nombreuses réactions physiologiques et pathologiques. Leur absence dans le foie, le rein et le cœur pourrait être responsable de changements pathologiques ou de maladies. Le turnover du *CYP2C8\*3* dans le métabolisme de l'acide arachidonique correspondrait seulement à 1/3 de celui du *CYP2C8\*1* (Dai et al., 2001).

Des ARNm des CYP2C8 ont aussi été retrouvés en dehors du foie, dans les glandes surrénales, les glandes mammaires, le cerveau et les ovaires (Klose et al., 1999).

D'autres enzymes CYP, incluant CYP2C9, CYP2J, CYP2E1, CYP1A2, CYP2F2 et CYP4A11 métabolisent aussi l'acide arachidonique en générant des variants des EETs et HETEs (acides hydroxyeicosatétraoïques) selon le tissu (Lasker et al., 2000).

### **2- Les enzymes de phase II**

Elles facilitent l'attachement de groupements polaires pour augmenter leur solubilité dans l'eau et favoriser leur élimination par clairance. Ils incluent la conjugaison de fonctions initialement présentes ou régénérées par la phase I avec des molécules ou groupements suivants : acide glucuronique, glutathion, acétyl, méthyl, acide urique. Cette conjugaison module la polarité et le poids moléculaire des composés.

Ces enzymes intervenant dans cette phase sont : les glutathion S-transférases, les acétyltransférases, et l'UDP-glucuronosyl transférases (Junien, 2001).

Les molécules issues de transformation biologique peuvent être inactives (ou moins actives) ou dans certains cas peuvent s'avérer plus réactionnelles que le composé parent. Elles interagissent avec les macromolécules essentielles – ADN, ARN, protéines – générant ainsi

des altérations cellulaires responsables de manifestations de toxicité sévère (effet cancérigène suite à des mutations dans l'ADN, induction de réactions allergiques suite à une fixation sur certaines protéines, transformation des protéines en substances toxiques : immunotoxicité, nécrose, ...). Les exemples abondent dans la littérature, montrant que l'activation métabolique joue un rôle crucial dans l'activation des pro-cancérigènes en cancérigènes (Verbeeck and Delzenne, 2002).

#### *a- les glutathion S-transférases*

Elles peuvent aussi jouer un rôle dans le métabolisme des lipides. Notamment, les époxydes produits lors de la peroxydation des lipides peuvent être le substrat des *GSTT1* ou *GSTM1* (Burcham, 1998, Marnett, 2002). Ainsi, la quantité d'adduits à l'ADN (et par conséquent la fréquence des mutations induites) serait dépendante de ces enzymes de détoxification polymorphiques (Bartsch & Hietanen, 1996).

#### *b- les acétyltransférases*

Les acétyltransférases réalisent la N- et l'O-acétylation des xénobiotiques, des amines aromatiques et des amines hétérocycliques. L'homme exprime deux acétyltransférases via le gène de la N-acétyltransférase 1 (*NAT1*) qui est exprimé dans tous les tissus et le gène de la N-acétyltransférase 2 (*NAT2*), exprimé dans le foie et les intestins. Le polymorphisme de *NAT2* est caractérisé par des allèles qui effectuent des acétylations plus ou moins rapides (Hunter et al., 1997).

#### *c- les UDP-glucuronosyl transférases*

Les UDP-glucuronosyl transférases (UGT) sont localisées dans le foie et les tissus extra-hépatiques. Les substrats de ces enzymes sont les xénobiotiques et les hormones stéroïdiennes. Beaucoup de formes de ces enzymes existent dans le foie. Le gène *UGT1* est impliqué dans la conjugaison des xénobiotiques, alors que le gène *UGT2* intervient dans la conjugaison des stéroïdes et de la bile (Coughlin and Piper, 1999).

### **3- Les protéines de phase III**

Elles interviennent dans la phase d'excrétion et sont des transporteurs foie-bile. Elles font partie de la superfamille des protéines vectrices ABC. Leurs polymorphismes interviennent au niveau du transport des lipides, en particulier du cholestérol et des autres stérols (Siest et al., 2003).

### **4- Les cyclooxygénases (COX)-1 et -2**

Les cyclooxygénases, enzymes clés du métabolisme de l'acide arachidonique, comme cela a été décrit plus haut, et plus spécialement l'isoforme 2 (COX-2), ont été démontrées comme jouant un rôle important dans la cancérogenèse colique. Le lien étroit existant entre l'expression de COX-2 et le développement des cancers, en particulier colorectaux, a conduit à rechercher des relations entre le polymorphisme du gène COX-2 et la prévalence des cancers. Le gène est localisé au niveau du chromosome 1q25.2-q25.3. Il fait 8,3 kb et comprend 10 exons. Dans une étude récente, le gène COX-2 a été séquencé chez 72 individus montrant une vingtaine de SNP dont 2 au niveau de la séquence codante, une au niveau du promoteur, et une au niveau de la région 5' non traduite (Fritsche et al., 2001). Par ailleurs, une étude menée sur les membres d'une famille suisse atteinte de polypose adénomateuse familiale, a identifié 5 sites de polymorphisme, dont 2 au niveau de la région promotrice, et 3 de la séquence codante (Humar et al., 2000). Dans cette étude, les auteurs ne trouvaient pas d'association entre les altérations germinales du gène COX-2 et le développement de lésions extra-coliques.



## 5- Les catéchol-o-méthyl transférases

Les métabolites des œstrogènes incluant les catéchols 16-hydroxyœstrone ainsi que les 2- et 4-hydroxyœstrogène ont un rôle dans la carcinogenèse par induction, de façon directe ou indirecte, de dommages à l'ADN (Nebert, 1993, Service, 1998). Les catéchols d'œstrogènes sont inactivés par le méthylène (Lachman et al., 1996). Cette méthylation est réalisée par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT). Deux allèles du gène codant pour cette enzyme sont connus : un allèle à faible activité (COMT LL) et un allèle à forte activité (COMT HH) (Coughlin and Piper, 1999).

Une étude suggère que le surpoids associé à un allèle de faible activité augmenterait le risque de cancer du sein alors que ce n'est pas le cas quand le surpoids est associé à un allèle à forte activité. Une autre étude suggère que la contribution de COMT dépend de l'état ménopausal. Pour les femmes pré-ménopausées, un allèle à faible activité serait associé à une diminution de risque de cancer alors que chez les femmes post-ménopausées ce serait l'inverse (Coughlin and Piper, 1999).

Beaucoup d'autres gènes à faible pénétrance, tels que les proto-oncogènes, le récepteur à la vitamine D, les TNFs, HSP70, les gènes du métabolisme du fer, le gène ACE, XPG et d'autres présentent aujourd'hui suffisamment d'intérêt pour être étudiés. Il faut néanmoins garder à l'esprit que le cancer du sein est une maladie multifactorielle et que la présence de ces gènes polymorphiques reste un terrain favorable à la maladie qui peut se développer sous l'influence de facteurs extérieurs (hormonaux, nutritionnels et environnementaux).

## 6- Les PPARs

L'isoforme gamma des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\gamma$ ) appartiennent à la grande famille des récepteurs nucléaires d'hormones. Ces récepteurs sont des facteurs de transcription dont l'activité est modulée par l'interaction avec un ligand spécifique. Ces récepteurs ont un rôle très important dans différents métabolismes, notamment dans l'homéostasie lipidique et glucidique ou encore dans le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaires. Il existe 3 isoformes de PPAR :  $\alpha$ ,  $\beta$  ( $\delta$ ) et  $\gamma$ . Le PPAR $\gamma$  est exprimé plus spécifiquement dans le tissu adipeux .

Plusieurs polymorphismes ont été décrits dans la séquence codante du gène de PPAR $\gamma$ . Le plus étudié est une substitution proline/alanine en position 12 de l'exon B. Cette mutation est spécifique de la forme PPAR $\gamma$ 2. Il s'agit d'un polymorphisme fréquent (10 à 15 % de la population) qui, globalement, bien que les résultats soient contradictoires selon les études, ne semble pas associé au cancer du sein, au poids et à la prise de poids (Memisoglu et al., 2002).

Néanmoins, une autre étude a démontré que ce polymorphisme PPAR $\gamma$  *Pro12A/a* pouvait induire des variations de concentration des triacylglycérols sériques lors d'une supplémentation en AG n-3 chez des sujets d'âge moyen avec une augmentation de poids normale ou modérément augmentée lors d'une prise de graisses totales en dessous de 37 % des apports énergétiques ou une prise d'AG saturés en dessous de 10 % des apports énergétiques (Lindi et al., 2003). Une étude récente finlandaise a aussi démontré que le polymorphisme PPAR $\gamma$  *Pro12A/a* ne serait pas non plus associé au risque de cancer de la prostate dans une cohorte de fumeurs (Paltoo et al., 2003). Par ailleurs, dans une étude portant sur les adénocarcinomes prostatiques, une perte d'hétérozygotie du marqueur D3S1263, du gène PPAR $\gamma$  a été observée chez 21 % des patients (Mueller et al., 2000).

Le gène PPAR $\gamma$  est fortement exprimé dans les tissus adipeux et le côlon. Cependant les données sont contradictoires concernant son implication dans les cancers coliques. En effet, certaines études ont montré que l'activation de PPAR $\gamma$  pouvait promouvoir le développement

de polypes et de tumeurs dans un modèle murin de polypose adénomateuse familiale humaine, et de cancer colique sporadique chez l'homme (Lefebvre et al., 1998; Saez et al., 1998). Une autre étude portant sur des lignées tumorales coliques en culture montrait une diminution de la croissance associée à une différenciation cellulaire suggérant un rôle antitumoral de PPAR $\gamma$  (Sarraf et al., 1998). Ainsi, les ligands de PPAR $\gamma$  peuvent inhiber les stades précoces de la cancérogenèse colique chez le rat (Tanaka et al., 2001). La région 3p25 où se trouve localisé le gène PPAR est impliquée dans différents réarrangements chromosomiques observés dans certains cancers (Geradts et al., 1999; Ejeskar et al., 1998). Par ailleurs, quatre mutations somatiques localisées au niveau des exons 3 et 5 (Q286P, K319X, c472delA, et R288H) et associées à une perte de fonction ont été décrites chez 55 sujets porteurs d'un cancer colique (Sarraf et al., 1999). Au niveau germinale les recherches de polymorphismes sont en cours. Très récemment, une étude espagnole suggère que le polymorphisme PPAR $\gamma$  *Pro12Ala* en association avec le polymorphisme d'interleukine IL8-251A (important dans l'inflammation colorectale), réduirait le risque des cancers colorectaux, alors qu'une association avec le polymorphisme d'interleukine IL6-174C augmenterait le risque des cancers colorectaux sporadiques (Landi et al., 2003). Enfin, une étude récente s'est intéressée aux variants de PPAR $\gamma$  dans une série de différents cancers (rein, ovaire, vessie, utérus, endomètre, et prostate) dans des populations d'origines ethniques différentes. Dans cette étude le polymorphisme P12A était sous-représenté chez les patients présentant un cancer du rein par rapport à la population de référence, et inversement le polymorphisme H449H était sur représenté dans les cas de cancer de l'endomètre (Smith et al., 2001).

## F- CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

- L'analyse met en évidence de nombreux mécanismes d'action qui peuvent expliquer les effets des AG dans la modulation de la cancérogenèse. Il semble néanmoins nécessaire d'intensifier les recherches sur les mécanismes d'action des AG, en développant des protocoles mimant plus fidèlement les conditions physiologiques, mais également en se rapprochant des études sur cohorte (en utilisant des banques de tissus). La conjonction des deux approches devrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs cibles des AG. A cet égard, a été noté l'intérêt de mieux appréhender l'action des AG dans l'angiogenèse qui est une fonction cruciale conditionnant le développement tumoral.

- Dans l'optique de définir de nouvelles cibles des AG, la technologie des puces à ADNc ou à oligonucléotides devrait permettre de déterminer l'ensemble des ARNm dont la quantité varie en réponse au traitement d'un organisme ou de cellules en culture par un AG. Cette méthode a déjà été utilisée dans le cas de rat ou de souris soumis à un régime riche en lipides (Cha, Fukushima et al. 2001; Reyes, Iatropoulos et al. 2002; Kramer, LeDeaux et al. 2003) ou dans le cas de cellules en culture (Caco2 ; cellule MIN6 ou INS-1 de pancréas) exposées à des AG (Narayanan, Narayanan et al. 2001; Xiao, Gregersen et al. 2001; Busch, Cordery et al. 2002). Elle permet de mettre en évidence la variation de l'expression d'un certain nombre de gènes et peut dégager de nouvelles pistes potentiellement intéressantes à explorer mais ne peut en aucun cas aboutir à elle seule à l'élucidation d'un mécanisme de régulation.

- Dans le cas où une régulation transcriptionnelle a été clairement identifiée, l'étude des polymorphismes au niveau d'un seul nucléotide (SNP) des gènes cibles va devenir utile pour identifier les individus à risque, ou susceptibles de bénéficier des effets des AG.

## V. Acides gras alimentaires, flore intestinale et cancer

C. Juste

Chez l'homme et l'animal monogastrique, le côlon est le seul compartiment digestif qui héberge une microflore abondante ( $10^{10}$  à  $10^{11}$  bactéries cultivables/ml de contenus coliques), très diversifiée (400-500 espèces différentes) et dotée de très nombreuses activités métaboliques, dont plusieurs opèrent sur des substrats lipidiques. La flore du côlon est pour l'essentiel constituée de bactéries anaérobies strictes. Leurs substrats sont à la fois d'origine alimentaire (résidus de la digestion-absorption en amont), endogène (mucus, sécrétions digestives et cellules de desquamation) et bactérienne. Dans l'estomac et l'intestin grêle, les niveaux de populations ne dépassent pas  $10^6$  bactéries/ml. A cela s'ajoutent des conditions physico-chimiques et des vitesses de transit peu propices au développement d'un métabolisme bactérien intense. Cependant, il est possible d'accroître le nombre de bactéries vivantes et potentiellement actives dans l'intestin grêle de l'homme et des monogastriques, par ingestion de produits alimentaires en contenant. Quand ces bactéries exercent des effets positifs sur la santé de l'hôte, on parle de probiotiques. Il existe par ailleurs des situations pathologiques où des niveaux anormalement élevés de micro-organismes s'installent dans l'estomac ou l'intestin grêle.

En conditions physiologiques, le côlon est donc le compartiment digestif essentiel où vont se jouer les interactions aliment-flore intestinale et de ce fait, le premier exposé à la résultante de ces interactions. Toutefois, les métabolites bactériens générés dans le côlon peuvent être réabsorbés à ce niveau du tractus digestif et exercer des effets sur d'autres cibles, glande mammaire notamment. Ce chapitre est donc consacré aux interactions connues entre acides gras (AG) alimentaires et flore intestinale ainsi qu'à leurs répercussions possibles sur les cancers coliques et mammaires. A notre connaissance, ce sujet n'a fait l'objet d'aucune synthèse bibliographique en dehors d'un très intéressant mais court éditorial (Ling & Weaver, 1997).

### A- INTERACTIONS AG ALIMENTAIRES – FLORE INTESTINALE

#### 1-Sources et nature des AG dans le côlon

S'il est clair que les AG présents dans le côlon ont une origine alimentaire, endogène et microbienne, très peu d'études permettent de préciser leur quantité et leur nature. Ceci est vrai chez l'homme, mais également chez l'animal, où des techniques invasives permettraient pourtant d'explorer le pool de lipides présents dans le cæco-côlon, dans différentes situations nutritionnelles.

##### a- Origine alimentaire

Des études réalisées chez l'animal montrent que la digestion-absorption des lipides alimentaires et par voie de conséquence, la fraction résiduelle qui entre dans le côlon, dépendent de la nature et de la position des trois AG qui estérifient le glycérol. Chez le rat, l'absorption lymphatique de différents triglycérides (TG), cumulée sur 8 heures postprandiales et exprimée en pourcentage de l'ingéré, est la plus faible pour le beurre de cacao, l'huile de poisson et l'huile de palme et la plus élevée pour l'huile d'olive et une huile de colza pauvre en acide  $\alpha$ -linoléique (18:3 *n*-3) (Porsgaard & Hoy, 2000). Le beurre, l'huile de colza riche en acide  $\alpha$ -linoléique, le saindoux et l'huile de maïs donnent des résultats intermédiaires. Ces résultats concordent bien avec d'autres mesures, indiquant que l'huile de poisson est moins bien absorbée que l'huile de maïs chez le rat (Chen *et al*, 1987) et que les esters d'AGPI d'origine marine, riches en EPA et DHA, sont relativement résistants à l'hydrolyse pancréatique, du fait semble-t-il, des doubles liaisons de ces AG à proximité de la liaison ester (Chen *et al*, 1994). La même raison pourrait expliquer la meilleure absorption de l'huile de colza pauvre en  $\alpha$ -linoléique, comparativement à la même huile riche en cet

AG. La faible absorption du beurre de cacao se retrouve également dans d'autres études (Chen *et al*, 1989 ; Apgar *et al*, 1987) et s'explique par la forte proportion d'AG saturés (16:0 et 18:0) estérifiés en positions *sn*-1/3. Par contre, l'estérification préférentielle des AG saturés en position *sn*-2, comme dans le saindoux et le beurre, est connue pour favoriser leur absorption intestinale sous forme de 2-monoglycérides (Ramirez *et al*, 2001 ; Straarup & Hoy, 2000 ; Hocquette & Bauchart, 1999). Pour finir, la remarquable efficacité de l'absorption de l'huile d'olive a été associée à sa forte teneur en 18:1 *n*-9 (Porsgaard & Hoy, 2000) et se retrouve chez des volontaires sains (Mekki *et al*, 2002).

*L'ensemble de ces travaux montrent bien que la quantité et la qualité des graisses d'origine alimentaire qui parviennent au côlon, diffèrent en fonction de la composition en AG et de la structure des TG ingérés.*

#### *b- Origine endogène*

Les lipides endogènes proviennent essentiellement de la bile et du renouvellement cellulaire de l'épithélium intestinal. Ils sont donc riches en cholestérol et phospholipides. Les phospholipides biliaires sont probablement absorbés en grande partie dans le grêle après hydrolyse par la phospholipase pancréatique A2. En revanche les phospholipides des cellules mortes, eucaryotes et procaryotes, dont la composition en AG reflète dans une certaine mesure celle de l'aliment (Ferrer *et al*, 2003 ; Hong *et al*, 2002), représentent un apport lipidique substantiel pour le côlon (Jorgensen *et al*, 2000).

#### *c- Origine bactérienne*

Les bactéries, contrairement aux cellules eucaryotes, n'ont généralement pas de TG de réserve (Alvarez & Steinbuchel, 2002) et leurs AG sont essentiellement ceux des phospholipides (PL) et lipopolysaccharides (LPS) membranaires. Le spectre des AG bactériens est bien connu et comprend des AG saturés, des insaturés (surtout monoinsaturés) de géométrie *cis* ou *trans*, des cyclopropanes et des méthyl-branchés (Denich *et al*, 2003). Leur nombre de carbones est habituellement compris entre 12 et 24, avec une proportion non négligeable d'AG à nombre impair de carbones. Chez les bactéries, il est fréquent que la proportion d'AG de configuration *trans* dépasse celle des isomères *cis*. Comme tous les autres AG des bactéries, cette proportion d'AG *trans* est extrêmement sensible à l'environnement (Okuyama H *et al*, 1991), ainsi qu'au stade physiologique de croissance (Henderson *et al*, 1993).

Le fait que l'excrétion fécale des lipides totaux soit 30% plus élevée et de nature beaucoup plus complexe chez des rats conventionnels en régime lipido-prive que chez leurs homologues axéniques (sans germes), renforce l'idée d'une forte contribution de la flore aux lipides présents dans le cæco-côlon, et d'un apport substantiel d'AG peu communs d'origine bactérienne (Demarne *et al*, 1979).

Chez l'homme, la quantité de lipides totaux qui parvient au côlon en conditions physiologiques, a été évaluée à 5 g / jour (Hill, 1998), ce qui rejoint d'autres estimations de l'ordre de 6 à 8 g (Vonk *et al*, 1997), ce chiffre pouvant être considérablement augmenté en situations pathologiques (insuffisance pancréatique, mucoviscidose, cholestase, résections intestinales...). Enfin, selon Chen *et al* (1998), plus de la moitié des lipides totaux éliminés dans les selles humaines seraient d'origine bactérienne.

## **2- Effets des AG sur la flore intestinale**

Les études portant sur l'effet des lipides alimentaires ou de leurs AG constituants, sur la flore intestinale, sont rares et le plus souvent partielles, dans la mesure où elles visent certaines espèces microbiennes sans prendre en compte la flore dans son ensemble. Les contraintes

et les limites techniques de la culture anaérobie ont forcément freiné les investigations dans ce domaine.

*In vitro*, les AGPI, à de très faibles concentrations de l'ordre de  $10^{-5}$  M, exercent un puissant effet bactéricide sur la flore colique en culture mixte (Galbraith & Miller, 1973) ou encore sur *Bacteroides fragilis* en culture pure (Thompson *et al*, 1990). L'EPA sous sa forme éthyl-ester (EPA-EE), et à raison de 7 g/l, inhibe la croissance de *Bacteroides thetaiotaomicron*, espèce dominante de la flore colique de l'homme sain, alors que *E. coli* résiste à 100g/l d'EPA-EE (Thompson & Spiller, 1995).

*In vivo*, il existe également quelques preuves en faveur d'un effet des lipides alimentaires sur la flore colique. Chez des patients traités avec l'EPA ou des volontaires sains ingérant de fortes doses de la forme éthyl-ester de cet AG, on observe un effet antibactérien et laxatif (Hawthorne *et al*, 1990) avec des signes d'altération des fermentations anaérobies dans le côlon (Thompson & Spiller, 1995). Chez le rat traité à l'azoxyméthane, l'activité bactérienne  $\beta$ -glucuronidase (associée au risque de cancer), dosée dans les contenus cœcaux, est plus faible avec 10 g d'huile de poisson dans le régime qu'avec la même quantité d'huile de tournesol. Par contre, la concentration de butyrate, témoin de la fermentation des glucides non digestibles, est plus élevée dans le groupe huile de poisson (Coleman *et al*, 2002). Chez la souris, les *Bacteroides* fécaux seraient moins abondants avec un régime à base d'huile de poisson, comparativement à un régime apportant la même quantité de suif de bœuf (Kuda *et al*, 2000).

D'autres travaux ont montré que la composition en AG à chaînes longues de *Bacteroides fragilis* en culture pure (Morotomi *et al*, 1976) ou de flores complexes de rumen *in vivo* (Klusmeyer & Clark, 1991 ; Bauchart *et al*, 1990), était affectée par la nature des AG apportés dans le milieu de culture ou dans l'alimentation. Ces modifications de la composition lipidique des membranes, entraînent chez les procaryotes (Denich *et al*, 2003) comme chez les eucaryotes (de Pablo & Alvarez de Cienfuegos, 2000), des modifications structurales et fonctionnelles. La perméabilité membranaire (In't Veld *et al*, 1992), les transporteurs ainsi que les enzymes liées aux membranes, pourraient être les premiers affectés.

Du fait de leurs propriétés bactéricides, les AGPI peuvent aussi compromettre les effets bénéfiques attendus des probiotiques. Ainsi, les acides linoléique,  $\alpha$ -linoléique, docosahexaénoïque,  $\gamma$ -linoléique et arachidonique, à des concentrations physiologiques de 20 à 40  $\mu$ g/ml, inhibent la croissance et l'adhésion au mucus intestinal, de trois bactéries Gram+ (*Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus delbrueckii* ssp. *Bulgaricus*, et *Lactobacillus casei* Shirota) utilisées dans la fabrication des laits fermentés (Kankaanpaa *et al*, 2001). La plus grande sensibilité des bactéries Gram+ aux AGPI, comparativement aux Gram-, est bien connue et a fait l'objet de nombreuses études dans le domaine des bactéries pathogènes (Sprong *et al*, 2001, 1999 ; Dilika *et al*, 2000 ; Smith-Palmer *et al*, 1998 ; Isaacs *et al*, 1995 ; Knapp & Melly, 1986). Elle s'explique par le fait que la membrane externe des Gram-, riche en LPS, protège ces bactéries contre les surfactants (Sheu & Freese, 1973).

*La compilation de ces études serait donc en faveur d'un effet bactéricide de certains AG, notamment ceux à très longues chaînes, abondants dans les huiles de poissons. De plus, on peut s'attendre à un effet différentiel sur les bactéries Gram+ et Gram-, ces dernières étant les plus résistantes. L'équilibre de la flore pourrait donc être globalement modifié en présence de certains AG dans le côlon. A cela s'ajoute un effet des lipides alimentaires sur la composition des membranes bactériennes. Au final, il est fort probable que les fonctions de la flore soient affectées à l'issue de sa restructuration en termes de bio-diversité et de composition membranaire.*

### 3- Transformations des lipides luminaux par la flore

Si les acides gras influent sur la flore, inversement la flore modifie les lipides présents dans le côlon. Les bactéries possèdent des lipases. Elles peuvent aussi oxyder (en réalité, déshydrogéner en l'absence d'oxygène, Mackie *et al*, 1991), réduire (Eyssen & Parmentier, 1974) et hydroxyler (Kim & Spritz, 1968a,b) des AG de longueurs de chaînes variées.

#### a- Hydrolyse des trigycérides (TG)

De nombreuses espèces bactériennes sont capables d'hydrolyser les TG à chaînes longues (Jaeger *et al*, 1994). Le fait qu'en cas d'insuffisance pancréatique (compromettant l'hydrolyse et l'absorption des lipides alimentaires dans l'intestin grêle), les lipides fécaux soient en majorité des AG libres, tend à prouver que cette activité lipolytique opère également *in vivo* (Khouri *et al*, 1989). Les gènes codant pour ces lipases bactériennes ont été clonés (Sayari *et al*, 2001 ; Rosenstein & Gotz, 2000) et proposés comme source d'enzymes recombinantes pour le traitement des insuffisances pancréatiques (Drouault *et al*, 2002, 2000).

#### b- Bio-hydrogénation

La réduction (ou la bio-hydrogénation) des AG insaturés par la flore colique est connue de longue date, révélée par le fait qu'une forte proportion des AG dosés dans les selles sont saturés. Chez le rat axénique, cette proportion est nettement plus faible que chez le rat conventionnel (Demarne *et al*, 1979). En réalité, plusieurs études *in vitro* (Howard & Henderson, 1999 ; Ashes *et al*, 1992 ; Kemp *et al*, 1984) et *in vivo* (Jorgensen *et al*, 2000 ; Furuse *et al*, 1992 ; Demarne *et al*, 1982) s'accordent à montrer que les AG insaturés à 18 carbones sont réduits par la flore, alors que les AG à 20 ou 22 carbones ne le seraient pas ou du moins, de façon bien moins efficace.

La bio-hydrogénation des AGPI n'est pas directe, mais implique toute une série d'intermédiaires qui diffèrent par la position de leurs doubles liaisons et leur stéréochimie *cis-trans*. Dans tous les cas, ces isomères intermédiaires ne sont pas les produits finaux habituels de ce métabolisme. Ils s'accumuleraient uniquement lorsque les étapes ultérieures de la bio-hydrogénation sont inhibées par une lyse bactérienne, par la présence d'oxygène ou encore par des concentrations importantes d'AGPI (Kim *et al*, 2000).

#### c- Bio-hydratation

La bio-hydratation (ou hydroxylation) de l'acide oléique en acide 10-hydroxy-stéarique a été la première étudiée et consiste en la simple addition d'une molécule d'eau à travers la double liaison de l'acide oléique (Schroepfer, 1965). Plusieurs micro-organismes capables d'hydroxyler les AG *cis*- $\Delta^9$ -oléiques, ont été isolés (Davis *et al*, 1969), mais aucun à partir d'un écosystème intestinal. Thomas (1972), puis Pearson *et al* (1973), sont les premiers à isoler plusieurs souches actives hébergées dans l'intestin de l'homme. En 1961, James *et al* montrent que l'acide 10-hydroxy-stéarique (10-hydroxy-*cis*-9-octadécanoïque) est l'isomère hydroxylé majoritairement présent dans les selles de sujets humains souffrant de stéatorrhée. Kim et Spritz (1968a,b) confirment chez le chien l'origine bactérienne des AG fécaux hydroxylés, ainsi que leur implication dans les diarrhées associées aux stéatorrhées.

#### d- Hydrolyse des phospholipides

De nombreux micro-organismes, notamment des bactéries Gram+ (Stonehouse *et al*, 2002), ont des activités phospholipasiques. Il existe des phospholipases bactériennes A (PLA), B (PLB), C (PLC), D (PLD), et des sphingomyélinases (Duan & Nilsson, 2000 ; Songer, 1997 ; Schmiel & Miller, 1999). Elles diffèrent par la spécificité de leurs substrats et par leurs produits d'hydrolyse (Songer, 1997 ; Schmiel & Miller, 1999). Les PLA (PLA<sub>1</sub> et PLA<sub>2</sub>) et PLB clivent les liaisons esters de la partie hydrophobe (diglycéride) des phospholipides pour

donner des lysophospholipides et des AG libres, parmi lesquels l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes. Les PLC et PLD hydrolysent l'extrémité polaire des phospholipides, soit au niveau de la liaison glycérol - acide phosphorique avec libération de *sn*-1,2-diglycérides (*sn*-1,2-DG) (cas des PLC), soit au niveau de la liaison acide phosphorique – alcool aminé avec libération d'un acide phosphatidique (cas des PLD). Trois gènes codant respectivement pour la PLC de *Clostridium perfringens* (Cpa), *Clostridium bifermentans* (Cbp) et *Clostridium sordellii* (Csp) (Karasawa *et al*, 2003 ; Tso & Siebel, 1989) ont été clonés. Les activités enzymatiques et biologiques des trois PLC correspondantes, ont été comparées *in vitro* et *in vivo* et sont apparues très différentes les unes des autres (Karasawa *et al*, 2003).

Les phospholipases bactériennes peuvent interférer avec les cellules de l'hôte de deux façons. On connaît des situations pathologiques où les phospholipases bactériennes vont attaquer directement les phospholipides du mucus de protection et ceux des membranes eucaryotes. C'est le cas par exemple des PLA et PLC d'*Helicobacter pylori* dans l'estomac (Schmiel & Miller, 1999) ou de l' $\alpha$ -toxine de *Clostridium perfringens*, PLC bactérienne la plus toxique caractérisée à ce jour (Titball, 1993). Par ailleurs, les produits d'hydrolyse des phospholipases bactériennes, comme les diglycérides et inositol triphosphates, peuvent, après pénétration dans les cellules de l'hôte, agir comme messagers intracellulaires, en particulier au sein des voies de signalisation qui contrôlent l'expression des gènes. Cet aspect a fait l'objet de plusieurs revues dont celle de Bereziat (1996).

Morotomi *et al* (1990) sont les premiers à avoir attiré l'attention sur l'importance des phospholipases bactériennes *in vivo*, en conditions physiologiques. Les selles humaines ou fèces de rats contiennent des quantités appréciables de *sn*-1,2-DG (Reddy *et al*, 1994; Steinbach *et al*, 1994 ; Morotomi *et al*, 1991, 1990) et si l'on incube des dilutions fécales de volontaires sains en présence de phosphatidylcholine marquée, on retrouve le marquage sur les di- et mono-glycérides et sur les AG libres (Morotomi *et al*, 1990). Il est intéressant de noter que le taux de conversion de la phosphatidylcholine en *sn*-1,2-DG par ces cultures mixtes de selles humaines, ainsi que la concentration de *sn*-1,2-DG dans les selles brutes, sont extrêmement variables d'un individu à l'autre, mais relativement stables dans le temps pour un même individu (Morotomi *et al*, 1990). Par ailleurs, la production de *sn*-1,2-DG est strictement dépendante de l'addition de certains acides biliaires dans les cultures de selles humaines et parmi les acides biliaires testés (cholates, désoxycholates, chénodésoxycholates et tauro-chénodésoxycholates), le désoxycholate est le meilleur stimulant de l'hydrolyse de la phosphatidylcholine en *sn*-1,2-DG et AG libres (Morotomi *et al*, 1990). Ce même acide biliaire est également un décapant des muqueuses et pourrait favoriser la perméabilité passive de la muqueuse colique aux *sn*-1,2-DG. Le désoxycholate pourrait donc à la fois, favoriser la production de *sn*-1,2-DG en augmentant l'activité PLC bactérienne et favoriser ensuite l'entrée des produits d'hydrolyse dans la muqueuse.

*En résumé, une quantité substantielle de lipides d'origines alimentaire, endogène et bactérienne, est présente dans le côlon et exposée à la flore intestinale, qui est dotée d'un énorme potentiel métabolique vis à vis de ces lipides. Il existe plusieurs preuves en faveur d'un effet des lipides alimentaires sur la quantité et la nature des lipides présents dans le côlon, ainsi que sur la composition et les fonctions de la flore. Inversement, la flore opère un grand nombre de transformations sur les lipides luminaux, et certains métabolites produits ont des activités biologiques reconnues sur l'épithélium intestinal de l'hôte. Cet ensemble de données va dans le sens d'une relation étroite entre lipides alimentaires – flore intestinale – santé de l'hôte.*

## **B- RELATIONS ACIDES GRAS ALIMENTAIRES – FLORE COLIQUE– CANCER COLORECTAL**

Il existe de nombreuses preuves en faveur du rôle de la flore dans l'étiologie des cancers. Tout d'abord, les animaux axéniques résistent mieux que leurs homologues conventionnels ou conventionnalisés à l'induction de cancers (Kado *et al*, 2001 ; Onoue *et al*, 1997), et certains antibiotiques à large spectre empêchent l'induction d'inflammations chroniques du côlon et de lésions associées (Videla *et al*, 1995). En réalité, la différenciation des cellules épithéliales est complètement dépendante d'interactions entre l'hôte et sa flore et un des rôles essentiels de la flore, est son effet trophique sur l'épithélium intestinal (Guarner & Malagelada, 2003).

Par ailleurs, la composition de la flore (bio-diversité) pourrait présenter certaines spécificités chez les populations à forte incidence ou à haut risque. Ainsi, certains groupes ou espèces de bactéries ont été associés à une augmentation ou au contraire, à une diminution du risque de cancer colorectal (Kanazawa *et al*, 1996 ; Moore & Moore 1995 ; Kubota, 1990 ; Legakis *et al*, 1981). En particulier Moore & Moore (1995) ont isolé et identifié 5350 clones à partir des flores fécales de 18 porteurs de polypes du côlon et de 54 volontaires sains ayant, de par leur origine ethnique et leur mode de vie, un risque de cancer très faible à élevé. Les auteurs ont ainsi désigné 15 taxons associés au risque de cancer colorectal, les trois meilleurs indicateurs de risque étant *Bacteroides vulgatus*, *Eubacterium rectale* et *Ruminococcus torques*. A l'inverse, un *Lactobacillus*, un *Fusobacterium* et un *Eubacterium aerofaciens* étaient fortement associés à un faible risque de cancer.

Enfin, d'autres études montrent une association entre certaines activités enzymatiques bactériennes, ou encore certains métabolites bactériens et le risque de cancer colorectal et ceci a fait l'objet de nombreuses revues (Guarner & Malagelada, 2003 ; Corpet & Pierre, 2003 ; Corpet & Tache, 2002 ; Astorg *et al*, 2002 ; Nancey *et al*, 2001 ; Ruemmele *et al*, 1999 ; Roberton, 1993 ; Gorbach & Goldin, 1990). Les activités bactériennes  $\beta$ -glucuronidase, nitro- et azo-réductases,  $\beta$ -glucosidases et  $7\alpha$ -déshydroxylase, ainsi que les métabolites qu'elles génèrent, sont le plus souvent associés à un risque accru de cancer.

*Il est donc clair que la présence de certaines bactéries, ou encore la libération de certains métabolites bactériens dans la lumière intestinale ou dans le micro-environnement qui jouxte l'épithélium intestinal, représente un potentiel toxique pour l'hôte. L'ensemble des données physiologiques qui précèdent, incitent à penser que ce potentiel toxique peut être affecté par les AG alimentaires, via différents mécanismes.*

### **1- Rôle des sn-1,2-diglycérides d'origine bactérienne**

La flore est riche en phospholipases, les selles humaines et les fèces d'animaux contiennent des quantités substantielles de sn-1,2- DG, et des cultures de fèces humaines ont une activité phospholipase C acides biliaires-dépendante. Les sn-1,2-DG produits par la flore au cours de l'hydrolyse des phospholipides présents dans la lumière colique, sont un des facteurs qui pourraient légitimer la relation lipides – flore – cancer. Cette hypothèse a été formulée pour la première fois par Morotomi *et al* en 1990. En 1991, la même équipe (Morotomi *et al*, 1991) montre que des sn-1,2-DG marqués au C14 et perfusés dans un segment de côlon de rat *in situ*, peuvent effectivement pénétrer tels quels dans la muqueuse colique. Ensuite, on connaît le rôle majeur que ces messagers lipidiques vont exercer dans les voies de signalisation intracellulaires et notamment sur l'activation des protéines kinases C (PKC) (Smith *et al*, 1995 ; DeRubertis & Craven, 1987). D'autres études sont en faveur d'une activité biologique des sn-1,2-DG d'origine extra-cellulaire. Ainsi, l'addition de sn-1,2-DG à des cultures cellulaires d'adénome ou de carcinome de côlon humain, stimule l'activité PKC (Friedman *et al*, 1989 ; Nishizuka, 1986). *In vivo*, l'instillation intra-colique de 1-oleoyl-2-acétylglycérol chez le rat, stimule l'activité PKC dans l'épithélium colique et induit l'ornithine décarboxylase ainsi que l'incorporation de thymidine tritiée (Craven *et al*, 1987). De plus,



selon Friedman *et al* (1989), des *sn*-1,2-DGs extra-cellulaires dont la longueur des chaînes grasses correspond à ce que l'on trouve dans les fèces, peuvent augmenter la croissance de tumeurs coliques bénignes et de certains carcinomes, alors qu'ils sont sans effet sur les cellules normales. Enfin, chez des patients ayant subi un court-circuit intestinal, l'excrétion fécale de *sn*-1,2-DG est très élevée et ceci s'accompagne d'une hyperprolifération au niveau du rectum. Ces deux anomalies peuvent être en partie corrigées par un traitement oral au calcium (Steinbach *et al*, 1994) et ceci pourrait être directement en relation avec le fait que le calcium précipite les phospholipides et les acides biliaires, respectivement substrats et activateurs des phospholipases C bactériennes acides biliaires-dépendantes.

Si l'on admet l'idée que les *sn*-1,2-DG issus de l'hydrolyse des phospholipides luminaux par la flore, peuvent interagir avec les voies de signalisation des cellules de l'hôte, la question est de savoir si l'alimentation lipidique peut modifier la production de *sn*-1,2-DG par la flore.

En fait, la nature des lipides ingérés serait sans effet sur la concentration de *sn*-1,2-DG totaux dosés dans les fèces, aussi bien chez l'homme (Holt *et al*, 1996) que chez le rat (Pajari & Mutanen, 1999 ; Pickering *et al*, 1995). Par contre, une étude indique que la composition en AG des *sn*-1,2-DG fécaux varie en fonction de la nature des lipides ingérés (Pickering *et al*, 1995). Le pourcentage molaire ainsi que la concentration absolue (/g de fèces fraîches) de *sn*-1,2-DG contenant des AGPI *n*-3 (20:5*n*-3, 22:5*n*-3 et 22:6*n*-3) sont plus élevés, et les *sn*-1,2-DG contenant du C18:2 *n*-6 moins abondants, chez les rats recevant de l'huile de poisson, comparativement à leurs homologues nourris d'huile de maïs. Les fèces des rats recevant l'huile de poisson contiennent également des *sn*-1,2-DG comprenant un AG saturé inhabituel (17:0), vraisemblablement d'origine bactérienne. Parallèlement, le nombre de cryptes aberrantes est réduit dans le groupe huile de poisson, comparativement au groupe huile de maïs, après traitement à l'azoxyméthane (Pickering *et al*, 1995). Plusieurs études montrent que la composition en AGPI (20:5 *n*-3 vs 22:6 *n*-3 vs 20:4 *n*-6) des *sn*-1,2-DGs, interfère avec leur activité biologique sur les PKC, dans des systèmes enzymatiques *in vitro* (Madani *et al*, 2001 ; Marignani *et al*, 1996), en culture de cellules de muscle cardiaque (Bordoni *et al*, 1992) ou encore dans l'épiderme *in vivo* (Ziboh *et al*, 2000). Les *sn*-1,2-DG contenant des AG saturés communs n'activent généralement pas les PKC (Nakamura & Nishizuka, 1994), mais on ne sait rien de l'activité biologique d'AG saturés à nombre impair de carbones ou de lipides en contenant.

Une dernière étude montre que l'activité bactérienne phosphatidylinositol-phospholipase C (PI-PLC) dosée dans les contenus cœcaux de rats, est plus élevée avec un régime riche en AG *n*-6 (23,5% d'huile de maïs), qu'avec un régime riche en AGs *n*-3 (20,5 % d'huile de poisson + 3% d'huile de maïs) ou un régime pauvre en lipides (5% d'huile de maïs). Parallèlement, les activités DG kinase et PKC dosées dans la muqueuse colique sont davantage augmentées en réponse à un traitement à l'azoxyméthane, dans le groupe huile de maïs que dans les deux autres groupes (Reddy *et al*, 1996).

*En résumé, la flore intestinale a une activité phospholipase C acides biliaires-dépendante, qui pourrait être modulée par la nature des AG alimentaires. Les sn-1,2-DG générés pourraient pénétrer dans les cellules épithéliales et interférer avec l'activité PKC, au même titre que les sn-1,2-DG produits dans l'épithélium. La composition en AG des sn-1,2-DG analysés dans les selles, varie selon la nature des AG alimentaires, ce qui n'est pas étonnant puisque les molécules parentales (phospholipides endogènes pour l'essentiel) reflètent elles-mêmes la composition des AG alimentaires. Pour finir, l'activité biologique des sn-1,2-DG dans les voies de signalisation intra-cellulaires varie selon leur composition en AG. Cet ensemble de faits incite fortement à continuer d'explorer la relation AG alimentaires – flore – sn-1,2-DG – cancer.*

## 2- Rôle des métabolites bactériens d'acides biliaires et stérols neutres

Les acides biliaires et leur précurseur cholestérol, sont intimement associés à la digestion, à l'absorption et au métabolisme des lipides, et leur implication dans le risque de cancer associé aux habitudes alimentaires des pays occidentaux est relativement bien établie. Après avoir participé à la digestion/absorption des graisses dans l'intestin grêle, les acides biliaires sont eux-mêmes réabsorbés par l'intestin grêle, surtout au niveau distal. Cependant chez le porc, 15-20% des acides biliaires totaux sécrétés dans le duodénum, arrivent en amont de la valvule iléo-cæcale (Juste *et al*, 1988), ce qui correspondrait à environ 3 mmol/j chez l'homme. Dans le côlon, les acides biliaires continuent d'être réabsorbés et au total, seulement 3-5 % des acides biliaires sécrétés dans la lumière duodénale sont perdus dans les fèces en conditions physiologiques, et remplacés par une synthèse hépatique *de novo*. Dans le côlon, les acides biliaires sont très activement métabolisés par la flore et les produits générés sont appelés acides biliaires secondaires, pour les distinguer des acides biliaires primaires, synthétisés par le foie. Chez l'homme, les deux principaux acides biliaires secondaires sont les acides désoxycholique et lithocholique, produits de la 7 $\alpha$ -déshydroxylation bactérienne des molécules parentales respectives, acides cholique et chénodésoxycholique. La 7 $\alpha$ -déshydroxylation des acides biliaires requiert au préalable leur déconjugaison par des cholyglycine hydrolases bactériennes, et ces deux activités apparaissent tout à fait synchronisées (Van Eldere *et al*, 1996).

*In vitro*, les acides biliaires sont, comme les AGPI, de puissants bactéricides à très faible concentration (Itoh *et al*, 1999). Les formes libres sont plus puissantes que leurs homologues conjuguées et les bactéries Gram+ sont plus sensibles que les Gram- (Halvorsen *et al*, 1999; Floch *et al*, 1972). Malheureusement, aucune étude ne permet actuellement d'évaluer ces propriétés *in vivo*, dans différentes situations d'alimentation lipidique.

L'idée d'une association entre acides biliaires secondaires et risque de cancer colorectal remonte au début des années 1970 (Reddy & Wynder, 1973 ; Hill & Aries, 1971) et depuis, un nombre considérable d'études expérimentales *in vitro* (Latta *et al*, 1993) et *in vivo* (Corpet *et al*, 1997 ; Lapre & Van der Meer, 1992), épidémiologiques (Weisburger *et al*, 1982 ; Mower *et al*, 1979 ; Reddy & Wynder, 1977) et cliniques (Spigelman *et al*, 1991), sont venues conforter cette relation, qui a fait l'objet de plusieurs revues (Owen, 1997 ; Nagengast *et al*, 1995 ; Breuer & Goebell, 1985). Les mécanismes ne sont pas encore complètement élucidés, et continuent de faire l'objet d'études tout à fait d'actualité (Allgayer *et al*, 2002 ; Glinghammar *et al*, 2002 ; Lechner *et al*, 2002 ; Milovic *et al*, 2002, 2001 ; Powell *et al*, 2001 ; Kozoni *et al*, 2000 ; McMillan *et al*, 2000), ou d'hypothèses de travail (Stamp, 2002). Brièvement, les acides désoxycholique, lithocholique et chénodésoxycholique (hydrophobes) sont toujours considérés comme les plus cytotoxiques. Ce sont de puissants détergents qui peuvent altérer la perméabilité membranaire et permettre la diffusion de substances toxiques à l'intérieur des cellules épithéliales. Les cellules en gobelet de la muqueuse intestinale répondent à cette agression, par la co-sécrétion de mucines et de peptides bio-actifs, qui jouent un rôle important dans la protection et la cicatrisation de la paroi intestinale (Moro *et al*, 2001 ; Sands & Podolsky, 1996 ; Kindon *et al*, 1995). L'acide désoxycholique est connu pour augmenter fortement la sécrétion de mucus dans le côlon du rat *in situ* (Rubsamen & Hornicke, 1982), ou dans ce segment intestinal isolé vascularisé (Barcelo *et al*, 2001) ou encore par des cellules LS174T de côlon humain (Klinkspoor *et al*, 1999), alors que la molécule parentale, acide cholique, ainsi que sa forme tauro-conjuguée, n'ont pas d'effet (Barcelo *et al*, 2001). D'une façon générale, les acides biliaires hydrophobes sont plus sécrétagogues que les hydrophiles et les formes libres plus sécrétagogues que leurs homologues conjuguées (Klinkspoor *et al*, 1999). Si les agressions débordent les capacités de protection et de cicatrisation de la muqueuse, les acides biliaires peuvent pénétrer et s'accumuler dans les cellules épithéliales (Batzri *et al*, 1991) et y créer des dégâts mitochondriaux et/ou des dommages à l'ADN. Les acides lithocholique et désoxycholique sont considérés comme promoteurs de tumeurs colorectales (Kishida *et al*, 1997). Ils sont inducteurs d'un stress oxydatif dans les cellules coliques (Allgayer *et al*,

2002 ; Lechner *et al*, 2002). L'acide désoxycholique potentialiserait l'effet stimulant de FGF (*fibroblast growth factor*) sur la formation des *sn*-1,2-DGs dans des cellules Swiss 3T3, et pourrait par ce biais, favoriser l'activation des PKCs. L'acide cholique n'a pas d'effet toxique ni protecteur connu sur les cellules eucaryotes. L'acide ursodésoxycholique, acide biliaire secondaire très hydrophile, généralement mineur chez l'homme, n'a pas de cytotoxicité connue. Il protège les cellules contre d'autres molécules toxiques, acides biliaires hydrophobes notamment (Powell *et al*, 2001 ; Shekels *et al*, 1996). Il est associé à une diminution du risque de cancer (Pardi *et al*, 2003 ; Tung *et al*, 2001 ; Batta *et al*, 1998).

L'idée que des régimes riches en lipides ou que certains types de lipides alimentaires, pourraient promouvoir le développement de cancers via les acides biliaires présents dans le côlon, est ancienne (Lowenfels, 1978). On a longtemps pensé (Narisawa *et al*, 1978), et l'idée persiste encore (Moore & Moore 1995 ; Stamp, 2002), que la sécrétion d'acides biliaires dans le duodénum était augmentée en réponse aux régimes de type occidental, riches en viande et en graisses animales, et qu'il s'ensuivait une augmentation de la quantité d'acides biliaires parvenant dans le côlon et métabolisés par la flore. En réalité, l'expérimentation montre que la sécrétion d'acides biliaires dans la lumière duodénale n'est pas toujours augmentée en réponse à une augmentation de l'apport alimentaire lipidique. Elle l'est chez l'animal, en réponse à l'enrichissement en matières grasses d'un régime en contenant initialement peu ou pas du tout. Par contre, elle ne l'est pas, lorsqu'un apport lipidique déjà substantiel (7-10%) est encore augmenté (15-20%) (Juste, 1991). Ceci rejoint d'autres résultats montrant que l'excrétion fécale d'acides biliaires chez le rat, est extrêmement stable en réponse à différentes quantités de beurre ingéré (10 ou 20g/100g d'aliment), et qu'il faut descendre à 5% de beurre dans la ration pour mesurer une diminution significative de la concentration d'acides biliaires totaux et d'acide désoxycholique dans les fèces, ainsi qu'une diminution de la prolifération cellulaire dans le côlon (Chang *et al*, 1994).

Par ailleurs, la nature des graisses alimentaires n'affecte généralement pas la quantité d'acides biliaires sécrétés dans la lumière duodénale chez l'homme ou différents modèles animaux (Boquillon & Clement, 1979 ; Redinger *et al*, 1973 ; Dam *et al*, 1967). Et quand elle l'affecte, ce sont les graisses poly-insaturées qui induisent les plus fortes sécrétions d'acides biliaires, comparativement aux lipides essentiellement saturés ou monoinsaturés (Ramesha *et al*, 1980 ; Dowling *et al*, 1971 ; Shioda *et al*, 1967). Les rares données cliniques vont dans le même sens : chez la femme pré-ménopausée en bonne santé, la réponse des acides biliaires sériques à un repas témoin contenant 50 g de lipides, est plus importante pour une source lipidique riche en linoléate, comparativement à un apport riche en palmitate. Les sources oléate ou oléate + *n*-3 donnent des résultats intermédiaires (Costarelli & Sanders, 2001). Ainsi, contrairement aux idées reçues, une alimentation riche en graisses saturées d'origine animale, n'augmente pas la sécrétion de sels biliaires dans la lumière duodénale. Alors qu'en est-il des acides biliaires dans le côlon ?

En fait, la majorité des mesures ont été réalisées dans les fèces et visent surtout à dresser des bilans stéroïdiens dans différentes situations d'alimentation lipidique, dans une optique de prévention du risque cardio-vasculaire. Dans ce contexte, les mesures de pertes fécales de stérols totaux neutres et acides sont privilégiées, alors que les profils métaboliques fécaux n'ont pas un intérêt essentiel et sont donc rarement disponibles. Or ces données sont précisément les plus intéressantes quand on parle de risque de cancer, compte tenu de l'activité biologique des acides biliaires, très variable d'une forme moléculaire à l'autre, ainsi que nous l'avons vu précédemment. Il faut aussi insister sur le fait que les données disponibles sont exprimées en quantités ou en concentrations de stérols fécaux, que les deux ne sont pas forcément corrélées, et que la plus pertinente n'est pas évidente à désigner. Autrement dit, qu'est-ce qui est le plus redoutable pour la muqueuse intestinale : un flux important de molécules potentiellement toxiques, ou bien un flux plus modéré mais plus concentré de ces mêmes molécules ? De plus en plus, les études mettent en avant une troisième approche, consistant à étudier seulement le profil moléculaire des acides biliaires dans les eaux fécales, partant du principe que les molécules intimement liées à la matière

solide, ne représentent pas un facteur de risque (ou de protection) pour les muqueuses. Nous avons donc essayé de dresser un bilan des résultats associant lipides alimentaires et acides biliaires fécaux, en précisant la forme d'expression des résultats. Dans ce qui suit, nous faisons essentiellement référence à des études purement nutritionnelles sur volontaires ou animaux sains, car les études d'interventions nutritionnelles associant source de lipides alimentaires, stéroïdes neutres et acides et cancers, sont quasiment inexistantes.

Six études sur huit réalisées sur des volontaires (Bosaeus & Andersson, 1987 ; Dietschy, 1984 ; Brussaard *et al*, 1983 ; Connor *et al*, 1981, 1969 ; Nestel & Homma, 1976 ; Nestel *et al*, 1975 ; Moore *et al*, 1968), et deux sur trois chez le rat (Monsma *et al*, 1996 ; Ramesha *et al*, 1980 ; Reddy *et al*, 1977), donnent une excrétion fécale d'acides biliaires totaux (en  $\mu\text{moles/jour}$  ou  $\text{mg/jour}$ ) plus importante en réponse aux AGPI *n*-6 comparativement aux graisses saturées. Mais si l'on prend comme critère, les concentrations d'acides biliaires fécaux, les résultats sont globalement inversés : les plus fortes concentrations sont généralement associées aux régimes riches en graisses saturées (Monsma *et al*, 1996 ; Sato *et al*, 1987). Dans d'autres cas, la concentration (Gallaher & Chen, 1995) ou la quantité (Reddy *et al*, 1977) d'acides biliaires fécaux ne diffèrent pas chez des rats ingérant des graisses alimentaires saturées ou riches en AGPI *n*-6, et le profil moléculaire des stéroïdes fécaux neutres et acides n'est pas modifié non plus (Reddy *et al*, 1977). De même, chez le hamster, la nature des lipides alimentaires (AGPI *n*-6 vs mono-insaturés vs saturés) n'aurait pas d'effet sur les pertes fécales d'acides biliaires (Trautwein *et al*, 1999).

*En résumé, comparativement aux graisses saturées, les AGPI n-6 sont généralement associés à une augmentation de la sécrétion biliaire et des pertes fécales d'acides biliaires, jamais à une diminution, alors que les graisses saturées sont généralement associées à une augmentation de la concentration d'acides biliaires dans les selles (comparativement aux huiles végétales).*

Les données relatives aux AG de la série *n*-3 ne sont pas très nombreuses, mais globalement assez cohérentes. Chez des volontaires sains, l'excrétion fécale d'acides biliaires serait la même en réponse à un apport alimentaire d'huile de poisson ou d'huile de maïs (Bartram *et al*, 1996), mais elle serait plus élevée qu'avec un régime riche en graisses saturées (Connor *et al*, 1981). Le profil fécal d'acides biliaires (acide désoxycholique, lithocholique et chénodésoxycholique), ne serait pas différent chez des volontaires sains recevant de l'huile de poisson ou de maïs (Bartram *et al*, 1996). Sur trois études réalisées chez le rat, deux (Choi *et al*, 1989 ; Hostmark *et al*, 1989) ne trouvent pas d'effet des huiles de poisson comparativement à différentes huiles végétales riches en *n*-6, alors que la troisième (Reddy *et al*, 1996) indique une diminution de l'excrétion fécale des acides biliaires secondaires (désoxycholique et lithocholique) avec l'huile de poisson. D'autres ne trouvent pas de différence entre huile de poisson et suif de bœuf (De Schrijver *et al*, 1992). Enfin, chez le hamster, les pertes fécales d'acide cholique seraient équivalentes en régime huile de poisson et graisse de noix coco et inférieures aux pertes mesurées avec de l'huile de tournesol (Berr *et al*, 1993).

*En résumé, la consommation d'huiles de poisson s'accompagnerait d'une excrétion fécale d'acides biliaires inférieure ou égale à celle mesurée avec des huiles végétales, et supérieure ou égale à celle mesurée avec des graisses saturées. Le profil moléculaire des acides biliaires fécaux peut varier dans certaines études, dans le sens d'une réduction de l'excrétion fécale des acides biliaires secondaires en réponse à la consommation d'huiles de poisson.*

Une seule étude a évalué l'effet des AG alimentaire de configuration *trans*, sur les acides biliaires fécaux : en remplacement d'une partie de l'huile de maïs d'un régime pour rats, les AG *trans* diminueraient l'excrétion fécale des acides désoxycholique, lithocholique et 12-oxo-lithocholique. Traités à l'azoxyméthane, les rats recevant les AG *trans*, développent moins de cancers du foie et du côlon, mais davantage de cancers de l'intestin grêle (Reddy *et al*, 1985).

Le cholestérol d'origine alimentaire et endogène, présent dans la lumière intestinale, est aussi métabolisé par la flore et les produits générés (coprostanol, coprostanone, cholestanol, 4-cholesten-3-one et 5-cholesten-3-one) ont été incriminés dans le risque de cancer colorectal (Bruce, 1986 ; Suzuki *et al*, 1986 ; Nomura *et al*, 1983). Chez des volontaires sains recevant 4,4 g / jour d'AG *n*-3 sous forme d'huile de poisson vs la même quantité d'huile de maïs, l'excrétion fécale (mais pas la concentration fécale) de 4-cholesten-3-one est plus faible avec l'huile de poisson (Bartram *et al*, 1996). Par contre, les excréments fécaux journaliers de cholestérol, coprostanol, cholestanol et au final de stérols neutres totaux, sont plus élevées chez des rats nourris d'huile de poisson que chez leurs homologues recevant du suif de bœuf (De Schrijver *et al*, 1992). Mais dans cette dernière étude, la concentration de cholestérol alimentaire n'était pas ajustée entre les deux régimes. Selon Hostmark *et al* (1989), l'excrétion fécale journalière des stérols neutres totaux n'est pas différente chez le rat nourri d'huile de tournesol, d'huile de chair de poisson ou d'huile de foie de morue. Et selon Choi *et al* (1989), elle ne diffère pas non plus chez des rats nourris d'huile de sardine ou d'un mélange d'huile de maïs et de palme oléine, avec des concentrations équivalentes de cholestérol et sitostérols dans les deux régimes.

*A l'heure actuelle, on ne distingue donc pas d'effet remarquable des AG alimentaires sur l'émission de stérols neutres fécaux.*

Pour finir, de nombreuses études associent l'activité bactérienne 7 $\alpha$ -déshydroxylase au risque de cancer colorectal (Gallaher & Chen, 1995 ; Gorbach, 1982 ; Mastromarino *et al*, 1976 ), mais une seule s'intéresse à sa régulation par les AG alimentaires. L'activité 7 $\alpha$ -déshydroxylase est plus élevée dans les contenus cœcaux de rats nourris d'huile de maïs, comparativement à leurs homologues recevant de l'huile de poisson, et ceci est assorti d'une plus forte excrétion fécale d'acides désoxycholique et lithocholique (Reddy *et al*, 1996). Les seules bactéries 7 $\alpha$ -déshydroxylantes isolées à ce jour, transforment l'acide cholique en acide désoxycholique. Elles appartiennent aux genres *Clostridium* (Wells *et al*, 2000) et *Eubacterium* (Franklund *et al*, 1993). Les *Clostridia* seraient les plus nombreux et les plus actifs (Wells *et al*, 2000 ; Doerner *et al*, 1997). Plusieurs gènes codant pour la synthèse des enzymes nécessaires à la 7 $\alpha$ -déshydroxylation de l'acide cholique ont été identifiés et caractérisés chez *Eubacterium* VPI 12708 (Ye *et al*, 1999 ; Mallonee *et al*, 1990) et *Clostridium* TO-931 (Wells & Hylemon, 2000). Ils font partie d'un gros opéron inducible par les acides biliaires, dont la séquence nucléotidique diffère sensiblement entre les deux souches (moins de 75% d'homologie), alors que la plupart des protéines codées attendues présentent presque 90% d'homologie (Wells & Hylemon, 2000). Ceci laisse entrevoir des possibilités séduisantes de développement d'inhibiteurs spécifiques de la 7 $\alpha$ -déshydroxylation des acides biliaires.

*En conclusion, lorsque les pertes fécales d'acides biliaires sont affectées par la nature des AG alimentaires (ce qui n'est pas toujours le cas), les plus fortes excréments (en termes de flux journaliers), sont associées aux AG alimentaires *n*-6, les plus faibles aux AG saturés, alors que les AG *n*-3 donnent des résultats intermédiaires. En termes de concentrations d'acides biliaires fécaux, les plus fortes concentrations sont plutôt associées aux AGs saturés. Lorsque la nature des acides biliaires fécaux est précisée et varie, on peut avoir une diminution de l'émission fécale d'acides biliaires secondaires en réponse à la consommation d'huile de poisson, ainsi qu'une diminution de l'activité 7 $\alpha$ -déshydroxylase dosée dans les contenus cœcaux.*

Les fibres, le calcium, les protéines et les stérols alimentaires d'origine animale et végétale, sont connus pour interférer très fortement avec le cycle entérohépatique des acides biliaires, leur solubilité aqueuse et leur absorption intestinale, et par voie de conséquence, sur leur fuite dans le côlon, leur exposition à la flore et leur excrétion fécale. Une part de la divergence des résultats peut donc être attribuée à la formulation des régimes expérimentaux dans les différentes études. Une autre source de complication concerne

l'analyse des stérols neutres et acides et surtout, la difficulté des extractions quantitatives qu'il est hasardeux de corriger par un traceur unique. Pour aller plus loin, le profil des stérols neutres et acides dans les selles n'est pas exactement celui qui est présent dans le côlon, car l'acide désoxycholique est réabsorbé à ce niveau du tractus digestif alors que l'acide lithocholique l'est peu. L'analyse devrait donc porter sur les contenus intestinaux, toutes les fois que ceci est possible. Par ailleurs, les stérols fécaux neutres et acides sont analysés sous leurs formes libres (volatilisables en chromatographie phase gazeuse), après hydrolyse chimique ou enzymatique des formes estérifiées et glyco-, tauro- et sulfo-conjuguées. Or il existe des preuves directes *in vitro* (Zheng & Bernstein, 1992 ; Gaull & Wright, 1987) et indirectes *in vivo* (Salyers *et al*, 1977), indiquant que les formes libres sont plus toxiques que leurs homologues conjuguées. L'analyse des stérols fécaux neutres et acides, dans le cadre du risque de cancer, devrait donc préserver les formes moléculaires réellement présentes dans les échantillons. Pour finir, le métabolisme des acides biliaires diffère sensiblement dans le côlon droit et gauche de l'homme (Thomas *et al*, 2001), ce qui mériterait également d'être pris en considération.

### **3- Rôle des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX)**

La plupart des molécules d'origine exogène, biologiquement actives (xénobiotiques), sont lipophiles et non ionisées ou seulement partiellement ionisées aux pHs physiologiques. L'addition de groupements polaires, catalysée par des enzymes eucaryotes, abondantes dans le foie, le rein et l'intestin, diminue généralement leur activité biologique et augmente toujours leur hydrophilicité, facilitant ainsi leur élimination de l'organisme par la voie urinaire et/ou biliaire. Ces bioconversions consistent en des conjugaisons à l'acide sulfurique par des sulfotransférases, à l'acide glucuronique par des UDP-glucuronosyltransférases, au glutathion par des glutathion-S-transférases, ou encore en des méthylations par des méthyltransférases. Mais ces activités peuvent être contrées par des activités inverses de déconjugaison par des glucuronidases et sulfatases, et de déméthylation par des déméthylases, enzymes abondantes dans la flore intestinale, et dont l'expression et/ou l'activité pourraient être modulée par l'alimentation lipidique. De cette façon, la flore intestinale peut considérablement modifier la biodisponibilité de cancérigènes et de substances protectrices.

Une forte activité  $\beta$ -glucuronidase est généralement associée à un risque élevé de cancer colique (Rowland, 1996) et plusieurs études (Hambly *et al*, 1997 ; Rummey *et al*, 1993 ; Mallett *et al*, 1984), mais pas toutes (Sugawara *et al*, 1992), témoignent d'une augmentation de cette activité enzymatique en réponse à une augmentation de l'ingéré lipidique. L'effet de la nature des AG alimentaires sur ces enzymes bactériennes est peu documenté. Chez le rat, l'addition de 35% de suif de bœuf à un régime de base contenant 1% d'huile de tournesol, produit une augmentation de l'activité  $\beta$ -glucuronidase totale dosée dans les contenus cœcaux, alors que l'addition de la même quantité de beurre de cacao est sans effet (Mallett *et al*, 1984). Chez le rat traité à l'azoxyméthane, l'activité  $\beta$ -glucuronidase dosée dans le contenus cœcaux, est plus faible avec un régime à base d'huile de poisson qu'avec un régime à base d'huile de tournesol, et le nombre de foyers de cryptes aberrantes dans le côlon est également réduit (Coleman *et al*, 2002).

### **4- Rôle des dérivés bactériens d'AGPI alimentaires et AG bactériens**

La flore réduit donc pratiquement tous des AGPI à dix-huit carbones, mais qu'il n'existe aucun signe de bio-hydrogénation des AGPI à vingt ou vingt-deux carbones *in vitro*. *In vivo*, il semble également que les AG à très longues chaînes soient réfractaires à la bio-hydrogénation, comme en témoigne la forte proportion d'AGPI dans les fèces d'animaux nourris d'huile de poisson (Jorgensen *et al*, 2000). Cet aspect n'est pas pris en compte dans

le cadre de l'effet protecteur probable des huiles marines riches en AGPI à très longues chaînes, mais mériterait d'être exploré.

Il a été souligné également que la bio-hydrogénation des AGPI passe par la production d'isomères *trans*, qu'il n'existe aucun signe d'accumulation de ces intermédiaires en conditions normales, mais que les membranes des bactéries sont riches, voire très riches en isomères *trans*. Le renouvellement de la flore pourrait donc représenter un apport substantiel d'AG *trans*, en plus de ceux qu'apporte l'alimentation via les matières grasses végétales partiellement hydrogénées et les produits (lait et viande) d'origine bovine et ovine (Pedersen *et al*, 1998). L'effet éventuel des isomères *trans* dans l'étiologie des cancers est controversé (Slattery *et al*, 2002, 2001 ; McKelvey *et al*, 1999 ; Awad *et al*, 1995) et a été discuté dans d'autres chapitres, alors que les effets d'autres AG bactériens peu communs, sur l'épithélium intestinal, voire au niveau systémique, n'ont pas été étudiés. Le fait que des extraits acétone de ferments lactiques aient des activités biologiques (activité anti-mutagène notamment) plus marquées que différentes fractions cellulaires des mêmes ferments (Nadathur *et al*, 1995; Pool-Zobel *et al*, 1993), laisse penser que les lipides bactériens peuvent avoir des effets biologiques importants. Mais les principes actifs des extraits en question n'ont pas été identifiés.

La flore génère des AG saturés hydroxylés, par bio-hydratation de l'acide oléique, voire d'autres AG insaturés. Ces AG hydroxylés agissent comme des détergents et sont toxiques pour la muqueuse colique, provoquant des lésions, avec hyper-prolifération des côlonocytes et risque de cancérisation (Kim & Spritz, 1968a,b ; Bull *et al*, 1988). Il semble qu'aucun travail ne permet d'évaluer à l'heure actuelle, l'effet de la nature des AG alimentaires sur la production d'AG hydroxylés par la flore.

### **5- Rôle des lipolysaccharides (LPS)**

Les LPS des membranes externes des bactéries Gram- sont bien connus pour leurs effets immuno-modulateurs, mais aussi parfois, pro-inflammatoires. La partie très hydrophobe, lipide A, de la molécule contient jusqu'à sept chaînes grasses, dont la nature varie selon les bactéries et confère un pouvoir plus ou moins endotoxique aux LPS (Erridge *et al*, 2002). Des travaux récents ont attiré l'attention sur l'implication probable des LPS des bactéries Gram- de la flore intestinale dans la cancérisation du côlon (Simiantonaki *et al*, 2002 ; Kojima *et al*, 2000 ; Olaya *et al*, 1999). Les LPS pourraient jouer un rôle crucial dans les métastases tumorales, en induisant la libération de principes actifs solubles par les cellules tumorales circulantes, principes qui seraient ensuite capables de stimuler l'expression de molécules d'adhésion par les cellules endothéliales (Simiantonaki *et al*, 2002). Si les AG alimentaires sont capables d'influer la composition de la flore, alors le potentiel toxique des LPSs pourrait s'en trouver modifié. Nous ne connaissons aucune étude présentant une mesure du potentiel toxique global des LPS d'une flore complexe. Les techniques d'extraction des LPS à partir de cultures pures sont bien maîtrisées et la séparation des bactéries intestinales totales du reste des contenus intestinaux commence d'être couramment mise en œuvre. On peut donc imaginer dans l'avenir, des approches globales permettant d'estimer sur différents modèles, le potentiel toxique des LPS d'une flore totale, dans différentes situations nutritionnelles.

### **C- RELATIONS ACIDES GRAS ALIMENTAIRES – FLORE COLIQUE– CANCER DU SEIN**

Les œstrogènes, comme d'autres endobiotiques et comme les xénobiotiques, sont conjugués dans différents tissus, à l'acide sulfurique ou à l'acide glucuronique, et les conjugués polaires correspondants sont excrétés par voie urinaire et biliaire. Les œstrogènes sulfo- et glucurono-conjugués excrétés dans la bile, semblent être partiellement réabsorbés dans l'intestin grêle, comme en témoignent des études réalisées chez le rat (Sim & Back, 1985 ; Sim *et al*, 1983). Toutefois, ces travaux basés sur l'utilisation de molécules marquées sur le noyau stéroïdien uniquement, ne permettent pas d'affirmer que ces

conjugués sont véritablement absorbés tels quels, et qu'ils n'ont pas été déconjugués par les hydrolases de la muqueuse (Huijghebaert *et al*, 1984). Une seule étude témoigne d'une absorption vraie d'œstrone sulfo-conjuguée doublement marquée sur le noyau stéroïdien et le soufre, par une anse intestinale de rat *in situ* (Schwenk *et al*, 1981). Cet aspect est important, car des études témoignent de certaines activités biologiques des œstrogènes (œstriol, 17 $\beta$ -œstradiol et 17 $\alpha$ -éthinyloœstradiol) et androgènes (testostérone et dihydrotestostérone) glucuronidés (Ritter, 2000 ; Vore *et al*, 1997).

Au contact de la flore intestinale, les œstrogènes conjugués sont hydrolysés par les sulfatases et  $\beta$ -glucuronidases bactériennes (Rowland *et al*, 1999), ce qui leur confère à nouveau un caractère lipophile, favorisant leur absorption par le cæco-côlon (vraisemblablement par diffusion passive), et leur recyclage entérohépatique. Des bactéries appartenant à plusieurs genres dominants de la flore intestinale humaine (*Clostridium*, *Peptostreptococcus*, *Peptococcus* et *Eubacterium*), sont actives en cultures pures (Eyssen & Caenepeel, 1985). Chez le rat, un traitement à l'ampicilline diminue considérablement l'absorption de l'œstrone sulfo-conjuguée dans le cæco-côlon. L'absorption de la forme glucurono-conjuguée est moins affectée, alors que l'absorption de la forme libre ne l'est pas du tout (Sim & Back, 1985). A l'inverse, l'association de rats sans germes, ou de rats gnotoxéniques, à des souches bactériennes capables de désulfater l'œstrone-3-sulfate, conduit à une augmentation du recyclage entérohépatique de l'œstrone (van Eldere *et al*, 1987).

*Il est donc clair d'après ces études (toutes réalisées à l'aide de molécules marquées), que la flore intestinale, du fait de son activité hydrolytique, augmente le recyclage entérohépatique des œstrogènes, prolonge leur durée de vie dans l'organisme (van Eldere et al, 1987), et les renvoie en outre dans la circulation porte-hépatique puis systémique, sous une forme biologiquement active.*

Quant on sait que l'exposition prolongée aux œstrogènes est un facteur favorisant le développement des cancers mammaires, on comprend toute l'importance de ce métabolisme bactérien, la situation pouvant être encore plus grave si les œstrogènes recyclés sont des dérivés génotoxiques, comme les catéchols, semi-quinones et quinones. De fait, des expériences de cancérogenèse mammaire chimiquement induite chez la ratte, font bien ressortir une relation positive entre l'incidence de tumeurs et l'activité  $\beta$ -glucuronidase totale dosée dans les contenus cæcaux (Cohen *et al*, 1996), ou encore entre l'incidence de tumeurs et l'augmentation du recyclage entérohépatique des œstrogènes, apprécié par une chute de leur excrétion fécale (Arts *et al*, 1991). Mais curieusement, les auteurs ne trouvent pas d'augmentation concomitante des taux d'œstrogènes circulants (Cohen *et al*, 1996 ; Arts *et al*, 1991), alors que les taux d'excrétion urinaire sont augmentés pour les uns (Arts *et al*, 1991) et non modifiés pour les autres (Cohen *et al*, 1996). Il est possible que le mode d'échantillonnage (prélèvements sanguins uniques et bilans fécaux et urinaires sur 24 heures seulement) n'ait pas permis de montrer des différences qui seraient apparues sur des périodes de prélèvement plus longues ou encore que les méthodes d'analyse (comportant plusieurs étapes d'extraction-purification et ne prenant pas en compte la totalité des métabolites œstrogéniques potentiels), n'aient pas reflété les niveaux réels d'œstrogènes circulants et excrétés. Au final, il est également possible que les taux d'œstrogènes circulants (qui devraient pourtant être corrélés à l'activité  $\beta$ -glucuronidase) ne reflètent pas de façon satisfaisante leur activité biologique et que d'autres approches, comme par exemple la mesure de la capacité d'un mélange complexe à se fixer sur les récepteurs aux œstrogènes, rendent mieux compte de l'activité biologique globale du mélange. Des techniques d'analyse séduisantes sont actuellement développées dans ce sens (Balaguer *et al*, 2001). Elles devraient permettre en outre de mieux comprendre comment les diverses substances œstrogéno-mimétiques présentes dans les plantes (phyto-œstrogènes), les champignons (myco-œstrogènes) ou l'environnement (polluants chimiques ou organiques), interfèrent avec les réponses endocrines.



Quoiqu'il en soit, l'influence suspectée de l'alimentation lipidique sur la déconjugaison bactérienne des œstrogènes, est celle que nous avons signalée plus haut, pour le métabolisme bactérien des xénobiotiques : on s'attend à une augmentation de l'activité  $\beta$ -glucuronidase (et donc du recyclage entérohépatique des œstrogènes) avec les régimes riches en lipides, suif de bœuf et huile de tournesol, alors que le beurre de cacao et l'huile de poisson ne seraient pas stimulants. On ignore si l'activité sulfatase est modulée de la même façon.

Le métabolisme bactérien des œstrogènes ne s'arrête pas aux déconjugaisons. Les bactéries sont également riches en déméthylases qui peuvent réactiver les œstrogènes méthoxylés en composés hautement toxiques (Axelson & Sjövall, 1983) et favoriser leur recyclage entérohépatique. Les bactéries peuvent aussi opérer diverses transformations sur le noyau stéroïdien des œstrogènes déconjugés, notamment des oxydoréductions. Ainsi, *Bacteroides fragilis*, bactérie de la flore humaine dominante, réduit l'œstrone en œstradiol, alors que *Streptococcus faecalis* (autre bactérie de la flore humaine dominante) opère la réaction inverse (Järvenpää *et al*, 1980). *Streptococcus faecalis* convertit également l'œstrone en  $16\alpha$ -hydroxy-œstrone (Järvenpää *et al*, 1980), molécule hautement réactive, à forte activité hormonale, potentiellement génotoxique et associée au risque de cancer du sein (Cauley *et al*, 2003 ; Zhu & Conney, 1998 ; Fishman *et al*, 1980). Enfin, des cultures mixtes de flore fécale humaine réduisent la  $16\alpha$ -hydroxy-œstrone en oestriol (Järvenpää *et al*, 1980). Ce ne sont là que quelques exemples et l'on est loin de connaître tout le potentiel métabolique de la flore vis à vis des œstrogènes, ni ses interférences avec les réponses endocrines.

La flore est également capable de métaboliser les phyto-œstrogènes naturels en produits beaucoup plus actifs. Ainsi, l'équol, métabolite bactérien majeur de l'isoflavone daidzéine, serait un anti-œstrogène bien plus puissant que la molécule parentale. L'équol inhibe beaucoup plus efficacement que ne le fait la daidzéine, la liaison de l'œstradiol aux récepteurs œstrogéniques de cellules cancéreuses mammaires MCF-7, et diminue à court terme (2 jours) l'expression de pS2 en présence d'œstradiol, ce que ne fait la daidzéine qu'à plus long terme (6 jours) (Sathyamoorthy & Wang, 1997). Des résultats épidémiologiques vont dans le même sens : dans une étude cas(144)-témoins(144), une réduction significative du risque de cancer du sein est associée à de fortes excrétions urinaires d'équol et d'entérolactone (métabolite bactérien des lignanes), alors que la réduction du risque associée à l'excrétion de daidzéine n'est pas significative (Ingram *et al*, 1997). D'autres auteurs (Rowland *et al*, 1999 ; Lampe *et al*, 1998) ont attiré l'attention sur le fait que tous les sujets ne métabolisaient pas avec la même efficacité, les phyto-œstrogènes, avec environ 35% de forts convertisseurs, chez lesquels les concentrations urinaires d'équol peuvent être jusqu'à 1000 fois supérieures à celles dosées chez les faibles convertisseurs. Le même schéma se retrouve pour la conversion des lignanes en entérolactone (Rowland *et al*, 1999), pour la réduction bactérienne du cholestérol en coprostanol (Midvedt *et al*, 1990), ainsi que pour les bioconversions des polyphénols par la flore. On ne sait pas si ce schéma existe également pour certaines activités de la flore touchant les œstrogènes endogènes. On ne sait pas non plus quelle est la part de la génétique de l'hôte et celle de l'environnement (incluant l'alimentation), dans cette hétérogénéité fonctionnelle de la flore. L'aliment pourrait avoir une part de responsabilité, puisque Rowland *et al* (1999) observent que les forts producteurs d'équol consomment moins de graisses que les faibles convertisseurs (26% contre 35%, en % de l'énergie totale ingérée) et davantage d'hydrates de carbone (55% contre 47% de l'énergie totale ingérée). Quoiqu'il en soit, il est clair que cette hétérogénéité fonctionnelle de la flore intestinale humaine complique considérablement les choses dans une démarche d'hormonothérapie substitutive ou de nutrition préventive, d'autant plus que l'activité œstrogénique intrinsèque d'une molécule est différente de son activité en présence d'autres molécules actives (Sathyamoorthy & Wang, 1997).

## D- CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Il est clair que les données disponibles sont encore très insuffisantes pour prédire l'effet des AG alimentaires sur la composition et les fonctions de la flore intestinale. En même temps, la littérature nous fournit énormément d'indices permettant de penser qu'il existe une relation forte entre ces composantes avec au-delà, des répercussions sur la santé de l'hôte.

Les AG qui parviennent au côlon, d'origines alimentaire et endogène, varient selon la nature des matières grasses ingérées. Par ailleurs, les AGPI sont, à très faible concentration physiologique, de puissants bactéricides en cultures pures ou mixtes et vraisemblablement *in vivo*. Mais tous les AG n'ont pas le même pouvoir bactéricide et toutes les bactéries n'ont pas la même sensibilité aux AG. Tout est donc réuni pour que la nature des graisses alimentaires modifie la composition de la flore. Toutefois, les études réalisées jusqu'à présent ont été assujetties à la culture anaérobie et restent de ce fait peu nombreuses et incomplètes. Elles ne permettent pas d'avoir une image globale de la flore dominante (et encore moins sous-dominante), dans différentes situations d'alimentation lipidique. L'avènement des techniques moléculaires basées sur l'analyse de l'ADNr bactérien devrait permettre de progresser dans ce domaine. La nature des AG alimentaires retentit aussi sur la composition lipidique des cellules eucaryotes et procaryotes et chez ces dernières, ce sont les phospholipides membranaires qui sont affectés, avec des modifications structurales et fonctionnelles concomitantes (perméabilité, systèmes de transport, enzymes membranaires, effets immuno-modulateurs). On aurait donc un double niveau de régulation des fonctions de la flore par les lipides alimentaires : au niveau de la bio-diversité et au niveau des micro-organismes eux-mêmes.

La flore est dotée d'un énorme potentiel enzymatique opérant sur les lipides luminaux d'origines alimentaire, endogène et bactérienne. Mais tous les lipides ne seraient pas métabolisés de façon égale. Ainsi par exemple, pratiquement tous les AG C18 *cis*-polyinsaturés seraient réduits par la flore, alors que les AG à 20 ou 22 carbones ne le seraient pas. Parmi les produits issus du métabolisme bactérien des lipides luminaux, certains ont des activités biologiques reconnues sur les cellules de l'hôte (AG hydroxylés et *sn*-1,2-DG notamment), soit en tant que simples surfactants, soit en tant que messagers intracellulaires. Quelques études prouvent que la formation ou plus souvent, la nature des produits et par voie de conséquence, leur activité biologique, varie en fonction de la nature des AG alimentaires. Dans ce contexte, les effets biologiques d'AG bactériens peu communs ou encore des LPS, ne sont pas connus et mériteraient d'être étudiés, quand on sait que les lipides de la flore pourraient représenter plus de la moitié des lipides fécaux totaux et qu'ils sont vraisemblablement influencés, en quantité et qualité, par les lipides alimentaires.

La nature de l'alimentation lipidique peut influencer sur la sécrétion duodénale de bile et d'acides biliaires, sur la quantité et/ou la concentration de stérols neutres et acides dans les contenus coliques, et sur leur métabolisme bactérien. Plusieurs produits de ce métabolisme ont des activités biologiques reconnues. Malheureusement, il y a encore une grande confusion pour ce qui concerne l'effet des AG alimentaires sur les stérols neutres et acides présents dans les selles et ceci devrait être ré-évalué, en étant extrêmement vigilant sur la formulation des régimes et les méthodes d'analyse, en travaillant toutes les fois que faire se peut, sur les contenus cæco-coliques plutôt que sur les fèces, et en préservant les molécules stéroïdiennes natives.

La flore est riche en enzymes de déconjugaison et méthylases, qui favorisent la réactivation et le recyclage entérohépatique de substances éliminées par voie biliaire. Les hormones sont tout particulièrement concernées et c'est par ce mécanisme que la flore pourrait être impliquée dans les cancers hormonodépendants, cancer du sein notamment. On connaît mal

l'influence de l'alimentation lipidique sur ces enzymes de déconjugaison, ou encore sur d'autres enzymes bactériennes (oxydoréductases notamment), qui peuvent continuer de transformer les produits de déconjugaison, modifiant encore leur activité biologique. Quelques exemples permettent de penser que les lipides, ou du moins certains d'entre eux, stimulent les  $\beta$ -glucuronidases. D'autres études attirent l'attention sur la grande disparité des individus pour la production de certains métabolites bactériens, des stéroïdes et polyphénols, notamment. En réalité, l'importance respective de la génétique de l'hôte et de son environnement (incluant les habitudes alimentaires), n'est pas connue. En cela, l'expérimentation sur animaux à flore contrôlée peut apporter une aide précieuse. Ensuite, il s'agit non seulement d'associer, mais surtout d'établir un lien de cause à effet entre les fonctions de la flore en réponse à une modification de l'aliment, et les effets biologiques observés. Pour cela, les modèles simplifiés *in vitro* ou *in situ* sont incontournables.

Dans les études futures, on devra également s'interroger sur la meilleure stratégie d'investigation de la relation lipides – flore – cancer colique. Faut-il s'intéresser à la flore totale ou plus particulièrement aux populations bactériennes qui sont en contact étroit avec les muqueuses, c'est-à-dire à la flore d'adhésion ? Selon la théorie de Babbs (1990), reprise par Graf & Eaton (1993), et confortée par une étude d'Erhardt *et al* (1997), il existerait en effet dans la zone oxygénée en contact avec la muqueuse colique, des bactéries spécifiques qui génèrent des superoxydes, lesquels sont convertis, en présence d'ions ferreux, en radicaux hydroxyles très réactifs. Ces radicaux hydroxyles pourraient, en réagissant avec les contenus coliques, transformer des substances non mutagènes en mutagènes. Les acides biliaires et les pigments biliaires favoriseraient ce processus en augmentant la solubilisation des AG peroxydables et du fer, alors que le calcium et les phytates l'inhiberaient, le calcium en précipitant les AG, et les phytates en piégeant le fer. Dans ce contexte, une analyse fine des molécules présentes dans le micro-environnement qui jouxte la muqueuse, peut se révéler plus pertinente et plus payante qu'une analyse portant sur la totalité des contenus. Les analyses d'eaux fécales vont dans ce sens. Une différenciation entre côlon droit et gauche de l'homme peut également se révéler intéressante.

Enfin, le temps d'exposition de la muqueuse aux agents toxiques est rarement pris en considération. La multiplication des prises alimentaires et le grignotage peuvent être des facteurs aggravants qui vont augmenter l'exposition des constituants alimentaires et endogènes à la flore du côlon, et l'exposition de l'épithélium aux substances qu'elle génère. Dans une étude cas(cancers coliques)-témoins, le temps de transit oro-anal, le rapport entre bactéries anaérobies et aérobies, ainsi que l'absorption d'acide désoxycholique dans le côlon, sont augmentés chez les malades (Van der Werf *et al*, 1983). Toutefois, comme dans toute étude clinique, on ignore si ces perturbations ont précédé la maladie ou si elles en découlent. La cholécystectomie, qui prive la circulation entérohépatique d'un lieu de stockage de la bile en périodes inter-digestives et accroît en conséquence l'exposition des acides biliaires au métabolisme bactérien et la muqueuse colique aux acides biliaires, semble être un facteur aggravant le risque de cancer colorectal chez l'homme (Zuccato *et al*, 1993). Au contraire, les fibres alimentaires insolubles, dont l'effet protecteur contre les cancers coliques est à peu près certain, réduisent le temps de transit et augmentent le volume des selles, diminuant ainsi le temps de contact et la concentration des agents potentiellement toxiques pour l'épithélium intestinal (Latta *et al*, 1993).

## Conclusions générales et perspectives

---

En conclusion, il est important de rappeler que la cancérogenèse est un processus qui implique la cellule cancéreuse et également les cellules de l'hôte. A l'échelle de la cellule cancéreuse, il s'agit de la conséquence d'altération acquise des gènes. A l'échelle de l'individu, le cancer est l'expression clinique – sous la forme d'une tumeur - d'un désordre lié à la réponse de l'hôte à la présence de cellules cancéreuses. Entre ces deux aspects se situent les étapes du développement des tumeurs, en l'absence desquelles la maladie cancéreuse n'apparaît pas. L'environnement, alimentaire notamment, en influençant ces étapes, peut stimuler ou inhiber la formation des tumeurs, donc avancer ou retarder leur apparition et ainsi augmenter ou diminuer leur taux d'incidence dans les populations. Implicitement, ceci ouvre la voie à une possible diminution du risque par une stratégie ciblée sur ces facteurs. C'est précisément le cas pour le cancer colorectal, du sein ou, à un degré moindre, de la prostate, pour lesquels il est admis qu'une alimentation équilibrée permettrait d'éviter un pourcentage élevé de cancers (jusqu'à deux cancers colorectaux sur trois ).

Les données portant sur **la consommation de lipides par la population française**, par référence aux apports nutritionnels conseillés, stigmatisent la part élevée que représentent les lipides dans l'apport énergétique totale, ou l'importance des acides gras saturés aux dépens des acides gras monoinsaturés. Une consommation élevée de lipides, ou d'acides gras saturés, un déséquilibre au niveau des apports entre acides gras polyinsaturés représentent-ils un facteur de risque pour les cancers du côlon, du sein ou de la prostate ?

A l'heure actuelle, **les enseignements tirés des études épidémiologiques**, et leurs résultats parfois contradictoires, ne permettent pas de répondre à la question de façon concluante. Et ceci, bien qu'on ait pris soin d'ajuster préalablement l'apport lipidique à l'apport total en énergie et à l'indice de masse corporelle. Comment peut-on alors formuler un message clair à partir de la complexité des observations épidémiologiques ?

Bien évidemment, la précision dans l'estimation des consommations en lipides, en différents types d'acides gras est un facteur clé dans la qualité de ces observations. Elle dépendra du questionnaire utilisé, tout autant que des informations disponibles quant à la composition des aliments vecteurs, y compris à la suite de traitements technologiques ou culinaires. Le groupe de travail a noté que ces informations sont particulièrement insuffisantes aujourd'hui. L'amélioration des informations consignées dans les tables de composition constituera donc un pré-requis indispensable pour améliorer la qualité des études épidémiologiques conduites dans le champ « acides gras alimentaires et cancer ». C'est, en particulier, le cas pour les données concernant les acides gras polyinsaturés, les acides gras *trans* et les diènes conjugués de l'acide linoléique (CLAs).

Un autre paramètre, également indispensable à prendre en compte, est assujéti à la nature même des structures chimiques concernées (en particulier, les acides gras renfermant une ou plusieurs doubles liaisons). Ces structures chimiques sont particulièrement sensibles aux réactions d'oxydation et de peroxydation dans l'organisme, dont les produits terminaux peuvent altérer son bon fonctionnement. Intégrer dans l'analyse épidémiologique, non seulement les variabilités individuelles dans les systèmes de défense anti-oxydants (inhérentes au polymorphisme génétique dans la population ), mais également la consommation d'aliments (ex. : fruits et légumes ) apportant des constituants alimentaires protecteurs, permettrait de stratifier les données recueillies et, probablement, de mieux les interpréter.

Par ailleurs, la validation de biomarqueurs d'exposition à différents types d'acides gras devrait consolider les données d'enregistrement de consommation, si leur stabilité au cours du temps ou en fonction d'événements pathologiques a été préalablement vérifié.

Enfin, le groupe de travail rappelle l'intérêt scientifique à bénéficier d'informations issues d'études prospectives multicentriques, telles que l'étude européenne EPIC, qui permettraient d'accroître la puissance des analyses statistiques.

En définitive, les données les plus concordantes concernant l'action des acides gras sur la cancérogenèse proviennent des **études expérimentales réalisées sur des modèles animaux**, principalement des rongeurs. Ainsi, ces études montrent que les acides gras polyinsaturés de **la famille n-6** favorisent le développement tumoral, alors que ceux de **la famille n-3** exercent un effet protecteur. Toutefois, les contradictions qui existent entre les données expérimentales et les données épidémiologiques peuvent s'expliquer par le fait de pouvoir tester des apports élevés en acides gras, d'utiliser des régimes simplifiés, de suivre le développement exacerbé de la tumeur chez l'animal,...

Le groupe de travail a souligné l'intérêt de mettre au point des modèles animaux approchant plus finement la complexité de la relation « alimentation-cancer » comme, par exemple, les animaux domestiques en agissant sur la nature et la composition des régimes alimentaires, sur la modulation du rapport acides gras oméga 6/ oméga 3, sur les étapes du développement tumoral plus ciblées, sur les modèles présentant des modifications génétiques maîtrisées. En particulier, le **rôle potentiel de la flore microbienne hébergée dans le côlon**, dans l'émergence de la pathologie colorectale devrait être mieux intégré (modèle animal à flore humaine inoculée).

La principale caractéristique des cellules tumorales est leur capacité à s'engager dans une forte activité de prolifération. Afin de connaître l'action potentielle des différents acides gras, une des cibles privilégiées des **études expérimentales sur cellules** concerne la modulation du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN, ou à l'inverse, le processus de différenciation et de mort cellulaire,

Une analyse détaillée de la littérature ne permet pas d'établir une relation unique entre la nature de l'acide gras et son effet sur le cycle cellulaire : celle-ci dépend du tissu concerné mais également des caractéristiques des lignées cellulaires utilisées (gènes exprimés ou réprimés, état de différenciation initial,...). A l'évidence, si l'approche *in vitro* ne permet pas d'apporter des éléments objectifs pour construire ou valider une stratégie nutritionnelle de prévention, elle permet, en revanche, de renseigner sur **les mécanismes d'action mis en jeu**. Les mécanismes identifiés actuellement sont nombreux : les dommages moléculaires, en particulier à l'ADN, induits par les produits de leur peroxydation, la modification de l'état redox dans la cellule, les modifications de la composition des membranes cellulaires induisant des changements de conformation et d'activité des protéines membranaires (enzymes qui régulent le métabolisme des xénobiotiques, récepteurs aux hormones et facteurs de croissance), l'activation de facteurs de transcription nucléaires et la modulation des voies de signalisation. Par ces différents mécanismes, les acides gras peuvent moduler l'expression de protéines régulatrices du cycle cellulaire et de l'apoptose, mais également être utilisés comme précurseurs dans la production d'éicosanoïdes, et moduler d'autres fonctions cellulaires.

Le groupe de travail a préconisé d'intensifier les recherches sur les mécanismes d'action des acides gras, en développant des protocoles mimant plus fidèlement les conditions physiologiques, mais également en se rapprochant des études sur cohorte (en utilisant des banques de tissus). La conjonction des deux approches devrait permettre d'identifier de nouveaux marqueurs d'effets des acides gras. A cet égard, le groupe de travail a noté l'intérêt de mieux appréhender l'action des acides gras dans l'angiogenèse, fonction cruciale conditionnant le développement tumoral.

**En conclusion**, ce travail d'analyse portant sur les relations « acides gras alimentaires et cancer » entrepris par un groupe de chercheurs du réseau NACRe et de l'AFSSA a mis, une fois de plus, l'accent sur la complexité de la relation entre l'apport nutritionnel et sa capacité à diminuer le risque pathologique. Le groupe de travail a souligné l'importance d'une meilleure compréhension des événements génétiques majeurs qui « transforment » une cellule normale en cellule tumorale. L'action des différents acides gras aux différentes étapes de cette transformation mérite d'être élucidée. Pour y parvenir, le recours à la complémentarité des différentes approches méthodologiques est indispensable. De plus, une plus grande prise en compte des susceptibilités individuelles dans la population n'est pas à négliger. Toutes ces conditions réunies contribueront à accroître significativement les connaissances dans ce domaine.

## Bibliographie

- Abou El-Ela SH, Prasse KW, Carroll R and Bunce OR, 1987. Effects of dietary primrose oil on mammary tumorigenesis induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Lipids*, 22, 1041-1044.
- Abraham S, Faulkin LJ, Mitchell DJ., 1991. Attenuation of mammary duct development by menhaden oil in BALB/c mice. *Proc Soc Exp Biol Med*, 196(2):222-9.
- Allgayer H, Kolb M, Stuber V, Kruis W, 2002. Effects of bile acids on base hydroxylation in a model of human colonic mucosal DNA. *Cancer Detect Prev*, 26:85-9.
- Alo, P. L., P. Visca, et al., 1996. "Expression of fatty acid synthase (FAS) as a predictor of recurrence in stage I breast carcinoma patients." *Cancer* 77 (3): 474-82.
- Alvarez HM, Steinbuchel A, 2002. Triacylglycerols in prokaryotic microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol*, 60:367-76.
- Amaral T, de Almeida MD, Barros H , 2002. Diet and postmenopausal breast cancer in Portugal. *IARC Sci Publ* 156: 297-299
- Ambrosone, CB, Freudenheim, JL, Graham, S, Marshall, JR, Vena, JE, Brasure, JR, Laughlin, R, Nemoto, T, Michalek, AM, Harrington, A and et al. 1995. Cytochrome P4501A1 and glutathione S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Res*; 55: 3483-5.
- Amri, E. Z., B. Bertrand, et al. 1991. "Regulation of adipose cell differentiation. I. Fatty acids are inducers of the aP2 gene expression." *J Lipid Res* 32(9): 1449-1456.
- Amri, E. Z., G. Ailhaud, et al. 1991. "Regulation of adipose cell differentiation. II. Kinetics of induction of the aP2 gene by fatty acids and modulation by dexamethasone." *J Lipid Res* 32(9): 1457-1463.
- Andersson SO, Wolk A, Bergström R, Giovannucci E, Lindgren C, Baron J, Adami HO. 1996 Energy, nutrient intake and prostate cancer risk : a population-based case-control study in Sweden. *Int J Cancer* ; 68 : 716-22.
- Antras-Ferry, J., P. Robin, et al. 1995. "Fatty acids and fibrates are potent inducers of transcription of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in adipocytes." *Eur J Biochem* 234(2): 390-396.
- Appar JL, Shively CA, Tarka SM Jr, 1987. Digestibility of cocoa butter and corn oil and their influence on fatty acid distribution in rats. *J Nutr*, 117:660-5.
- Appel MJ, Van Garderen-Hoetmer AM, Woutersen RA., 1994. Effects of dietary conjugated linoleic acid on pancreatic carcinogenesis in rats and hamsters. *Cancer Res* 54:2113-2120,.
- Aro A, Mannisto S, Salminen I, Ovaskainen ML, Kataja V, Uusitupa M , 2000. Inverse association between dietary and serum conjugated linoleic acid and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 38: 151-157
- Arts CJ, de Bie AT, van den Berg H, van 't Veer P, Bunnik GS, Thijssen JH, 1991. Influence of wheat bran on NMU-induced mammary tumor development, plasma estrogen levels and estrogen excretion in female rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 39:193-202.
- Aruoma, O. I. and S. L. Cuppet 1997. "Antioxidant methodology. In vivo and in vitro
- Astorg P, Boutron-Ruault MC, Andrieux C, Astorg P, Blachier F, Blottiere H, Bonithon-Kopp C, Boutron-Ruault MC, Cassand P, Chaumontet C, Cherbut C, Clavel-Chapelon F, Corpet D, Duee PH, Gerber M, Meflah K, Menanteau J, Siess MH, 2002. Dietary fibers and colorectal cancer. Experimental studies, epidemiology, mechanisms. *Gastroenterol Clin Biol*, 26:893-912.
- Augustsson K, Michaud DS, Rimm EB, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E. 2003. A prospective study of intake of fish and marine fatty acids and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 12 : 64-7.
- Awad AB, Chattopadhyay JP, Danahy ME, 1989. Effect of dietary fat composition on rat colon plasma membranes and fecal lipids. *J Nutr*, 119:1376-82.
- Awad AB, Herrmann T, Fink CS, Horvath PJ, 1995. 18:1 n7 fatty acids inhibit growth and decrease inositol phosphate release in HT-29 cells compared to n9 fatty acids. *Cancer Lett*, 91:55-61.
- Axelsson M, Sjövall J, 1983. Formation of catechol estrogens by intestinal bacterial demethylation of 2-methoxyestrone. *Biochim Biophys Acta*, 751:162-5.
- Babbs CF, 1990. Free radicals and the etiology of colon cancer. *Free Radic Biol Med*, 8:191-200.
- Bagga D, Anders KH, Wang HJ, Glaspy JA, 2002. Long-chain n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratios in breast adipose tissue from women with and without breast cancer. *Nutr Cancer* 42: 180-185
- Bairati I, Meyer F, Fradet Y, Moore L. 1998. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol* ; 159 : 1271-5.
- Bakker N, van't Veer P, Zock P and the EURAMIC Study Group. 1997. Adipose fatty acids and cancers of the breast, prostate and colon / an ecological study. *Int J Cancer* ; 72 : 587-91.
- Balaguer P, Boussioux AM, Demirpence E, Nicolas JC, 2001. Reporter cell lines are useful tools for monitoring biological activity of nuclear receptor ligands. *Luminescence*, 16:153-8.

- Banni S, Angioni E, Murru E, Carta G, Melis MP, Bauman D, Dong Y, Ip C., 2001. Vaccenic acid feeding increases tissue levels of conjugated linoleic acid and suppresses development of premalignant lesions in rat mammary gland. *Nutr Cancer* 41(1-2):91-97.
- Banni, S., E. Angioni, et al. 1999. "Decrease in linoleic acid metabolites as a potential mechanism in cancer risk reduction by conjugated linoleic acid." *Carcinogenesis* 20(6): 1019-24.
- Barcelo A, Claustre J, Toumi F, Bulet G, Chayvialle JA, Cuber JC, Plaisancie P, 2001. Effect of bile salts on colonic mucus secretion in isolated vascularly perfused rat colon. *Dig Dis Sci*, 46:1223-31.
- Bartoli R, Fernandez-Banares F, Navarro E, Castella E, Mane J, Alvarez M, Pastor C, Cabre E, Gassull MA., 2000. Effect of olive oil on early and late events of colon carcinogenesis in rats: modulation of arachidonic acid metabolism and local prostaglandin E(2) synthesis. *Gut*, 46:191-9.
- Bartram HP, Gostner A, Kelber E, Dusel G, Weimer A, Scheppach W, Kasper H, 1996. Effects of fish oil on fecal bacterial enzymes and steroid excretion in healthy volunteers: implications for colon cancer prevention. *Nutr Cancer*, 25:71-8.
- Bartsch, H and Hietanen, E. 1996. The role of individual susceptibility in cancer burden related to environmental exposure. *Environ Health Perspect*, 104: 569-77.
- Bastie, C. 2002. "[PPARdelta and PPARgamma: roles in fatty acids signalling, implication in tumorigenesis]." *Bull Cancer* 89(1): 23-8.
- Bastie, C., S. Luquet, et al. 2000. "Alterations of peroxisome proliferator-activated receptor delta activity affect fatty acid-controlled adipose differentiation." *J Biol Chem* 275(49): 38768-38773.
- Batta AK, Salen G, Holubec H, Brasitus TA, Alberts D, Earnest DL, 1998. Enrichment of the more hydrophilic bile acid ursodeoxycholic acid in the fecal water-soluble fraction after feeding to rats with colon polyps. *Cancer Res*, 58:1684-7.
- Batzri S, Harmon JW, Schweitzer EJ, Toles R, 1991. Bile acid accumulation in gastric mucosal cells. *Proc Soc Exp Biol Med*, 197:393-9.
- Bauchart D, Legay-Carmier F, Doreau M, Gaillard B, 1990. Lipid metabolism of liquid-associated and solid-adherent bacteria in rumen contents of dairy cows offered lipid-supplemented diets. *Br J Nutr*, 63:563-78.
- Begin ME, Eils G and Horrobin DF., 1988. Polyunsaturated fatty acid-induced cytotoxicity against tumor cells and its relationship to lipid peroxidation. *J Nat Cancer Inst*, 80, 188-194.
- Belury MA, Nickel KP, Bird CE, Wu Y., 1996. Dietary conjugated linoleic acid modulation of phorbol ester skin tumor promotion. *Nutr Cancer* 26:149-157.
- Belury, M. A. 1995. "Conjugated dienoic linoleate: a polyunsaturated fatty acid with unique chemoprotective properties." *Nutr Rev* 53(4 Pt 1): 83-9.
- Belury, M. A. 2002. "Dietary conjugated linoleic acid in health: physiological effects and mechanisms of action." *Annu Rev Nutr* 22: 505-31.
- Belury, M. A. and A. Kempa-Steczko, 1997. "Conjugated linoleic acid modulates hepatic lipid composition in mice." *Lipids* 32(2): 199-204.
- Benamira, M., K. Johnson, et al. 1995. "Induction of mutations by replication of malondialdehyde-modified M13 DNA in Escherichia coli: determination of the extent of DNA modification, genetic requirements for mutagenesis, and types of mutations induced." *Carcinogenesis* 16(1): 93-9.
- Berezat G, 1996. Diversity of phospholipases A2 and their functions. *C R Seances Soc Biol Fil*, 190:409-16.
- Bernard-Gallon, D. J., C. Vissac-Sabatier, et al. 2000. "Differential effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on BRCA1 and BRCA2 gene expression in breast cell lines." *Br J Nutr* 87(4): 281-9.
- Bernard-Gallon, DJ, Vissac-Sabatier, C, Antoine-Vincent, D, Rio, PG, Maurizis, JC, Fustier, P and Bignon, YJ. 2002. Differential effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on BRCA1 and BRCA2 gene expression in breast cell lines. *Br J Nutr*; 87: 281-9.
- Berr F, Goetz A, Schreiber E, Paumgartner G, 1993. Effect of dietary n-3 versus n-6 polyunsaturated fatty acids on hepatic excretion of cholesterol in the hamster. *J Lipid Res*, 34:1275-84.
- Berry EM, Zimmerman J, Peser M, Ligumsky M. 1986. Dietary fat, adipose tissue composition, and the development of carcinoma of the colon. *J Natl Cancer Inst*; 77 : 93-7.
- Berthou, L., R. Saladin, et al. 1995. "Regulation of rat liver apolipoprotein A-I, apolipoprotein A-II and acyl-coenzyme A oxidase gene expression by fibrates and dietary fatty acids." *Eur J Biochem* 232: 179-187.
- Blache, D., L. Gesquiere, et al. 1999. "Oxidant stress: the role of nutrients in cell-lipoprotein interactions." *Proc Nutr Soc* 58(3): 559-63.
- Blair, I. A. 2001. "Lipid hydroperoxide-mediated DNA damage." *Exp Gerontol* 36(9): 1473-81.
- Bonifacj C, Gerber M, Scali J, Daurès JP. 1997. Comparison of dietary assessment methods in a Southern French population. Use of weighed records, estimated-diet records and a food-frequency questionnaire. *European J Clin Nutr*; 51:217-231
- Boquillon M, Clement J, 1979. Effect of type and amount of dietary fat on bile flow and composition in rats. *Ann Biol Anim Bioch Biophys*, 19:1725-36.
- Bordoni A, Biagi PL, Turchetto E, Rossi CA, Hrelia S, 1992. The correlation between the acidic composition of diacylglycerol and protein kinase C activation in cultures of rat cardiomyocytes. *Cardiologia*, 37:631-4.
- Bosaeus IG, Andersson HB, 1987. Short-term effect of two cholesterol-lowering diets on sterol excretion in ileostomy patients. *Am J Clin Nutr*, 45:54-9.
- Bostick RM, Potter JD, Kushi LH, Sellars TA, Steinmetz KA, McKenzie DR, et al. 1994. Sugar, meat, and fat intake and non-dietary risk factors for colon cancer incidence in Iowa women (United States). *Cancer Causes Control*; 5 : 38-52.



- Boudreau MD, Sohn KH, Rhee SH, Lee SW, Hunt JD, Hwang DH., 2001. Suppression of tumor cell growth both in nude mice and in culture by n-3 polyunsaturated fatty acids: mediation through cyclooxygenase-independent pathways. *Cancer Res.*, 61:1386-91.
- Bougnoux P and Chajès V., 2003. Alpha-linolenic acid and Cancer. In: Flaxseed in human nutrition, 2<sup>nd</sup> Ed, Thompson LU and Cunnane SC, Eds, AOCS Press, pp 232-244.
- Bougnoux P, 1999. N-3 Polyunsaturated fatty acids and cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2, 121-126.
- Bougnoux P, Corpet D, Gerber M., 1996. Acides gras alimentaires et cancérogenèse. In : Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques, Riboli E, Declòtre F et Collet-Ribbing C, coordonnateurs, *Lavoisier TEC & DOC*, pp. 281-314
- Bougnoux P, Maillard V, Ferrari P, Jourdan ML and Chajès V, 2002. N-3 fatty acids and breast cancer. In: *Nutrition and Lifestyle : Opportunities for Cancer Prevention* (Riboli, E. & Lambert, R., eds) IARC Scientific Publication n° 156, Lyon, pp 337-341.
- Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J, Chatelain N, Belghiti C, Méance S. 1999. Foods as risk factors for colorectal cancer : a case-control study in Burgundy (France). *Eur J Cancer Prev* ; 8 : 229-35.
- Boyd NF, Martin LJ, Noffel M, Lockwood GA, Trichler DL, 1993. A meta-analysis of studies of dietary fat and breast cancer risk. *Br J Cancer* 68: 627-636
- Braga C, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Parpinel M, 1997. Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age- and menopause-specific analysis. *Nutr Cancer* 28: 258-263
- Breuer N, Goebell H, 1985. The role of bile acids in colonic carcinogenesis. *Klin Wochenschr*, 63:97-105.
- Breuer-Katschinski K, Nemes K, Marr A, Rump B, Leiendecker B, Breuer N, Goebell H and the Colorectal Adenoma Study Group. 2001. Colorectal adenomas and diet. A case-control study. *Digest Dis Sci* ; 46 : 86-95.
- Broitman SA, Cannizzo F Jr., 1992. A model system for studying nutritional interventions on colon tumor growth: effects of marine oil. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 322:103-18,.
- Bruce WR, 1986. What chemicals are responsible for colon cancer? *J Cell Physiol Suppl*, 4:47-9.
- Brussaard JH, Katan MB, Hautvast JG, 1983. Faecal excretion of bile acids and neutral steroids on diets differing in type and amount of dietary fat in young healthy persons. *Eur J Clin Invest*, 13:115-22.
- Buckman DK, Chapkin RS and Erickson KL., 1990. Modulation of mouse mammary tumor growth and linoleate-enhanced metastasis by oleate. *J Nutr*, 120, 148-157.
- Bull AW, Nigro ND, Mamett LJ, 1988. Structural requirements for stimulation of colonic cell proliferation by oxidized fatty acids. *Cancer Res*, 48:1771-6.
- Burcham, PC. 1998. Genotoxic lipid peroxidation products: their DNA damaging properties and role in formation of endogenous DNA adducts. *Mutagenesis*; 13: 287-305.
- Busch, A. K., D. Cordery, et al. 2002. "Expression profiling of palmitate- and oleate-regulated genes provides novel insights into the effects of chronic lipid exposure on pancreatic beta-cell function." *Diabetes* 51(4): 977-87.
- Byrne C, Rockett H, Holmes MD, 2002. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer risk: lack of an association among postmenopausal women with no history of benign breast disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 261-265
- Cade J, Thomas E, Vail A, 1998. Case-control study of breast cancer in south east England: nutritional factors. *J Epidemiol Community Health* 52: 105-110
- Calder PC, Davis J, Yaqoob P, Pala H, Thies F, Newsholme EA., 1998. Dietary fish oil suppresses human colon tumour growth in athymic mice. *Clin. Sci. (Lond)*, 94:303-11.
- Cannizzo F Jr, Broitman SA., 1989. Postpromotional effects of dietary marine or safflower oils on large bowel or pulmonary implants of CT-26 in mice. *Cancer Res.*, 49:4289-94,.
- Caygill CP, Hill MJ, 1995. Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality. *Eur J Cancer Prev* 4: 329-332
- Caygill CPJ, Charlett A, Hill MJ. 1996. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* ; 74 : 159-64.
- Cha, S. H., A. Fukushima, et al. 2001. "Chronic docosahexaenoic acid intake enhances expression of the gene for uncoupling protein 3 and affects pleiotropic mRNA levels in skeletal muscle of aged C57BL/6Njcl mice." *J Nutr* 131(10): 2636-42.
- Chajès V, Hultén K, Van Kappel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, Lenner P, Riboli E, 1999a. Fatty-acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: an incident case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 83: 585-590
- Chajès V, Hultén K, Van Kappel AL, Winkvist A, Kaaks R, Hallmans G, Lenner PG, Riboli E, 1999b. Fatty acid composition in serum phospholipids and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Northern Sweden (abstract). *Lipids* 34 Suppl: S113
- Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V, Sébédio JL, Bougnoux P, 2002a. Conjugated linoleic acid and the risk of breast cancer. *IARC Sci Publ* 156: 203-204
- Chajès V, Lavillonnière F, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Maillard V, Sébédio JL, Bougnoux P, 2002b. 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* 11: 672-673
- Chajès V, Lavillonnière F, Maillard V, Giraudeau B, Jourdan ML, Sébédio JL and Bougnoux P., 2003. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. *Nutr Cancer* ;45(1):17-23

- Challier B, Perarnau JM, Viel JF, 1998. Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study. *Eur J Epidemiol* 14: 737-747
- Chan JM, Giovannucci EL. 2001. Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* ; 23 : 87-92.
- Chang WC, Lupton JR, Frolich W, Schoeffler GL, Peterson ML, Chen XQ, 1994. A very low intake of fat is required to decrease fecal bile acid concentrations in rats. *J Nutr*, 124:181-7.
- Chang WL, Chapkin RS, Lupton JR., 1998. Fish oil blocks azoxymethane-induced rat colon tumorigenesis by increasing cell differentiation and apoptosis rather than decreasing cell proliferation. *J. Nutr.*, 128:491-7.
- Chatelain, F., C. Kohl, et al. 1996. "Cyclic AMP and fatty acids increase carnitine palmitoyltransferase I gene transcription in cultured fetal rat hepatocytes." *Eur J Biochem* 235: 789-798.
- Chen HL, Haack VS, Janecky CW, Vollendorf NW, Marlett JA, 1998. Mechanisms by which wheat bran and oat bran increase stool weight in humans. *Am J Clin Nutr*, 68:711-9.
- Chen IS, Hotta SS, Ikeda I, Cassidy MM, Sheppard AJ, Vahouny GV, 1987. Digestion, absorption and effects on cholesterol absorption of menhaden oil, fish oil concentrate and corn oil by rats. *J Nutr*, 117:1676-80.
- Chen IS, Subramaniam S, Vahouny GV, Cassidy MM, Ikeda I, Kritchevsky D, 1989. A comparison of the digestion and absorption of cocoa butter and palm kernel oil and their effects on cholesterol absorption in rats. *J Nutr*, 119:1569-73.
- Chen Q, Blackberg L, Nilsson A, Sternby B, Hernell O, 1994. Digestion of triacylglycerols containing long-chain polyenoic fatty acids in vitro by colipase-dependent pancreatic lipase and human milk bile salt-stimulated lipase. *Biochim Biophys Acta*, 1210:239-43.
- Cheng JL, Futakuchi M, Ogawa K, Iwata T, Kasai M, Tokudome S, Hirose M, Shirai T., 2003. Dose response study of conjugated fatty acid derived from safflower oil on mammary and colon carcinogenesis pretreated with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Lett.*, 196:161-8,.
- Chin SF, Storkson JM, Liu W, Albright KJ, Pariza MW, 1994. Conjugated linoleic acid (9,11- and 10,12-octadecadienoic acid) is produced in conventional but not germ-free rats fed linoleic acid. *J Nutr*, 124:694-701.
- Chiu BCH, Ji BT, Dai Q, Gridley G, McLaughlin JK, Gao YT, Fraumeni JF Jr., Chow WH, 2003. Dietary factors and risk of colon cancer in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12 : 201-208.
- Choi YS, Goto S, Ikeda I, Sugano M, 1989. Effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids on cholesterol synthesis and degradation in rats of different ages. *Lipids*, 24:45-50.
- Chung, S., S. Park, et al. 2002. "Unsaturated fatty acids bind Myc-Max transcription factor and inhibit Myc-Max-DNA complex formation." *Cancer Lett* 188(1-2): 153-62.
- Chyou PH, Nomura AMY, Stemmermann GN. 1996. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. *Ann Epidemiol* ; 6 : 276-82.
- Clarke, S. D. and D. B. Jump 1994. "Dietary polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription." *Annu Rev Nutr* 14: 83-98.
- Clinton SK, Palmer SS, Spriggs CE et al., 1988. Growth of Dunning transplantable prostate adenocarcinoma in rats fed diets with various fat contents. *J. Nutr*, 118, 908-914.
- Cognault S, Jourdan ML, Germain E, Pitavy R, Morel E, Durand G, Bougnoux P, Lhuillery C, 2000. Effect of an alpha-linolenic acid-rich diet on rat mammary tumor growth depends on the dietary oxidative status. *Nutr. Cancer*, 36 : 33-41.
- Cohen LA, Chen-Backlund JY, Sepkovic DW, Sugie S., 1993. Effect of varying proportions of dietary menhaden and corn oil on experimental rat mammary tumor promotion. *Lipids*, 28 : 449-56.
- Cohen LA, Thompson DO, Maeura Y, Choi K, Blank ME and Rose DP 1986. Dietary fat and mammary cancer. I. Promoting effects of different dietary fats on N-nitrosomethylurea-induced rat mammary tumorigenesis. *J Natl Cancer Inst*, 77, 33-42.
- Cohen LA, Zhao Z, Zang EA, Wynn TT, Simi B, Rivenson A, 1996. Wheat bran and psyllium diets: effects on N-methylnitrosourea-induced mammary tumorigenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*, 88:899-907.
- Cohen LA., 2002. Nutrition and prostate cancer: a review. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 963 : 148-55,.
- Coleman LJ, Landstrom EK, Royle PJ, Bird AR, McIntosh GH, 2002. A diet containing alpha-cellulose and fish oil reduces aberrant crypt foci formation and modulates other possible markers for colon cancer risk in azoxymethane-treated rats. *J Nutr*, 132:2312-8.
- Coleman LJ, Landstrom EK, Royle PJ, Bird AR, McIntosh GH., 2002b. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*. 16:3037-43.
- Coleman LJ, landstrom EK, Royle PJ, Bird AR, McIntosh., 2002a. A diet containing alpha-cellulose and fish oil reduces aberrant crypt foci formation and modulates other possible markers for colon cancer risk in azoxymethane-treated rats. *J. Nutr.*, 132:2312-8.
- Combe N. et Boué C. 2001. Apports alimentaires en acides linoléique et alpha-linolénique d'une population d'Aquitaine. *OCL* 8 (2) : 118-121
- concepts." AOCs Press, Champaign, Illinois: 228-229.
- Connolly JM, Coleman M, Rose DP., 1997. Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. *Nutr Cancer*, 29(2):114-9.

- Connolly JM, Gilhooly EM, Rose DP., 1999. Effects of reduced dietary linoleic acid intake, alone or combined with an algal source of docosahexaenoic acid, on MDA-MB-231 breast cancer cell growth and apoptosis in nude mice. *Nutr Cancer*, 35(1):44-9.
- Connor et al 1981 *Atherosclerosis* 1 :363a
- Connor WE, Witiak DT, Stone DB, Armstrong ML, 1969. Cholesterol balance and fecal neutral steroid and bile acid excretion in normal men fed dietary fats of different fatty acid composition. *J Clin Invest*, 48:1363-75.
- Copeland, W. C., J. T. Wachsman, et al. 2002. "Mitochondrial DNA alterations in cancer." *Cancer Invest* 20(4): 557-69.
- Corl BA, Barbano DM, Bauman DE, Ip C., 2003. cis-9, trans-11 CLA derived endogenously from trans-11 18:1 reduces cancer risk in rats. *J Nutr* 33(9):2893-900.
- Corpet D., 1996. Introduction aux modèles utilisés en expérimentation animale. In : Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques, Riboli E, Declouître F et Collet-Ribbing C, coordonnateurs, Lavoisier TEC & DOC, pp. 243-254
- Corpet DE, Pierre F, 2003. Point: from animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 12:391-400.
- Corpet DE, Tache S, 2002. Most effective colon cancer chemopreventive agents in rats: a systematic review of aberrant crypt foci and tumor data, ranked by potency. *Nutr Cancer*, 43:1-21.
- Corpet DE, Tache S, Peiffer G, 1997. Colon tumor promotion: is it a selective process? Effects of cholate, phytate, and food restriction in rats on proliferation and apoptosis in normal and aberrant crypts. *Cancer Lett*, 114:135-8.
- Corpet, DE. 2002. Aliments fonctionnels et réduction du risque de développer un cancer. *Aliments fonctionnels, Lavoisier*, 396.
- Costarelli V, Sanders TA, 2001. Acute effects of dietary fat composition on postprandial plasma bile acid and cholecystokinin concentrations in healthy premenopausal women. *Br J Nutr*, 86:471-7.
- Coughlin, SS and Piper, M. 1999. Genetic polymorphisms and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8: 1023-32.
- Cowing, B. E. and K. E. Saker 2001. "Polyunsaturated fatty acids and epidermal growth factor receptor/mitogen-activated protein kinase signaling in mammary cancer." *J Nutr* 131(4): 1125-8.
- Craig-Schmidt M, White MT, Teer P, Johnson J, Lane HW., 1993. Menhaden, coconut, and corn oils and mammary tumor incidence in BALB/c virgin female mice treated with DMBA. *Nutr Cancer*, 20(2):99-106.
- Craven PA, Pfanstiel J, DeRubertis FR, 1987. Role of activation of protein kinase C in the stimulation of colonic epithelial proliferation and reactive oxygen formation by bile acids. *J Clin Invest*, 79:532-41.
- Dalberg J, Jacobsen O, Nielsen NH, Steig BA, Storm HH. 1999. Colorectal cancer in the Faroe Islands- a setting for a study of the role of diet. *J Epidemiol Biostat* ; 4 : 31-6.
- Dam H, Kruze I, Krogh Jensen M, Kallehauge HE, 1967. Studies on human bile. II. Influence of two different fats on the composition of human bile. *Scand J Clin Lab Invest*, 19:367-78.
- Daures JP, Gerber M, Scali J, Astre C, Bonifacj C, Kaaks R. 2000. Validation of a food frequency questionnaire using multiple day records and biochemical markers: application of the method of triads. *J Epidemiol Biostatistics*, , 5, 109-15.
- Davidson LA, Lupton JR, Jiang YH, Chapkin RS., 1999. Carcinogen and dietary lipid regulate ras expression and localization in rat colon without affecting farnesylation kinetics. *Carcinogenesis*, 20:785-91.
- Davis EN, Wallen LL, Goodwin JC, Rohwedder WK, Rhodes RA, 1969. Microbial hydration of cis-9-alkenoic acids. *Lipids*, 4:356-62.
- de Jong, MM, Nolte, IM, te Meerman, GJ, van der Graaf, WT, Oosterwijk, JC, Kleibeuker, JH, Schaapveld, M and de Vries, EG., 2002. Genes other than BRCA1 and BRCA2 involved in breast cancer susceptibility. *J Med Genet*; 39: 225-42.
- De Pablo MA, Alvarez de Cienfuegos G, 2000. Modulatory effects of dietary lipids on immune system functions. *Immunol Cell Biol*, 78:31-9.
- De Schrijver R, Vermeulen D, Daems V, 1992. Dose-response relationships between dietary (n-3) fatty acids and plasma and tissue lipids, steroid excretion and urinary malondialdehyde in rats. *J Nutr*, 122:1979-87.
- De Stéfani E, Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M.  $\alpha$ -Linolenic acid and risk of prostate cancer : a case-control study in Uruguay. 2000. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 9 : 335-8.
- De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M, Ronco A, 1998. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer* 76: 491-494
- De Vries, C. E. and C. J. van Noorden 1992. "Effects of dietary fatty acid composition on tumor growth and metastasis." *Anticancer Res* 12(5): 1513-22.
- Decarli A, Favero A, La Vecchia C, Russo A, Ferraroni M, Negri E, Franceschi S, 1997. Macronutrients, energy intake, and breast cancer risk: implications from different models. *Epidemiology* 8: 425-428
- Demame Y, Corring T, Pihet A, Sacquet E, 1982. Fat absorption in germ-free and conventional rats artificially deprived of bile secretion. *Gut*, 23:49-57.
- Demame Y, Sacquet E, Lecourtier MJ, Flanzly J, 1979. Comparative study of endogenous fecal fatty acids in germ-free and conventional rats. *Am J Clin Nutr*, 32:2027-32.

- Demetri, G. D., C. D. Fletcher, et al. 1999. "Induction of solid tumor differentiation by the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand troglitazone in patients with liposarcoma." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(7): 3951-6.
- Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M. Foods, nutrients and prostate cancer : a case-control study in Uruguay. 1999. *Br J Cancer* ; 80 : 591-7.
- Denich TJ, Beaudette LA, Lee H, Trevors JT, 2003. Effect of selected environmental and physico-chemical factors on bacterial cytoplasmic membranes. *J Microbiol Methods*, 52:149-82.
- DeRubertis FR, Craven PA, 1987. Relationship of bile salt stimulation of còlonic epithelial phospholipid turnover and proliferative activity: role of activation of protein kinase C1. *Prev Med*, 16:572-9.
- DesBordes C, Lea MA., 1995. Effects of C18 fatty acid isomers on DNA synthesis in hepatoma and breast cancer cells. *Anticancer Res* 15:2017-2022.
- Deschner EE, Lytle JS, Wong G, Ruperto JF, Newmark HL., 1990. The effect of dietary omega-3 fatty acids (fish oil) on azoxymethanol-induced focal areas of dysplasia and còlon tumor incidence. *Cancer*, 66:2350-6.
- Desvergne, B. and W. Wahli 1999. "Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism." *Endocr Rev* 20(5): 649-88.
- Dietschy JM, 1984. Regulation of cholesterol metabolism in man and in other species. *Klin Wochenschr*, 62:338-45.
- Dilika F, Bremner PD, Meyer JJ, 2000. Antibacterial activity of linoleic and oleic acids isolated from *Helichrysum pedunculatum*: a plant used during circumcision rites. *Fitoterapia*, 71:450-2.
- Dizdaroglu, M., P. Jaruga, et al. 2002. "Free radical-induced damage to DNA: mechanisms and measurement." *Free Radic Biol Med* 32(11): 1102-15.
- Doerner KC, Takamine F, LaVoie CP, Mallonee DH, Hylemon PB, 1997. Assessment of fecal bacteria with bile acid 7 alpha-dehydroxylating activity for the presence of bai-like genes. *Appl Environ Microbiol*, 63:1185-8.
- Doll R., 1967. Prevention of cancer. Pointers of Epidemiology. *The Nuffield Provincial Hospital Trust*.
- Doll R., Payne P. and Waterhouse J., Eds., 1966. Cancer incidence in five continents. Union internationale contre le cancer, Genève.
- Dowlin RH, Cowley D, White J, Campbell CB, 1971. The effect of dietary fat on bile composition in moinkkeys with intact enterohepatic circulation (EHC). *Eur J Clin Invest*, 1:369-70.
- Drouault S, Corthier G, Ehrlich SD, Renault P, 2000. Expression of the *Staphylococcus hyicus* lipase in *Lactococcus lactis*. *Appl Environ Microbiol*, 66:588-98.
- Drouault S, Juste C, Marteau P, Renault P, Corthier G, 2002. Oral treatment with *Lactococcus lactis* expressing *Staphylococcus hyicus* lipase enhances lipid digestion in pigs with induced pancreatic insufficiency. *Appl Environ Microbiol*, 68:3166-8.
- Duan RD, Nilsson A, 2000. Sphingolipid hydrolyzing enzymes in the gastrointestinal tract. *Methods Enzymol*, 311:276-86.
- Dunning, AM, Healey, CS, Pharoah, PD, Teare, MD, Ponder, BA and Easton, DF., 1999. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 8: 843-54.
- Duplus, E. and C. Forest 2002. "Is there a single mechanism for fatty acid regulation of gene transcription?" *Biochem Pharmacol* 64(5-6): 893-901.
- Duplus, E., J. Glorian, et al. 2002. "Evidence for selective induction of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene expression by unsaturated and nonmetabolized fatty acids in adipocytes." *J Cell Biochem* 85: 651-661.
- Duplus, E., M. Glorian, et al. 2000. "Fatty acid regulation of gene transcription." *J Biol Chem* 275(40): 30749-30752.
- Dwivedi C, Muller LA, Goelz-Parten DE, Kasperson K, Mistry VV., 2003. Chemopreventive effects of dietary mustard oil on còlon tumor development. *Cancer lett.*, 196:29-34.
- Ealey KN, el-Sohemy A, Archer MC., 2001. Conjugated linoleic acid does not inhibit development of aberrant crypt foci in còlons of male Sprague-Dawley rats. *Nutr. Cancer.*, 41:104-6.
- Eggert, J. M., M. A. Belury, et al. 2001. "Effects of conjugated linoleic acid on the belly firmness and fatty acid composition of genetically lean pigs." *J Anim Sci* 79(11): 2866-72.
- Erhardt JG, Lim SS, Bode JC, Bode C, 1997. A diet rich in fat and poor in dietary fiber increases the in vitro formation of reactive oxygen species in human feces. *J Nutr*, 127:706-9.
- Erridge C, Bennett-Guerrero E, Poxton IR, 2002. Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect*, 4:837-51.
- Eyssen H, Parmentier G, 1974. Biohydrogenation of sterols and fatty acids by the intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*, 27:1329-40.
- Eyssen H, Verhulst A, 1984. Biotransformation of linoleic acid and bile acids by *Eubacterium lentum*. *Appl Environ Microbiol*, 47:39-43.
- Eyssen H., Cenepeel P, 1985. In Role of the gut flora in toxicity and cancer. Rowland IR ed. 263-86, Academic Press, London.
- Favier J.C., Ireland-Ripert J., Toque C., Feinberg M. 1995. *Répertoire Général des Aliments - Table de Composition*. 2<sup>ème</sup> édition. Lavoisier Technique & Documentation, INRA Editions
- Fernandez E, Chatenoud L, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. 1999. Fish consumption and cancer risk. *Am J Clin Nutr* ; 70 : 85-90.

- Ferraroni M, Decarli A, Willett WC, Marubini E, 1991. Alcohol and breast cancer risk: a case-control study from northern Italy. *Int J Epidemiol* 20: 859-864
- Ferrer C, Pedragosa E, Torras-Llort M, Parcerisa X, Rafecas M, Ferrer R, Amat C, Moreto M, 2003. Dietary lipids modify brush border membrane composition and nutrient transport in chicken small intestine. *J Nutr*, 133:1147-53.
- Field, F. J., E. Born, et al. 2002. "Polyunsaturated fatty acids decrease the expression of sterol regulatory element-binding protein-1 in CaCo-2 cells: effect on fatty acid synthesis and triacylglycerol transport." *Biochem J* 368(Pt 3): 855-64.
- Finkel, T. and N. J. Holbrook 2000. "Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing." *Nature* 408(6809): 239-47.
- Floch MH, Binder HJ, Filburn B, Gershengoren W, 1972. The effect of bile acids on intestinal microflora. *Am J Clin Nutr*, 25:1418-26.
- Foretz, M., F. Foufelle, et al. 1999. "Polyunsaturated fatty acids inhibit fatty acid synthase and spot-14-protein gene expression in cultured rat hepatocytes by a peroxidative mechanism." *Biochem J* 341: 371-376.
- Foretz, M., F. Foufelle, et al. 1999. "Polyunsaturated fatty acids inhibit fatty acid synthase and spot-14-protein gene expression in cultured rat hepatocytes by a peroxidative mechanism." *Biochem J* 341 ( Pt 2): 371-6.
- Forman, B. M., J. Chen, et al. 1997. "Hypolipidemic drugs, polyunsaturated fatty acids, and eicosanoids are ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and delta." *Proc Natl Acad Sci USA* 94(9): 4312-4317.
- Franceschi S, Favero A, Decarli A, Negri E, La Vecchia C, Ferraroni M, Russo A, Salvini S, Amadori D, Conti E, 1996. Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 347: 1351-1356
- Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Conti E, Montella M. et al., 1997. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer*; 72:56-61
- Franceschi S, Favero A, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Salvini S, Decarli A, Giacosa A, 1995. Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 63: 785-789
- Franceschi S, La Vecchia C, Russo A, Favero A, Negri E, Conti E, et al. 1998. Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. *Int J Cancer* ; 76 :321-4.
- Frank, J., A. Pompella, et al. 2000. "Histochemical visualization of oxidant stress." *Free Radic Biol Med* 29(11): 1096-105.
- Franklund CV, Baron SF, Hylemon PB, 1993. Characterization of the baiH gene encoding a bile acid-inducible NADH:flavin oxidoreductase from *Eubacterium* sp. strain VPI 12708. *J Bacteriol*, 175:3002-12.
- Freedman LS, Clifford C, Messina M., 1990. Analysis of dietary fat, calories, body weight, and the development of mammary tumors in rats and mice: a review. *Cancer Res.*, 50(18):5710-9.
- Friedman E, Isaksson P, Rafter J, Marian B, Winawer S, Newmark H, 1989. Fecal diglycerides as selective endogenous mitogens for premalignant and malignant human colonic epithelial cells. *Cancer Res*, 49:544-8.
- Fritsche KL, Johnston PV., 1990. Effect of dietary alpha-linolenic acid on growth, metastasis, fatty acid profile and prostaglandin production of two murine mammary adenocarcinomas. *J. Nutr*, 120 : 1601-9.
- Furuse M, Mabayo RT, Kita K, Okumura J, 1992. Effect of dietary medium chain triglyceride on protein and energy utilisation in growing chicks. *Br Poult Sci*, 33:49-57.
- Gaard M, Tretli S, Løken EB , 1995. Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 63: 13-17
- Gaard M, Tretli S, Loken EB. 1996. Dietary factors and risk of colon cancer : a prospective study of 50535 young Norwegian men and women. *Eur J Cancer Prev* ; 5 : 445-54.
- Gabor H, Abraham S., 1986. Effect of dietary menhaden oil on tumor cell loss and the accumulation of mass of a transplantable mammary adenocarcinoma in BALB/c mice. *J Natl Cancer Inst*, 76(6) : 1223-9.
- Galbraith H, Miller TB, 1973. Effect of long chain fatty acids on bacterial respiration and amino acid uptake. *J Appl Bacteriol*, 36:659-75.
- Galeotti, T., L. Masotti, et al. 1991. "Oxy-radical metabolism and control of tumour growth." *Xenobiotica* 21(8): 1041-51.
- Gallaher DD, Chen CL, 1995. Beef tallow, but not corn bran or soybean polysaccharide, reduces large intestinal and fecal bile acid concentrations in rats. *Nutr Cancer*, 23:63-75.
- Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A. 2002. Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer* ; 98 : 262-7.
- Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, Grodstein F, Giovannucci EL, Stampfer MJ. 1994. Prospective study of plasma fatty acid and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* ; 86 : 281-6.
- Gaull GE, Wright CE, 1987. Taurine conjugation of bile acids protects human cells in culture. *Adv Exp Med Biol*, 217:61-7.
- Gerber M, Bougnoux P, Corpet D., 1996. Equilibre énergétique. In : Alimentation et cancer, évaluation des données scientifiques, Riboli E, Declòtre F et Collet-Ribbing C, Coordonnateurs, *Lavoisier TEC & DOC*, pp. 255-280.
- Gerber M, Romon M, Scali J, Dallongeville J. 1998. Erythrocyte fatty acids as markers of dietary fatty acids and relevant food intake. *Eur J Clin Nutr*, 52(S2):S62

- Gerber M, Scali J, Avallone Mh, Teisson C. 1997. MEDHEA: A nutritional survey in Mediterranean countries. First results in département de l'Hérault, France (Abstract). *Reprod Nutr Dev* , 37, 345-346
- Gerber M, Scali J, Michaud A, Durand M, Astre C, Dallongeville J, Romon M. , 2000. Profiles of a healthy diet and its relationship with biomarkers in a population sample from Mediterranean Southern France *J Amer Diet Assoc*, 100, 1164-71
- Gerber M, Siari S, Michaud A, Scali J. 1999. Alimentation méditerranéenne et santé. MEDHEA, les résultats de l'Hérault. *Actualités en Diététique*, 35, 1391-1396
- Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Drouin G, Perrault JP, et al. 1996. Nutritional factors and prostate cancer : a case-control study of French Canadians in Montréal, Canada. *Cancer Causes Control* ; 7 : 428-36.
- Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, Perret C, Potvin C, Gravel D, et al. 1997. Nutritional factors and côlon carcinoma. A case-control study involving French Canadians in Montréal, Québec, Canada. *Cancer* ; 80 : 858-64.
- Giovannucci E, Rimm EB, Colditz G, Stampfer MJ, Ascherio A, Chute CC, Willett WC. 1993. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* ; 85 : 1571-9.
- Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Graham A, Colditz A, Ascherio A, Willett WC. 1994. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of côlon cancer in men. *Cancer Res* ; 54 : 2390-7.
- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G, Rimm EB, Willett WC. 1992. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. *J Natl Cancer Inst* ; 84 : 91-8.
- Glinghammar B, Inoue H, Rafter JJ, 2002. Deoxycholic acid causes DNA damage in côlonic cells with subsequent induction of caspases, COX-2 promoter activity and the transcription factors NF-kB and AP-1. *Carcinogenesis*, 23:839-45.
- Glorian, M., E. Duplus, et al. 2000. "A single element in the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene mediates thiazolidinedione action specifically in adipocytes." *Biochimie* 83: 933-943.
- Godley PA, Campbell MK, Gallagher P, Martinson FEA, Mohler JL, Sandler RS. 1996. Biomarkers of essential fatty acid consumption and risk of prostatic carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 5 : 889-95.
- Goldbohm RA, van den Brandt PA, van't Veer P, Brandts HAM, Dorant E, Sturmans F, Hermus RJJ. 1994. A prospective cohort study on the relation between meat consumption and the risk of côlon cancer. *Cancer Res* ; 54 : 718-23.
- Gonzalez MJ, Schemmel RA, Dugan L Jr, Gray JI, Welsch CW., 1993. Dietary fish oil inhibits human breast carcinoma growth: a function of increased lipid peroxidation. *Lipids*, 28(9):827-32.
- Gonzalez MJ, Schemmel RA, Gray JI, Dugan L Jr, Sheffield LG, Welsch CW., 1991. Effect of dietary fat on growth of MCF-7 and MDA-MB231 human breast carcinomas in athymic nude mice: relationship between carcinoma growth and lipid peroxidation product levels. *Carcinogenesis*, 12(7) :1231-5.
- Good CK, Lasko CM, Adam J, Bird RP., 1998. Diverse effect of fish oil on the growth of aberrant crypt foci and tumor multiplicity in F344 rats. *Nutr. Cancer.*, 31:204-11.
- Goodman MT, Nomura AM, Wilkens LR, Hankin J , 1992. The association of diet, obesity, and breast cancer in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1: 269-275
- Gorbach SL, 1982. The intestinal microflora and its côlon cancer connection. *Infection*, 10:379-84.
- Gorbach SL, Goldin BR, 1990. The intestinal microflora and the côlon cancer connection. *Rev Infect Dis*, 12(Suppl 2):S252-61.
- Gottlicher, M., E. Widmark, et al. 1992. "Fatty acids activate a chimera of the clofibrilic acid-activated receptor and the glucocorticoid receptor." *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 4653-4657.
- Graf E, Eaton JW, 1993. Suppression of côlonic cancer by dietary phytic acid. *Nutr Cancer*, 19:11-9.
- Griffini P, Fehres O, Klieverik L, Vogels IM, Tigchelaar W, Smorenburg SM, Van Noorden CJ., 1998. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids promote côlon carcinoma metastasis in rat liver. *Cancer Res.*, 58:3312-9,.
- Grimaldi, P. A., L. Teboul, et al. 1999. "Long chain fatty acids as modulators of gene transcription in preadipose cells." *Mol Cell Biochem* 192(1-2): 63-68.
- Grimaldi, P. A., S. M. Knobel, et al. 1992. "Induction of aP2 gene expression by nonmetabolized long-chain fatty acids." *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 10930-10934.
- Grune, T. and K. J. Davies 1997. "Breakdown of oxidized proteins as a part of secondary antioxidant defenses in mammalian cells." *Biofactors* 6(2): 165-72.
- Guarner F, Malagelada JR, 2003. Gut flora in health and disease. *Lancet*, 361:512-9.
- Ha YL, Grimm NK, Pariza MW., 1987. Anticarcinogens from fried ground beef: heat-altered derivatives of linoleic acid. *Carcinogenesis* 8(12):1881-1887.
- Ha YL, Storkson J, Pariza MW., 1990. Inhibition of benzo(a)pyrene-induced mouse forestomach neoplasia by conjugated dienoic derivatives of linoleic acid. *Cancer Res* 50:1097-1101.
- Haile RW, Witte JS, Longnecker MP, Probst-Hensch N, Chen MJ, Harper J, et al. 1997. A sigmoidoscopy-based case-control study of polyps : macronutrients, fiber, and meat consumption. *Int J cancer* ; 73 : 497-502.

- Halvorsen B, Kase BF, Prydz K, Garagozlian S, Andresen MS, Kolset SO, 1999. Sulphation of lithocholic acid in the colon-carcinoma cell line CaCo-2. *Biochem J*, 343:533-9.
- Hambly RJ, Rumney CJ, Fletcher JM, Rijken PJ, Rowland IR, 1997. Effects of high- and low-risk diets on gut microflora-associated biomarkers of colon cancer in human flora-associated rats. *Nutr Cancer*, 27:250-5.
- Hardman, W. E. 2002. "Omega-3 fatty acids to augment cancer therapy." *J Nutr* 132(11 Suppl): 3508S-3512S.
- Hardy, S., Y. Langelier, et al. 2000. "Oleate activates phosphatidylinositol 3-kinase and promotes proliferation and reduces apoptosis of MDA-MB-231 breast cancer cells, whereas palmitate has opposite effects." *Cancer Res* 60(22): 6353-8.
- Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, Jellum E, Robsahm TE, Vatten L. 1997. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids : n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J cancer* ; 71 : 545-51.
- Hawthorne AB, Filipowicz BL, Edwards TJ, Hawkey CJ, 1990. High dose eicosapentaenoic acid ethyl ester: effects on lipids and neutrophil leukotriene production in normal volunteers. *Br J Clin Pharmacol*, 30:187-94.
- Hebert JR, Hurley TG, Olendzki BC, Teas J, Ma Y, Hampl JS. 1998. Nutritional and socioeconomic factors in relation to prostate cancer mortality : a cross-national study. *J Natl Cancer Inst* ; 90 : 1637-47.
- Heipieper HJ, Diefenbach R, Keweloh H, 1992. Conversion of cis unsaturated fatty acids to trans, a possible mechanism for the protection of phenol-degrading *Pseudomonas putida* P8 from substrate toxicity. *Appl Environ Microbiol*, 58:1847-52.
- Hemminki, K., M. Koskinen, et al. 2000. "Dna adducts, mutations, and cancer 2000." *Regul Toxicol Pharmacol* 32(3): 264-75.
- Henderson RJ, Millar RM, Sargent JR, Jostensen JP, 1993. Trans-monoenoic and polyunsaturated fatty acids in phospholipids of a *Vibrio* species of bacterium in relation to growth conditions. *Lipids*, 28:389-96.
- Herberg S, Preziosi P, Briançon S, Galan P, Triol I, Malvy D, Roussel A-M, Favier A. 1998. A primary prevention trial using nutritional doses of antioxidant vitamins and minerals in cardiovascular diseases and cancers in a general population : the SU.VI.MAX study - Design, methods, and participant characteristics. *Controlled Clinical Trials* ; 19 : 336-351.
- Hermann S, Linseisen J, Chang-Claude J , 2002. Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany. *Nutr Cancer* 44: 23-34
- Hertz, R., J. Magenheimer, et al. 1998. "Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4alpha." *Nature* 392(6675): 512-516.
- Hietanen, E, Laitinen, M, Vainio, H and Hanninen, O. 1975. Dietary fats and properties of endoplasmic reticulum: II. Dietary lipid induced changes in activities of drug metabolizing enzymes in liver and duodenum of rat. *Lipids*; 10: 467-72.
- Hilakivi-Clarke L, Cho E, Cabanes A, DeAssis S, Olivo S, Helferich W, Lippman ME, Clarke R., 2002. Dietary modulation of pregnancy estrogen levels and breast cancer risk among female rat offspring. *Clin Cancer Res*, 8(11):3601-10.
- Hill MJ, 1998. Composition and control of ileal contents. *Eur J Cancer Prev*, 7(Suppl 2):S75-8.
- Hill MJ, Aries VC, 1971. Faecal steroid composition and its relationship to cancer of the large bowel. *J Pathol*, 104:129-39.
- Hill MJ, Drasar BS, Hawksworth G, Aries V, Crowther JS, Williams RE, 1971. Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. *Lancet*, 1:95-100.
- Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Inoue M, Takezaki T, Kuroishi T, Yoshida M, Tokudome S ,1995. A large-scale, hospital-based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status. *Jpn J Cancer Res* 86: 146-154
- Hirose M, Masuda A, Ito N, Kamano K, Okuyama H., 1990. Effects of dietary perilla oil, soybean oil and safflower oil on 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) and 1,2-dimethyl-hydrazine (DMH)-induced mammary gland and colon carcinogenesis in female SD rats. *Carcinogenesis*, 11:731-5.
- Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, Brauer G, Kan L, 1986. Childhood and recent eating patterns and risk of breast cancer. *Cancer Detect Prev* 9: 47-58
- Hocquette JF, Bauchart D, 1999. Intestinal absorption, blood transport and hepatic and muscle metabolism of fatty acids in preruminant and ruminant animals. *Reprod Nutr Dev*, 39:27-48.
- Holmberg L, Ohlander EM, Byers T, Zack M, Wolk A, Bergström R, Bergkvist L, Thurfjell E, Bruce A, Adami HO, 1994. Diet and breast cancer risk: results from a population-based, case-control study in Sweden. *Arch Intern Med* 154: 1805-1811
- Holmes MD, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Rosner B, Speizer FE, Willett WC, 2003. Meat, fish and egg intake and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 104: 221-227
- Holmes MD, Hunter DJ, Colditz GA, Stampfer MJ, Hankinson SE, Speizer FE, Rosner B, Willett WC, 1999. Association of dietary intake of fat and fatty acids with risk of breast cancer. *JAMA* 281: 914-920
- Holt PR, Moss SF, Whelan R, Guss J, Gilman J, Lipkin M, 1996. Fecal and rectal mucosal diacylglycerol concentrations and epithelial proliferative kinetics. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5:937-40.
- Hong MY, Chapkin RS, Barhoumi R, Burghardt RC, Turner ND, Henderson CE, Sanders LM, Fan YY, Davidson LA, Murphy ME, Spinka CM, Carroll RJ, Lupton JR, 2002. Fish oil increases mitochondrial phospholipid unsaturation, upregulating reactive oxygen species and apoptosis in rat colonocytes. *Carcinogenesis*, 23:1919-25.
- Hong MY, Chapkin RS, Davidson LA, Turner ND, Morris JS, Carroll RJ, Lupton JR., 2003. Fish oil enhances targeted apoptosis during colon tumor initiation in part by downregulating Bcl-2. *Nutr. Cancer*, 46:44-51.

- Hong MY, Lupton JR, Morris JS, Wang N, Carroll RJ, Davidson LA, Elder RH, Chapkin RS. 2000. Dietary fish oil reduces O6-methylguanine DNA adduct levels in rat colon in part by increasing apoptosis during tumor initiation. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 9:819-26.
- Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, West DW, Krone MR, Stewart SL, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Peel D, Pinder R, Reynolds P, Ross RK, Wright W, Ziogas A, 2002. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). *Cancer Causes Control* 13: 407-415
- Hostmark AT, Lystad E, Haug A, Eilertsen E, 1989. Plasma lipids, lipoproteins, and fecal excretion of neutral sterols and bile acids in rats fed various high fat diets or a low fat/high sucrose diet. *J Nutr*, 119:356-63.
- Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Duffy S, et al. 1997. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer : evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control* ; 8 : 215-28.
- Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB, 1991. A cohort study of fat intake and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83: 336-340
- Howe GR, Hirohata T, Hislop TG, Iscovich JM, Yuan JM, Katsouyanni K, Lubin F, Marubini E, Modan B, Rohan T, Toniolo P, Shun-Zhang Y, 1990. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 82: 561-569
- Huang Y-C, Luedecke LO and Schultz TD., 1994. Effect of cheddar cheese consumption on plasma conjugated linoleic acid concentration in men. *Nutr. Res.*, 14, 373-386.
- Hubbard NE, Lim D, Erickson KL., 1998. Alteration of murine mammary tumorigenesis by dietary enrichment with n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Lett*, 124(1):1-7..
- Hubbard NE, Lim D, Erickson KL., 2003. Effect of separate conjugated linoleic acid isomers on murine mammary tumorigenesis. *Cancer Lett* 190(1):13-9.
- Hubbard NE, Lim D, Summers L, Erickson KL., 2000. Reduction of murine mammary tumor metastasis by conjugated linoleic acid. *Cancer Lett*, 150(1):93-100..
- Hudson EA, Beck SA, Tisdale MJ., 1993. Kinetics of the inhibition of tumour growth in mice by eicosapentaenoic acid-reversal by linoleic acid. *Biochem Pharmacol.*, 45:2189-94.
- Hudson EA, Tisdale MJ., 1994. Comparison of the effectiveness of eicosapentaenoic acid administered as either the free acid or ethyl ester as an anticachectic and antitumour agent. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 51:141-5..
- Hudson JA, Cai Y, Corner RJ, Morvan B, Joblin KN, 2000. Identification and enumeration of oleic acid and linoleic acid hydrating bacteria in the rumen of sheep and cows. *J Appl Microbiol*, 88:286-92.
- Huijghebaert SM, Sim SM, Back DJ, Eyssen HJ, 1984. Distribution of estrone sulfatase activity in the intestine of germfree and conventional rats. *J Steroid Biochem*, 20:1175-9.
- Hulshof K., van Erp-Baart MA, Anttolainen M, Becker W, Church SM, Couet C, Hermann-Kunz E, Kesteloot H, Leth T, Martins I, Moreiras O, Moschandreas J, Pizzoferrato L, Rimestad AH, Thorgeirsdottir H, van Amelsvoort JMM, Aro A, Kafatos AG, Lanzmann-Petithory D et van Poppel G , 1999. Intake of fatty acids in Western Europe with emphasis on trans fatty acids : the TRANSFAIR study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 53, 143-157.
- Hunter, DJ, Hankinson, SE, Hough, H, Gertig, DM, Garcia-Closas, M, Spiegelman, D, Manson, JE, Colditz, GA, Willett, WC, Speizer, FE and Kelsey, K. 1997. A prospective study of NAT2 acetylation genotype, cigarette smoking, and risk of breast cancer. *Carcinogenesis*; 18: 2127-32.
- Hussain, S. P., L. J. Hofseth, et al. 2003. "Radical causes of cancer." *Nat Rev Cancer* 3(4): 276-85.
- Hussey HJ, Tisdale MJ., 1994. Effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of murine colon adenocarcinomas in vitro and in vivo. *Br. J. Cancer*, 70:6-10.
- Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, Lopez D, 1997. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet*, 350:990-4.
- Ingram DM, Nottage E, Roberts T, 1991. 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* 64: 187-191
- Inoue, A., N. Yamamoto, et al. 1989. "Unesterified long-chain fatty acids inhibit thyroid hormone binding to the nuclear receptor. Solubilized receptor and the receptor in cultured cells." *Eur J Biochem* 183(3): 565-72.
- In't Veld G, Elferink MG, Driessen AJ, Konings WN, 1992. Reconstitution of the leucine transport system of *Lactococcus lactis* into liposomes composed of membrane-spanning lipids from *Sulfolobus acidocaldarius*. *Biochemistry*, 31:12493-9.
- Ip C, Banni S, Angioni E, Carta G, McGinley J, Thompson HJ, Barbano D, Bauman D. 1999. Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats. *J Nutr* 29(12):2135-42.
- Ip C, Briggs SP, Haeghele AD, Thompson HJ, Storkson J, Scimeca JA., 1996. The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or the type of fat in the diet. *Carcinogenesis* 17(5):1045-1050.
- Ip C, Carter CA and Ip MM., 1985. Requirement of essential fatty acid for mammary tumorigenesis in the rat. *Cancer Res*, 45, 1997-2001.
- Ip C, Chin SF, Scimeca JA, Pariza MW., 1991. Mammary cancer prevention by conjugated dienoic derivative of linoleic acid. *Cancer Res* 51:6118-6124.
- Ip C, Dong Y, Ip MM, Banni S, Carta G, Angioni E, Murru E, Spada S, Melis MP, Saebo A, 2002. Conjugated linoleic acid isomers and mammary cancer prevention. *Nutr Cancer*; 43(1):52-8.



- Ip C, Ip MM, Loftus T, Shoemaker S, Shea-Eaton W., 2000. Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells and premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9(7):689-96.
- Ip C, Ip MM, Sylvester P., 1986. Relevance of *trans* fatty acids and fish oil in animal tumorigenesis studies. *Prog. Clin. Biol. Res.*, 222 : 283-94.
- Ip C, Jiang C, Thompson HJ, Scimeca JA., 1997. Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumor inhibition during the post-initiation phase of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 18(4):755-759.
- Ip C, Scimeca JA and Thompson HJ., 1994. Conjugated linoleic acid, a powerful anticarcinogen from animal fat sources. *Cancer*, 74: 1050-1054.
- Ip C, Scimeca JA, Thompson HJ, 1995. Effect of timing and duration of dietary conjugated linoleic acid on mammary cancer prevention. *Nutr Cancer* 24:241-247.
- Ip C, Scimeca JA., 1997. Conjugated linoleic acid and linoleic acid are distinctive modulators of mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 27(2):131-135.
- Ip C, Singh M, Thompson HJ, Scimeca JA., 1994. Conjugated linoleic acid suppresses mammary carcinogenesis and proliferative activity of the mammary gland in the rat. *Cancer Res* 54:1212-1215.
- Ip, C., C. Jiang, et al. 1999. "Retention of conjugated linoleic acid in the mammary gland is associated with tumor inhibition during the post-initiation phase of carcinogenesis." *Carcinogenesis* 18(4): 755-9.
- Ip, C., S. Banni, et al. 1999. "Conjugated linoleic acid-enriched butter fat alters mammary gland morphogenesis and reduces cancer risk in rats." *J Nutr* 129(12): 2135-42.
- Ip, C., S. P. Briggs, et al. 1996. "The efficacy of conjugated linoleic acid in mammary cancer prevention is independent of the level or type of fat in the diet." *Carcinogenesis* 17(5): 1045-50.
- Ip, M. M., P. A. Masso-Welch, et al. 1999. "Conjugated linoleic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of normal rat mammary epithelial cells in primary culture." *Exp Cell Res* 250(1): 22-34.
- Isaacs CE, Litov RE, Thormar H, 1995. Antimicrobial activity of lipids added to human milk, infant formula, and bovine milk. *J Nutr Biochem*, 6:362-366.
- Iscovich JM, Iscovich RB, Howe G, Shiboski S, Kaldor JM, 1989. A case-control study of diet and breast cancer in Argentina. *Int J Cancer* 44: 770-776
- Issemann, I. and S. Green 1990. "Activation of a member of the steroid hormone receptor superfamily by peroxisome proliferators." *Nature* 347: 645-650.
- Itoh M, Wada K, Tan S, Kitano Y, Kai J, Makino I, 1999. Antibacterial action of bile acids against *Helicobacter pylori* and changes in its ultrastructural morphology: effect of unconjugated dihydroxy bile acid. *J Gastroenterol*, 34:571-6.
- Iwamoto S, Senzaki H, Kiyozuka Y, Ogura E, Takada H, Hioki K, Tsubura A., 1998. Effects of fatty acids on liver metastasis of ACL-15 rat colon cancer cells. *Nutr. Cancer*. 31:143-50.
- Jackson-Hayes, L., S. Song, et al. 2003. "A thyroid hormone response unit formed between the promoter and first intron of the carnitine palmitoyltransferase- $\alpha$  gene mediates the liver-specific induction by thyroid hormone." *J Biol Chem* 278(10): 7964-72.
- Jaeger KE, Ransac S, Dijkstra BW, Colson C, van Heuvel M, Misset O, 1994. Bacterial lipases. *FEMS Microbiol Rev*, 15:29-63.
- James AT, Webb JPW, Kellock TD, 1961. The occurrence of unusual fatty acids in faecal lipids from human beings with normal and abnormal fat absorption. *Biochem J*, 78:333-39.
- Järvenpää P, Kosunen T, Fotsis T, Adlercreutz H, 1980. In vitro metabolism of estrogens by isolated intestinal micro-organisms and by human faecal microflora. *J Steroid Biochem*, 13:345-9.
- Järvinen R, Knecht P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliövaara M. 2001. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer*; 85 :357-61.
- Johnson IT., 2002. Anticarcinogenic effects of diet-related apoptosis in the colorectal mucosa. *Food Chem. Toxicol.*, 40:1171-8.
- Jorgensen H, Gabert VM, Hedemann MS, Jensen SK, 2000. Digestion of fat does not differ in growing pigs fed diets containing fish oil, rapeseed oil or coconut oil. *J Nutr*, 130:852-7.
- Jump, D. B. 2002. "Dietary polyunsaturated fatty acids and regulation of gene transcription." *Curr Opin Lipidol* 13(2): 155-64.
- Jump, D. B. and S. D. Clarke 1999. "Regulation of gene expression by dietary fat." *Annu Rev Nutr* 19: 63-90.
- Junien, C. 2001 [Colon cancer and nutritional genetics: modifier genes]. *Ann Med Interne (Paris)*; 152: 337-51.
- Jurkowski JJ, Cave WT Jr., 1985. Dietary effects of menhaden oil on the growth and membrane lipid composition of rat mammary tumors. *J Natl Cancer Inst*, 74(5):1145-50.
- Juste C, 1991. Physiologie biliaire du porc: recyclage entérohépatique des lipide biliaires avec quelques exemples d'adaptations nutritionnelles. Thèse de Doctorat ès Sciences. Université Orsay-Paris Sud, 191 pp.
- Juste C, Legrand-Defretin V, Corring T, Rerat A, 1988. Intestinal absorption of bile acids in the pig. Role of distal bowel. *Dig Dis Sci*, 33:67-73.
- Kado S, Uchida K, Funabashi H, Iwata S, Nagata Y, Ando M, Onoue M, Matsuoka Y, Ohwaki M, Morotomi M, 2001. Intestinal microflora are necessary for development of spontaneous adenocarcinoma of the large intestine in T-cell receptor beta chain and p53 double-knockout mice. *Cancer Res*, 61:2395-8.

- Kaizer L, Boyd NF, Kriukov V, Tritchler D, 1989. Fish consumption and breast cancer risk: an ecological study. *Nutr Cancer* 12: 61-68
- Kamano K, Okuyama H, Konishi R, Nagasawa H., 1989. Effects of a high-linoleate and a high-alpha-linolenate diet on spontaneous mammary tumorigenesis in mice. *Anticancer Res.*, 9 : 1903-8.
- Kanazawa K, Konishi F, Mitsuoka T, Terada A, Itoh K, Narushima S, Kumemura M, Kimura H, 1996. Factors influencing the development of sigmoid colon cancer. Bacteriologic and biochemical studies. *Cancer*, 77(Suppl 8):1701-6.
- Karasawa T, Wang X, Maegawa T, Michiwa Y, Kita H, Miwa K, Nakamura S, 2003. Clostridium sordellii phospholipase C: gene cloning and comparison of enzymatic and biological activities with those of Clostridium perfringens and Clostridium bifermentans phospholipase C. *Infect Immun*, 71:641-6.
- Karmali RA, Donner A, Gobel S, Shimamura T., 1989. Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12 dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary tumorigenesis. *Anticancer Res*, 9(4):1161-7.,
- Karmali RA, Marsh J, Fuchs C., 1984. Effect of omega-3 fatty acids on growth of a rat mammary tumor. *J Natl Cancer Inst*, 73(2):457-61.
- Karmali RA, Reichel P, Cohen LA, Terano T, Hirai A, Tamura Y, Yoshida S., 1987. The effects of dietary omega-3 fatty acids on the DU-145 transplantable human prostatic tumor. *Anticancer Res.*, 7 : 1173-9.
- Kato I, Ahmedkhanov A, Koenig K, Toniolo PG, Shore RE, Riboli E, 1997. Prospective study of diet and female colorectal cancer : the New York University Women's Health Study. *Nutr cancer* ; 28 : 276-81.
- Kato I, Miura S, Kasumi F, Iwase T, Tashiro H, Fujita Y, Koyama H, Ikeda T, Fujiwara K, Saotome K, Asaishi K, Abe R, Nihei M, Ishida T, Yokoe T, Yamamoto H, Murata M, 1992. A case-control study of breast cancer among Japanese women: with special reference to family history and reproductive and dietary factors. *Breast Cancer Res Treat* 24: 51-59
- Kato T, Hancock RL, Mohammadpour H, McGregor B, Manalo P, Khaiboullina S, Hall MR, Pardini L, Pardini RS., 2002. Influence of omega-3 fatty acids on the growth of human colon carcinoma in nude mice. *Cancer Lett.*, 187:169-77.
- Katsouyanni K, Trichopoulou A, Stuver S, Garas Y, Kritselis A, Kyriakou G, Stoikidou M, Boyle P, Trichopoulos D, 1994. The association of fat and other macronutrients with breast cancer: a case-control study from Greece. *Br J Cancer* 70: 537-541
- Kavanaugh, C. J., K. L. Liu, et al. 1999. "Effect of dietary conjugated linoleic acid on phorbol ester-induced PGE2 production and hyperplasia in mouse epidermis." *Nutr Cancer* 33(2): 132-8.
- Kawaguchi, T., K. Osatomi, et al. 2000. "Mechanism for Fatty Acid "Sparing" Effect on Glucose-induced Transcription. Regulation of Carbohydrate-Responsive Element-Binding Protein by AMP-Activated Protein Kinase." *J Biol Chem* 277(6): 3829-35.
- Keller, H., C. Dreyer, et al. 1993. "Fatty acids and retinoids control lipid metabolism through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-retinoid X receptor heterodimers." *Proc Natl Acad Sci USA* 90: 2160-2164.
- Key TJA, Silcocks PB, Davey GK, Appleby PN, Bishop DT, 1997. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer*; 76 : 678-87.
- Khouri MR, Ng SN, Huang G, Shiau YF, 1989. Fecal triglyceride excretion is not excessive in pancreatic insufficiency. *Gastroenterology*, 96:848-52.
- Kim YJ, Liu RH, Bond DR, Russell JB, 2000. Effect of linoleic acid concentration on conjugated linoleic acid production by *Butyrivibrio fibrisolvens* A38. *Appl Environ Microbiol*, 66:5226-30.
- Kim YS, Spritz N, 1968a. Hydroxy acid excretion in steatorrhea of pancreatic and nonpancreatic origin. *N Engl J Med*, 279:14246.
- Kim YS, Spritz N, 1968b. Metabolism of hydroxy fatty acids in dogs with steatorrhea secondary to experimentally produced intestinal blind loops. *J Lipid Res*, 9:487-91.
- Kindon H, Pothoulakis C, Thim L, Lynch-Devaney K, Podolsky DK, 1995. Trefoil peptide protection of intestinal epithelial barrier function: cooperative interaction with mucin glycoprotein. *Gastroenterology*, 109:516-23.
- Kishida T, Taguchi F, Feng L, Tatsuguchi A, Sato J, Fujimori S, Tachikawa H, Tamagawa Y, Yoshida Y, Kobayashi M, 1997. Analysis of bile acids in colon residual liquid or fecal material in patients with colorectal neoplasia and control subjects. *J Gastroenterol*, 32:306-11.
- Klein V, Chajès V, Germain E, Schulgen G, Pinault M, Malvy D, Lefrancq T, Fignon A, Le Floch O, Lhuillery C, Bougnoux P, 2000. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 36: 335-340
- Klieverik L, Fehres O, Griffini P, Van Noorden CJ, Frederiks WM., 2000. Promotion of colon cancer metastases in rat liver by fish oil diet is not due to reduced stroma formation. *Clin. Exp. Metastasis*, 18:371-7.
- Kliwer, S. A., S. S. Sundseth, et al. 1997. "Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma." *Proc Natl Acad Sci USA* 94(9): 4318-4323.
- Klinkspoor JH, Mok KS, Van Klinken BJ, Tytgat GN, Lee SP, Groen AK, 1999. Mucin secretion by the human colon cell line LS174T is regulated by bile salts. *Glycobiology*, 9:13-9.
- Klusmeyer TH, Clark JH, 1991. Effects of dietary fat and protein on fatty acid flow to the duodenum and in milk produced by dairy cows. *J Dairy Sci*, 74:3055-67.
- Knapp HR, Melly MA, 1986. Bactericidal effects of polyunsaturated fatty acids. *J Infect Dis*, 154:84-94.
- Knecht P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T, 1999. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds : a follow-up study. *Int J Cancer* ; 80 : 852-6.

- Kobayashi M, Sasaki S, Hamada GS, Tsugane S, 1999. Serum n-3 fatty acids, fish consumption and cancer mortality in six Japanese populations in Japan and Brazil. *Jpn J. Cancer Res* ; 90 : 914-21.
- Kohlmeier L, Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Margolin B, Huttunen JK, Navajas JF-C, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AFM, Kok FJ, 1997. Adipose tissue trans fatty acids and breast cancer in the European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer (with discussion). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 705-710
- Kohno H, Suzuki R, Noguchi R, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T., 2002. Dietary conjugated linolenic acid inhibits azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *J. Cancer Res.*, 93:133-42.
- Kohno H, Yamaguchi N, Ohdoi C, Nakajima S, Odashima S, Tanaka T., 2000. Modifying effect of tuna orbital oil rich in docosahexaenoic acid and vitamin D3 on azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Oncol. Rep.*, 7:1069-74.
- Kojima M, Morisaki T, Izuhara K, Uchiyama A, Matsunari Y, Katano M, Tanaka M, 2000. Lipopolysaccharide increases cyclo-oxygenase-2 expression in a colon carcinoma cell line through nuclear factor-kappa B activation. *Oncogene*, 19:1225-31.
- Kolonel LN, 2001. Fat meat, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* ; 23 : 72-81.
- Kolonel LN, Nomura AMY, Cooney RV, 1999. Dietary fat and prostate cancer : current status. *J Natl Cancer Inst* ; 91 : 414-28.
- Komaki C, Okuno M, Onogi N, Moriwaki H, Kawamori T, Tanaka T, Mori H, Muto Y., 1996. Synergistic suppression of azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts by the combination of beta-carotene and perilla oil in rats. *Carcinogenesis*, 17:1897-901.
- Koo LC, Mang OWK, Ho JHC, 1997. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong-Kong. *Nutr Cancer* ; 28 : 289-301.
- Kozoni V, Tsioulis G, Shiff S, Rigas B, 2000. The effect of lithocholic acid on proliferation and apoptosis during the early stages of colon carcinogenesis: differential effect on apoptosis in the presence of a colon carcinogen. *Carcinogenesis*, 21:999-1005.
- Kramer, J. A., J. LeDeaux, et al. 2003. "Transcription profiling in rat liver in response to dietary docosahexaenoic acid implicates stearoyl-coenzyme a desaturase as a nutritional target for lipid lowering." *J Nutr* 133(1): 57-66.
- Krey, G., O. Braissant, et al. 1997. "Fatty acids, eicosanoids, and hypolipidemic agents identified as ligands of peroxisome proliferator-activated receptors by coactivator-dependent receptor ligand assay." *Mol Endocrinol* 11(6): 779-791.
- Kristal AR, Cohen J, Qu P, Stanford JL, 2002. Association of energy, fat, calcium, and vitamin D with prostate cancer risk. *cancer Epidemiology, Biomarkers Prev* ; 11 : 719-25.
- Kubota Y, 1990. Fecal intestinal flora in patients with colon adenoma and colon cancer. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi*, 87:771-9.
- Kuda T, Enomoto T, Yano T, Fujii T, 2000. Cecal environment and TBARS level in mice fed corn oil, beef tallow and menhaden fish oil. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 46:65-70.
- Kushi LH, Sellers TA, Potter JD, Nelson CL, Munger RG, Kaye SA, Folsom AR, 1992. Dietary fat and postmenopausal breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 84: 1092-1099
- La Vecchia C, Favero A, Franceschi S, 1998. Monounsaturated and other types of fat, and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer Prev* 7: 461-464
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Decarli A, Giacosa A, Lipworth L, 1995. Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control* 6: 545-550
- Lachman, HM, Papolos, DF, Saito, T, Yu, YM, Szumlanski, CL and Weinshilboum, RM. 1996. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*; 6: 243-50.
- Lafay L., Vray M., Boute D., Basdevant A. and the FLVS Study Group, 1998. Food and nutritional data for a population from northern France : The Fleurbaix Laventie Ville Santé (FLVS) study. *Rev. Epidém. et Santé Publ.*, 46, 263-275
- Landa MC, Frago N, Tres A, 1994. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev* 3: 313-320
- Lapre JA, Van der Meer R, 1992. Diet-induced increase of colonic bile acids stimulates lytic activity of fecal water and proliferation of colonic cells. *Carcinogenesis*, 13:41-4.
- Latham P, Lund EK, Brown JC, Johnson IT., 2001. Effects of cellular redox balance on induction of apoptosis by eicosapentaenoic acid in HT29 colorectal adenocarcinoma cells and rat colon in vivo. *Gut*, 49:97-105.
- Latham P, Lund EK, Johnson IT., 1999. Dietary n-3 PUFA increases the apoptotic response to 1,2-dimethylhydrazine, reduces mitosis and suppresses the induction of carcinogenesis in the rat colon. *Carcinogenesis*, 20:645-50.
- Latta RK, Fiander H, Ross NW, Simpson C, Schneider H, 1993. Toxicity of bile acids to colon cancer cell lines. *Cancer Lett*, 70:167-73.
- Lavillonnière F and Bougnoux P. Conjugated linoleic acid (CLA) and the risk of breast cancer., 1999. In : Advances in conjugated linoleic acid research (Yurawecz MP, Mossoba MM, Kramer JKG, Pariza MW and Nelson GJ eds) AOCS Press, , vol 1, pp 276-282.
- Lavillonniere F, Chajes V, Martin JC, Sebedio JL, Lhuillery C, Bougnoux P., 2003. Dietary purified cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemically induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer*, 45(2):190-4.
- Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin JH, Kolonel LN, Lyu LC, 1997. A case-control study of diet and colorectal cancer in a multiethnic population in Hawaii (United States) : lipids and foods of animal origin. *Cancer causes Control* ; 8 : 637-48.

- Lechner S, Muller-Ladner U, Schlottmann K, Jung B, McClelland M, Ruschoff J, Welsh J, Scholmerich J, Kullmann F, 2002. Bile acids mimic oxidative stress induced upregulation of thioredoxin reductase in colon cancer cell lines. *Carcinogenesis*, 23:1281-8.
- Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE, 1992. Risk factors for breast cancer by age and menopausal status: a case-control study in Singapore. *Cancer Causes Control* 3: 313-322
- Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE, 1991. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 337: 1197-1200
- Legakis NJ, Ioannides H, Tzannetis S, Golematas B, Papavassiliou J, 1981. Faecal bacterial flora in patients with colon cancer and control subjects. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg*, 251:54-61.
- Levi F, La Vecchia C, Gulie C, Negri E, 1993. Dietary factors and breast cancer risk in Vaud, Switzerland. *Nutr Cancer* 19: 327-335
- Lhuillery C, Cognault S, Germain E, Jourdan ML, Bougnoux P., 1997. Suppression of the promoter effect of polyunsaturated fatty acids by the absence of dietary vitamin E experimental mammary carcinoma. *Cancer Lett.*, 114 : 233-4.
- Li, Y. and B. A. Watkins 1998. "Conjugated linoleic acids alter bone fatty acid composition and reduce ex vivo prostaglandin E2 biosynthesis in rats fed n-6 or n-3 fatty acids." *Lipids* 33(4): 417-25.
- Lichtenstein, A. H., E. Kennedy, et al. 1998. "Dietary fat consumption and health." *Nutr Rev* 56(5 Pt 2): S3-19; discussion S19-28.
- Liew C, Schut HA, Chin SF, Pariza MW, Dashwood RH., 1995. Protection of conjugated linoleic acids against 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline-induced colon carcinogenesis in the F344 rat: a study of inhibitory mechanisms. *Carcinogenesis*, 16:3037-43.
- Lindner MA., 1991. A fish oil diet inhibits colon cancer in mice. *Nutr. Cancer*, 15:1-11.
- Ling SC, Weaver LT, 1997. The fate of fat in the infant's colon. *QJM*, 90:553-5.
- Lippman SM, Hong WK., 2002. Cancer prevention by delay. *Clin Cancer Res*, 8(2):305-13.
- Lipworth L, Martínez ME, Angell J, Hsieh CC, Trichopoulos D, 1997. Olive oil and human cancer: an assessment of the evidence. *Prev Med* 26: 181-190
- Liu, G., D. M. Bibus, et al. 2001. "Omega 3 but not omega 6 fatty acids inhibit AP-1 activity and cell transformation in JB6 cells." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(13): 7510-5.
- London SJ, Sacks FM, Stampfer MJ, Henderson IC, Maclure M, Tomita A, Wood WC, Remine S, Robert NJ, Dmochowski JR, 1993. Fatty acid composition of the subcutaneous adipose tissue and risk of proliferative benign breast disease and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 85: 785-793
- Louet, J. F., F. Chatelain, et al. 2001. "Long-chain fatty acids regulate liver carnitine palmitoyltransferase I gene (L-CPT I) expression through a peroxisome-proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha)-independent pathway." *Biochem J* 354(Pt 1): 189-197.
- Lowenfels AB, 1978. Does bile promote extra-colonic cancer? *Lancet*, 2:239-41.
- Lubin JH, Burns PE, Blot WJ, Ziegler RG, Lees AW, Fraumeni JF, Jr, 1981. Dietary factors and breast cancer risk. *Int J Cancer* 28: 685-689
- Lucas F, Niravong M, Villemint S, Kaaks R, Clavel-Chapelon F. 1995. Estimation of food portion size using photographs: validity, strengths, weaknesses and recommendations. *J Human Nutr Dietetics* ; 8 : 65-74.
- Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Chan J, Gaziano JM, Willett WC, Stampfer MJ., 2001. Milk intake, circulating levels of insulin-like growth factor I, and risk of colorectal cancer in men. *J Natl Cancer Inst* ; 93 : 1330-6.
- Mackie RI, White BA, Bryant MP, 1991. Lipid metabolism in anaerobic ecosystems. *Crit Rev Microbiol*, 17:449-79.
- Madani S, Hichami A, Legrand A, Belleville J, Khan NA, 2001. Implication of acyl chain of diacylglycerols in activation of different isoforms of protein kinase C. *FASEB J*, 15:2595-601.
- Maillard V, Bougnoux P, Ferrari P, Jourdan ML, Pinault M, Lavillonnière F, Body G, Le Floch O, Chajès V, 2002. 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* 98: 78-83
- Mallett AK, Rowland IR, Wise A, 1984. Dietary fat and cecal microbial activity in the rat. *Nutr Cancer*, 6:86-91.
- Mallonee DH, White WB, Hylemon PB, 1990. Cloning and sequencing of a bile acid-inducible operon from *Eubacterium* sp. strain VPI 12708. *J Bacteriol*, 172:7011-9.
- Mamalakis G, Kafatos A, Kalogeropoulos N, andrikopoulos N, Daskalopoulos G, Kranidis A., 2002. Prostate cancer vs. hyperplasia : relationships with prostatic and adipose tissue fatty acid composition. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* ; 66 : 467-77.
- Mandavilli, B. S., J. H. Santos, et al. 2002. "Mitochondrial DNA repair and aging." *Mutat Res* 509(1-2): 127-51.
- Marignani PA, Epand RM, Sebaldt RJ, 1996. Acyl chain dependence of diacylglycerol activation of protein kinase C activity in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*, 225:469-73.
- Marnett, L. J. 1999. "Chemistry and biology of DNA damage by malondialdehyde." *IARC Sci Publ*(150): 17-27.
- Marnett, L. J. 1999. "Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde." *Mutat Res* 424(1-2): 83-95.
- Marnett, L. J. 2002. "Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage." *Toxicology* 181-182: 219-22.
- Marnett, L. J. and J. P. Plataras 2001. "Endogenous DNA damage and mutation." *Trends Genet* 17(4): 214-21.

- Marnett, L.J. 2002. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology*; 181-182: 219-22.
- Martin A. coordonnateur, 2001. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Tec et Doc, 3<sup>e</sup> édition, Paris.
- Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Banegas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P, 1994. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 58: 774-780
- Martucci, CP and Fishman, J. 1993. P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther*, 57: 237-57.
- Masferrer, J. 2001. "Approach to angiogenesis inhibition based on cyclooxygenase-2." *Cancer J* 7 Suppl 3: S144-50.
- Masso-Welch PA, Zangani D, Ip C, Vaughan MM, Shoemaker S, Ramirez RA, Ip MM., 2002. Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid. *Cancer Res* 62(15):4383-9, 2002. Erratum in: *Cancer Res* 62(19):5624.
- Masso-Welch, P. A., D. Zangani, et al. 2002. "Inhibition of angiogenesis by the cancer chemopreventive agent conjugated linoleic acid." *Cancer Res* 62(15): 4383-9.
- Mastromarino A, Reddy BS, Wynder EL, 1976. Metabolic epidemiology of colon cancer: enzymic activity of fecal flora. *Am J Clin Nutr*, 29:1455-60.
- McKelvey W, Greenland S, Chen MJ, Longnecker MP, Frankl HD, Lee ER, Haile RW., 1999. A case-control study of colorectal adenomatous polyps and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* ; 8 : 519-24.
- McKelvey W, Greenland S, Chen MJ, Longnecker MP, Frankl HD, Lee ER, Haile RW, 1999. A case-control study of colorectal adenomatous polyps and consumption of foods containing partially hydrogenated oils. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 8:519-24.
- McMillan L, Butcher S, Wallis Y, Neoptolemos JP, Lord JM, 2000. Bile acids reduce the apoptosis-inducing effects of sodium butyrate on human colon adenoma (AA/C1) cells: implications for colon carcinogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 273:45-9.
- Mekki N, Charbonnier M, Borel P, Leonardi J, Juhel C, Portugal H, Lairon D, 2002. Butter differs from olive oil and sunflower oil in its effects on postprandial lipemia and triacylglycerol-rich lipoproteins after single mixed meals in healthy young men. *J Nutr*, 132:3642-9.
- Meunier-Durmort, C., H. Poirier, et al. 1996. "Up-regulation of the expression of the gene for liver fatty acid-binding protein by long-chain fatty acids." *Biochem J* 319( Part 2): 483-487.
- Meyer F, Bairati I, Fradet, Moore L. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer* 1997 ; 29 : 120-6. *J Urol* 1998 ; 159 : 1271-5.
- Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Giovannucci E., 2002. A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* ; 12 : 557-67.
- Midtvedt T, Lingaas E, Carlstedt-Duke B, Hoverstad T, Midtvedt AC, Saxerholt H, Steinbakk M, Norin KE, 1990. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol in man. Influence of antibiotics. *APMIS*, 98:839-44.
- Milgram, L. Z., L. A. Witters, et al. 1997. "Enzymes of the fatty acid synthesis pathway are highly expressed in in situ breast carcinoma." *Clin Cancer Res* 3(11): 2115-20.
- Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE, 1989. Dietary habits and breast cancer incidence among Seventh-Day Adventists. *Cancer* 64: 582-590
- Milovic V, Teller IC, Faust D, Caspary WF, Stein J, 2002. Effects of deoxycholate on human colon cancer cells: apoptosis or proliferation. *Eur J Clin Invest*, 32:29-34.
- Milovic V, Teller IC, Murphy GM, Caspary WF, Stein J, 2001. Deoxycholic acid stimulates migration in colon cancer cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13:945-9.
- Minami M, Noguchi M., 1996. Effects of low-dose eicosapentaenoic acid, docosahexaenoic acid and dietary fat on the incidence, growth and cell kinetics of mammary carcinomas in rats. *Oncology*, 53(5):398-405.
- Minoura T, Takata T, Sakaguchi M, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M., 1988. Effect of dietary eicosapentaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res.*, 48:4790-4.
- Mishina T, Watanabe H, Araki H, Nakao M., 1985. Epidemiological study of prostatic cancer by matched-pair analysis. *Prostate* ; 6 : 423-36.
- Missmer SA, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Potter JD, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ, 2002. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol* 31: 78-85
- Moller, P. and H. Wallin 1998. "Adduct formation, mutagenesis and nucleotide excision repair of DNA damage produced by reactive oxygen species and lipid peroxidation product." *Mutat Res* 410(3): 271-90.
- Monsma CC, Gallaher DD, Ney DM, 1996. Reduced digestibility of beef tallow and cocoa butter affects bile acid excretion and reduces hepatic esterified cholesterol in rats. *J Nutr*, 126:2028-35.
- Moore RB, Anderson JT, Taylor HL, Keys A, Frantz ID Jr, 1968. Effect of dietary fat on the fecal excretion of cholesterol and its degradation products in man. *J Clin Invest*, 47:1517-34.
- Moore WE, Moore LH, 1995. Intestinal floras of populations that have a high risk of colon cancer. *Appl Environ Microbiol*, 61:3202-7.

- Morales Suárez-Varela M, Jiménez López MC, Almenar Cubells D, Llópis González A, 1998. Influencia de la ingesta de alimentos y factores de riesgo ginecológicos en el riesgo de cáncer de mama en Valencia [Effect of the ingestion of food and gynecologic risk factors on breast cancer risk in Valencia]. *Nutr Hosp* 13: 325-329
- Mori T, Imaida K, Tamano S, Sano M, Takahashi S, Asamoto M, Takeshita M, Ueda H, Shirai T., 2001. Beef tallow, but not perilla or corn oil, promotion of rat prostate and intestinal carcinogenesis by 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92 : 1026-33.
- Moro F, Levenez F, Durual S, Plaisancie P, Thim L, Giraud AS, Cuber J, 2001. Secretion of the trefoil factor TFF3 from the isolated vascularly perfused rat colon. *Regul Pept*, 101:35-41.
- Morotomi M, Guillem JG, LoGerfo P, Weinstein IB, 1990. Production of diacylglycerol, an activator of protein kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res*, 50:3595-9.
- Morotomi M, Kawai Y, Mutai M, 1976. Intestinal microflora in rats: isolation and characterization of strictly anaerobic bacteria requiring long-chain fatty acids. *Appl Environ Microbiol*, 31:475-80.
- Morotomi M, LoGerfo P, Weinstein IB, 1991. Fecal excretion, uptake and metabolism by colon mucosa of diacylglycerol in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 181:1028-34.
- Mower HF, Ray RM, Shoff R, Stemmermann GN, Nomura A, Globler GA, Kamiyama S, Shimada A, Yamakawa H, 1979. Fecal bile acids in two Japanese populations with different colon cancer risks. *Cancer Res*, 39:328-31.
- Munoz SF, Silva RA, Lamarque A, Guzman CA, Eynard AR., 1995. Protective capability of dietary Zizyphus mistol seed oil, rich in 18:3, n-3, on the development of two murine mammary gland adenocarcinomas with high or low metastatic potential. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 53 : 135-8.
- Murray, GI, Foster, CO, Barnes, TS, Weaver, RJ, Ewen, SW, Melvin, WT and Burke, MD. 1991. Expression of cytochrome P450IA in breast cancer. *Br J Cancer*; 63: 1021-3.
- Murray, N. R., C. Weems, et al. 2002. "Protein kinase C beta1 and TGFbetaR11 in omega-3 fatty acid-mediated inhibition of colon carcinogenesis." *J Cell Biol* 157(6): 915-20.
- Nadathur SR, Gould SJ, Bakalinsky AT, 1995. Antimutagenicity of an acetone extract of yogurt. *Mutat Res*, 334:213-24.
- Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S., 2001. Diet and colorectal adenoma in Japanese males and females. *Dis Colon Rectum* ; 44 : 105-11.
- Nagengast FM, Grubben MJ, van Munster IP, 1995. Role of bile acids in colorectal carcinogenesis. *Eur J Cancer*, 31A:1067-70.
- Nakamura S, Nishizuka Y, 1994. Lipid mediators and protein kinase C activation for the intracellular signaling network. *J Biochem (Tokyo)*, 115:1029-34.
- Nancey S, Coffin B, Descos L, Flourie B, 2001. Colonic microflora and cancer. *Gastroenterol Clin Biol*, 25:C79-84.
- Narayanan, B. A., N. K. Narayanan, et al. 2001. "Docosahexaenoic acid regulated genes and transcription factors inducing apoptosis in human colon cancer cells." *Int J Oncol* 19(6): 1255-62.
- Narisawa T, Fukaura Y, Yazawa K, Ishikawa C, Isoda Y, Nishizawa Y., 1994. Colon cancer prevention with a small amount of dietary perilla oil high in alpha-linolenic acid in an animal model. *Cancer*, 73:2069-75.
- Narisawa T, Reddy BS, Weisburger JH, 1978. Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models. *Gastroenterol Jpn*, 13:206-12.
- Narisawa T, Takahashi M, Kotanagi H, Kusaka H, Yamazaki Y, Koyama H, Fukaura Y, Nishizawa Y, Kotsugai M, Isoda Y, et al., 1991. Inhibitory effect of dietary perilla oil rich in the n-3 polyunsaturated fatty acid alpha-linolenic acid on colon carcinogenesis in rats. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82:1089-96.
- Navarro A, Osella AR, Muñoz SE, Lantieri MJ, Fabro EA, Eynard AR., 1998. Fatty acids, fibres and colorectal cancer risk in Cordoba, Argentina. *J Epidemiol Biostat* ; 3 : 415-22.
- Nebert, DW. 1993. Elevated estrogen 16 alpha-hydroxylase activity: is this a genotoxic or nongenotoxic biomarker in human breast cancer risk? *J Natl Cancer Inst*, 85: 1888-91.
- Nelson RL, Tanure JC, Andrianopoulos G, Souza G, Lands WE., 1988. A comparison of dietary fish oil and corn oil in experimental colorectal carcinogenesis. *Nutr. Cancer*, 11:215-20.
- Neoptolemos JP, Clayton H, Heagerty AM, Nicholson MJ, Johnson B, Mason J, et al., 1988. Dietary fat in relation to fatty acid composition of red cells and adipose tissue in colorectal cancer. *Br J Cancer* ; 58 : 575-9.
- Nestel PJ, Havenstein N, Homma Y, Scott TW, Cook LJ, 1975. Increased sterol excretion with polyunsaturated-fat high-cholesterol diets. *Metabolism*, 24:189-98.
- Nestel PJ, Homma Y, 1976. Effect of dietary polyunsaturated pork on plasma lipids and sterol excretion in man. *Lipids*, 11:42-8.
- Newcomer LM, King IB, Wicklund KG, Stanford JL., 2001. The association of fatty acids with prostate cancer risk. *Prostate* ; 47 : 262-8.
- Nie, D. and K. V. Honn 2002. "Cyclooxygenase, lipoxigenase and tumor angiogenesis." *Cell Mol Life Sci* 59(5): 799-807.
- Nie, D., K. Tang, et al. 2000. "Eicosanoid regulation of angiogenesis in human prostate carcinoma and its therapeutic implications." *Ann N Y Acad Sci* 905: 165-76.

- Niot, I., H. Poirier, et al. 1997. "Regulation of gene expression by fatty acids: special reference to fatty acid-binding protein (FABP)." *Biochimie* 79(2-3): 129-133.
- Nishizuka Y, 1986. Studies and perspectives of protein kinase C. *Science*, 233:305-12.
- Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P, 2003. Assessment of risk associated with specific fatty acids and colorectal cancer among French-Canadians in Montreal : a case-control study. *Internat J Epidemiol* 32 : 200-209.
- Noguchi M, Minami M, Yagasaki R, Kinoshita K, Earashi M, Kitagawa H, Taniya T, Miyazaki I., 1997. Chemoprevention of DMBA-induced mammary carcinogenesis in rats by low-dose EPA and DHA. *Br J Cancer*, 75(3):348-53.
- Nomura AM, Wilkins TD, Kamiyama S, Heilbrun LK, Shimada A, Stemmermann GN, Mower HF, 1983. Fecal neutral steroids in two Japanese populations with different colon cancer risks. *Cancer Res*, 43:1910-3.
- Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E., 2002. Meat consumption and colorectal cancer risk : dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer* ; 98 : 241-56.
- Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, Skeaff M., 2000. Men who consume vegetable oils rich in monounsaturated fat : their dietary patterns and risk of prostate cancer (New Zealand). *Cancer Causes Control* ; 11 : 609-15.
- Norrish AE, Skeaff M, Arribas GLB, Sharp SJ, Jackson RT., 1999. Prostate cancer risk and consumption of fish oils : a dietary biomarkers-based case-control study. *Br J Cancer* ; 81 : 1238-42.
- Núñez C, Carbajal A, Belmonte S, Moreiras O, Varela G, 1996. Estudio caso-control de la relación dieta y cáncer de mama en una muestra procedente de tres poblaciones hospitalarias españolas. Repercusión del consumo de alimentos, energía y nutrientes [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* 196: 75-81
- O'Connor, K. L. and A. M. Mercurio 2001. "Protein kinase A regulates Rac and is required for the growth factor-stimulated migration of carcinoma cells." *J Biol Chem* 276(51): 47895-900.
- Okuyama H, Okajima N, Sasaki S, Higashi S, Murata N, 1991. The cis/trans isomerization of the double bond of a fatty acid as a strategy for adaptation to changes in ambient temperature in the psychrophilic bacterium, *Vibrio* sp. strain ABE-1. *Biochim Biophys Acta*, 1084:13-20.
- Olaya J, Neopikhanov V, Uribe A, 1999. Lipopolysaccharide of *Escherichia coli*, polyamines, and acetic acid stimulate cell proliferation in intestinal epithelial cells. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 35:43-8.
- Olinski, R., D. Gackowski, et al. 2002. "Oxidative DNA damage: assessment of the role in carcinogenesis, atherosclerosis, and acquired immunodeficiency syndrome." *Free Radic Biol Med* 33(2): 192-200.
- Onogi N, Okuno M, Komaki C, Moriwaki H, Kawamori T, Tanaka T, Mori H, Muto Y., 1996. Suppressing effect of perilla oil on azoxymethane-induced foci of colonic aberrant crypts in rats. *Carcinogenesis*, 17 : 1291-6.
- Onoue M, Kado S, Sakaitani Y, Uchida K, Morotomi M, 1997. Specific species of intestinal bacteria influence the induction of aberrant crypt foci by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Cancer Lett*, 113:179-86.
- O'Shea M, Devery R, Lawless F, Murphy J, Stanton C., 2000. Milk fat conjugated linoleic acid (CLA) inhibits growth of human mammary MCF-7 cancer cells. *Anticancer Res*, 20(5B):3591-601.
- O'Shea M, Stanton C, Devery R., 1999. Antioxidant enzyme defence responses of human MCF-7 and SW480 cancer cells to conjugated linoleic acid. *Anticancer Res*, 19(3A):1953-9.
- Oshima M, Takahashi M, Oshima H, Tsutsumi M, Yazawa K, Sugimura T, Nishimura S, Wakabayashi K, Taketo MM., 1995. Effects of docosahexaenoic acid (DHA) on intestinal polyp development in Apc delta 716 knockout mice. *Carcinogenesis*, 16:2605-7.
- Ou, J., H. Tu, et al. 2001. "Unsaturated fatty acids inhibit transcription of the sterol regulatory element-binding protein-1c (SREBP-1c) gene by antagonizing ligand-dependent activation of the LXR." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11): 6027-32.
- Owen RW, 1997. Faecal steroids and colorectal carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 222:76-82.
- Paine, E., R. Palmantier, et al. 2000. "Arachidonic acid activates mitogen-activated protein (MAP) kinase-activated protein kinase 2 and mediates adhesion of a human breast carcinoma cell line to collagen type IV through a p38 MAP kinase-dependent pathway." *J Biol Chem* 275(15): 11284-90.
- Pajari AM, Mutanen M, 1999. Phospholipid fatty acid composition and protein kinase C activity in the large intestine of rats fed on butter and coconut-oil diets. *Br J Nutr*, 82:411-8.
- Pala V, Krogh V, Muti P, Chajès V, Riboli E, Micheli A, Saadatian M, Sieri S, Berrino F, 2001. Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J Natl Cancer Inst* 93: 1088-1095
- Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, Keach J, Lindor KD, 2003. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*, 124:889-93.
- Park HS, Ryu JH, Ha YL, Park JH., 2001. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) induces apoptosis of colonic mucosa in 1,2-dimethylhydrazine-treated rats: a possible mechanism of the anticarcinogenic effect by CLA. *Br. J. Nutr.*, 86:549-55.
- Paulsen JE, Elvsaaas IK, Steffensen IL, Alexander J., 1997. A fish oil derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl ester suppresses the formation and growth of intestinal polyps in the Min mouse. *Carcinogenesis*, 18:1905-10.

- Paulsen JE, Stamm T, Alexander J., 1998. A fish oil-derived concentrate enriched in eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid as ethyl esters inhibits the formation and growth of aberrant crypt foci in rat colon. *Pharmacol. Toxicol.*, 82:28-33.
- Pawar, A., D. Botolin, et al. 2003. "The role of liver X receptor-alpha in the fatty acid regulation of hepatic gene expression." *J Biol Chem* 278(42): 40736-43.
- Pawlega J, 1992. Breast cancer and smoking, vodka drinking and dietary habits: a case- control study. *Acta Oncol* 31: 387-392
- Pedersen JI, Johansson L, Thelle DS, 1998. Trans-fatty acids and health. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 118:3474-80.
- Pellizzaro, C., D. Coradini, et al. 2002. "Modulation of angiogenesis-related proteins synthesis by sodium butyrate in colon cancer cell line HT29." *Carcinogenesis* 23(5): 735-40.
- Petrek JA, Hudgins LC, Levine B, Ho M, Hirsch J, 1994. Breast cancer risk and fatty acids in the breast and abdominal adipose tissues. *J Natl Cancer Inst* 86: 53-56
- Petrik MB, McEntee MF, Chiu CH, Whelan J., 2000a. Antagonism of arachidonic acid is linked to the antitumorigenic effect of dietary eicosapentaenoic acid in Apc(Min/+) mice. *J. Nutr.*, 130:1153-8.
- Petrik MB, McEntee MF, Johnson BT, Obukowicz MG, Whelan J., 2000b. Highly unsaturated (n-3) fatty acids, but not alpha-linolenic, conjugated linoleic or gamma-linolenic acids, reduce tumorigenesis in Apc(Min/+) mice. *J. Nutr.*, 130:2434-43.
- Piard F, Martin L, Chapusot C, Ponnelle T, Favier J., 2002. Les voies de la carcinogénèse colorectale: intérêt et application pour le pathologiste. *Ann. Pathol.*, 22:277-88.
- Pickering JS, Lupton JR, Chapkin RS, 1995. Dietary fat, fiber, and carcinogen alter fecal diacylglycerol composition and mass. *Cancer Res*, 55:2293-8.
- Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D, Virtamo J., 1999. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* ; 10 : 387-96.
- Poirier, H., I. Niot, et al. 2001. "Differential involvement of peroxisome-proliferator-activated receptors alpha and delta in fibrate and fatty-acid-mediated inductions of the gene encoding liver fatty-acid-binding protein in the liver and the small intestine." *Biochem J* 355(Pt 2): 481-8.
- Pollard M and Luckert PH., 1985. Promotional effects of testosterone and dietary fat on prostate carcinogenesis in genetically susceptible rats. *Prostate*, 6, 1-5.
- Ponten J., Holmberg L., Trichopoulos D et al., 1990. Biology and natural history of breast cancer. *Int. J. Cancer*, Suppl. 5, 5-21.
- Pool-Zobel BL, Munzner R, Holzapfel WH, 1993. Antigenotoxic properties of lactic acid bacteria in the S. typhimurium mutagenicity assay. *Nutr Cancer*, 20:261-70.
- Porsgaard T, Hoy CE, 2000. Lymphatic transport in rats of several dietary fats differing in fatty acid profile and triacylglycerol structure. *J Nutr*, 130:1619-24.
- Potischman N, Weiss HA, Swanson CA, Coates RJ, Gammon MD, Malone KE, Brogan D, Stanford JL, Hoover RN, Brinton LA, 1998. Diet during adolescence and risk of breast cancer among young women. *J Natl Cancer Inst* 90: 226-233
- Powell AA, LaRue JM, Batta AK, Martinez JD, 2001. Bile acid hydrophobicity is correlated with induction of apoptosis and/or growth arrest in HCT116 cells. *Biochem J*, 356:481-6.
- Qi XY, Zhang AY, Wu GL, Pang WZ, 1994. The association between breast cancer and diet and other factors. *Asia Pac J Public Health* 7: 98-104
- Rajakangas J, Basu S, Salminen I, Mutanen M., 2003. Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF-kappaB and cyclin D1 protein levels in the Min mouse. *J. Nutr.*, 133:1943-8.
- Rajas, F., A. Gautier, et al. 2002. "Polyunsaturated fatty acyl-coenzyme A suppress the glucose-6 phosphatase promoter activity by modulating the DNA binding of hepatocyte nuclear factor 4 alpha." *J Biol Chem* 25: 25.
- Ramesh G, Das UN., 1998. Effect of cis-unsaturated fatty acids on Meth-A ascitic tumour cells in vitro and in vivo. *Cancer Lett.*, 123 : 207-14.
- Ramesha CS, Paul R, Ganguly J, 1980. Effect of dietary unsaturated oils on the biosynthesis of cholesterol, and on biliary and fecal excretion of cholesterol and bile acids in rats. *J Nutr*, 110:2149-58.
- Ramirez M, Amate L, Gil A, 2001. Absorption and distribution of dietary fatty acids from different sources. *Early Hum Dev*, 65 Suppl:S95-S101.
- Ramon JM, Bou R, Romea S, Alkiza ME, Jacas M, Ribes J, Oromi J., 2000. Dietary fat and prostate cancer risk : a case-control study in Spain. *Cancer Causes Control* ; 11 : 679-85.
- Rao CV, Hirose Y, Indranie C, Reddy BS., 2001. Modulation of experimental colon tumorigenesis by types and amounts of dietary fatty acids. *Cancer Res.*, 61:1927-33.
- Rao CV, Simi B, Wynn TT, Garr K, Reddy BS., 1996. Modulating effect of amount and types of dietary fat on colonic mucosal phospholipase A2, phosphatidylinositol-specific phospholipase C activities, and cyclooxygenase metabolite formation during different stages of colon tumor promotion in male F344 rats. *Cancer Res.*, 56:532-7.
- Rao CV, Zang E, Reddy BS, 1993. Effect of high fat corn oil, olive oil and fish oil on phospholipid fatty acid composition in male F344 rats. *Lipids*, 28:441-7
- Rao GN, Ney E, Herbert RA., 2000. Effect of melatonin and linolenic acid on mammary cancer in transgenic mice with c-neu breast cancer oncogene. *Breast Cancer Res. Treat.*, 64 : 287-96.



- Raunio, H, Husgafvel-Pursiainen, K, Anttila, S, Hietanen, E, Hirvonen, A and Pelkonen, O. 1995. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility--a review. *Gene*; 159: 113-21.
- Rebbeck, TR, Rosvold, EA, Duggan, DJ, Zhang, J and Buetow, KH. 1994. Genetics of CYP1A1: coamplification of specific alleles by polymerase chain reaction and association with breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 3: 511-4.
- Rebbeck, TR. 1997. Molecular epidemiology of the human glutathione S-transferase genotypes GSTM1 and GSTT1 in cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 6: 733-43.
- Reddy BS, Burill C, Rigotty J., 1991. Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 51:487-91.
- Reddy BS, Maeura Y., 1984. Tumor promotion by dietary fat in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in female F344 rats: influence of amount and source of dietary fat. *J Natl Cancer Inst*, 72:745-50.
- Reddy BS, Mangat S, Sheinfil A, Weisburger JH, Wynder EL, 1977. Effect of type and amount of dietary fat and 1,2-dimethylhydrazine on biliary bile acids, fecal bile acids, and neutral sterols in rats. *Cancer Res*, 37:2132-7.
- Reddy BS, Maruyama H., 1986. Effect of dietary fish oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Cancer Res.*, 46:3367-70.
- Reddy BS, Simi B, Engle A, 1994. Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on colonic diacylglycerols in women. *Gastroenterology*, 106:883-9.
- Reddy BS, Simi B, Patel N, Aliaga C, Rao CV, 1996. Effect of amount and types of dietary fat on intestinal bacterial 7 alpha-dehydroxylase and phosphatidylinositol-specific phospholipase C and colonic mucosal diacylglycerol kinase and PKC activities during stages of colon tumor promotion. *Cancer Res*, 56:2314-20.
- Reddy BS, Simi B, Patel N, Aliaga C, Rao CV., 1996. Effect of amount and types of dietary fat on intestinal bacterial 7 alpha-dehydroxylase and phosphatidylinositol-specific phospholipase C and colonic mucosal diacylglycerol kinase and PKC activities during stages of colon tumor promotion. *Cancer Res.*, 56:2314-20.
- Reddy BS, Sugie S., 1988. Effect of different levels of omega-3 and omega-6 fatty acids on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *Cancer Res.*, 48:6642-7.
- Reddy BS, Tanaka T, Simi B, 1985. Effect of different levels of dietary trans fat or corn oil on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in F344 rats. *J Natl Cancer Inst*, 75:791-8.
- Reddy BS, Wynder EL, 1973. Large-bowel carcinogenesis: fecal constituents of populations with diverse incidence rates of colon cancer. *J Natl Cancer Inst*, 50:1437-42.
- Reddy BS, Wynder EL, 1977. Metabolic epidemiology of colon cancer. Fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. *Cancer*, 39:2533-9.
- Redinger RN, Herman AH, Small DM, 1973. Primate biliary physiology. X. Effects of diet and fasting on biliary lipid secretion and relative composition and bile salt metabolism in the rhesus monkey. *Gastroenterology*, 64:610-21.
- Renner HW and Delincee H., 1988. Different antimutagenic actions of linoleic- and linolenic acid derivatives on busulfan-induced genotoxicity in chinese hamsters. *Nutrition Res*, 8, 635-642.
- Reshef, L., R. W. Hanson, et al. 1970. "A possible physiological role for glycerolneogenesis in rat adipose tissue." *J Biol Chem* 245: 5979-5984.
- Reyes, N., M. Iatropoulos, et al. 2002. "Microarray analysis of diet-induced alterations in gene expression in the ACI rat prostate." *Eur J Cancer Prev* 11 Suppl 2: S37-42.
- Riboli E, Kaaks R., 1997. The EPIC Project: rationale and study design. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* ; 26 Suppl 1 : S6-14.
- Richardson S, Gerber M, Ceneé S, 1991. The role of fat, animal protein and some vitamin consumption in breast cancer: a case control study in southern France. *Int J Cancer* 48: 1-9
- Rickard SE, Yuan YV, Chen J, Thompson LU, 1999. Dose effects of flaxseed and its lignan on N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary tumorigenesis in rats. *Nutr. Cancer*, 35: 50-7.
- Ritter JK, 2000. Roles of glucuronidation and UDP-glucuronosyltransferases in xenobiotic bioactivation reactions. *Chem Biol Interact*, 129:171-93.
- Robertson AM, 1993. Roles of endogenous substances and bacteria in colorectal cancer. *Mutat Res*, 290:71-8.
- Roche, E., J. Buteau, et al. 1999. "Palmitate and oleate induce the immediate-early response genes c-fos and nur-77 in the pancreatic beta-cell line INS-1." *Diabetes* 48(10): 2007-2014.
- Ronco AL, De Stéfani E, Fabra A, 2003. White meat intake and the risk of breast cancer: a case-control study in Montevideo, Uruguay. *Nutrition Res* 23: 151-162
- Rose DP and Connolly J.M., 1992. Dietary fat, fatty acids and prostate cancer. *Lipids*, 27: 798-803,.
- Rose DP, Cohen LA., 1988. Effects of dietary menhaden oil and retinyl acetate on the growth of DU 145 human prostatic adenocarcinoma cells transplanted into athymic nude mice. *Carcinogenesis*, 9(4):603-5.

- Rose DP, Connolly JM, Rayburn J, Coleman M., 1995. Influence of diets containing eicosapentaenoic or docosahexaenoic acid on growth and metastasis of breast cancer cells in nude mice. *J Natl Cancer Inst*, 87(8):587-92.
- Rose DP., 1997. Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancers: evidence from in vitro experiments and animal studies. *Am J Clin Nutr*, 66(6 Suppl):1513S-1522S.
- Rose, D. P. and J. M. Connolly 2000. "Regulation of tumor angiogenesis by dietary fatty acids and eicosanoids." *Nutr Cancer* 37(2): 119-27.
- Rosenstein R, Gotz F, 2000. Staphylococcal lipases: biochemical and molecular characterization. *Biochimie*, 82:1005-14.
- Rossi, S., E. Graner, et al. 2003. "Fatty acid synthase expression defines distinct molecular signatures in prostate cancer." *Mol Cancer Res* 1(10): 707-15.
- Rowland I, Wiseman H, Sanders T, Adlercreutz H, Bowey E, 1999. Metabolism of oestrogens and phytoestrogens: role of the gut microflora. *Biochem Soc Trans*, 27:304-8.
- Rowland IR, 1996. Gut microflora and cancer. In: Gut Flora and Health – Past, Present and Future (Leeds AR & Rowland IE eds) pp 19-25. The Royal Society of Medicine Press, London, UK.
- Rozic, J. G., C. Chakraborty, et al. 2001. "Cyclooxygenase inhibitors retard murine mammary tumor progression by reducing tumor cell migration, invasiveness and angiogenesis." *Int J Cancer* 93(4): 497-506.
- Rubsamen K, Hornicke H, 1982. Influence of osmolality, short chain fatty acids and deoxycholic acid on mucus secretion in the rat colon. *Pflugers Arch*, 395:306-11.
- Ruemmele F, Ruemmele C, Levy E, Seidman E, 1999. Molecular mechanisms regulating intestinal epithelial cell turnover by nutrient. *Gastroenterol Clin Biol*, 23:47-55.
- Rumney CJ, Rowland IR, Coutts TM, Randerath K, Reddy R, Shah AB, Ellul A, O'Neill IK, 1993. Effects of risk-associated human dietary macrocomponents on processes related to carcinogenesis in human-flora-associated (HFA) rats. *Carcinogenesis*, 14:79-84.
- Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Riboli E, 2002a. 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* 11: 1353-1360
- Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P, Goudable J, Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Riboli E, 2002b. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *IARC Sci Publ* 156: 227-230
- Sakaguchi M, Rowley S, Kane N, Imray C, Davies A, Jones C, Newbold M, Keighley MR, Baker P, Neoptolemos JP., 1990. Reduced tumour growth of the human colonic cancer cell lines COLO-320 and HT-29 in vivo by dietary n-3 lipids. *Br. J. Cancer.*, 62:742-7.
- Salyers AA, Sperry JF, Wilkins TD, Walker AR, Richardson NJ, 1977. Neutral steroid concentrations in the faeces of North American White and South African Black populations at different risks for cancer of the colon. *S Afr Med J*, 51:823-7.
- Sands BE, Podolsky DK, 1996. The trefoil peptide family. *Annu Rev Physiol*, 58:253-73.
- Sasaki T, Kobayashi Y, Shimizu J, Wada M, In'nami S, Kanke Y, Takita T., 1998. Effects of dietary n-3-to-n-6 polyunsaturated fatty acid ratio on mammary carcinogenesis in rats. *Nutr. Cancer*, 30 : 137-43,.
- Sathyamoorthy N, Wang TT, 1997. Differential effects of dietary phyto-oestrogens daidzein and equol on human breast cancer MCF-7 cells. *Eur J Cancer*, 33:2384-9.
- Sato Y, Furihata C, Matsushima T, 1987. Effects of high fat diet on fecal contents of bile acids in rats. *Jpn J Cancer Res*, 78:1198-202.
- Sayari A, Agrebi N, Jaoua S, Gargouri Y, 2001. Biochemical and molecular characterization of *Staphylococcus simulans* lipase. *Biochimie*, 83:863-71.
- Scali J, Loup P, Siari S, Gutierrez Y, Grosclaude P, Rotily M, Iovanna C, Gerber M. , 2002 La consommation d'alcool de jeunes adultes dans 3 villes du sud de la France. *Rev. Epidemiol.Santé Publique*, 50, 357-369
- Scali J, Richard A and Gerber M., 2001. Diet profiles in a population sample from Mediterranean Southern France. *Public Health Nutrition*, 4, 173-182
- Schloss I, Kidd MSG, Tichelaar HY, Young GO, O'Keefe SJD., 1997. Dietary factors associated with a low risk of colon cancer in coloured West Coast fishermen. *S Afr Med J* ; 87 : 152-8.
- Schmiel DH, Miller VL, 1999. Bacterial phospholipases and pathogenesis. *Microbes Infect*, 1:1103-12.
- Schonberg S, Krokan HE., 1995. The inhibitory effect of conjugated dienoic derivatives (CLA) of linoleic acid on the growth of human tumor cell lines is in part due to increased lipid peroxidation. *Anticancer Res* 15:1241-1246.
- Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Brants AM, Goldbohm RA., 1999. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk. results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer* ; 86 : 1019-27 (b).
- Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, Goldbohm RA., 1999. Animal products, calcium and protein and prostate cancer risk in the Netherlands Cohort Study. *Br J Cancer* ; 80 : 1107-13 (a).
- Schwenk M, Frank B, Bolt HM, Winne D, 1981. Intestinal first-pass effects of estrone sulfate and estrone in the rat. *Arzneimittelforschung*, 31:1254-7.

- Selenskas SL, Ip MM and Ip C., 1984. Similarity between trans fat and saturated fat in the modification of rat mammary carcinogenesis. *Cancer Res*, 44, 1321-1326.
- Senzaki H, Iwamoto S, Ogura E, Kiyozuka Y, Arita S, Kurebayashi J, Takada H, Hioki K, Tsubura A., 1998. Dietary effects of fatty acids on growth and metastasis of KPL-1 human breast cancer cells in vivo and in vitro. *Anticancer Res*, 18(3A):1621-7.
- Service, RF 1998. New role for estrogen in cancer? *Science*; 279: 1631-3.
- Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, Stemmermann GN., 1989. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* ; 49 : 1857-60.
- Sevilla, C. L., N. H. Mahle, et al. 1997. "Development of monoclonal antibodies to the malondialdehyde-deoxyguanosine adduct, pyrimidopurine." *Chem Res Toxicol* 10(2): 172-80.
- Shannon J, Cook LS, Stanford JL, 2003. Dietary intake and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 14: 19-27
- Shekels LL, Beste JE, Ho SB, 1996. Tauroursodeoxycholic acid protects in vitro models of human colonic cancer cells from cytotoxic effects of hydrophobic bile acids. *J Lab Clin Med*, 127:57-66.
- Sheu CW, Freese E, 1973. Lipopolysaccharide layer protection of gram-negative bacteria against inhibition by long-chain fatty acids. *J Bacteriol*, 115:869-75.
- Shioda R, Wood PDS, Kinsell LW, 1967. Human biliary output of lipids in relation to diet. *Fed Proc*, 26:303A.
- Shultz TD, Chew BP, Seaman WR., 1992. Differential stimulatory and inhibitory responses of human MCF-7 breast cancer cells to linoleic acid and conjugated linoleic acid in culture. *Anticancer Res* 12:2143-2146.
- Shun-Zhang Y, Rui-Fang L, Da-Dao X, Howe GR, 1990. A case-control study of dietary and nondietary risk factors for breast cancer in Shanghai. *Cancer Res* 50: 5017-5021
- Sieri S, Krogh V, Muti P, Micheli A, Pala V, Crosignani P, Berrino F, 2002. Fat and protein intake and subsequent breast cancer risk in postmenopausal women. *Nutr Cancer* 42: 10-17
- Sim SM, Back DJ, 1985. Intestinal absorption of oestrone, oestrone glucuronide and oestrone sulphate in the rat in situ--I. Importance of hydrolytic enzymes on conjugate absorption. *J Steroid Biochem*, 22:781-8.
- Sim SM, Huijghebaert S, Back DJ, Eyssen HJ, 1983. Gastrointestinal absorption of estrone sulfate in germfree and conventional rats. *J Steroid Biochem*, 18:499-503.
- Simiantonaki N, Jayasinghe C, Kirkpatrick CJ, 2002. Effect of pro-inflammatory stimuli on tumor cell-mediated induction of endothelial cell adhesion molecules in vitro. *Exp Mol Pathol*, 73:46-53.
- Simonsen N, van't Veer P, Strain JJ, Martin-Moreno JM, Huttunen JK, Navajas JF, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, Kok FJ, Kohlmeier L, 1998a. Adipose tissue omega-3 and omega-6 fatty acid content and breast cancer in the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 147: 342-352
- Simonsen NR, Fernandez-Crehuet NJ, Martin-Moreno JM, Strain JJ, Huttunen JK, Martin BC, Thamm M, Kardinaal AF, van't Veer P, Kok FJ, Kohlmeier L, 1998b. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer. *Am J Clin Nutr* 68: 134-141
- Singh J, Hamid R, Reddy BS., 1997a. Dietary fat and colon cancer: modulation of cyclooxygenase-2 by types and amount of dietary fat during the postinitiation stage of colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, 57:3465-70.
- Singh J, Hamid R, Reddy BS., 1997b. Dietary fat and colon cancer: modulating effect of types and amount of dietary fat on ras-p21 function during promotion and progression stages of colon cancer. *Cancer Res.*, 57:253-8.
- Sinha, R and Caporaso, N., 1999. Diet, genetic susceptibility and human cancer etiology. *J Nutr*, 129: 556S-559S.
- Slattery M, Benson J, Ma KN, Schaffer D, Potter JD., 2001. Trans fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer* ; 39 : 170-5.
- Slattery M, Caan BJ, Potter JD, Berry TD, Coates A, Duncan DM, Edwards SL., 1997. Dietary energy sources and colon cancer risk. *Am J Epidemiol* ; 145 : 199-210 (b).
- Slattery M, Potter JD, Duncan DM, Berry TD., 1997. Dietary fats and colon cancer : assessment of risk associated with specific fatty acids. *Int J Cancer* ; 73 : 670-7 (a).
- Slattery ML, Benson J, Ma KN, Schaffer D, Potter JD, 2001. Trans-fatty acids and colon cancer. *Nutr Cancer*, 39:170-5.
- Slattery ML, Curtin K, Ma K, Edwards S, Schaffer D, Anderson K, Samowitz W, 2002. Diet activity, and lifestyle associations with p53 mutations in colon tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 11:541-8.
- Smith GA, Marquis H, Jones S, Johnston NC, Portnoy DA, Goldfine H, 1995. The two distinct phospholipases C of *Listeria monocytogenes* have overlapping roles in escape from a vacuole and cell-to-cell spread. *Infect Immun*, 63:4231-7.
- Smith, G, Stanley, LA, Sim, E, Strange, RC and Wolf, CR. 1995. Metabolic polymorphisms and cancer susceptibility. *Cancer Surv*; 25: 27-65.
- Smith-Palmer A, Stewart J, Fyfe L, 1998. Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens. *Lett Appl Microbiol*, 26:118-22.

- Smith-Warner SA, Spiegelman D, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Freudenheim JL, Goldbohm RA, Graham S, Kushi LH, Miller AB, Rohan TE, Speizer FE, Toniolo P, Willett WC, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Hunter DJ (2001) Types of dietary fat and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 92: 767-774
- Songer JG, 1997. Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends Microbiol*, 5:156-61.
- Spigelman AD, Owen RW, Hill MJ, Phillips RK, 1991. Biliary bile acid profiles in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg*, 78:321-5.
- Sprong RC, Hulstein MF, Van der Meer R, 1999. High intake of milk fat inhibits intestinal colonization of *Listeria* but not of *Salmonella* in rats. *J Nutr*, 129:1382-9.
- Sprong RC, Hulstein MF, Van der Meer R, 2001. Bactericidal activities of milk lipids. *Antimicrob Agents Chemother*, 45:1298-301.
- Stamp DH, 2002. Three hypotheses linking bile to carcinogenesis in the gastrointestinal tract: certain bile salts have properties that may be used to complement chemotherapy. *Med Hypotheses*, 59:398-405.
- Steinbach G, Morotomi M, Nomoto K, Lupton J, Weinstein IB, Holt PR, 1994. Calcium reduces the increased fecal 1,2-sn-diacylglycerol content in intestinal bypass patients: a possible mechanism for altering colonic hyperproliferation. *Cancer Res*, 54:1216-9.
- Stewart, A. L., A. M. Mhashikar, et al. 2002. "PI3 kinase blockade by Ad-PTEN inhibits invasion and induces apoptosis in RGP and metastatic melanoma cells." *Mol Med* 8(8): 451-61.
- Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L., 2000. Olive oil, diet and colorectal cancer : an ecological study and a hypothesis. *J Epidemiol Community Health* ; 54 : 756-60.
- Stonehouse MJ, Cota-Gomez A, Parker SK, Martin WE, Hankin JA, Murphy RC, Chen W, Lim KB, Hackett M, Vasil AI, Vasil ML, 2002. A novel class of microbial phosphocholine-specific phospholipases C. *Mol Microbiol*, 46:661-76.
- Straarup EM, Hoy CE, 2000. Structured lipids improve fat absorption in normal and malabsorbing rats. *J Nutr*, 130:2802-8.
- Strong, DJ and Amos, CL. Inherited susceptibility, In Schottenfeld D., Fraumeni J.F. 1996. *Cancer epidemiology and prevention, 2nd edn. New York: oxford university press*; 1559-83.
- Sugawara M, Suzuki K, Endo K, Tashiro Y, Nakamura K, Suzuki K, Fujisawa T, Shiragami N, Mitsuoka T, 1992. Effect of dietary fat and fiber on fecal flora, bacterial metabolites, and fecal properties in Japanese volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 38:317-28.
- Sundram K, Khor HT, Ong AS, Pathmanathan R., 1989. Effect of dietary palm oils on mammary carcinogenesis in female rats induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene. *Cancer Res.*, 49(6):1447-51.
- Suzuki I, Iigo M, Ishikawa C, Kuhara T, Asamoto M, Kunimoto T, Moore MA, Yazawa K, Araki E, Tsuda H., 1997. Inhibitory effects of oleic and docosahexaenoic acids on lung metastasis by colon-carcinoma-26 cells are associated with reduced matrix metalloproteinase-2 and -9 activities. *Int J Cancer*. 1997 Nov 14;73(4):607-12.
- Suzuki K, Bruce WR, Baptista J, Furrer R, Vaughan DJ, Krepinsky JJ, 1986. Characterization of cytotoxic steroids in human faeces and their putative role in the etiology of human colonic cancer. *Cancer Lett*, 33:307-16.
- Suzuki S, Platz EA, Kawachi I, Willett WC, Giovannucci E., 2002. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. *Am J Clin Nutr* ; 75 : 689-97.
- Takahashi M, Fukutake M, Isoi T, Fukuda K, Sato H, Yazawa K, Sugimura T, Wakabayashi K., 1997a. Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinoma development by a fish oil component, docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*, 18:1337-42.
- Takahashi M, Minamoto T, Yamashita N, Kato T, Yazawa K, Esumi H., 1994. Effect of docosahexaenoic acid on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Lett.*, 83:177-84,
- Takahashi M, Minamoto T, Yamashita N, Yazawa K, Sugimura T, Esumi H., 1993. Reduction in formation and growth of 1,2-dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci in rat colon by docosahexaenoic acid. *Cancer Res.*, 53:2786-9.
- Takahashi M, Totsuka Y, Masuda M, Fukuda K, Oguri A, Yazawa K, Sugimura T, Wakabayashi K., 1997b. Reduction in formation of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)-induced aberrant crypt foci in the rat colon by docosahexaenoic acid (DHA). *Carcinogenesis*, 18:1937-41.
- Takata T, Minoura T, Takada H, Sakaguchi M, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M., 1990. Specific inhibitory effect of dietary eicosapentaenoic acid on N-nitroso-N-methylurea-induced mammary carcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis*, 11(11):2015-9.
- Takeshita M, Ueda H, Shirabe K, Higuchi Y, Yoshida S., 1997. Lack of promotion of colon carcinogenesis by high-oleic safflower oil. *Cancer*, 79:1487-93.
- Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Serraino D, Barra S, Negri E., 1992. Diet and prostatic cancer : a case-control study in Northern Italy. *Nutr Cancer* ; 18 : 277-86.
- Tannenbaum A., 1940. The initiation and growth of tumors. Introduction. Effects of underfeeding, *Am. J. Cancer*, 38, 335-350
- Tao, H., W. Szeszel-Fedorowicz, et al. 2002. "Inhibition of the splicing of glucose-6-phosphate dehydrogenase precursor mRNA by polyunsaturated fatty acids." *J Biol Chem* 277(34): 31270-8.
- Tavani A, Pelucchi C, Parpinel M, Negri E, Franceschi S, Levi F, La Vecchia C., 2003. n-3 polyunsaturated fatty acid intake and cancer risk in Italy and Switzerland. *Int J Cancer* ; 105 : 113-6.

- Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A., 2001. No association between fat and fatty acids intake and risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* ; 10 : 913-4 (a).
- Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, Ahlbom A, Wolk A., 2001. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* ; 357 : 1764-6 (b).
- Terry P, Rohan TE, Wolk A, Maehle-Schmidt M, Magnusson C, 2002. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 44: 1-6
- Thiebaut A. et Clavel-Chapelon F., 2001. Consommation de graisses et cancer du sein : résultats préliminaires de la cohorte E3N-EPIC. *Bull Cancer* 2001 ; 88 (10) : 954-8
- Thiébaut ACM, Clavel-Chapelon F, 2001. Consommation de graisses et cancer du sein: résultats préliminaires de la cohorte E3N-EPIC. *Bull Cancer* 88: 954-958
- Thomas LA, Veysey MJ, French G, Hylemon PB, Murphy GM, Dowling RH, 2001. Bile acid metabolism by fresh human còlonic contents: a comparison of caecal versus faecal samples. *Gut*, 49:835-42.
- Thompson H, Zhu ZJ, Banni S, Darcy K, Loftus T, Ip C. 1997. Morphological and biochemical status of the mammary gland as influenced by conjugated linoleic acid: Implication for a reduction in mammary cancer risk. *Cancer Res* 57(22):5067-5072.
- Thompson L, Edwards R, Greenwood D, Spiller RC, 1990. Inhibitory effect of long chain fatty acids (LCFAs) on còlonic bacteria. *Gut*, 31:A1167.
- Thompson L, Spiller RC, 1995. Impact of polyunsaturated fatty acids on human còlonic bacterial metabolism: an in vitro and in vivo study. *Br J Nutr*, 74:733-41.
- Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM., 1996. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 17: 1373-6.
- Titball RW, 1993. Bacterial phospholipases C. *Microbiol Rev*, 57:347-66.
- Toker, A. 1998. "Signaling through protein kinase C." *Front Biosci* 3: D1134-47.
- Toniolo P, Riboli E, Protta F, Charrel M, Cappa AP, 1989. Calorie-providing nutrients and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 81: 278-286
- Toniolo P, Riboli E, Shore RE, Pasternack BS, 1994. Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 5: 391-397
- Toriyama-Baba H, Iigo M, Asamoto M, Iwahori Y, Park CB, Han BS, Takasuka N, Kakizoe T, Ishikawa C, Yazawa K, Araki E, Tsuda H., 2001. Organotropic chemopreventive effects of n-3 unsaturated fatty acids in a rat multi-organ carcinogenesis model. *Jpn. J. Cancer Res.*, 92:1175-83.
- Trautwein EA, Rieckhoff D, Kunath-Rau A, Erbersdobler HF, 1999. Replacing saturated fat with PUFA-rich (sunflower oil) or MUFA-rich (rapeseed, olive and high-oleic sunflower oil) fats resulted in comparable hypocholesterolemic effects in cholesterol-fed hamsters. *Ann Nutr Metab*, 43:159-72.
- Trichopoulou A, Katsouyanni K, Stuver S, Tzala L, Gnardellis C, Rimm E, Trichopoulos D, 1995. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 87: 110-116
- Tsai, M. H., C. L. Yu, et al. 1989. "The effect of GTPase activating protein upon ras is inhibited by mitogenically responsive lipids." *Science* 243(4890): 522-6.
- Tso JY, Siebel C, 1989. Cloning and expression of the phospholipase C gene from *Clostridium perfringens* and *Clostridium bifermentans*. *Infect Immun*, 57:468-76.
- Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, Brentnall TA, 2001. Ursodiol use is associated with lower prevalence of còlonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*, 134:89-95.
- Tzonou A, Signorello LB, Lagiou P, Wu J, Trichopoulos D, Trichopoulou A., 1999. Diet and cancer of the prostate a case-control study in Greece. *Int J Cancer* ; 80 : 704-8.
- van den Brandt PA, van't Veer P, Goldbohm RA, Dorant E, Volovics A, Hermus RJ, Sturmans F, 1993. A prospective cohort study on dietary fat and the risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Res* 53: 75-82
- van der Werf SD, Nagengast FM, van Berge Henegouwen GP, Huijbregts AW, van Tongeren JH, 1983. Intracòlonic environment and the presence of còlonic adenomas in man. *Gut*, 24:876-80.
- Van Eldere J, Celis P, De Pauw G, Lesaffre E, Eyssen H, 1996. Tauroconjugation of cholic acid stimulates 7 alpha-dehydroxylation by fecal bacteria. *Appl Environ Microbiol*, 62:656-61.
- van Eldere J, Parmentier G, Robben J, Eyssen H, 1987. Influence of an estrone-desulfating intestinal flora on the enterohepatic circulation of estrone-sulfate in rats. *J Steroid Biochem*, 26:235-9.
- van Liere MJ, Lucas F, Clavel F, Slimani N, Villemainot S., 1997. Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. *Int J Epidemiol*; 26 Suppl 1 : S128-S136.
- Vatten LJ, Bjerve KS, Andersen A, Jellum E, 1993. Polyunsaturated fatty acids in sérum phospholipids and risk of breast cancer: a case-control study from the Janus sérum bank in Norway. *Eur J Cancer* 29A: 532-538
- Vatten LJ, Solvoll K, Loken EB, 1990. Frequency of meat and fish intake and risk of breast cancer in a prospective study of 14,500 Norwegian women. *Int J Cancer* 46: 12-15

- Velie E, Kulldorff M, Schairer C, Block G, Albanes D, Schatzkin A, 2000. Dietary fat, fat subtypes, and breast cancer in postmenopausal women: a prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 92: 833-839
- Verbeeck, RK and Delzenne, NM., 2002. Modulation nutritionnelle du métabolisme des xéniobiotiques. *Aliments Fonctionnels, Marcel Roberfroid, Editions Tec & Doc*; 315-32.
- Videla LA, Smok G, Troncoso P, Simon KA, Junqueira VB, Fernandez V, 1995. Influence of hyperthyroidism on lindane-induced hepatotoxicity in the rat. *Biochem Pharmacol*, 50:1557-65.
- Visonneau S, Cesano A, Tepper SA, Scimeca JA, Santoli D, Kritchevsky D., 1997. Conjugated linoleic acid suppresses the growth of human breast adenocarcinoma cells in SCID mice. *Anticancer Res* 17(2A) : 969-73.
- Volatier J.-L. coordonnateur, 2000. Enquête INCA individuelle et nationale sur les consommations alimentaires.
- Vonk RJ, Kalivianakis M, Minich DM, Bijleveld CM, Verkade HJ, 1997. The metabolic importance of unabsorbed dietary lipids in the côlon. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 222:65-7.
- Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM, Hiddink GJ, van den Brandt PA, Goldbohm RA, 2002. 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* 76: 873-882
- Vore M, Liu Y, Huang L, 1997. Cholestatic properties and hepatic transport of steroid glucuronides. *Drug Metab Rev*, 29:183-203.
- Wang, Q., N. Li, et al. 2002. "Augmentation of sodium butyrate-induced apoptosis by phosphatidylinositol 3'-kinase inhibition in the KM20 human côlon cancer cell line." *Clin Cancer Res* 8(6): 1940-7.
- Wang, Y., F. P. Kuhajda, et al. 2001. "Fatty acid synthase (FAS) expression in human breast cancer cell culture supernatants and in breast cancer patients." *Cancer Lett* 167(1): 99-104.
- Weber, BL and Nathanson, KL., 2000. Low penetrance genes associated with increased risk for breast cancer. *Eur J Cancer*, 36: 1193-9.
- Weisburger JH, Wynder EL, Horn CL, 1982. Nutritional factors and etiologic mechanisms in the causation of gastrointestinal cancers. *Cancer*, 50(Suppl 11):2541-9.
- Wells JE, Berr F, Thomas LA, Dowling RH, Hylemon PB, 2000. Isolation and characterization of cholic acid 7 $\alpha$ -dehydroxylating fecal bacteria from cholesterol gallstone patients. *J Hepatol*, 32:4-10.
- Wells JE, Hylemon PB, 2000. Identification and characterization of a bile acid 7 $\alpha$ -dehydroxylation operon in *Clostridium* sp. strain TO-931, a highly active 7 $\alpha$ -dehydroxylating strain isolated from human feces. *Appl Environ Microbiol*, 66:1107-13.
- Willett WC, Meir J, Stampfer MD, Graham A, Colditz MD, Rosner BA, et al., 1990. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of côlon cancer in a prospective study among women. *New England J Med* ; 323 : 1664-72.
- Williams CM, Maunder K., 1994. The influence of dietary fatty acid composition on N-ethyl-N-nitrosourea-induced mammary tumour incidence in the rat and on the composition of inositol- and ethanolamine-phospholipids of normal and tumour mammary tissue. *Br J Nutr*, 71(4):543-52.
- Willson, T. M. and W. Wahli 1997. "Peroxisome proliferator-activated receptor agonists." *Curr Opin Chem Biol* 1(2): 235-241.
- Wilson, D. M., 3rd, T. M. Sofinowski, et al. 2003. "Repair mechanisms for oxidative DNA damage." *Front Biosci* 8: d963-81.
- Wirfält E, Mattisson I, Gullberg B, Johansson U, Olsson H, Berglund G, 2002. Postmenopausal breast cancer is associated with high intakes of w6 fatty acids (Sweden). *Cancer Causes Control* 13: 883-893
- Witte JS, Ursin G, Siemiatycki J, Thompson WD, Paganini-Hill A, Haile RW, 1997. Diet and premenopausal bilateral breast cancer: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat* 42: 243-251
- Wolk A, Bergstrom R, Hunter D, Willett W, Ljung H, Holmberg L, Bergkvist L, Bruce A, Adami HO, 1998. A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 158: 41-45
- Worgall, T. S., S. L. Sturley, et al. 1998. "Polyunsaturated fatty acids decrease expression of promoters with sterol regulatory elements by decreasing levels of mature sterol regulatory element-binding protein." *J Biol Chem* 273(40): 25537-25540.
- Xiao, J., S. Gregersen, et al. 2001. "The effect of chronic exposure to fatty acids on gene expression in clonal insulin-producing cells: studies using high density oligonucleotide microarray." *Endocrinology* 142(11): 4777-84.
- Xu M, Dashwood RH., 1999. Chemoprevention studies of heterocyclic amine-induced côlon carcinogenesis. *Cancer Lett.*, 143:179-83.
- Yamamoto, N., Q. L. Li, et al. 2001. "Inhibition of thyroid hormone binding to the nuclear receptor by mobilization of free fatty acids." *Horm Metab Res* 33(3): 131-7.
- Yamashita, H., M. Takenoshita, et al. 2001. "A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver." *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(16): 9116-21.
- Yang CX, Takezaki T, Hirose K, Inoue M, Huang XE, Tajima K, 2003. Fish consumption and colorectal cancer : a case-reference study in Japan. *Eur J Cancer Prev*, 12 : 109-115.
- Yang YY, Lee SH, Hong SJ, Chung BC., 1999. Comparison of fatty acid profiles in the sérum of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem* ; 32 : 405-9.
- Yang, Y. A., P. J. Morin, et al. 2003. "Regulation of fatty acid synthase expression in breast cancer by sterol regulatory element binding protein-1c." *Exp Cell Res* 282(2): 132-7.

- Ye HQ, Mallonee DH, Wells JE, Bjorkhem I, Hylemon PB, 1999. The bile acid-inducible baiF gene from *Eubacterium* sp. strain VPI 12708 encodes a bile acid-coenzyme A hydrolase. *J Lipid Res*, 40:17-23.
- Yu, K., W. Bayona, et al. 1995. "Differential activation of peroxisome proliferator-activated receptors by eicosanoids." *J Biol Chem* 270(41): 23975-23983.
- Yu, W., N. R. Murray, et al. 2003. "Role of cyclooxygenase 2 in protein kinase C beta II-mediated colon carcinogenesis." *J Biol Chem* 278(13): 11167-74.
- Yuan JM, Wang QS, Ross RK, Henderson BE, Yu MC , 1995. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer* 71: 1353-1358
- Zaridze D, Lifanova Y, Maximovitch D, Day NE, Duffy SW, 1991. Diet, alcohol consumption and reproductive factors in a case-control study of breast cancer in Moscow. *Int J Cancer* 48: 493-501
- Zaridze DG, Chevchenko VE, Levshuk AA, Lifanova YE, Maximovitch DM, 1990. Fatty acid composition of phospholipids in erythrocyte membranes and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 45: 807-810
- Zhang B, Li X, Nakama H, Zhang X, Wei N, Zhang X, Zhang L., 2002. A case-control study on risk of changing food consumption for colorectal cancer. *Cancer Invest* ; 20 : 458-63.
- Zheng ZY, Bernstein C, 1992. Bile salt/acid induction of DNA damage in bacterial cells: effect of taurine conjugation. *Nutr Cancer*, 18:157-64.
- Zhou SB, Wang GJ, Zhu Y, Chen BQ, 2000. Effect of dietary fatty acids on colon tumorigenesis induced by methyl nitrosourea in rats. *Biomed. Environ. Sci.*, 13:105-116.
- Zhuo XG, Watanabe S., 1999. Factor analysis of digestive cancer mortality and food consumption in 65 Chinese counties. *J Epidemiol* ; 9 : 275-84.
- Ziboh VA, Miller CC, Cho Y, 2000. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr*, 71(suppl 1):361S-6S.
- Zock PL, Katan MB, 1998. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 68: 142-153
- Zu HX, Schut HAJ., 1992. Inhibition of 2-amino-3-methylimidazole(4,5-f)quinoline-DNA adduct formation in CDF1 mice by heat altered derivatives of conjugated linoleic acid. *Food Chemistry and Toxicology* 30:9-16.
- Zuccato E, Venturi M, Di Leo G, Colombo L, Bertolo C, Doldi SB, Mussini E, 1993. Role of bile acids and metabolic activity of colonic bacteria in increased risk of colon cancer after cholecystectomy. *Dig Dis Sci*, 38:514-9.

**Contribution des groupes d'aliments aux apports  
de lipides totaux, saturés, monoinsaturés et polyinsaturés**

LIPIDES TOTAUX	Hommes			Femmes		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Beurre	12,07	12,11	1	10,62	13,01	1
Fromages	11,89	11,81	2	8,52	10,44	2
Charcuterie	10,74	10,36	3	6,88	8,23	4
Viandes	8,22	8,28	4	6,01	7,53	5
Plats composés	6,82	6,74	5	5,26	6,54	6
<b>Huiles et sauces</b>	7,49	7,61	5	7,56	9,29	3
Pâtisseries	5,21	5,07	7	4,73	5,67	7
Pizzas, quiches...	3,77	3,69	8	3,1	3,67	9
Margarine	3,3	3,37	9	2,71	3,46	10
Viennoiseries	3,59	3,27	10	3,25	3,81	8
Volailles et gibiers	3,11	3,22	11	2,38	2,94	13
Pommes de terre (frites)	3,14	3,15	12	1,92	2,39	16
Biscuits	2,81	2,74	13	2,5	3,01	12
Œufs et dérivés	2,56	2,62	14	1,95	2,52	15
Ultra frais laitiers	2,49	2,48	15	2,8	3,39	11
Entremets	2,14	2,01	17	1,66	2	17
Poissons	1,68	1,75	18	1,52	1,96	18
Pain, biscottes	1,61	1,71	19	1,19	1,51	20
Sandwiches	1,54	1,54	20	0,82	1,02	21



LIPIDES TOTAUX	Garçons			Filles		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Beurre	8,67	10,39	1	8,15	10,58	1
Charcuterie	6,83	8,23	2	5,88	7,64	3
Biscuits	6,14	7,6	3	5,43	7,01	5
Viandes	6,19	7,52	4	5,64	7,7	2
Plats composés	5,69	7	5	4,83	6,48	6
<b>Fromages</b>	5,75	6,73	6	5,66	7,31	4
Viennoiseries	5,48	6,03	7	4,05	5,35	8
Huiles et sauces	4,41	5,40	8	4,38	5,86	7
Pâtisseries	4	4,65	8	4,26	5,4	7
Pommes de terre (frites)	3,35	4,14	9	2,74	3,77	10
Entremets	2,83	3,41	11	2,47	3,27	12
Pizzas, quiches...	2,7	3,32	12	2,38	3,25	13
Ultra frais laitiers	2,43	3,11	13	2,45	3,44	11
Lait	2,3	3,03	14	2,21	3,21	14
Margarine	2,34	2,93	15	2,25	3,06	15
Volailles et gibiers	1,91	2,36	16	1,71	2,4	16
Chocolat	1,63	2,05	17	1,63	2,14	17
Œufs et dérivés	1,47	1,89	18	1,38	1,93	18
Sucres et dérivés	1,61	1,82	19	1,49	1,92	19
Poissons	1,37	1,7	20	1,31	1,8	20

AG SATURES	HOMMES			Femmes		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Beurre	7,62	17,32	1	6,7	18,55	1
Fromages	7,39	16,73	2	5,29	14,76	2
Charcuterie	3,99	9,02	3	2,53	7,13	4
Viandes	3,24	7,66	4	2,37	6,96	5
Pâtisseries	2,97	6,61	5	2,68	7,28	3
Plats composés	2,49	5,74	6	1,93	5,59	6
Viennoiseries	1,84	3,84	7	1,71	4,47	8
Ultra frais laitiers	1,49	3,35	8	1,67	4,6	7
Pizzas, quiches...	1,45	3,3	9	1,21	3,29	9
Margarine	1,22	2,9	10	1	2,99	11
Biscuits	1,28	2,85	11	1,12	3,11	10
Pommes de terre	1,06	2,56	12	0,69	2,02	15
Entremets	1,09	2,34	13	0,85	2,32	13
Huiles et sauces	1,03	2,52	13	1,03	3,08	10
Volailles et gibiers	0,9	2,21	14	0,68	1,98	16
Lait	0,82	1,96	15	0,96	2,83	12
Œufs et dérivés	0,76	1,82	17	0,58	1,76	17
Sandwiches	0,6	1,44	18	0,32	0,94	20
Poissons	0,46	1,13	19	0,38	1,17	18
Chocolat	0,47	1,06	20	0,43	1,14	19

AG SATURES	Garçons			Filles		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Beurre	5,47	14,63	1	5,14	14,84	1
Fromages	3,55	9,22	2	3,49	10,02	2
Biscuits	2,85	7,98	3	2,43	7,07	3
Charcuterie	2,54	7,03	4	2,17	6,5	5
Viandes	2,45	6,84	5	2,24	6,98	4
Viennoiseries	2,72	6,51	6	1,98	5,8	7
Plats composés	2,17	6,1	7	1,81	5,51	8
Pâtisseries	2,17	5,59	8	2,33	6,44	6
Lait	1,71	5,03	9	1,64	5,31	9
Ultra frais laitiers	1,43	4,08	10	1,45	4,5	10
Entremets	1,45	3,86	11	1,27	3,69	11
Pommes de terre	1,16	3,35	12	0,99	3,12	12
Pizzas, quiches...	1,04	2,88	13	0,95	2,91	13
Chocolat	0,89	2,53	14	0,88	2,62	14
Margarine	0,88	2,49	15	0,84	2,6	15
Huiles et sauces	0,61	1,74	16	0,61	1,89	16
Volailles et gibiers	0,54	1,53	16	0,48	1,55	16
Sucres et dérivés	0,54	1,42	17	0,49	1,42	18
Œufs et dérivés	0,44	1,3	19	0,42	1,33	19
Glaces	0,35	1,02	20	0,31	1	20
Sandwiches	0,35	1,02	20	0,3	0,99	21

AG MONOINSATURES	Hommes			Femmes		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Charcuterie	4,79	12,91	1	3,08	10,25	3
Huiles et sauces	4,17	11,83	2	4,26	14,51	1
Viandes	3,58	10,08	3	2,61	9,14	4
Beurre	3,38	9,77	4	2,97	10,52	2
Fromages	3,36	9,58	5	2,41	8,46	5
Plats composés	2,75	7,65	6	2,11	7,4	6
Pâtisseries	1,46	4,09	7	1,33	4,62	7
Pizzas, quiches...	1,37	3,79	8	1,13	3,76	9
Margarine	1,3	3,78	9	1,07	3,86	8
Volailles et gibiers	1,19	3,47	10	0,9	3,15	11
Œufs et dérivés	1,01	2,92	11	0,77	2,81	13
Viennoiseries	1,09	2,86	12	0,97	3,29	10
Biscuits	0,95	2,64	13	0,86	2,94	12
Pommes de terre	0,9	2,57	14	0,55	1,93	16
Entremets	0,65	1,73	16	0,5	1,72	17
Ultra frais laitiers	0,57	1,66	17	0,64	2,21	15
Sandwiches	0,57	1,6	18	0,3	1,05	20
Poissons	0,46	1,36	19	0,43	1,57	18
Fruits secs	0,31	0,78	20	0,33	0,96	21

AG MONOINSATURES	Garçons			Filles		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Charcuterie	3,05	10,49	1	2,63	9,62	2
Viandes	2,75	9,53	2	2,49	9,7	1
Beurre	2,43	8,5	3	2,28	8,62	3
Huiles et sauces	2,38	8,31	4	2,46	9,24	3
Plats composés	2,2	7,74	4	1,87	7,13	5
Biscuits	2,09	7,52	5	1,85	6,95	6
Fromages	1,64	5,63	7	1,61	6,05	7
Viennoiseries	1,67	5,46	8	1,29	4,96	8
Pâtisseries	1,15	3,91	9	1,24	4,57	9
Pizzas, quiches...	0,98	3,49	10	0,87	3,41	11
Pommes de terre	0,96	3,44	11	0,78	3,08	12
Margarine	0,93	3,36	12	0,89	3,49	10
Entremets	0,86	3,01	13	0,75	2,88	13
Volailles et gibiers	0,73	2,59	14	0,64	2,57	15
Sucres et dérivés	0,77	2,46	15	0,73	2,63	14
Œufs et dérivés	0,58	2,14	16	0,54	2,17	17
Chocolat	0,56	2,04	17	0,57	2,15	18
Ultra frais laitiers	0,53	2	18	0,55	2,24	16
Lait	0,51	1,96	19	0,49	2,06	19

AG POLYINSATURES	Hommes			Femmes		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Huiles et sauces	1,85	15,63	1	1,81	18,07	1
Charcuterie	1,15	10,56	2	0,76	8,65	3
Pommes de terre	0,86	7,42	3	0,51	5,71	6
Plats composés	0,73	6,57	5	0,55	6,34	4
<b>Volailles et gibiers</b>	0,65	6,13	6	0,5	5,78	5
Pain, biscottes	0,61	6,09	7	0,44	5,27	8
Viandes	0,54	5,19	8	0,4	4,77	10
Margarine	0,54	5,06	9	0,44	5,26	9
Poissons	0,49	4,61	10	0,47	5,28	7
Fromages	0,38	3,7	11	0,27	3,33	13
Pizzas, quiches...	0,36	3,26	12	0,32	3,54	11
Œufs et dérivés	0,33	3,24	13	0,25	3,06	15
Biscuits	0,36	3,15	14	0,32	3,48	12
Beurre	0,29	2,94	15	0,26	3,18	14
Fruits secs	0,5	2,59	16	0,42	2,62	18
Pâtisseries	0,27	2,56	17	0,25	2,92	16
Viennoiseries	0,32	2,27	18	0,26	2,72	17
Entrées	0,19	1,72	19	0,17	1,88	19
Sandwiches	0,2	1,7	20	0,11	1,21	21

AG POLYINSATURES	Garçons			Filles		
	Apport (g/j)	% apport	Rang	Apport (g/j)	% apport	Rang
Huiles et sauces	1,15	12,38	1	1,04	12,77	1
Pommes de terre et dérivés	0,91	10,06	2	0,73	9,41	2
Charcuterie	0,74	8,61	3	0,65	8,19	2
Biscuits	0,71	7,29	4	0,7	7,74	3
Plats composés	0,58	6,86	5	0,49	6,38	5
Huiles	0,62	6,55	6	0,54	6,64	4
Viennoiseries	0,56	5,59	7	0,38	4,6	10
Poissons	0,45	5,11	8	0,43	5,48	7
Volailles et gibiers	0,41	4,75	9	0,37	4,97	8
Margarine	0,36	4,5	10	0,35	4,67	9
Viandes	0,36	4,25	11	0,33	4,41	11
Pain, biscottes	0,3	3,3	12	0,25	3,33	12
Pizzas, quiches...	0,24	2,89	13	0,21	2,75	14
Pâtisseries	0,25	2,82	14	0,25	3,31	13
Céréales PDJ	0,25	2,74	15	0,19	2,41	18
Beurre	0,21	2,54	16	0,2	2,63	15
Œufs et dérivés	0,19	2,37	17	0,18	2,45	17
Sucres et dérivés	0,2	2,14	18	0,2	2,49	16
Fromages	0,18	2,1	19	0,18	2,38	19
Entremets	0,17	2,09	20	0,14	1,99	20

TABLEAU SUR LES DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES PORTANT SUR ACIDES GRAS ET CANCER DU SEIN

## Etudes cas-témoins

Pays, Année	Nombre de cas/témoins (origine des témoins)	AGMI ou Acide oléique	AGPI	Acide linoléique et CLA	Acide $\alpha$ -linoléique (ALN)	EPA, DHA	Poisson	Commentaires	Référence
Canada, 1981	577/826 (P)						1,02 (0,8-1,3)		(Lubin et al., 1981)
Canada, 1986	846/862 (V)						pré: <u>0,62</u> (0,45-0,87) post: 1,02 (0,79-1,32)		(Hislop et al., 1986)
Argentine, 1989	150/300 (H+V)						<b>Fruits de mer</b> H: 1,6, p 0,54 V: 2,2, p 0,19 Poisson frais H: 0,57, p 0,60 V: <u>0,14</u> , p <u>0,005</u> <b>Poisson en conserve ou fumés</b> H: 0,54, p 0,65 V: <u>0,10</u> , p< <u>0,001</u>		(Iscovich et al., 1989)
Italie, 1989	250/499 (P)	1,3, p 0,81	0,9, p 0,79				1,0, p 0,92		(Toniolo et al., 1989)
Chine, 1990	186/372 (P+H)	<u>1,89</u> (1,12-3,20), p	1,24 (0,75-2,05), p						(Shun-Zhang et al., 1990)



		<u>0,017</u>	0,41						1990)
Russie, 1990	46/53 (H)	pré: 0,71 (0,21-2,41), p 0,58 post: 0,63 (0,21-1,88), p 0,40		pré: <u>0,25</u> (0,07-0,93), p <u>0,039</u> post: 0,46 (0,14-1,48), p 0,19				Biomarqueur: phospholipides des membranes érythrocytaires	(Zaridze et al., 1990)
Italie, 1991	214/215 (H)	1,1 (0,4-2,8), p 0,89	1,3 (0,6-2,8), p 0,23						(Ferraroni et al., 1991)
Australie, 1991	99/209 (P)	1,4 (0,7-2,6)	0,6 (0,3-1,1)						(Ingram et al., 1991)
Singapour, 1991	200/420 (H)	pré: 0,97 (0,51-1,83), p ns post: 1,7 (0,8-3,5), p ns	pré: <u>0,39</u> (0,21-0,70), p <u>0,004</u> post: 1,7 (0,8-3,6), p ns				pré: 1,03 (0,58-1,85), p ns post: 1,2 (0,6-2,3), p ns		(Lee et al., 1991; Lee et al., 1992)
Russie, 1991	139/139 (H)	post: 1,80 (0,19-16,70), p 0,66	post: <u>0,14</u> (0,03-0,69), p <u>0,008</u>						(Zaridze et al., 1991)
Etats-Unis (Hawaï), 1992	272/296 (V)						<b>Poisson:</b> 1,0 (0,7-1,4) <b>Poisson maigre:</b> 1,0 (0,7-1,4) <b>Poisson gras:</b> 1,1 (0,7-1,4)		(Goodman et al., 1992)
Japon, 1992	908/908 (H)						0,81 (0,62-1,06), p 0,090		(Kato et al., 1992)
Pologne, 1992	127/250 (P)						<b>Poisson en conserve</b> <50 ans: 0,4 (0,1-1,6) ≥50 ans: 0,9 (0,5-1,6)		(Pawlega, 1992)
Suisse, 1993	107/318 (H)						0,7, p 0,34		(Levi et al., 1993)

Etats-Unis, 1993	380/397 (H) post	<b>Acide oléique,</b> marqueur: 1,2 (0,7-1,9), p 0,67 <b>AGMI, alim:</b> <u>1,7</u> (1,0-2,8), p 0,12	<b>Marqueur:</b> 1,0 (0,6-1,6), p 0,78 <b>Alim:</b> 1,0 (0,6-1,7), p 0,99		<b>Marqueur:</b> 0,9 (0,6-1,5), p 0,59	<b>EPA,</b> marqueur: 0,7 (0,4-1,1), p 0,22 <b>DHA,</b> marqueur: 1,1 (0,6-1,7), p 0,59 <b>EPA+DHA,</b> alim: 1,0 (0,6-1,7), p 0,82	<b>trans,</b> marqueur: 1,2 (0,7-1,9), p 0,94 <b>trans,</b> alim: 1,6 (0,9-2,7), p 0,13	Questionnaire alimentaire + Biomarqueur: tissu adipeux fessier	(London et al., 1993)
Norvège, 1993	87/235 (D) ≤55 ans	<b>Acide oléique:</b> 0,6 (0,3-1,3), p 0,18	0,6 (0,3-1,2), p 0,14	<u>0,4</u> (0,2-1,0), p <u>0,02</u>	0,6 (0,3-1,4), p 0,15	<b>EPA:</b> 0,9 (0,4-2,0), p 0,85 <b>DHA:</b> 0,6 (0,3-1,3), p 0,41		Biomarqueur: phospholipides du sérum	(Vatten et al., 1993)
Suède, 1994	265/432 (D)		0,7, p 0,17						(Holmberg et al., 1994)
Grèce, 1994	820/1 548 (P+H)	0,97 (0,88-1,07)	1,05 (0,97-1,13)						(Katsouyanni et al., 1994)
Espagne (Navarre), 1994	100/100 (H)	<u>0,30</u> (0,12-0,74), p <u>0,005</u>	0,42 (0,17-1,03), p <u>0,048</u>				<u>0,34</u> (0,14-0,82), p <u>0,008</u>		(Landa et al., 1994)
Espagne, 1994	762/988 (H)	<b>Acide oléique:</b> 0,77 (0,53-1,12), p 0,13 pré: 0,78 (0,42-1,45), p 0,14 post: 0,73 (0,46-1,17), p 0,19	1,34 (0,98-1,84), p 0,09 pré: 1,58 (0,93-2,71), p 0,33 post: 1,08 (0,73-1,59), p 0,66	1,22 (0,89-1,68), p 0,15 pré: 1,46 (0,86-2,49), p 0,39 post: 1,20 (0,81-1,71), p 0,31					(Martin-Moreno et al., 1994)
Etats-Unis, 1994	154/125 (H)	<b>Acide oléique:</b> 1,47 (0,71-3,03), p 0,60		0,58 (0,29-1,16), p 0,16	<b>n-3:</b> 1,16 (0,58-2,34), p 0,40		<b>trans:</b> 0,53 (0,26-1,08), p 0,13	Biomarqueur: tissu adipeux mammaire (et abdominal)	(Petrek et al., 1994)
Chine, 1994	244/244 (H)	<u>3,14</u> (1,46-6,73)	2,43 (0,62-9,48)				ns		(Qi et al., 1994)
Japon, 1995	1 052/23 163 (H)						pré: 0,98 (0,78-1,24) post: <u>0,75</u> (0,57-0,98)		(Hirose et al., 1995)

Chine (Shangai), 1995	534/534 (P)	1,1 (0,6-2,1)	2,4 (0,6-10,5)						(Yuan et al., 1995)
Chine (Tianjin), 1995	300/300 (P)	2,8 (0,7-11,0)	0,5 (0,1-4,2)						(Yuan et al., 1995)
Italie, 1996	2 569/2 588 (H)	<b>Acide oléique:</b> 0,81 (0,09), p <u>0,06</u>	0,70 (0,09), p< <u>0,001</u>	0,69 (0,10), p< <u>0,001</u>	<b>linoléique</b> 0,69 (0,09), p< <u>0,001</u>		0,69 (0,56-0,84) p< <u>0,001</u> pré: 0,88 (0,7-1,1) post: <u>0,76</u> (0,7-0,9)		(Braga et al., 1997; Decarli et al., 1997; Franceschi et al., 1995; Franceschi et al., 1996; La Vecchia et al., 1998)
Espagne, 1996	139/136 (H)	1,50 (0,73-3,10)	1,93 (0,99-3,76)				1,31 (0,73-2,36)		(Núñez et al., 1996)
EURAMIC (multicentrique pays), 1997	5 291/351 (P) post	<b>Acide oléique</b> tous centres: <u>0,64</u> (0,51-0,81) Malaga (SP): <u>0,40</u> (0,28-0,58) Zeist (NL): <u>2,36</u> (1,01-5,50)	Tous centres: <u>1,26</u> (1,04-1,53) Malaga: <u>2,37</u> (1,59-3,53) Zeist: 0,81 (0,49-1,36)	<b>Total AGPI n-6</b> tous centres: 1,42 (0,69-2,94), p 0,35 Malaga: <u>17,11</u> (5,58-52,47), p <u>0,01</u> Zeist: 0,84 (0,35-2,06), p 0,70 <b>Ratio n-3/n-6</b> tous centres: 0,70 (0,38-1,19), p 0,19 Malaga: <u>0,14</u> (0,05-0,38), p <u>0,01</u> Zeist: 0,82 (0,34-1,98), p 0,63	Tous centres: 0,92 (0,53-1,60), p 0,78	<b>EPA+DHA</b> tous centres: 0,93 (0,50-1,70), p 0,81 Malaga (SP): <u>3,45</u> (1,41-8,46), p <u>0,01</u> Zeist (NL): <u>0,30</u> (0,11-0,77), p <u>0,01</u> <b>DHA</b> tous centres: 1,09 (0,58-2,07), p 0,81 Malaga: <u>3,84</u> (1,49-9,87), p <u>0,01</u> Zeist: <u>0,35</u> (0,14-0,89), p <u>0,03</u>	<b>trans</b> , tous centres: <u>1,40</u> (1,02-1,93)	Biomarqueur: tissu adipeux fessier	(Kohlmeier et al., 1997; Simonsen et al., 1998a; Simonsen et al., 1998b)
Etats-Unis Canada, 1997	+ 140/222 (F) pré	<b>Acide oléique:</b> <u>0,4</u> (0,2-0,9), p <u>0,02</u>	<u>0,3</u> (0,1-0,7), p< <u>0,01</u>	<u>0,3</u> (0,1-0,7), p< <u>0,01</u>					(Witte et al., 1997)
Royaume-Uni, 1998	220/825 (D)	0,86 (0,41-1,80), p 0,37	0,61 (0,30-1,26), p 0,15						(Cade et al., 1998)
France, 1998	345/345 (D)						1,09 (0,66-1,80), p 0,76	<b>trans:</b> 1,05 (0,59-1,89), p 0,74 Pré: 1,03 (0,42-2,52), p 0,90	(Challier et al., 1998)

								Post: 1,31 (0,55-3,12), p 0,69	
Uruguay, 1998	365/397 (H)	<u>2,48</u> (1,50-4,09), p< <u>0,001</u>	0,99 (0,59-1,64), p 0,70	0,72 (0,44-1,19), p 0,25	<u>3,24</u> (1,89-5,58), p< <u>0,001</u>				(De Stefani et al., 1998)
Etats-Unis, 1998	1 647/1 501 (P)						<b>Poulet et poisson:</b> 1,04 (0,8-1,3)	Alimentation pendant l'enfance	(Potischman et al., 1998)
Finlande, 2000	195/208 (P)			<b>CLA alim</b> , post: <u>0,3</u> (0,1-0,7) <b>CLA sérique</b> , post: <u>0,2</u> (0,1-0,6)				Questionnaire alimentaire + Biomarqueur: sérum	(Aro et al., 2000)
France, 2000	123/59 (H)	<b>Acide oléique:</b> 1,26 (0,48-3,34), p 0,61		0,70 (0,27-1,82), p 0,55	0,36 (0,12-1,02), p <u>0,026</u>	<b>n-3 LC:</b> 2,66 (0,80-8,89), p 0,14		Biomarqueur: tissu adipeux mammaire	(Klein et al., 2000)
Portugal, 2002	127/158 (H)	1,50 (0,70-3,32)					<b>Poisson blanc:</b> 2,16 (0,97-4,81)		(Amaral et al., 2002)
Etats-Unis, 2002	73/73 (H)				1,021 (0,988-1,056), p 0,2	<b>EPA+DHA:</b> 0,919 (0,841-1,005), p 0,06		Biomarqueur: tissu adipeux mammaire	(Bagga et al., 2002)
Allemagne, 2002	355/838 (P)	1,04 (0,57-1,89), p 0,67	0,88 (0,50-1,56), p 0,80				0,82 (0,55-1,22), p 0,19		(Hermann et al., 2002)
France, 2002	241/88 (H)	<b>Acide oléique:</b> <u>0,41</u> (0,21-0,82), p <u>0,002</u>		<u>2,31</u> (1,15-4,67), p 0,06 <b>CLA:</b> 1,83 (0,90-3,71), p 0,10	<u>0,39</u> (0,19-0,78), p <u>0,01</u>	<b>DHA:</b> <u>0,31</u> (0,13-0,75), p <u>0,016</u>		Biomarqueur: tissu adipeux mammaire	(Chajès et al., 2002a; Chajès et al., 2002b; Maillard et al., 2002)
Suède, 2002							<b>Poisson:</b> <b>0,88 (0,60-1,29), p 0,15</b> <b>Poisson gras:</b> 0,70 (0,45-1,10), p 0,18 <b>Poisson maigre:</b> 0,76 (0,49-1,16), p 0,18		(Terry et al., 2002)

Uruguay, 2003							<b>Poisson frit: 1,99</b> (1,02-3,88) <b>Poisson non frit:</b> <u>0,48</u> (0,24-0,93) Total poisson: <b>0,79</b> <b>(0,44-1,42)</b>	(Ronco et al., 2003)
Etats-Unis, 2003	441/370 (P)						0,70 (0,46-1,06), p <u>0,04</u>	(Shannon et al., 2003)

P : population générale / H : hospitaliers / F : famille / D : dépistage / V : voisinage

EURAMIC : European Community Multicenter Study on Antioxidants, Myocardial Infarction, and Breast Cancer

Etudes de cohorte

Etude (pays), année	Nombre de cas/Taille de la cohorte (durée de suivi)	AGMI ou Acide oléique	AGPI	Acide linoléique	Acide $\alpha$ - linoléique	CLA, EPA, DHA	Poisson	Commentaires	Réf.
SDA (Etats- Unis), 1989	215/20 341 (6 ans)						1,54 (1,00-1,81), <i>p</i> 0,008		(Mills et al., 1989)
NHSS (Norvège), 1990	152/14 500 (11-14 ans)						<b>Poisson:</b> 1,2 (0,8-1,7), <i>p</i> 0,24 <b>Poisson poché:</b> 0,7 (0,4-1,0), <i>p</i> 0,06		(Vatten et al., 1990)
CNBSS (Canada), 1991	519/56 837 (5 ans)	1,23 (0,81-1,89), <i>p</i> 0,04	1,30 (0,93-1,82), <i>p</i> 0,13						(Howe et al., 1991)
IWHS (Etats- Unis), 1992	459/34 388 (4 ans)	1,08 (0,80-1,46), <i>p</i> 0,82	1,15 (0,87-1,52), <i>p</i> 0,37						(Kushi et al., 1992)
NLCS (Pays- Bas), 1993	437/62 573 (3,3 ans)	0,75 (0,50-1,12), <i>p</i> 0,13	0,95 (0,64-1,40), <i>p</i> 0,85						(van den Brandt et al., 1993)
NYUWHS (Etats-Unis), 1994	180/14 291 (6 ans)	<b>Acide oléique:</b> 1,57 (0,90-2,71), <i>p</i> 0,24		1,13 (0,65-1,98), <i>p</i> 0,47			1,02 (0,61-1,71), <i>p</i> 0,79		(Toniolo et al., 1994)
Norvège, 1995	248/24 987 (7-13 ans)	1,72 (1,19-2,49), <i>p</i> 0,01							(Gaard et al., 1995)
SMSC (Suède), 1998	674/61 471 (4,2 ans)	0,95 (0,72-1,24), <i>p</i> 0,38	1,01 (0,80-1,26), <i>p</i> 0,92						(Wolk et al., 1998)
Umea (Suède), 1999	196/388 (cas-témoins nichée dans la	<b>Acide oléique:</b> 2,25, <i>p</i> 0,21		1,41 (0,67-2,94), <i>p</i> 0,37	1,36 (0,63-2,96), <i>p</i> 0,42	<b>EPA:</b> 0,51 (0,25- 1,03), <i>p</i> 0,081		Biomarqueur: phospholipides du sérum	(Chajès et al., 1999b; Chajès et al., 1999a)

	cohorte)						DHA: 0,92 (0,42-2,02), p 0,41	du sérum	al., 1999a)
NHS (Etats-Unis), 1999	2 956/88 795 (14 ans)	0,94 (0,88-1,00) Pré: 1,02 (0,91-1,15) Post: <u>0,91</u> (0,84-0,99)	<u>0,91</u> (0,79-1,04) Pré: 0,99 (0,77-1,27) Post: 0,88 (0,74-1,04)				<b>n-3 en provenance du poisson: <u>1,09</u></b> (1,03-1,16) Pré: 1,10 (0,96-1,26) Post: <u>1,09</u> (1,02-1,17)	<b>trans: <u>0,92</u></b> (0,86-0,98) Pré: 1,00 (0,88-1,13) Post: <u>0,91</u> (0,84-0,99)	(Holmes et al., 1999)
NHS (Etats-Unis), 1999	2 097/77 519 (10 ans)	<b>Acide oléique:</b> <u>0,86</u> (0,77-0,96)		<u>0,95</u> (0,92-0,98)	<b>Acide linoléique:</b> 0,75 (0,54-1,03)		<b>EPA: <u>1,06</u></b> (1,02-1,10) <b>DHA: <u>1,04</u></b> (1,01-1,06)		(Holmes et al., 1999)
NHS (Etats-Unis), 2002	1 071/44 697 post (14 ans)	<b>Acide oléique:</b> 1,13 (0,81-1,57), p 0,67		0,93 (0,74-1,16), p 0,75				<b>trans: 0,91</b> (0,73-1,13), p 0,33	(Byrne et al., 2002)
BCDDP (Etats-Unis), 2000	838/40 022 (5,3 ans)	<b>Acide oléique:</b> <u>1,53</u> (1,05-2,22)		0,13 (0,89-1,43)					(Velie et al., 2000)
Italie, 2001	71/4 022 (5,5 ans) post	<b>Acide oléique:</b> <u>2,79</u> (1,24-6,28), p <u>0,01</u>	<u>0,34</u> (0,15-0,79), p <u>0,01</u>	0,44 (0,20-1,00), p 0,06	1,38 (0,70-2,70), p 0,35		<b>EPA: 0,76</b> (0,35-1,62), p 0,46 <b>DHA: <u>0,48</u></b> (0,23-1,00), p <b>0,05</b>	Biomarqueur: phospholipides des membranes érythrocytaires	(Pala et al., 2001)
E3N-EPIC (France), 2001	838/65 879 (3,4 ans)	1,22 (0,93-1,59)	1,14 (0,91-1,42)						(Thiébaud and Clavel-Chapelon, 2001)
CTS (Etats-Unis), 2002	711/111 526 (2 ans)	<b>Acide oléique:</b> 0,9 (0,6-1,2), p 0,5		0,9 (0,7-1,3), p 0,9					(Horn-Ross et al., 2002)

NYUWHS (Etats-Unis), 2002	197/197 (cas-témoins nichée dans la cohorte)	<b>AGMI totaux</b> Pré: 1,13 (0,42-3,04), <i>p</i> 0,82 Post: 1,38 (0,55-3,49), <i>p</i> 0,37 Total: 1,15 (0,60-2,18), <i>p</i> 0,45	Total AGPI n-6 + n-3 Pré: 0,60 (0,24-1,54), <i>p</i> 0,39 Post: 0,42 (0,17-1,08), <i>p</i> 0,09 Total: 0,59 (0,31-1,09), <i>p</i> 0,09	Pré: 1,11 (0,42-2,94), <i>p</i> 0,93 Post: 1,04 (0,40-2,67), <i>p</i> 0,94 Total: 1,01 (0,52-1,95), <i>p</i> 0,98	Pré: 0,97 (0,41-2,26), <i>p</i> 0,84 Post: 0,64 (0,26-1,57), <i>p</i> 0,23 Total: 0,80 (0,44-1,46), <i>p</i> 0,48	<b>EPA</b> Pré: 0,82 (0,32-2,11), <i>p</i> 0,46 Post: 0,91 (0,32-2,62), <i>p</i> 0,99 Total: 0,85 (0,44-1,65), <i>p</i> 0,61 <b>DHA</b> Pré: 0,83 (0,27-2,58), <i>p</i> 0,51 Post: 0,67 (0,27-1,70), <i>p</i> 0,41 Total: 0,70 (0,35-1,40), <i>p</i> 0,49		Biomarqueur: phospholipides du sérum	(Saadatian-Elahi et al., 2002a; Saadatian-Elahi et al., 2002b)
NLCS (Pays-Bas), 2002	941/62 573 (6,3 ans)	<b>Acide oléique:</b> 0,67 (0,44-1,03), <i>p</i> <u>0,001</u>	0,88 (0,65-1,21), <i>p</i> 0,39	0,96 (0,71-1,31), <i>p</i> 0,67 <b>CLA:</b> 1,24 (0,91-1,69), <i>p</i> <u>0,02</u>	<b>Acide linoléique:</b> <u>0,70</u> (0,51-0,97), <i>p</i> <u>0,006</u>	<b>EPA:</b> 0,98 (0,72-1,35), <i>p</i> 0,87 <b>DHA:</b> 1,00 (0,72-1,37), <i>p</i> 0,70		<b>trans:</b> 1,30 (0,93-1,80), <i>p</i> <u>0,01</u>	(Voorrips et al., 2002)
MDC (Suède), 2002	237/12 803 (7,8 ans)	<u>2,01</u> (1,19-3,38), <i>p</i> <u>0,001</u>	<u>3,02</u> (1,75-5,21), <i>p</i> <u>&lt;0,001</u>	<b>n-6:</b> <u>3,02</u> (1,78-5,13), <i>p</i> <u>&lt;0,001</u>	<b>n-3:</b> <u>1,81</u> (1,09-2,99), <i>p</i> <u>0,026</u>				(Wirfält et al., 2002)
NHS (Etats-Unis), 2003	4 107/88 647 (18 ans)						1,04 (0,93-1,14), <i>p</i> 0,55 Pré: 1,17 (0,92-1,50), <i>p</i> 0,71 Post: 1,00 (0,89-1,12), <i>p</i> 0,79		(Holmes et al., 2003)

BCDDP: Breast Cancer Detection Demonstration Project



CNBSS: Canadian National Breast Screening Study  
CTS: California Teachers Study  
E3N: Etude Epidémiologique auprès des femmes de la MGEN  
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  
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  
SDA: Seventh Day Adventists  
SMSC: Swedish Mammography Screening Cohort

Tableau sur les données épidémiologiques portant sur acides gras et cancer colo-rectal

Tableau A : Acides gras, poisson et cancer colorectal : études cas-témoins

Pays, sexe, année	Nombre de cas/témoins	ORs ajustés sur énergie	Acides gras monoinsaturés AGMI	Acides gras polyinsaturés AGPI	Acide linoléique 18 : 2 n-6	Acide linoléique 18 : 3 n-3	AGPI en n-3 à longue chaîne EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Méta-analyse, 1980-92	5287 CCR 10470 témoins hospitalisés et de population	oui	H : 0,89 (0,71-1,10)  F : 0,95 (0,72-1,26)	H : 0,99 (0,83-1,19)  F : <b>0,76</b> (0,61-0,94)  p=0,07					13 études cas-témoins ; énergie H : <b>1,49</b> (1,16-1,90) p=0,003, F : <b>1,94</b> (1,44-2,61) p=0,0006  graisses totales H : 0,90, F : 0,98 ; AGS H : 0,97, F : 1,23	Howe et al., 1997
Etats-Unis, H & F, 1991-4	1993 CC 2410 témoins de population	oui	H : 0,89 (0,65-1,21)  F : 0,94 (0,66-1,34)	H : 1,07 (0,82-1,41)  F : 1,05 (0,77-1,43)	H : 1,12 (0,85-1,47)  F : 1,07 (0,79-1,46)	AG en n-3 : H : 1,00 (0,76-1,31)  F : 0,89 (0,66-1,22)	EPA : H : 1,13 (0,87-1,49)  F : 0,90 (0,67-1,21)		énergie H : <b>1,74</b> p<0,01, F : <b>1,70</b> ; graisses totales H : 0,79, F : 1,01 ; AGS : H 0,88, F : 0,96 ; 18 : 1 n-9 H : 1,07, F : 1,05 ; 20 : 4n-6 H : 1,17, F : 0,98 ; acides gras trans H : 1,2 (0,9- 1,7), F : <b>1,5</b> (1,1-2,0) p=0,04	Slattery et al, 1997a et b, 2001
Hawaii, H & F, 1988-91	1192 CCR 1192 témoins	oui	H : 1,4 (0,9-2,1)  p=0,06	H : 0,7 (0,5-1,1)	AG en n-6 : H : 0,7	AG en n-3 : H : 0,8 (0,5-1,1)		H : 1,1 (0,7-1,6)	population multiethnique ; énergie H <b>2,0</b> , F 1,1; graisses totales H 1,1, F 1,2 ; AGS H 1,2, F 1,5 ; margarine ↑ risque de CCR : H : <b>2,0</b> (1,3-3,0) p=0,001 ; F : <b>1,6</b> (1,0-2,4) p=0,02	Le Marchand et al., 1997

	de population		F : 1,4 (0,9-2,2) p=0,10	F : 0,9 (0,6-1,5)	(0,5-1,1) p=0,10 F : 1,0 (0,6-1,5)	p=0,10 F : 1,4 (0,9-2,2)		F : 1,1 (0,6-1,7)	p=0,001 ; F : <b>1,6</b> (1,0-2,4) p=0,02	
Canada, H & F, 1989-93	402 CC 668 témoins de population	oui	H : 0,88 (0,51-1,52) F : 1,48 (0,89-2,48)  18: 1 n-9 : H : 0,76 (0,44-1,32) F : 1,65 (0,99-2,75)	H : 1,09 (0,66-1,79) F : 1,24 (0,75-2,04)	H : 1,17 (0,68-2,01) F : 1,09 (0,67-1,80)	H : 0,94 (0,55-1,60) F : <b>0,78</b> (0,46-1,32) p=0,016	EPA : H : 0,81 (0,48-1,38) F : <b>1,56</b> (0,94-2,58)  DHA : H : 1,01 (0,60-1,69) F : <b>1,98</b> (1,18-3,32) p=0,08		population francophone de Montréal ; énergie 1,17 ; graisses totales 0,78 p=0,06 ; 20 :4 n-6 H : <b>2,03</b> (1,16-3,54) p=0,001 ; F : <b>1,89</b> (1,11-3,22) p=0,08 ; acides gras trans H : 0,88, F : 1,00  pour les faibles consommations de caroténoïdes, 20 :4n-6 : H <b>3,05</b> (1,39- 6,70) p=0,001 ; F : <b>4,07</b> (1,84- 8,99) p=0,003 ; EPA : H : 1,14 ; F <b>3,50</b> (1,59-7,71) p=0,015 ; DHA : H : 1,59 ; F : <b>5,77</b> (2,50-13,33) p=0,002	Ghadirian et al., 1997 ; Nkondjock et al., 2003

Italie, H & F, 1992-6	1225 CC 728 CR 4154 témoins hospitalisés	oui	risque pour 100 kcal/j : CC : 1,04 (0,91- 1,19) CR : 1,02 (0,89- 1,16)	risque pour 100 kcal/j : CC : <b>0,73</b> (0,57-0,94) CR : 1,10 (0,92-1,33)				<b>0,72</b> (0,59-0,88) p=0,01	population issue de 6 régions ; énergie : CC : <b>1,43</b> p<0,05 ; CR <b>1,50</b> p<0,05 ; énergie, risque pour 100 kcal/jour : CC : <b>1,02</b> p<0,05, CR : <b>1,02</b> p<0,05 ; AGS, risque pour 100 kcal/jour : CC 1,00 ; CR 1,15 ; effet du poisson + marqué sur CC ; h. d'olive : CC <b>0,81</b> (0,66- 0,99) p=0,04 ; CR : 0,88	Franceschi et al., 1997, 1998, 1999 ; Braga et al., 1998
Argentin e, H & F, 1993-6	112 CCR 237 témoins hospitalisés	non	18 :1 n-9 : <b>3,17</b> (1,63-6,19) p<0,01		<b>2,40</b> (1,26-4,49) p<0,05	<b>2,94</b> (1,56-5,54) p<0,01	EPA : 1,48 (0,77-2,83) DHA : <b>2,03</b> (1,05-3,92) p<0,05		niveaux d'apports en EPA faibles (3 <sup>ème</sup> tercile : >50 mg/j) ; énergie : 1,79 ; graisses totales : <b>3,32</b> p<0,01 ; AGS <b>3,41</b> p<0,01 ; 20 :4 n-6 : <b>1,98</b> p<0,05	Navarro et al ., 1998
Etats- Unis H & F, 1991-4	1542 CC 1860 témoins de population	oui						H : 1,1 (0,8-1,5) F : 0,8 (0,6-1,2)		Kampman et al, 1999
Italie, H & F 1983-91	828 CC 498 CR 7990 témoins hospitalisés	non						CC : <b>0,6</b> (0,5-0,7) p<0,05 CR : <b>0,5</b> (0,3-0,6) p<0,05	série intégrée d'études cas- témoins dans des hôpitaux de la région de Milan	Fernandez et al., 1999

France , H & F, 1985-90	106 CC 65 CR 309 témoins de population	oui						1,5 (0,9-2,7)		Boutron-Ruault et al., 1999
Suisse, H & F, 1992-7	223 CCR 491 témoins hospitalisés	oui						0,90 (0,59-1,37)		Levi et al. 1999
Chine, H & F, 1996-8	102 CCR 99 témoins externes	non						H : 2,24 (0,94-5,32) F : 1,89 (0,56- 6,34)	questionnaire sur l'alimentation présente et passée	Zhang et al., 2002
Singapo ur, 1999- 2000	121 CCR 222 témoins de population	non						1,3 (0,8-2,2)	>234 portions/an vs. < 234 ; questionnaire de fréquence portant sur les 3 années précédentes	Seow et al. 2002
Argentin e, H & F, 1993-8	287 CCR 566 témoins hospitalisés	oui						1,04 (0,71-1,52)		Navarro et al., 2003
Chine (Shangh ai), H & F, 1990-3	931 CCR 1552 témoins de population	oui						H : 1,7 (1,2-2,4) p<0,01 F : 1,2 (0,8-1,7)		Chiu et al, 2003

Italie & Suisse, H & F, 1992- 2001	1394 CC 886 CR 4765 témoins hospitalisés	oui					AGPI n-3 à longue chaîne :  CC : <b>0,7</b> (0,5-0,8) p<0,0001  CR <b>0,8</b> (0,6-1,0) p<0,001	série intégrée d'études cas-témoins dans des hôpitaux de toute l'Italie et de Suisse romande	Tavani et al., 2003
Japon, H & F,	928 CC 622 CR 46 886 témoins hospitalisés	non					CC H : <b>0,68</b> (0,47-0,99)  F : 0,80 (0,52-1,24)  CR H : 1,13 (0,76-1,68)  F : 0,62 (0,33-1,16)	poisson séché ou salé : CC H : 1,01, F 1,01 ; CR H 1,08, F 1,23	Yang et al., 2003

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tercile ou le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance 95%, sauf indication contraire ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, ou le test de tendance correspondant est significatif ( $p < 0,05$ ). *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; CC : cancer du côlon ; CR : cancer du rectum ; CCR : cancer colorectal ; OR : odds ratio.

**Tableau B : Acides gras, poisson et cancer colorectal : études de cohorte.**

Cohorte	Pays, sexe, année	Effectif cas/ total	Du-rée de suivi (ans)	RRs ajustés sur énergie	Acides gras monoinsaturés AGMI	Acides gras polyinsaturés AGPI	Acide linoléique 18 : 2 n-6	Acide linoléique 8 : 3 n-3	AGPI en n-3 à longue chaîne EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Nurses' Health Study	E-U, F 1980-6	150 CC /88 751	6	oui	<b>1,72</b> (1,01-2,93) p=0,04		0,93 (0,55-1,58)			1,06 (0,36-3,12)	énergie 0,94 ; graisses totales <b>2,00</b> p=0,01 ; graisses animales <b>1,89</b> p=0,01 ; graisses végétales 0,92 ; AGS <b>1,39</b> p=0,05	Willett et al., 1990
Health Professional's Follow-Up Study	E-U, H 1986-92	205 CC /47 949	6	oui	1,07 (0,68-1,69)		0,79 (0,51-1,22)			1,06 (0,70-1,60)	énergie 0,94 ; graisses totales 1,19 ; graisses animales 0,87 ; graisses végétales 0,76 ; AGS 0,88	Giovannucci et al., 1994
Iowa Women's Health Study Cohort	E-U, F 1986-90	212 CC /35 215	4	oui	0,85 (0,54-1,35)	0,74 (0,49-1,12)		AGPI en n-3 : 0,70 (0,45-1,09)		0,76 (0,49-1,19)	énergie <b>0,60</b> p=0,05 ; graisses totales 0,86 ; graisses animales 1,00 ; graisses végétales 0,94 ; AGS 1,20	Bostick et al., 1994
Netherlands Cohort Study	Pays-Bas, H & F, 1986-9	215 CC /120 852	3	oui	H : 1,26 (0,69-2,31) F : 0,88 (0,45-1,69)	H : 1,49 (0,77-2,86) F : 1,29 (0,71-2,35)				0,73 (H) 0,87 (F)	énergie H : 0,72, F : 0,75 ; graisses totales H : 1,10, F : 1,13 ; AGS H : 0,90, F : 1,36	Goldbohm et al., 1994
Honolulu Heart Program	Hawaii, E-U, H 1965-95	330 CC 123 CR /7945	27	non	CC : 0,73 (0,53-1,00) CR : 1,47 (0,88-2,47)						Sujets de souche japonaise ; graisses totales (% de l'énergie) CC : <b>0,67</b> p=0,02 ; CR 1,07	Chyou et al., 1996
Norwegian National Health	Norvège H & F	143 CC	11	oui	H : 0,92 (0,47-1,78)					H : 0,46 (0,19-1,11)	énergie H : 1,13, F : 1,49 ; graisses totales H : 1,16, F : 0,47 ; AGS H :	Gaard et al., 1996

Screening Service Study	1977-91	/50 535			(0,47-1,78) F : 0,74 (0,33-1,68)					(0,19-1,11) F : 0,81 (0,30-1,94)	1,34, F : 0,67	1996
New York University Women's Health Study	E-U, F 1985-94	100 CCR /14 727	7	oui					graisse de poisson : 0,63 (0,35-1,12)	<b>0,49</b> (0,27-0,89) p=0,007	graisse totale 1,05 ; AGS 1,05	Kato et al., 1997
$\alpha$ -Tocopherol, $\beta$ -Carotene Cancer Prevention Study	Finlande, H, 1985-95	185 CCR /27 111 fumeurs	8	oui	1,2 (0,8-1,8)	1,4 (0,9-2,1)	1,3 (0,8-2,0)	1,4 (0,9-2,1)	AGPI en n-3 du poisson : 1,2 (0,8-1,9)	0,9 (0,6-1,4)	énergie 1,7 p=0,05 ; graisses totales 0,9 ; AGS 0,9 ; acides gras trans 1,1 (0,7-1,6) ;	Pietinen et al., 1999
Finnish Social Insurance Study	Finlande, H & F, 1967-90	73 CCR /9 985	24	oui						1,11 (0,55-2,28)	poisson fumé <b>2,58</b> (1,21-5,51)	Knecht et al., 1999
Finnish Social Insurance Study	Finlande H & F 1966-99	109 CCR /9 959	30	oui	CC : 2,37 (0,61-9,19) CR : 2,38 (0,52-10,9)	CC : 0,97 (0,38-2,46) CR : 1,35 (0,47-3,89)					énergie CC : 0,74, CR : 0,82 ; graisses totales CC : 1,86, CR : 1,09 ; AGS CC : 1,56, CR : 1,39	Järvinen et al., 2001
Swedish Mammo-graphy Screening Cohort	Suède, F 1987-98	291 CC 159 CR /61 463	12	oui	non significatif	non significatif	CC : 0,88 (0,61-1,30) CR : 1,53 (0,87-2,69)	CC : 0,90 (0,63-1,28) CR : 1,11 (0,70-1,78)	EPA : CC : 0,85 (0,60-1,21) CR : 1,25 (0,75-2,06) DHA : CC : 0,88 (0,61-1,26) CR : 1,03 (0,62-1,71)		pas d'association avec graisses totales, AGS, AGMI, AGPI	Terry et al., 2001



Physicians' Health Study	E-U, H, 1982-95	193 CCR /14 916	13	non						0,92 (0,56-1,51)		Ma et al., 2001
--------------------------	-----------------	-----------------	----	-----	--	--	--	--	--	---------------------	--	-----------------

Les valeurs données sont les risques relatifs (RR) pour le quartile ou le quintile le plus élevé par rapport au plus bas, sauf indication contraire ; les valeurs de RR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, ou le test de tendance correspondant est significatif ( $p < 0,05$ ). *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque ; CCR : cancer colorectal ; CC : cancer du côlon ; CR : cancer du rectum ; RR : risque relatif.

**Tableau C : Acides gras, poisson et adénomes colorectaux : études cas-témoins et de cohorte**

Pays, sexe, année	Nombre de cas/ témoins	ORs ajustés sur énergie	Acides gras monoinsaturés AGMI	Acides gras polyinsaturés AGPI	Acides gras particuliers	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Etats-Unis, H & F, 1991-3	488 cas 488 témoins sans adénomes	oui	1,13 (0,74-1,72)	0,92 (0,58-1,44)			énergie <b>1,76</b> p=0,01 ; graisses totales 1,40 ; AGS <b>1,44</b> p=0,02	Haile et al., 1997
Etats-Unis, H & F, 1991-3	516 cas 551 témoins sans adénomes	oui			acides gras trans : 1,6 (0,82-3,2)		après ajustement sur produits sucrés cuits au four, OR (AG trans = 0,90)	McKelvey et al., 1999
Allemagne, H & F, 1993-5	184 cas 178 témoins sans adénomes	oui	2,23 (0,62-8,07)	0,89 (0,37-2,13)	18 :2 n-6 : 1,13 (0,49-2,58) 18 :3 n-3 : 0,54 (0,27-1,11)		énergie 1,18 ; graisses totales 0,57 ; AGS 1,07	Breuer-Katschinski et al., 2001
Etats-Unis, H, 1986-88	170 cas 7284 témoins sans adénomes	oui	<b>1,49</b> (0,91-2,45) p=0,04	1,49 (0,91-2,45) p=0,12			Etude de cohorte, 2 ans de suivi en moyenne ; énergie <b>2,29</b> p=0,003 ; AGS <b>1,97</b> p=0,04	Giovannucci et al., 1992

Japon, H & F, 1992-5	259 cas /28361 témoins non endoscopés	oui	H : 1,28 (0,89-1,84) F : 0,85 (0,47-1,53)	H : 1,25 (0,87-1,82) F : 0,95 (0,56-1,62)		graisse de poisson : H : 1,29 (0,90-1,86) F : 0,89 (0,52-1,50)	Etude de cohorte, 1 à 3 ans de suivi ; pas d'association avec l'énergie, les graisses totales, les graisses animales ou végétales, les AGS	Nagata et al., 2001
----------------------------	---	-----	--	--	--	---	--	------------------------

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tertile ou le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas ; les valeurs de RR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, ou le test de tendance correspondant est significatif ( $p < 0,05$ ). *Abréviations* : H : hommes ; F : femmes ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; OR : odds ratio.

Tableau sur les données épidémiologiques portant sur acides gras et cancer de la prostate

Tableau D : Acides gras, poisson et cancer de la prostate : études cas-témoins

Pays, année	Nombre de cas, nombre de témoins	ORs ajustés sur énergie/ biomarqueurs	Acides gras monoinsaturés AGMI	Acides gras polyinsaturés AGPI	Acide linoléique 18:2 n-6 /AGPI n-6	Acide linoléique 18:3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne (EPA, DHA)	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Référence
Japon, <1981	100 cas/ 100 témoins	non						0,43 p<0,05	2 catégories : régulièrement vs. rarement ou jamais	Mishina et al., 1985
Italie, 1986-90	271 cas/ 685 témoins	non						0,79 (0,53-1,17)	terciles	Talamini et al., 1992
Canada, 1990-92	207 cas 207 témoins de population	oui	0,78 (0,44-1,37)	1,17 (0,66-2,08)					énergie 1,74 p=0,02 ; graisses totales 0,73 ; graisses animales 0,69 p=0,03 ; AGS 0,58 p=0,01	Rohan et al., 1995
Suède, 1989-94	526 dont 296 avancé 536 témoins de population	oui	1,13 (0,80-1,60) c. avancé : 1,15 (0,77-1,73)	0,98 (0,70-1,38) c. avancé : 0,96 (0,65-1,43)	1,19 (0,84-1,68) c. avancé : 1,19 (0,79-1,77)	0,93 (0,65-1,32) c. avancé : 0,82 (0,54-1,23)			énergie 1,39 p=0,05 graisses totales 1,08 ; AGS 1,14  cancer avancé : énergie 1,70 p=0,02 ; graisses totales 1,15 ; AGS 1,21	Andersson et al., 1996
Canada, 1989-93	232 cas 231 témoins de population	oui	0,80 (0,47-1,38)	1,46 (0,74-2,87)				1,21	énergie 1,01 ; graisses totales 0,83 ; AGS 0,69	Ghadirian et al., 1996
Etats-Unis, 1989-91	89 cas 38 témoins sans cancer (biopsie négative)	érythrocytes			3,54 (1,0-12,5) p=0,04	1,69 (0,54-5,26)	EPA : 0,74 (0,23-2,33) DHA : 0,36 (0,10-1,27)		cas et témoins : biopsies de la prostate 2 <sup>ème</sup> quartile de 18:2n-6 (éryth.) 3,16 (0,91-10,9); 3 <sup>ème</sup> quartile de 18:2n-6 (éryth.) 4,15 (1,23-14,7); 2 <sup>ème</sup> quartile de 18:3n-3 (éryth.) 3,02 (0,97-9,45);	Godley et al., 1996

		tissu adipeux			2,47 (0,66-9,26) p=0,08	2,73 (0,70-10,6)	EPA : 0,54 (0,18-1,62) DHA : 1,11 (0,30-4,14)		3 <sup>ème</sup> quartile de 18:3n-3 (éryth.) 1,43 (0,43-4,70); 2 <sup>ème</sup> quartile de 18:2n-6 (t.ad.) 2,04 (0,54-2,47) ; 3 <sup>ème</sup> quartile de 18:2n-6 (t.ad.) <b>4,27</b> (1,20-15,12); 2 <sup>ème</sup> quartile de 18:3n-3 (t.ad.) 3,73 (0,97-14,33); 3 <sup>ème</sup> quartile de 18:3n-3 (t.ad.) <b>4,31</b> (1,17-15,83)	
Angle-terre 1989-92	328 cas 328 témoins de population	oui	1,02 (0,68-1,53)	0,89 (0,61-1,32)				poisson gras : 0,72 (0,44-1,18)	énergie 0,95 ; graisses totales 1,02 ; AGS 1,19	Key et al., 1997
Canada, 1990-93	215 cas précliniques 593 témoins sans cancer	oui	0,96 (0,54-1,73)	1,10 (0,60-1,99)	1,57 (0,85-2,93)	0,98 (0,54-1,78)			sujets (cas + témoins) : opérés de l'HBP ou ayant subi un screening (toucher rectal + PSA) ; énergie <b>2,67</b> p=0,004 ; graisses totales 1,02 ; AGS 0,79	Meyer et al., 1997
Canada, 1990-93	142 cas (cancer avancé) 242 témoins (cancer local)	oui	1,30 (0,70-2,41)	0,68 (0,37-1,22)	0,66 (0,36-1,20)	1,04 (0,58-1,89)			énergie 0,84 ; graisses totales 1,59 ; AGS <b>2,15</b> p<0,05	Bairati et al., 1998
Grèce, 1982-5	320 cas 246 témoins hospitalisés	oui	1,05 (0,75-1,48)	<b>1,79</b> (1,13-2,84) p=0,01					AGS 1,13 ; les huiles de graines augmentent risque de cancer, pas l'huile d'olive	Tzonou et al, 1999
Italie, 1983-96	127 cas 3293 témoins hospitalisés	non						<b>0,8</b> (0,7-1,0)		Fernandez et al., 1999
Nouvelle- Zélande, 1996-97	317 cas 480 témoins de population	PC érythro- cytes					EPA : <b>0,59</b> (0,37-0,95) p=0,03  DHA : <b>0,62</b> (0,39-0,98) p=0,01		cancers avancés : EPA : <b>0,54</b> (0,31-0,96) p=0,03 DHA : <b>0,66</b> (0,39-1,16) p=0,04  consommation d'huiles riches en AGMI (arachide, colza, olive) : <b>0,5</b> (0,3-0,9) p=0,005	Norrish et al., 1999, 2000
Uruguay,	175 cas	oui						0,9 (0,5-1,8)	énergie <b>1,9</b> p=0,03 ; graisses totales <b>1,8</b> p=0,04 AGS 0,9	Deneo- Pellegrini et al.

1994-97	233 témoins hospitalisés							(0,5-1,8)	AGS 0,9	Pellegrini et al., 1999
Uruguay, 1994-98	217 cas 431 témoins hospitalisés	oui	1,38 (0,80-2,38)		0,71 (0,42-1,20) p=0,07	<b>1,91</b> (1,12-3,25) p=0,009			graisses totales 1,33 ; AGS 1,44 18 :3 n-3 animal <b>1,65</b> (0,99-2,78) p=0,03 ; 18 :3 n-3 végétal 1,59 (0,91-2,79) p=0,07 ; 18 : 3 total ajusté sur AGS, AGMI, 18 :2 n-6 et viande rouge : <b>4,4</b> (1,6 -11,6)	De Stéfani et al., 2000
Espagne, 1994-98	217 cas 434 témoins (hôpital + population)	oui	1,3 (0,87-1,9)	0,86 (0,62-1,2)	AGPI n-6 : 1,0 (0,72-1,4)	<b>2,5</b> (1,8-3,4) p=0,001			énergie 1,2 ; graisses totales 1,2 ; AGS 1,0 ; graisses animales <b>2,1</b> p=0,01 ; 18 :3 n-3 ajusté sur AGS, AGMI, AGPI, AGPI n-6, cholestérol et graisses animales : <b>3,1</b> (2,2-4,7) p=0,001	Ramon et al., 2000
Etats-Unis, 1995-97	67 cas 156 témoins de population	érythrocytes			<b>2,1</b> (0,9-4,8) p=0,05	<b>2,6</b> (1,1-5,8) p=0,01	EPA : 1,3 (0,6-3,0) DHA : 1,0 (0,4-2,3)		20 :4 n-6 : 0,9 ; AGPI n-6 : <b>2,3</b> (1,0-5,4) p=0,10	Newcomer et al., 2001
Etats-Unis, 1993-96	605 cas dont 162 avancés 592 témoins de population	oui	local 1,04 (0,65-1,69) avancé <b>2,00</b> (1,03-3,87) p=0,06	local 0,91 (0,58-1,43) avancé 1,17 (0,64-2,12)			EPA+DHA local 1,05 (0,68-1,63) avancé 0,84 (0,44-1,58)		énergie : <b>2,15</b> (1,35-3,43) p=0,02 (c. local), <b>1,96</b> (1,08-3,56) p=0,03 (c. avancé) ; graisses totales 1,08 (c. local), <b>2,01</b> (1,03-3,92) p=0,07 (c. avancé) ; AGS 1,09 (c. local), 1,82 (c. avancé)	Kristal et al., 2002

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) pour le tercile ou le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance 95% ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, ou le test de tendance correspondant est significatif (p<0,05). *Abréviations* : OR : odds ratio ; PC : phosphatidylcholine ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque.

**Tableau E : Acides gras, poisson et cancer de la prostate : études de cohorte.**

Cohorte, période	Effectif cas /total	Du-rée de suivi (ans)	RRs ou ORs ajustés sur énergie/ biomarqueurs	Acides gras monoin-saturés AGMI	Acides gras polyin-saturés AGPI	Acide linoléique 18 : 2 n-6	Acide linoléique 18 :3 n-3	AGPI n-3 à longue chaîne EPA, DHA	Poisson et fruits de mer	Commentaires	Références
Etude à Hawaïï, 1965-86	174 cas /7999	17,5	non						1,22 (0,74-2-01)	population de souche japonaise	Severson et al, 1989
Seventh-day Adventists Study, Etats-Unis, 1974-82	180 cas /14000	6	non						<b>1,47</b> (0,84-2,60) p=0,03	sujets : adventistes du 7 <sup>ème</sup> jour ; 2 <sup>ème</sup> tercile de poisson : <b>1,68</b> (1,16-2,43)	Mills et al., 1989
Health Professional's Follow-Up Study Etats-Unis, 1986-90	279 cas dont 126 avancé /47855	3,5	oui	1,68 p=0,12  cancer avancé : 1,83 p=0,09		1,23  cancer avancé : 1,20	<b>1,32</b> p=0,04  cancer avancé : <b>3,06</b> p=0,0005			cas : sauf stade A1 ; graisses totales 1,39 ; AGS 1,26 ; acides gras trans : pas d'association ; 18:3n-3 ajusté sur AGS, AGMI, 18:2 n-6 : 1,25 (0,82-1,92)  cas : stades C, D et cas mortels ; graisses totales 1,79 p=0,06 ; graisses animales 1,63 p=0,08 ; AGS <b>1,68</b> p=0,04 ; 18:3n-3 ajusté sur AGS, AGMI, 18:2 n-6 : <b>3,43</b> (1,67-7,04) p=0,002 ; 18:3n-3 ajusté sur graisse de viande : <b>2,67</b> (1,48-4,81) p=0,002	Giovannucci et al., 1993
Physician's Health Study, Etats-Unis, 1982-1990	120 cas 120 témoins de population (parmi 14916)	6	EC plasma	18 :1 n-9 : 1,50 (0,69-3,27)		0,59 (0,28-1,26)	<b>2,05</b> (0,88-4,79) p=0,04	EPA : 0,87 (0,41-1,82)		étude cas-témoin incluse dans une cohorte ; 20:4 n-6 1,36 ; 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> quartiles de 18 :3n-3 : <b>2,83</b> (1,13-7,09), <b>3,25</b> (1,47-7,17)  18 :3 n-3 ajusté sur 18 :2 n-6 et viande : <b>2,22</b> (0,93-5,29) p=0,04 ; interaction 18 :3n-3 x 18 :2n-6 : 18 : 3 n-3 pour le 1 <sup>er</sup> quartile de 18 : 2 n-6 : <b>8,56</b> (2,05-35,8) ; 18 : 3 n-3 pour les quartiles 2, 3 et 4 de 18 : 2 n-6 : 1,87 (0,89-3,91)	Gann et al., 1994
Etude norvégienne (Janus sérum bank)	141 cas 282 témoins de population	11,6	PL sérum	18 :1 n-9 : 1,8 (1,0-3,3)		0,9 (0,5-1,7)	<b>2,0</b> (1,1-3,6) p=0,03	EPA : 1,2		étude cas-témoin incluse dans une cohorte ; acides gras des PL sériques (mg/l de sérum) ; 16 : 0 <b>2,3</b> (1,1-4,7) p=0,01 ; 16 :1 <b>2,8</b> (1,5-5,1) p=0,01 ; 20 : 4	Harvei et al., 1997

bank) 1973-94	popula-tion			(1,0-3,3)			p=0,03	(0,6-2,1) DHA : 1,0 (0,5-1,8)		n-6 1,1	
Etude norvégienne 1977-92	72 cas /25708	12,4	oui	1,4 (0,6-3,0)	1,4 (0,6-3,0)			pas d'effet		pas d'effet de l'énergie ; graisses totales 1,3 ; AGS 0,7	Veierod et al., 1997
Netherlands Cohort Study 1986-93	642 cas /58279	6,3	oui	1,32 (0,82-2,12) 18 : 1 n-9 : 1,38 (0,88-2,19)	0,78 (0,56-1,10)	0,78 (0,56-1,09)	0,76 (0,66-1,04) p=0,09	EPA : 1,00 (0,73-1,35) DHA : 1,03 (0,75-1,40)	1,03 (0,80-1,34)	énergie 0,99 ; graisses totales 1,10 ; AGS 1,19 ; a.g. trans 0,99 ; 20 : 4 n-6 1,20 (0,87-1,66)	Schuurman et al, 1999 a, b
Etude suédoise 1967-97	466 cas /6272	21,4	non						<b>0,43</b> (0,22-0,83) p=0,05	RRs ajustés sur la consommation d'alcool, de viande, de fruits, de légumes et de lait ; mort par cancer de la prostate : poisson <b>0,27</b> (0,17-0,56) p=0,01	Terry et al., 2001
Health Professional's Follow-Up Study Etats-Unis, 1986-94	3523 HBP /24388	8	oui	0,97 (0,79-0,18)	<b>1,17</b> (1,02-1,35) p=0,03	<b>1,11</b> <b>(0,99-1,25)</b> <b>p=0,02</b>	1,08 (0,96-1,22)	EPA : <b>1,20</b> (1,06-1,35) p=0,004 DHA : <b>1,23</b> (1,09-1,39) p=0,002		énergie <b>1,29</b> (1,14-1,45) p<0,001 ; graisses totales 1,02 ; gr. animales 0,95 ; gr. végétales <b>1,12</b> (0,99-1,27) p=0,03 ; AGS 0,93 ; 20 : 4 n-6 <b>1,18</b> (1,05-1,33) p=0,03	Suzuki et al., 2002
Health Professional's Follow-Up Study Etats-Unis, 1986-98	2482 cas /47883	12	oui						0,93 (0,80-1,08)	cancer avancé (617 cas) : poisson 0,83 (0,61-1,13) ; cancer métastatique (278 cas) : poisson <b>0,56</b> (0,37-0,86) ; pas d'effet des fruits de mer ni des suppléments d'huile de poisson.	Augustsson et al., 2003

Les valeurs données sont les odds ratios (OR) ou les risques relatifs (RR) pour le tercile ou le quartile ou le quintile le plus élevé de consommation par rapport au plus bas, avec leur intervalle de confiance 95% ; on indique la probabilité du test de tendance lorsqu'elle est inférieure ou égale à 0,10. Les valeurs d'OR ou de RR indiquées en gras sont significativement différentes de 1, ou le test de tendance correspondant est significatif (p<0,05). *Abréviations* : OR : odds ratio ; RR : risque relatif ; PL : phospholipides ; EC : esters de cholestérol ; AG : acides gras ; AGS : acides gras saturés ; AGMI : acides gras monoinsaturés ; AGPI : acides gras polyinsaturés ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; DHA : acide docosahexaénoïque.