

Etude de la relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de tumeurs colorectales

Emmanuelle Kesse-Guyot

▶ **To cite this version:**

Emmanuelle Kesse-Guyot. Etude de la relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de tumeurs colorectales. Autre [q-bio.OT]. INAPG (AgroParisTech), 2002. Français. NNT : . tel-00005704

HAL Id: tel-00005704
https://pastel.hal.science/tel-00005704

Submitted on 5 Apr 2004

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

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

INSTITUT NATIONAL AGRONOMIQUE PARIS-GRIGNON

Ecole Doctorale ABIES

Biologie et Nutrition Humaines

THÈSE

pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon

Discipline : Nutrition Humaine

présentée et soutenue publiquement par

Emmanuelle KESSE

le 21 novembre 2002

Etude de la relation entre certains facteurs alimentaires et le risque de tumeurs colorectales

Relationship between some dietary factors and the risk of colorectal tumors

Directeur de thèse
Françoise CLAVEL-CHAPELON

Jury :

M. le Professeur Daniel TOME (Président du jury)

M. le Professeur Robert BENAMOUZIG (Rapporteur)

M. le Professeur Pierre DUCIMETIERE (Rapporteur)

M. le Professeur Jean-Jacques DAUDIN (Examinateur)

M. le Docteur Elio RIBOLI (Examinateur)

Remerciements

Je remercie vivement Madame le Docteur Françoise Clavel-Chapelon, directrice de cette thèse, de son accueil chaleureux au sein de son équipe. Elle m'a donné les moyens de réaliser ce passionnant travail et a éveillé mon engouement pour ce domaine de recherche. Elle m'a accordé sa confiance pendant ces trois années et m'a fait profiter de son expérience, c'est donc naturellement que je lui témoigne toute ma reconnaissance et ma gratitude.

Je remercie Monsieur le Professeur Robert Benamouzig et Monsieur le Professeur Pierre Ducimetière qui m'ont fait l'honneur d'accepter la charge de rapporteur de cette thèse.

J'adresse mes respectueux remerciements à Monsieur le Professeur Jean-Jacques Daudin et Monsieur le Docteur Elio Riboli qui m'ont fait la sympathie d'être membres du jury ainsi que Monsieur le Professeur Daniel Tomé qui a accepté de présider cette thèse.

Je suis reconnaissante à Madame le Docteur Marie-Christine Boutron-Ruault pour les précieux conseils qu'elle m'a prodigués, pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail et sa constante disponibilité.

Je remercie vivement Madame Teresa Norat pour sa collaboration et pour l'aide qu'elle m'a apportée.

Je tiens à remercier Madame Nadia Slimani et Monsieur le Professeur Bruno Falissard pour leurs conseils et leur attention.

Je remercie Ly An Hoang, Maryvonne Niravong, Anne Thiébaut, Marti Van Liere et Sébastien Chaillou ainsi que toutes les personnes qui ont participé au travail considérable de recueil, de gestion et de traitement des données alimentaires.

Je remercie Rafika Chaït, Yann Follain et Laurent Orsi pour le travail effectué et le temps consacré afin de recueillir les comptes-rendus anatomopathologiques.

Je remercie Valérie Avenel, Marie Fangon pour leur précieuse collaboration et leur disponibilité.

Je remercie la direction scientifique de l'Institut National Agronomique Paris-Grignon

d’avoir permis la réalisation de cette thèse.

Je remercie le corps enseignant de l’Institut de Formation Supérieure BioMédicale pour son enseignement de qualité et son encadrement.

Je suis reconnaissante à l’Association pour la Recherche sur le Cancer et à La Fondation pour la Recherche Médicale qui m’ont accordé des bourses d’étude pendant ces trois ans.

Enfin, un grand merci à mes parents, ma famille, Béatrice, Eléonore, David, Laurence, Mathilde, Agnès, Estelle, Matthieu, Bertrand et toute l’équipe E3N, pour leur soutien permanent, leur présence et leurs encouragements.

Les facteurs alimentaires intervenant aux différents stades de la cancérogenèse colorectale (petit adénomes, gros adénomes et cancer colorectal) ont été étudiés à partir des données françaises de l'étude E3N.

L'étude E3N (Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education nationale) composante française de l'étude EPIC (European prospective into Cancer and Nutrition) porte sur 100 000 femmes, âgées de 40 à 65 ans en 1990, adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale. Les données alimentaires, recueillies par un auto-questionnaire, sont disponibles pour 75 000 femmes. Les 517 sujets ayant développé un adénome entre 1993 et 1997 ont été comparés à 4695 sujets indemnes de polypes (coloscopie déclarée normale). La population d'étude des cancers était constituée de 173 cas de cancer et 64937 sujets indemnes. L'estimation des risques a été modélisée par un modèle de Cox.

Des effets délétères de la consommation d'alcool sur la survenue d'adénome et de la consommation de charcuterie sur la survenue de cancer ont été observés. Un apport élevé en calcium était associé à une diminution significative du risque de petit adénome et à une diminution non-significative du risque de gros adénome et de cancer colorectal. Les apports en fibres diminuaient non-significativement le risque d'adénome et de cancer colorectal. Des effets protecteurs, proches de la significativité, des fibres de légumes sur le risque de petit adénome et des fibres de céréales sur le risque de cancer ont été observés.

Un effet différent des facteurs alimentaires selon le stade de la séquence adénome-cancer a été confirmé.

ABSTRACT

Relationships between dietary factors and colorectal tumors (small and large adenoma and cancer) were studied from the French prospective E3Ns' data.

The E3N cohort study, E3N is the French component of the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC), includes 100 000 women aged 40–65 years at baseline (in 1990) who are covered by the French national teachers' health insurer, MGEN. Dietary data, collected by self-administered questionnaire, are available for 75 000 women. The 517 subjects with adenoma were compared with 4695 polyp-free subjects (colosnoscopy without tumor). Concerning cancer, the 113 cases were compared with 64937 subjects without cancer. Relative risks were calculated by Cox models.

An increase in risk of adenoma, respectively cancer, was observed for the subject with the highest alcohol, respectively processed meat, consumption. High intake of calcium was associated with a significant, respectively non-significant, decrease in risk of small, respectively large, adenoma. Fiber intake was showed a non-significantly protective effect in adenoma and cancer risk as were the fiber from vegetables on the adenoma risk and the fiber from cereal on the cancer risk.

We confirmed here that dietary factors are different according to the step if the adenoma-carcinoma sequence.

INTRODUCTION :.....13

I. Epidémiologie descriptive des adénomes et du cancer colorectal : 13

1. Adénomes colorectaux : 13
2. Cancer colorectal : 14

II. Anatomo-pathologie du côlon-rectum et Cancérogenèse colorectale : 18

1. Caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques du côlon-rectum : 18
2. L'adénome et la filiation adénome-cancer : 19
   a) Proportion des cancers issus des adénomes : 19
   b) Proportion des adénomes évoluant en cancer : 20
   c) La séquence adénome-cancer : 21

III. Les facteurs alimentaires de risque de tumeurs colorectales - Etat des connaissances : 22

1. Rôle de l'apport calorique, de l'activité physique, de l'obésité et du comportement alimentaire : 22
2. Rôle de l'alcool : 24
3. Rôle des lipides et des viandes : 25
4. Rôle du sucre et des hydrates de carbone raffinés : 26
5. Rôle protecteur des végétaux, des fibres et des folates : 27
6. Rôle du calcium et de la vitamine D : 29

IV. Objectifs du travail :..... 30

POPULATION ET METHODES : 31

I. L'étude E3N..... 31

1. Présentation de l'étude :..... 31
2. Historique de l'étude E3N : 32

II. Les données alimentaires :..... 33

1. Le questionnaire alimentaire : 33
2. Validité et reproductibilité du questionnaire alimentaire : 34
3. Validité du cahier de photographies :..... 35
4. L'étude de calibration :..... 36
5. Calcul des apports en nutriments : 37

III. Les données non-alimentaires :..... 38

IV. Populations d'étude : 40
1. Polypes, adénomes : 40
2. Cancers : 41

V. Méthodes statistiques : 44
1. Critères d'inclusion et caractéristiques de la population E3N : 44
2. Description des données alimentaires et analyse exploratoire : 45
a) Analyse discriminante et réduction d'information : 45
b) Analyse en Cluster : 47
3. Modélisation de l'effet de l'alimentation sur la survenue de pathologies colorectales : 48
a) Modèle de Cox : 48
b) Vérification des hypothèses du modèle : 49
c) Choix de l'échelle de temps : 49
d) Ajustement sur l'apport calorique : 50
(i) Présentation des modèles : 50
(ii) Equivalence des modèles : 52
e) Choix des variables d'intérêt et d'ajustement : 54

RESULTATS : 56

I. Description de la population E3N-EPIC : 56

II. Consommations alimentaires des femmes de la population E3N-EPIC : 56

III. Etude de facteurs de confusion potentiels : 57
1. Age et alimentation : 57
2. Consommation d'alcool et alimentation : 60
3. Région d'habitation et alimentation : 63

IV. Etude de la relation entre l'alimentation et la survenue de pathologies colorectales : 67
1. Caractéristiques générales des cas d'adénome et de cancer : 67
a) Adénomes : 67
b) Cancers : 68
2. Moyennes d'apports en nutriments et de consommations alimentaires : 70
3. Présentation des différents modèles utilisables en épidémiologie nutritionnelle : application à l'étude de l'effet de la consommation de protéines sur la survenue d'adénomes colorectaux 71
4. Effet de la consommation de différents facteurs alimentaires sur la survenue de tumeurs

colorectales : 72
a) Effet de la consommation de viande sur la survenue de tumeurs colorectales : 72
b) Effet de l'apport en éthanol et des consommations de boissons alcoolisées sur la survenue de tumeurs colorectales : 73
c) Effets des apports en calcium, vitamine D et phosphore, consommation de produits laitiers sur la survenue de tumeurs colorectales : 75
d) Effets des apports en fibres et de la consommation de végétaux sur la survenue de tumeur colorectale : 76
DISCUSSION : 79
CONCLUSION : 97
TABLEAUX : 98
ANNEXES : 132
BIBLIOGRAPHIE: 170

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Evolution de la mortalité par cancer colorectal chez l'homme † : 15
Figure 2 : Evolution de la mortalité par cancer colorectal chez la femme † : 16
Figure 3 : Evolution de l'incidence du cancer colorectal pour la période 1975-1995 selon le sexe † : 17
Figure 4 : Modèle moléculaire de la séquence adénome-cancer † : 21
Figure 5 : Représentation des aliments discriminants et des classes d'âge dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 : .. 58
Figure 6 : Représentation des aliments discriminants et des catégories de consommations d'alcool dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (=73070). Données de 1993 : 61
Figure 7 : Représentation des aliments discriminants des régions d'habitation dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 : .. 64
Figure 8 : Résultat du regroupement des régions administratives en 8 « régions alimentaires » obtenu par l'analyse en cluster, population E3N-EPIC (n=73062), données de 1993 : .. 65
Tableau 1 : Historique des questionnaires de l'étude E3N : 98
Tableau 2 : Description de l'histologie des polypes déclarés (n=1932) : 98
Tableau 3 : Caractéristiques des femmes de la population E3N-EPIC (n=73070) : 99
Tableau 4 : Moyennes de consommations alimentaires journalières pour les 16 classes d'aliments définis par le CIRC (g pour les aliments, mL pour les boissons), population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 : 100
Tableau 5 : Apports nutritionnels journaliers, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 : 101
Tableau 6 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 : 102
Tableau 7 : Indice* de sur- ou sous-consommation de boissons alcoolisées par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 : 103
Tableau 8 : Indice* d'apport en nutriment par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 : 104
Tableau 9 : Moyenne d'apport en éthanol et de consommations de boissons alcoolisées (contribution à l'apport en éthanol) par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 : 105
Tableau 10 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 : 106
Tableau 11 : Indice* d'apport en nutriment par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 : 107
Tableau 12 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par région. Population E3N-EPIC (n= 73062), données de 1993 : 108
Tableau 13 : Indices* de sur- ou sous- consommations des boissons alcoolisées par région. Population E3N-EPIC (n= 73062), données de 1993 : 109
Tableau 14 : Indice* d'apport en nutriment par région. Population E3N-EPIC (n=73062), données de 1993: 110
Tableau 15 : Répartition (%) des adénomes selon différentes caractéristiques histologiques : 111
Tableau 16 : Risque relatif brut et ajusté† (intervalle de confiance à 95%) d'adénome en relation avec les facteurs de risque non alimentaires (n=5212). Population E3N-EPIC. 1993-1997. 112
Tableau 17 : Caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers colorectaux (n=173) : 114
Tableau 18 : Risque relatif brut, taux d'incidence et intervalle de confiance à 95% de cancer colorectal en relation avec l'âge. Population E3N-EPIC. 1993-2000. 115

Tableau 19 : Comparaison des nombres de cas de cancer observés et attendus, par région : 116
Tableau 20 : Risque relatif brut et ajusté† (intervalle de confiance à 95%) de cancer colorectal en relation avec les facteurs de risque non alimentaires (n=65110). Population E3N-EPIC. 1993-2000 : 117
Tableau 21 : Moyennes (écarts-types) des apports en nutriments et des consommations alimentaires des groupes de sujets.Population E3N-EPIC : 118
Tableau 22 : Risque relatif brut et ajusté[1], d'adénome en relation avec l'apport en protéines estimés par les différents modèles. Population E3N-EPIC (n=5212), données de 1993 : 120
Tableau 23 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction de la consommation de viande. Population E3N-EPIC : 121
Tableau 24 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal selon différents modes de cuisson des viandes. Population E3N-EPIC : 123
Tableau 25 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en relation avec l'apport[2] en éthanol. Population E3N-EPIC : 124
Tableau 26 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction de la consommation de vin et de bière. Population E3N-EPIC : 124
Tableau 27 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] d'apports en calcium, phosphore et vitamine D. Population E3N-EPIC : 125
Tableau 28 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] de consommations de produits laitiers. Population E3N-EPIC : 126
Tableau 29 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] ou quartiles[2] d'apports en fibres totales et par origine. Population E3N-EPIC : 127
Tableau 30 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] de consommation de produits végétaux. Population E3N-EPIC : 129
Annexe 1 : Classification TNM 132
Annexe 2 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation d'alcool et la survenue cancer colorectal (1996-2002) 133
Annexe 3 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation d'alcool et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002) 135
Annexe 4 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation de viande et la survenue cancer colorectal (1996-2002) 137
Annexe 5 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation de viande et la survenue d'adénome colorectal (1992-2002) : 140
Annexe 6 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les consommations de fruits et de légumes et la survenue de cancer colorectal (1995-2002) : 141
Annexe 7 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les consommations de fruits et de légumes et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002) 144
Annexe 10 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en calcium et la survenue cancer colorectal (1993-2002) 151
Annexe 11 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en calcium et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002) 155
Annexe 12a : Exemples de pages du questionnaire alimentaire 157

Annexe 12b : Exemples de pages du cahier de photographies 158
Annexe 13 : Items du questionnaire alimentaire, correspondance de la classification de l'étude EPIC et classes utilisées pour l'étude des typologies alimentaires 159
Annexe 14 : Classification des groupes et sous-groupes d'aliments définis par le CIRC pour l'étude EPIC 164
Annexe 15 : Reproductibilité et validité† pour les apports en nutriments calculés à partir des consommations alimentaires déclarées par les 119 participantes à l'étude de validation (coefficients de corrélation de Pearson) 166
Annexe 16 : Reproductibilité et validité† pour les consommations alimentaires déclarées par les 119 participantes à l'étude de validation (coefficients de corrélation de Spearman) 167
Annexe 17 : Valeurs seuils des percentiles des variables étudiées dans la survenue d'adénome 168
Annexe 18 : Valeurs seuils des percentiles des variables étudiées dans la survenue de cancer 169

ABREVIATIONS

CIRC (IARC) : Centre International de Recherche sur le Cancer (*International Agency for Research on Cancer*)

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DIM : Département d'Information Médicale

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femmes de l'Education Nationale

EPIC : European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition

g : gramme

HMF : 5-hydroxymethyl-2-furaldéhyde

HNPCC : hereditary non-polyposis colorectal cancer

IC 95% : intervalle de confiance à 95%

IMC (BMI) : Indice de Masse Corporelle ou indice de Quetelet (*Body Mass Index*)

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

kcal : kilocalories

mg : milligramme

MGEN : Mutuelle Générale de l'Education Nationale

MTHFR : méthylène-tetrahydrofolate réductase

NAT : N-acétyl transférase

NC : non consommatrice

OMS (WHO) : Organisation Mondiale de la Santé (*World Health Organization*)

PA : personne-année

PAF : polypose adénomateuse familiale

OR : odds ratio

Q0 : questionnaire pilote

Q1 : premier questionnaire

Q2 : deuxième questionnaire (grossesses et traitements hormonaux)

Q3 : troisième alimentaire (alimentaire)

Q4 : quatrième questionnaire

Q5 : cinquième questionnaire

Q6 : sixième questionnaire

RR : risque relatif

VDR : vitamine D receptor

Le cancer colorectal est le 3e cancer en terme d'incidence et de mortalité en France et dans les pays industrialisés (GLOBOCAN, IARC, 2002). C'est donc un problème majeur de santé publique. L'importance des facteurs environnementaux dans la survenue de cancer colorectal a été suggérée par l'existence d'une forte corrélation entre l'augmentation de l'incidence du cancer colorectal et le développement industriel dans certains pays, initialement à faible risque (Schottenfeld, 1996 ; WCRF, 1997). Cette hypothèse est également à mettre en relation avec l'augmentation de l'incidence du cancer colorectal chez des sujets ayant migré d'un pays où le cancer colorectal est rare vers un pays où il est fréquent (Schottenfeld, 1996). Parmi les facteurs environnementaux, l'alimentation occupe vraisemblablement une place prépondérante. On estime qu'elle pourrait expliquer jusqu'à 80% des différences d'incidence observées entre les pays (Key T, 2002).

Le cancer colorectal est généralement précédé d'une tumeur bénigne, l'adénome (Peipins, 1994).

Il est donc essentiel d'étudier la relation entre l'alimentation et les survenues d'adénome et de cancer colorectal afin de mettre en œuvre une politique de prévention primaire.

I. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DES ADENOMES ET DU CANCER COLORECTAL :

1. Adénomes colorectaux :

Prévalence : l'étude de la prévalence des adénomes colorectaux peut être effectuée au moyen d'études autopsiques ou au sein de centres endoscopiques. Les études autopsiques, recensées dans une revue de littérature sur l'épidémiologie des adénomes (Neugut, 1993), ont montré que la prévalence des adénomes augmente avec l'âge, pouvant atteindre 50% chez les sujets âgés. Ces études ont également mis en évidence que les adénomes sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes. Parmi les études autopsiques répertoriées, la prévalence chez les sujets âgés de 60 à 69 ans variait de 55,4% chez les hommes et de 48,9% chez les femmes dans la ville de New York aux Etats-Unis à 4,5% chez les hommes et 0% chez les femmes dans la ville de Fars au Liban. Cette revue a estimé la corrélation existant entre la prévalence des adénomes et l'incidence du cancer colorectal. Les coefficients étaient de 0,73 chez les hommes et 0,43 chez les femmes.

Une étude multicentrique réalisée dans des centres d'endoscopie digestive a permis d'estimer la prévalence des polypes intestinaux en France (Martin, 1981). Une détection systématique de la présence de tumeur colorectale a été réalisée sur 1369 sujets âgés de 45 à 70 ans. La prévalence des polypes adénomateux ou villeux était de 9,7% chez les sujets n'ayant jamais eu de rectorragie ou d'antécédent de tumeur colorectale (bénigne ou maligne). Ce taux atteignait 19% chez les sujets présentant un antécédent de rectorragie et 23% chez les sujets présentant un antécédent de tumeur colorectale. De plus, la prévalence était significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes et chez les sujets de plus de 50 ans que chez les sujets de moins de 50 ans. Cependant, la représentativité des sujets étudiés au sein de centres endoscopiques peut être remise en cause dans la mesure où les sujets amenés à pratiquer une coloscopie sont particuliers.

Incidence : l'incidence des adénomes n'est pas connue cependant, le taux de récurrence après polypectomie a été évalué au sein de plusieurs études. Une revue de la littérature (Neugut, 1993) indique que le taux de récurrence après 3 à 4 ans de suivi, de patients ayant subi une polypectomie, atteignait 15 à 60% selon les études. L'incidence et le taux de récurrence d'adénome ont été évalués au sein d'une étude menée dans trois centres endoscopiques (Neugut, 1995). Les sujets, âgés de 35 à 84 ans, ont subi une première coloscopie puis ont été classés en deux groupes selon qu'ils avaient ou non un adénome. Après une période allant de 6 à 65 mois, une seconde coloscopie était réalisée. Cette étude a permis d'estimer que le taux d'incidence cumulée après 36 mois était de 16% et que le taux de récurrence cumulée après 36 mois était de 42%. Ces études ne permettent d'estimer le taux d'incidence que de façon approchée, car elles sont menées sur une population de sujets particuliers non représentatifs de la population générale.

2. Cancer colorectal :

Le cancer colorectal occupe une place importante dans les pays industrialisés (Europe occidentale, Amérique du Nord et Australie) en terme d'incidence et de mortalité.

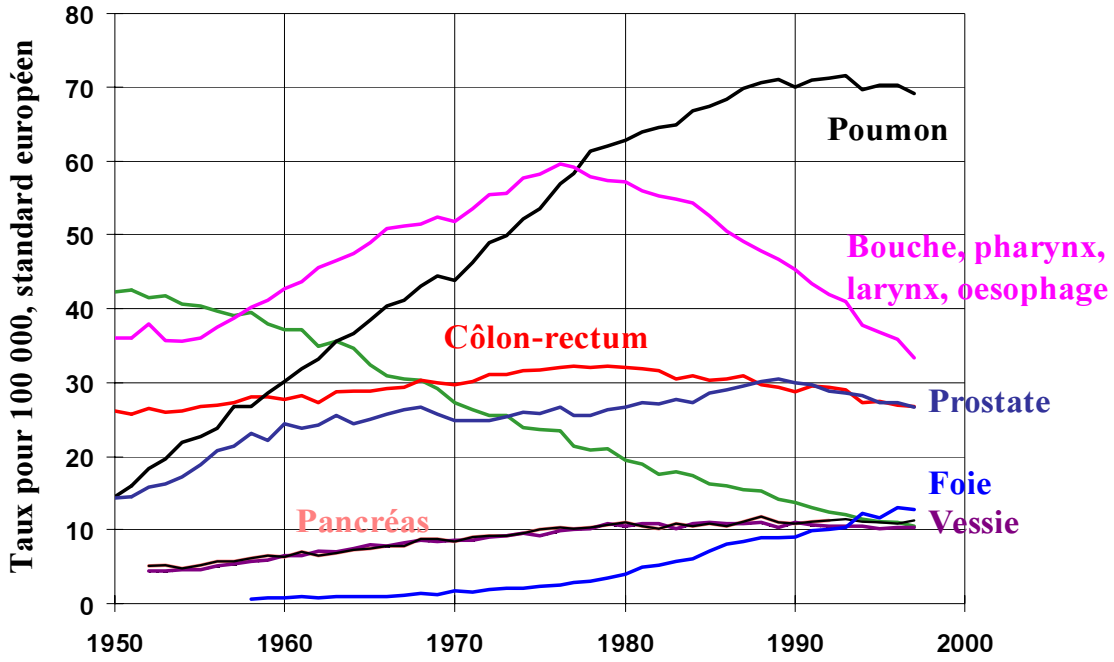
Les données d'incidence sont estimées à partir des données des registres de cancer.

Mortalité : les données de mortalité par cancer en France sont obtenues auprès du Service d'information des causes médicales de décès de l'INSERM. En 1999, 12302 décès par cancer du côlon et 4256 décès par cancer du rectum ont été recensés en France. Les taux de mortalité pour les deux sexes étaient de 20,5 pour le côlon et 7,3 pour le rectum pour

100 000 décès. Les taux de mortalité n'étaient pas identiques dans les deux sexes. Le taux de mortalité par cancer du côlon était de 22,4 chez les hommes et de 19,6 chez les femmes. Le taux de mortalité par cancer du rectum était de 8,3 chez les hommes et de 6,3 chez les femmes (INSERM, Service d'information des causes médicales de décès).

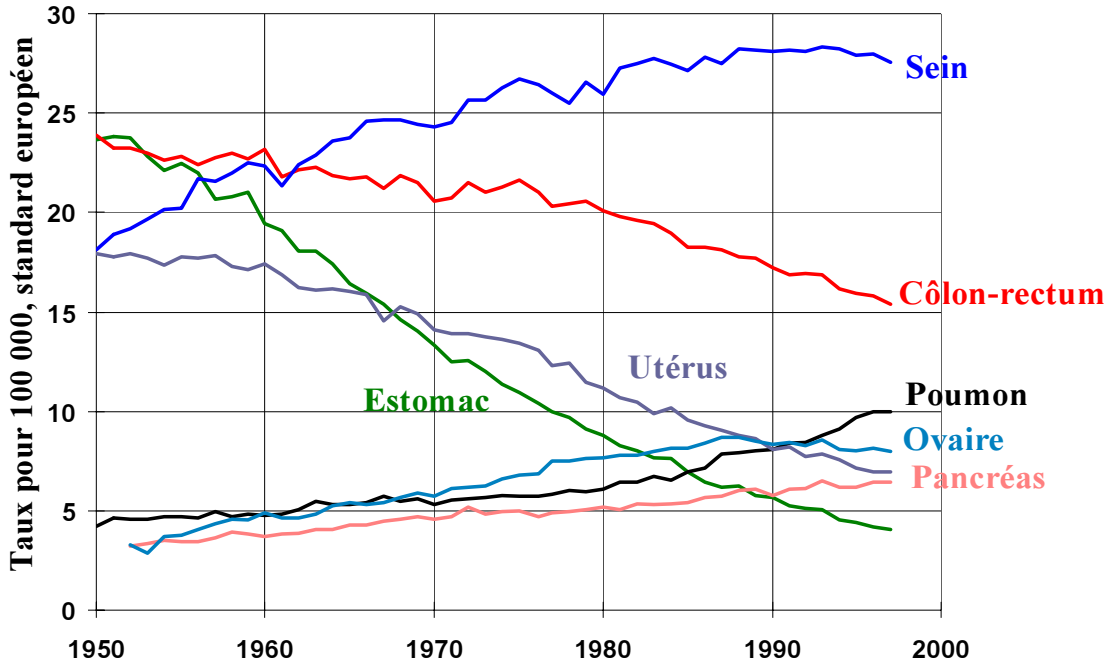
L'évolution de la mortalité par site de cancer pour chaque sexe est présentée sur les figures 1 et 2. Une diminution nette de la mortalité par cancer colorectal est observée chez la femme. La mortalité par cancer colorectal est relativement stable chez l'homme.

Figure 1 : Evolution de la mortalité par cancer colorectal chez l'homme [†] :



[†]D'après Hill C (British Journal of Cancer, 2001).

Figure 2 : Evolution de la mortalité par cancer colorectal chez la femme [†] :



[†]D'après Hill C (British Journal of Cancer, 2001).

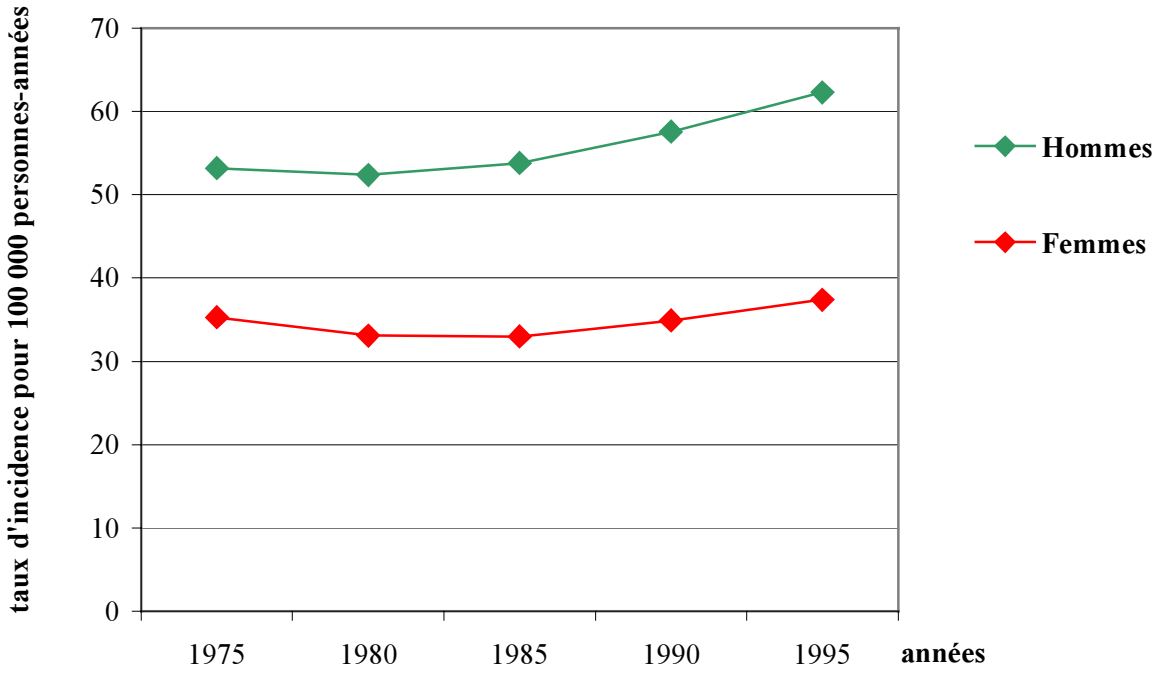
Incidence : pour l'année 2000, on estime le nombre de nouveaux cas de cancer colorectal à 19000 chez l'homme et 17000 chez la femme, correspondant à des taux d'incidence standardisés à l'Europe de 59,2 pour 100 000 chez l'homme et 37,0 pour 100 000 chez la femme (Association française des registres de cancer, J. Estève, communication personnelle). Le cancer colorectal occupait en 1995, en terme d'incidence en France, la 3[e] place chez l'homme après les cancers de la prostate et du poumon et la 2e place chez la femme après le cancer du sein (Ménégoz, 1998).

Une estimation de l'incidence du cancer colorectal dans les départements non couverts par un registre de cancer (autres que Bas-Rhin, Calvados, Côte D'or, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Saône-Loire, Somme et Tarn) a pu être obtenue en multipliant la mortalité par cancer colorectal de chaque département par le rapport incidence/mortalité (par sexe et par tranche d'âge) calculé à partir des données des 12 départements. L'application de cette méthode aux données de 1992 a montré que l'incidence du cancer du colorectal variait de 53 (Alsace) à 32,1 (Provence-Alpes Côte d'Azur) pour 100 000 habitants chez l'homme et de 32,7 (Nord) à 21,7 (Franche-Comté) pour 100 000 habitants chez la femme (Benhamiche, 1999).

Les taux d'incidence estimés en France sont similaires à ceux relevés dans le Nord de l'Europe mais ils sont plus élevés que dans le Sud de l'Europe. L'incidence par tranche d'âge évolue de manière similaire dans les deux sexes mais les taux sont plus élevés chez l'homme. Le cancer colorectal est rare avant 50 ans mais ensuite l'augmentation de l'incidence est rapide.

Chez l'homme, l'incidence du cancer colorectal était relativement stable de 1975 à 1985 puis en constante augmentation de 1985 à 1995. Chez la femme, l'incidence du cancer colorectal était en très légère diminution entre 1975 à 1985 puis en constante augmentation de 1985 à 1995 (figure 3).

Figure 3 : Evolution de l'incidence du cancer colorectal pour la période 1975-1995 selon le sexe [†] :



[†]d'après Ménégoz (Réseau FRANCIM, 1998).

Survie : l'enquête EUROCARE établit les statistiques de survie après la survenue de cancer dans 17 pays pour la période de 1985 à 1989 (Berrino, 1999). En France, durant la période 1985-1989, les taux de survie observée et relative[1] à 5 ans étaient de 41% et 53% pour le côlon et de 38% et 49% pour le rectum. Ces taux de survie étaient sensiblement identiques chez l'homme et chez la femme pour le cancer du rectum mais concernant le cancer du côlon,

[1] Corrigée des décès non dus au cancer.

la survie relative à 5 ans était de 55% chez la femme et 52% chez l'homme. La survie relative à 5 ans, sur la période 1978-1980, était pour les deux sexes de 41 % pour le colon et de 39% pour le rectum, ce qui correspond à une augmentation de la survie de 12% pour le cancer du côlon et de 10% pour le cancer du rectum. L'amélioration de la survie à 5 ans a pour effet une diminution de la mortalité par cancer colorectal chez la femme. Chez l'homme, cet effet n'est pas similaire dans la mesure où l'augmentation de l'incidence est plus rapide.

II. ANATOMO-PATHOLOGIE DU COLON-RECTUM ET CANCEROGENESE COLORECTALE :

1. Caractéristiques anatomo-pathologiques et cliniques du côlon-rectum :

Le côlon s'étend de la valvule iléo-cæcale jusqu'au rectum. Quatre segments sont distingués dans le côlon : le côlon droit ou ascendant dont la partie inférieure se termine au niveau du cæcum, le côlon transverse, le côlon gauche ou descendant et le côlon sigmoïde relié au rectum par la jonction recto-sigmoïdienne. Le rectum se termine par le sphincter anal. Le côlon mesure environ 1,50 m et le rectum mesure environ 15 cm.

Les tuniques formant l'intestin sont la séreuse péritonéale, la musculeuse interne et la muqueuse interne, recouverte par l'épithélium colorectal. La musculeuse assure les mouvements du côlon ce qui permet l'évacuation des matières fécales.

La muqueuse interne est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement des ions (sodium, potassium, bicarbonates, chlore) et l'eau. Enfin, c'est au niveau du côlon que les acides gras volatiles, issus des fermentations assurées par les bactéries coliques, sont absorbés.

❖ Les adénomes naissent de la prolifération des cellules des tubes glandulaires (glandes de Lieberkühn) de la muqueuse intestinale. Leur dédifférenciation peut atteindre 3 degrés de dysplasie : bas grade, modéré et haut grade. Les adénomes peuvent être sessiles ou pédiculés. Trois types histologiques d'adénomes sont distingués selon leur proportion en composants villeux:

Les adénomes tubuleux sont les plus fréquents (75%), ils présentent moins de 20% de composants villeux. Leur prolifération est tubulo-glandulaire avec stroma conjonctif peu abondant ; ce sont les polyadénomes.

Les adénomes villeux sont des tumeurs bénignes plus rares (5%), elles présentent plus de 80% de composants villeux. Ces tumeurs sont recouvertes d'un enduit mucoïde. Les

adénomes villeux sont des proliférations végétantes, digitiformes, composées de papilles (axes conjonctifs bordés de cellules épithéliales cylindriques). Des signes de malignité sont présents dans environ 30% des cas.

Les adénomes tubulo-villeux associent les deux formes de prolifération (20% des adénomes). Ils présentent entre 20 et 80% de composants villeux.

❖ Le cancer colorectal peut se développer sur une muqueuse saine ou préférentiellement à partir d'une lésion (adénomes, polypose familiale ou maladies inflammatoires telle que la rectocolite ulcéro-hémorragique). Au niveau macroscopique, les tumeurs malignes coliques sont dures et friables et peuvent être végétantes, ulcérées ou infiltrantes. Elles ont en commun de rétracter les tuniques du côlon et peuvent sténoser la lumière intestinale. Au niveau microscopique, les cancers colorectaux sont le plus souvent des épithéliomas glandulaires encore appelés adénocarcinomes Lieberkühniens.

La distribution de la topologie des cancers colorectaux dans les pays où ils sont fréquents est la suivante : 24% dans le sigmoïde, 13% dans le cæcum, 12% dans le côlon droit, 10% dans le côlon transverse, 11% dans le côlon gauche et 30% dans le rectum. A l'opposé, dans les pays où le cancer colorectal est rare, la proportion de cancers du rectum est très élevée et celle des cancers du sigmoïde est faible (Schottenfeld, 1996).

Le degré d'extension des tumeurs colorectales est évalué par la classification de Dukes établie en 1932 et modifiée par Astler-Coller en 1954 ou par la classification internationale TNM des cancers coliques. L'envahissement est caractérisé sur le site par la notion de taille (T), au niveau des ganglions lymphatiques avoisinant par la notion d'envahissement ganglionnaire (N) et à distance par la notion de métastase (M). Chaque symbole est suivi d'un chiffre décrivant la sévérité. La correspondance entre les classifications TNM et de Dukes est indiquée en annexe 1.

2. L'adénome et la filiation adénome-cancer :

a) Proportion des cancers issus des adénomes :

La plupart des tumeurs bénignes du côlon-rectum naissent de la muqueuse intestinale et sont représentées en majorité par des adénomes. Une étude de suivi après exérèse d'un adénome suggérait une diminution d'environ 90% de la survenue de cancer (Winawer, 1993). L'estimation de la proportion des cancers issus d'un adénome est évaluée histologiquement en quantifiant les reliquats adénomateux au sein des tumeurs. Une étude réalisée à partir du Registre des Tumeurs Digestives de la Côte d'Or (Bedenne, 1992) a estimé la fréquence des

cancers issus d'adénomes, à partir des tumeurs malignes de stade A de Dukes présentant du tissu adénomateux. Les résultats suggéraient qu'environ 80 % des cancers du côlon gauche et du rectum et 50% des cancers du côlon droit étaient issus d'un adénome.

b) Proportion des adénomes évoluant en cancer :

Le taux cumulé de cancer colorectal est faible comparé à celui des adénomes, ce qui suggère que peu d'adénomes se transforment en tumeur maligne.

L'analyse histologique d'adénomes réséqués permet d'estimer la proportion d'adénomes contenant, à un stade précoce donc, des cellules tumorales. Une étude réalisée à partir des données du registre de la Côte-d'Or (Bedenne, 1992) a montré que seulement 0,3% des adénomes de moins de 1 cm présentait du tissu malin mais cette proportion était de 9 % pour les adénomes de 1 à 2 cm et de 28% pour les adénomes de plus de 2 cm. De plus, il a été montré que le risque de cancer colorectal chez des sujets ayant eu une résection d'adénome était fonction des caractéristiques anatomo-pathologiques de l'adénome réséqué (Atkin, 1992). Cette étude incluait 1618 sujets ayant subi une résection d'adénome. Les principaux résultats de cette étude étaient les suivants :

- augmentation du risque de cancer du côlon et du rectum avec la taille de l'adénome : les ratios d'incidence standardisés de cancer du côlon et du rectum étaient de 2,2 (IC 95%=1,1-4,0) et 2,1 (IC 95%=0,8-4,3) pour les sujets ayant eu un adénome de 1 à 2 cm et de 5,9 (IC 95%=2,8-10,6) et 2,6 (IC 95%=0,5-7,6) pour les sujets ayant eu un adénome de plus de 2 cm.
- augmentation du risque de cancer du côlon pour les sujets ayant eu au moins 2 adénomes avec un ratio d'incidence standardisé de 4,8 (IC 95%=2,4-8,7).
- augmentation du risque de cancer du côlon et du rectum pour les sujets ayant eu un adénome villeux avec des ratios d'incidence standardisée de 5,0 (IC 95%=2,2-9,9) et de 3,8 (IC 95%=1,0-9,8) respectivement.
- augmentation du risque de cancer du côlon et du rectum pour les sujets ayant eu un adénome de dysplasie sévère avec des ratios d'incidence standardisés de 3,3 (IC 95%=1,1-8,0) et de 5,1 (IC 95%=1,6-11,9) respectivement.

Il est estimé aujourd'hui que 25% des « gros adénomes » (de plus de 1 cm) se transformeront en cancer du vivant des sujets (Faivre, 2001).

c) La séquence adénome-cancer :

Le mode de cancérogenèse expliquant la majorité des cancers colorectaux a été présenté dans un modèle appelé filiation adénome-cancer (Hill, 1978). Ce modèle est constitué de 3 étapes :

- la première consiste en la naissance d'un adénome au sein de la muqueuse intestinale par hyperprolifération de l'épithélium intestinal.
- la deuxième est la croissance de l'adénome.
- la troisième étape consiste en la transformation maligne de l'adénome en tumeur colorectale.

Le premier modèle moléculaire correspondant à la filiation adénome-cancer a été proposé afin d'exposer le processus multi-étapes (Vögelstein, 1989 ; Fearon, 1990). Il faisait intervenir une suite d'altération génétique impliquant des oncogènes (ras) et des gènes suppresseur de tumeur (APC ou adenomatous polyposis coli, DCC Deleted in Colorectal Cancer, p53). Ce modèle est présenté sur la figure 4.

Figure 4 : Modèle moléculaire de la séquence adénome-cancer [†] :

[†] d'après Vögelstein et Fearon (1989).

Les formes sporadiques de cancer colorectal représentent environ 90 % des cancers colorectaux alors que seulement 5 à 10 % des cancers colorectaux sont des formes génétiques dites familiales, telles que les formes familiales de Lynch (Schottenfeld, 1996). Ces syndromes sont autosomiques dominants et à forte pénétrance.

Les facteurs mis en cause dans la survenue d'un cancer colorectal sporadique sont d'origine génétique (facteurs hérités) et environnementale. Une étude prospective récente incluant 44788 paires de jumeaux (monozygotes ou dizygotes) a estimé le risque pour un sujet d'avoir un cancer colorectal selon que son jumeau était atteint ou non (Lichtenstein, 2000). Chez les jumeaux monozygotes, le risque de développer un cancer colorectal était de 6,9 (IC

95%=3,5-13,6) pour les hommes et 14,3 (IC 95%=8,6-24,0) pour les femmes. La concordance (probabilité d'avoir un cancer colorectal si le jumeau était atteint) chez les monozygotes était de 8% chez les hommes et 6% chez les femmes.

Un modèle a été mis au point afin d'estimer les contributions relatives des facteurs hérités et des facteurs environnementaux (partagés ou non partagés par les jumeaux) à la susceptibilité aux cancers. Concernant la susceptibilité au cancer colorectal, les facteurs hérités contribuaient à 35% (IC 95%=10%-48%), les facteurs environnementaux partagés contribuaient à 5% (IC 95% = 0%-23%) et les facteurs environnementaux non partagés à 60% (IC 95%=52%-70%).

III. LES FACTEURS ALIMENTAIRES DE RISQUE DE TUMEURS COLORECTALES - ETAT DES CONNAISSANCES :

De nombreuses études ont été menées afin d'appréhender l'importance des facteurs de risque d'origine alimentaire sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal. Les données épidémiologiques concernant les adénomes et le cancer colorectal ont été recensées dans 3 ouvrages (CNERNA, 1996 ; WCRF, 1997 ; COMA, 1998). Les principaux facteurs protecteurs impliqués seraient les végétaux (légumes, fruits, céréales), les fibres, les produits laitiers riches en calcium et peu gras (lait, yaourt) et certaines vitamines (A, C, E et caroténoïdes). A l'opposé, les principaux facteurs favorisant seraient l'excès calorique et l'obésité, la consommation d'alcool, les glucides raffinés, certaines graisses et les modes de cuisson des viandes (CNERNA, 1996 ; WCRF, 1997 ; COMA, 1998 ; Lipkin, 1999).

1. Rôle de l'apport calorique, de l'activité physique, de l'obésité et du comportement alimentaire :

Apport calorique : l'apport calorique ne semble par avoir d'effet sur le risque d'*adénome* (Boutron, 1999). L'association entre un apport calorique élevé et le risque de *cancer* colorectal est considérée comme possible dans la littérature (WCRF, 1997). Les résultats concernant le risque de *cancer* colorectal ont de plus été quantifiés dans une méta-analyse portant sur 13 études cas-témoins. Une relation dose-effet a pu être mise en évidence (Howe, 1997). Cependant, il est difficile d'isoler le rôle propre de l'énergie de celui d'aliments ayant un apport énergétique élevé comme les aliments riches en lipides. De plus, l'apport énergétique joue peut-être un rôle différent selon qu'il s'agit de petits *adénomes* (< 1 cm), gros *adénomes* (≥ 1 cm) et *cancer*s (Boutron-Ruault, 2001). Cette étude a révélé une

absence de rôle de l'énergie sur le risque de petit et de gros *adénomes* alors que le risque de *cancer* colorectal était associé à l'apport énergétique avec un odds ratio (5^{e} quintile versus 1er quintile) ajusté sur l'âge de 1,6 (95% intervalle de confiance= 0,9–2,9, p tendance=0,02).

Activité physique : un rôle protecteur sur la survenue de gros *adénomes* colorectaux a été attribué à l'activité physique alors qu'aucun rôle n'a été mis en évidence pour les petits *adénomes* (Giovannucci, 1995 ; Giovannucci, 1996 ; Boutron-Ruault, 1999 ; Boutron-Ruault, 2001). La plupart de ces études ont pris en compte à la fois l'activité professionnelle et les activités de loisirs. Les résultats mettent clairement en évidence que la sédentarité est liée à une augmentation du risque de survenue de *cancer* du côlon mais les résultats concernant le *cancer* du rectum sont moins probants (CNERNA, 1996 ; COMA, 1998 ; WCRF, 1997). Une étude récente (Boutron-Ruault, 2001) a montré un rôle protecteur important de l'activité physique sur la survenue de *cancer* colorectal avec un odds ratio de 0,3 (IC 95% = 0,2-0,3, p tendance= 0,0003) pour la comparaison des sujets ayant un niveau d'activité physique élevé par rapport aux sujets ayant un niveau faible. De plus, les sujets ayant un apport énergétique élevé ne présentaient pas d'excès de risque si leur niveau d'activité physique était élevé.

Obésité : un indice de masse corporelle élevé est associé à une augmentation de risque de survenue de gros adénome (Giovannucci, 1995 ; Giovannucci, 1996 ; Boutron-Ruault, 2001). Concernant l'effet de l'obésité sur le risque de *cancer* colorectal, les résultats sont plus hétérogènes. En effet, si l'obésité est considérée comme un facteur probable de risque de *cancer* colorectal chez l'homme, les résultats chez la femme sont moins concluants (CNERNA, 1996 ; COMA, 1998 ; WCRF, 1997). Une étude américaine a rapporté que le rapport entre le tour de taille et le tour de hanches serait plus déterminant que l'indice de masse corporelle chez la femme (Giovannucci, 1995).

Le mécanisme par lequel l'obésité et/ou un apport énergétique élevé interviendrait sur la cancérogenèse colorectale a été imputé à l'insuline. Cette hypothèse est née des similitudes observées entre les facteurs nutritionnels potentiellement liés au risque de *cancer* colorectal et ceux liés à la résistance à l'insuline. Les conséquences de la résistance à l'insuline sont une hyperinsulinémie, une glycémie élevée et une augmentation des taux sanguins de triglycérides et d'acides gras non-estérifiés. De plus, l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline conduit à une prolifération cellulaire et à une inhibition de l'apoptose (Giovannucci, 1995, Bruce, 2000). Ces effets sont modulés uniquement dans le foie, les muscles et les adipocytes. Par ailleurs, l'insuline est une hormone de croissance des cellules épithéliales de la muqueuse colique. Ainsi, l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline conduit à une élévation des taux sanguins de IGF-1 (Insulin Growth factor) qui en se fixant sur les récepteurs coliques

induit une hyperprolifération cellulaire (Giovannucci, 1995 ; Bruce, 2000).

Comportement alimentaire : la désorganisation du rythme des repas et le grignotage ont été associés à une augmentation de risque de *cancer* colorectal (Gerhardsson de Verdier, 1992 ; Giovannucci, 1995 ; Shoff, 1997). Ces effets pourraient s'expliquer par un flux d'acides biliaires primaires à chaque initiation du processus de digestion ou par l'intervention de l'insuline produite à chaque pic glycémique. De plus, les types d'aliments consommés lors des grignotages pourraient également être impliqués. A l'opposé, une étude récente (Tseng, 2000) suggère qu'un nombre élevé de repas pourrait avoir un rôle protecteur par le biais d'une amélioration du contrôle de la glycémie. Une augmentation du risque de *cancer* et d'*adénome* colorectaux a également été retrouvée en association avec une grande diversité alimentaire (Mc Cann, 1994 ; Boutron-Ruault, 1998).

2. Rôle de l'alcool :

Adénome : les études ayant examiné la relation entre la survenue d'adénome et la consommation d'alcool supportent l'existence d'un effet délétère de l'apport en éthanol total et vraisemblablement de la bière (Peipins, 1994 ; Schottenfeld, 1996).

Cancer : les études cas-témoins et les études de cohorte ayant examiné l'effet de l'alcool sur la cancérogenèse colorectale sont discordantes (WCRF, 1997 ; CNERNA, 1996 ; Expertise Collective INSERM, 2001). L'effet de l'alcool semble différer pour le cancer du côlon et le cancer du rectum. Certaines études ont mis en évidence une augmentation du risque de cancer colorectal chez les hommes mais la relation n'était pas observée chez les femmes. De plus, il semble que ce soit l'apport total en éthanol qui soit responsable plutôt qu'un type de boisson alcoolisée (WCRF, 1997).

Les caractéristiques et les principaux résultats des études ayant examiné l'effet de la consommation d'alcool sur le risque de tumeurs colorectales sont présentés en annexes 2 et 3.

Les mécanismes d'action évoqués pour expliquer l'effet délétère de l'alcool sont multiples. L'alcool interviendrait de façon directe par un effet cytotoxique local de son métabolite, l'acétaldéhyde, sur les tissus et par l'induction d'enzymes capables d'activer des proto-oncogènes. Il aurait également un rôle indirect dans la mesure où la consommation d'alcool est associée à des déficiences en nutriments tels que le fer, le zinc, les folates, la vitamine E et des vitamines du groupe B.

L'effet de la consommation d'alcool sur le risque d'adénome peut en partie s'expliquer par la liaison tabac-alcool. Une revue récente a fait état des données épidémiologiques de la relation entre la consommation de tabac et la survenue de tumeurs

colorectales (Giovannucci, 2001). Une association convaincante est observée entre la consommation de tabac et l'augmentation du risque d'adénome, plus particulièrement de gros adénome. Concernant le risque de cancer colorectal, la littérature est plus hétérogène. Les études récentes montrent un effet délétère de la consommation de tabac nécessitant une période de latence de trente à quarante ans (Giovannucci, 2001).

3. Rôle des lipides et des viandes :

Lipides : le rôle des lipides sur la survenue de *cancer* colorectal est considéré comme «possible» mais reste controversé (WCRF, 1997 ; Lipkin, 1999). De plus, comme nous l'avons souligné plus haut, l'apport calorique et l'apport en lipides étant très corrélés, le rôle propre des lipides est difficile à mettre en évidence. Si l'effet de la consommation de graisses totale sur le risque de *cancer* colorectal est peu convaincant, c'est le cholestérol et les différents types de lipides qui seraient incriminés (Lipkin, 1999). En effet, les acides gras mono-insaturés (AGMI) et poly-insaturés n-3 (AGPI n-3) pourraient avoir un rôle protecteur alors que les acides gras saturés (AGS) pourraient favoriser la cancérogenèse colorectale. Cependant, les résultats sont peu nombreux (WCRF, 1997). Concernant les *adénomes*, il a été suggéré que le type de graisse pourrait intervenir dans la mesure où les consommations de poisson et de volaille auraient un effet protecteur alors que consommations de charcuteries, de mouton, d'œufs, d'abats et de beurre seraient néfastes (Yoon, 2000).

Viandes : L'augmentation du risque de *cancer* colorectal avec une forte consommation de viande rouge a été rapportée dans des études menées pour la plupart en Amérique du Nord mais cette relation est beaucoup moins nette dans les études européennes (WCRF, 1997). Concernant les charcuteries, leur rôle éventuel pourrait être lié aux conservateurs utilisés tels que le nitrite. Le nitrite et les composés nitrés peuvent être transformés en dialkylnitrosamines qui sont des composés carcinogènes (COMA, 1998 ; Norat, 2000 ; Sugimura, 2000). Les caractéristiques et les principaux résultats des études ayant examiné l'effet de la consommation de viande sur le risque de tumeurs colorectales sont présentés en annexes 4 et 5.

Fer : De plus, le fer ingéré et non absorbé pourrait avoir un rôle dans l'activation du processus de formation de radicaux libres. Lors du métabolisme des nutriments, des radicaux libres (composés oxygénés auxquels il manque un électron) sont produits. Ces radicaux en se liant à d'autres atomes afin d'équilibrer leur charge peuvent endommager la membrane des cellules et se fixer à l'ADN, générant des mutations. Le fer libre peut agir comme un

catalyseur et activer la formation de radicaux libres par la réaction de Fenton[1] (Wurzelmann, 1996).

Modes de cuisson : Une revue récente des études ayant examiné l'effet des modes de cuisson des viandes et de la cuisson de viande bien -cuite (Norat, 2000) sur le risque de cancer colorectal a affirmé que les résultats étaient inconsistants. Cependant, plusieurs études récentes ont mis en évidence une augmentation du risque de tumeurs colorectales chez les consommateurs de viandes cuites à haute température (Le Marchand, 2001 ; Probst-Hensch, 1997 ; Sinha, 1999). La cuisson des viandes à très haute température (friture, grill) produit des amines hétérocycliques à partir de la créatinine musculaire par réaction de Maillard[2] (Järgerstad, 1983 ; Norat, 2000) ou par pyrolyse (Norat, 2000). Elles sont ensuite métabolisées par le foie et évacuées dans l'intestin par la bile. La transformation des amines hétérocycliques en composés carcinogènes, capables de modifier l'ADN, nécessite l'intervention du cytochrome CYP_{1A2} et de la N-acétyltransférase (NAT2). Les gènes codant pour l'enzyme NAT2 et pour le cytochrome du CYP_{1A2} présentent des polymorphismes permettant de distinguer les «acétylateurs lents» et les «acétylateurs rapides». Les sujets «acétylateurs rapides» décomposent rapidement les amines hétérocycliques ce qui génère une quantité importante de métabolites au niveau du côlon. Ces derniers sont métabolisés en composés carcinogènes par des enzymes bactériennes. Ainsi, le risque de *cancer* colorectal serait deux fois plus élevé chez les sujets porteurs du phénotype « acétylateurs rapides » que chez les sujets « acétylateurs lents » (WCRF).

4. Rôle du sucre et des hydrates de carbone raffinés :

Une association positive a été trouvée entre la consommation de glucides et l'augmentation de risque d'adénome et de cancer colorectal (WCRF, 1997). Les glucides impliqués sont les glucides à index glycémique élevé tels que le sucre et les féculents issus de céréales (maïs, blé, riz) raffinées. Deux mécanismes ont été proposés. Tout d'abord, une consommation élevée de sucre entraîne une augmentation de la glycémie susceptible d'activer le processus de cancérogenèse par la voie de l'hyperinsulinémie en cas de résistance à l'insuline indiqué précédemment. Le second mécanisme implique la cuisson du sucre qui génère du 5-hydroxymethyl-2-furaldéhyde (HMF). Ce composé a été retrouvé responsable de

---

[1] $Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^{\bullet} + OH^-$

[2] Acide aminé + sucre $\rightarrow$ Composés hétérocycliques

l'initiation et de la promotion de tumeurs chez le rat (Giovannucci, 1995 ; WCRF, 1997).

5. Rôle protecteur des végétaux, des fibres et des folates :

Légumes et fruits : le rôle protecteur des légumes sur la cancérogenèse colorectale a été mis en évidence dans la grande majorité des études, qu'elles portent sur la survenue d'*adénome* ou de *cancer* (CNERNA, 1996 ; COMA, 1998 ; Terry, 2001 ; Voorrips, 2000 ; WCRF, 1997). Les caractéristiques et les principaux résultats des études ayant examiné l'effet de la consommation de légumes et de fruits sur le risque d'adénome et de cancer colorectal sont présentés en annexes 6 et 7.

L'effet protecteur est particulièrement net en ce qui concerne les légumes crus et les crucifères. Une méta-analyse réalisée sur les données de 6 études cas-témoins (Trock, 1990) a trouvé un odds ratio de 0,48 (IC 95% = 0,41-0,57) lié au risque de cancer colorectal pour le quartile supérieur de consommation de légumes comparé au quartile inférieur. L'effet protecteur des fruits est plus discuté.

Fibres : le rôle protecteur des végétaux est essentiellement attribué à leurs teneurs en fibres mais d'autres constituants (vitamine C, folates, caroténoïdes) pourraient également intervenir. Le rôle protecteur des fibres sur la cancérogenèse colorectale a été initialement proposé par l'observation d'une population africaine dans laquelle le *cancer* colorectal était peu répandu alors que la consommation de fibres y était élevée (Burkitt, 1969). Depuis, de nombreuses études ont été réalisées mais les résultats restent discordants (WCRF, 1997 ; COMA, 1998 ; Sengupta, 2001).

Les caractéristiques et les principaux résultats des études ayant examiné l'effet de l'apport en fibres sur le risque d'adénome et de cancer colorectal sont présentés en annexes 8 et 9.

Une méta-analyse de 13 études cas-témoins (Howe, 1992) a mis en évidence un odds ratio de 0,53 (IC 95% = 0,47-0,61) pour le quintile supérieur d'apport en fibres comparé au quintile inférieur. Si la majorité des études cas-témoins a mis en évidence un effet protecteur des fibres, les résultats des études de cohorte n'ont pas clairement retrouvé cette relation (Fuchs, 1999 ; Giovannucci, 1994, Heilbrun, 1989 ; Kato, 1997 ; Michels, 2000 ; Pietinen, 1999 ; Steinmetz, 1994, Voorrips, 2000).

Les résultats des études portant sur la survenue d'*adénomes* sont globalement en faveur d'un rôle protecteur des fibres (Sengupta, 2001) bien qu'une étude de cohorte récente (Fuchs, 1999) n'ait pas trouvé cette association.

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer le rôle protecteur des fibres :

– Les fibres augmentent le volume fécal par leur présence d'une part et par leur capacité à retenir l'eau d'autre part. De plus une partie de ces fibres est dégradée par des bactéries de l'intestin qui prolifèrent et contribuent ainsi à l'augmentation du volume fécal dans la mesure où les produits de dégradation issus des fibres se lient à de l'eau.

– Un deuxième mécanisme implique la neutralisation des acides biliaires issus de la dégradation du cholestérol par le foie. Les acides biliaires primaires sont transformés par la flore bactérienne du côlon en acides biliaires secondaires cancérigènes. Les fibres par augmentation du volume fécal diluent et neutralisent les acides biliaires.

– Un troisième mécanisme implique les acides gras à courte chaîne ou AGCC (l'acétate, le propionate et le butyrate). Le butyrate peut intervenir à plusieurs niveaux :

- ✓ En induisant le mécanisme d'apoptose et en réduisant la prolifération cellulaire. En effet, le butyrate peut désactiver les protéines p21 (produites par les proto-oncogèmes *ras*) qui interviennent dans le mécanisme de prolifération.
- ✓ En induisant la différenciation, par régulation de l'expression de certains gènes.
- ✓ En diminuant le pH colique ce qui entraîne l'insolubilité des acides biliaires et diminue l'activité des bactéries responsables de la transformation des acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires.

Folates : les folates, présents majoritairement dans les légumes, présentent un effet bénéfique plus ou moins important selon les études sur le risque de *cancer* colorectal (Baron, 1998 ; Giovannucci, 1995 ; Giovannucci, 1998 ; SU 2000 ; Terry, 2002 ; WCRF, 1997). Cet effet serait fonction notamment des apports en méthionine et de la consommation d'alcool. L'effet délétère de l'alcool serait plus important chez les sujets dont les apports en folates et en méthionine sont faibles (Giovannucci, 1995 ; SU, 2000).

Cependant, une étude récente a montré qu'en cas de déficit en méthionine, les folates ne présentaient pas d'effet protecteur sur la cancérogenèse colorectale (Terry, 2002).

La méthionine est un acide aminé qui participe à la méthylation de l'ADN et à la synthèse des purines et pyrimidines nécessaires à la réplication de l'ADN. Elle nécessite pour sa synthèse, à partir de l'homocystéine, la présence de folates sous la forme 5-methyltetrahydrofolate. Cette forme circulante de folates est produite par action de la methylènetetrahydrofolate réductase (MTHFR). Le polymorphisme (substitution 667C $\rightarrow$ T, *ala*$\rightarrow$ *val*[1]) d'un gène de la

[1] substitution en position 667 à partir du N-terminal d'une base cytosine en thymine remplaçant un acide aminé alanine en valine.

MTHFR diminuerait le risque de *cancer* colorectal. Une méta-analyse récente des données concernant le rôle des polymorphismes dans la survenue de cancer colorectal (Houlston, 2002) a estimé, à partir des 4 études recensées, le risque de *cancer* colorectal à 0,77 (IC 95% = 0,64-0,93) chez les sujets présentant le génotype val/val comparés aux sujets présentant les génotypes *val*/*ala* et *ala*/*ala*.

6. Rôle du calcium et de la vitamine D :

L'hypothèse selon laquelle l'augmentation des apports en calcium et en vitamine D dans les régimes alimentaires occidentaux pourrait réduire le risque de cancer colorectal est ancienne (Newmark, 1984). Les résultats épidémiologiques relatifs à l'effet du calcium, de la vitamine D et plus généralement des produits laitiers sur la survenue d'adénome et cancer colorectal restent cependant hétérogènes (Lipkin, 1999 ; Martinez, 1998). Une méta-analyse récente a conclu à une absence d'effet du calcium que ce soit sur le risque d'adénome ou sur celui de cancer (Bergsma-Kadijk, 1996). Les caractéristiques et les proncipaux résultats des études ayant examiné l'effet du calcium sur le risque d'adénome et de cancer colorectal sont présentés en annexe 10 et 11.

Cependant, les études expérimentales et les essais d'interventions ont mis en évidence une réduction de la prolifération des cellules épithéliales par administration de calcium (Baron, 1999, Bostick, 1997, Rozen, 2001). L'effet du calcium sur la muqueuse intestinale est attribué à sa liaison, avec les acides biliaires, formant ainsi des complexes insolubles et réduisant ainsi leurs effets délétères. Une hypothèse a suggéré que le phosphore interviendrait dans la formation de ces complexes (Van des Meer, 1991). Des études récentes ont suggéré qu'un polymorphisme du gène codant pour le récepteur à la vitamine D (VDR) pourrait avoir une action sur le développement d'adénomes colorectaux (Ingles, 2001 ; Kim, 2001). Cependant, une autre étude a mis en évidence un rôle protecteur de la vitamine D mais aucune association avec le polymorphisme du gène du VDR (Peters, 2001).

IV. OBJECTIFS DU TRAVAIL :

Notre objectif est d'enrichir les connaissances sur la relation entre l'alimentation et la survenue d'*adénome* et de *cancer* colorectal afin d'améliorer leur prévention primaire.

De nombreuses études cas-témoins ont étudié cette relation. Ces études permettent d'obtenir des résultats plus rapidement et à moindre coût que les études prospectives. Toutefois, certaines limites intrinsèques à ce type d'enquête (biais d'information dû au recueil rétrospectif des données, de sélection due au choix des témoins par exemple) rendent nécessaire la confirmation de leurs résultats par la mise en place d'études prospectives.

Une enquête de cohorte permet que la survenue d'*adénome* et de *cancer* colorectal soit enregistrée dans une même population et ainsi d'étudier l'effet de l'alimentation à chaque étape de la séquence adénome-cancer.

En France, les seules études épidémiologiques ayant examiné le rôle de l'alimentation sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal étaient des enquêtes cas-témoins.

L'analyse des données de l'étude E3N, enquête prospective française, est l'objet du présent travail.

Tout d'abord, nous avons cherché à identifier d'éventuels facteurs de confusion de la relation alimentation-santé. Nous avons étudié les profils alimentaires en fonction de l'âge, de la consommation d'alcool et de la région d'habitation qui sont autant de facteurs de confusion potentiels dans la relation alimentation-cancer.

L'objectif principal de notre travail a été d'étudier certains facteurs de risque d'origine alimentaire (consommations alimentaires et apports en nutriments) sur la survenue d'*adénome* et de *cancer* colorectal, ceci afin de déterminer l'étape à laquelle interviennent les différents facteurs étudiés. Le caractère prospectif des données E3N est un atout important puisqu'il permet de réduire le biais d'anamnèse fréquent dans les études cas-témoins.

Nous avons étudié les facteurs alimentaires suivants :

- ✓ L'apport en éthanol et les consommations de vin et de bière.
- ✓ Les consommations de viandes ainsi que le mode de cuisson.
- ✓ Les apports en calcium, vitamine D, phosphore et les consommations de produits laitiers.
- ✓ Les apports en fibres totales et selon leur origine et les consommations de végétaux (légumes, fruits, légumes secs, céréales et pommes de terre).

I. L'ETUDE E3N

1. Présentation de l'étude :

L'étude E3N (**E**tude **E**pidémiologique auprès des femmes de l'Education **N**ationale) est la première étude de cohorte française étudiant les facteurs de risque de cancer chez la femme. Cette étude est gérée au sein de l'unité I.N.S.E.R.M. XR 521 implantée à l'Institut Gustave Roussy.

L'étude E3N est une enquête prospective française portant sur 100 000 femmes volontaires, âgées de 40 à 65 ans à l'inclusion, vivant en France métropolitaine (Clavel-Chapelon F, 1997). Elles ont été recrutées parmi les adhérentes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (M.G.E.N.). Une phase pilote, réalisée dans 3 départements (le Nord, le Pas-de-Calais et le Tarn-et-Garonne) a été initiée en janvier 1989. Le questionnaire pilote a été envoyé à toutes les femmes âgées de 40 à 65 ans de ces 3 départements. Parmi les sujets sollicités, 2720 femmes ont accepté de participé. L'étude nationale a été lancée en juin 1990.

L'objectif principal de l'enquête E3N est d'étudier les facteurs de risque de cancer chez la femme, notamment les cancers du côlon et du sein. Les principaux facteurs de risque étudiés dans l'enquête E3N concernent l'alimentation, la prise de traitements hormonaux et les facteurs reproductifs. Les informations sont recueillies par auto-questionnaires, envoyés tous les 24 mois environ. A l'heure actuelle, 7 questionnaires principaux ont été envoyés. De plus, des données biologiques (prélèvement sanguin) ont été obtenues pour 25 000 volontaires. Les échantillons sanguins sont constitués de 28 paillettes de 500 µL contenant plasma, sérum, globules rouges et couche leucoplaquettaire. Les échantillons sont actuellement conservés en azote liquide et seront décongelés à des fins d'analyse de biomarqueurs chez des sujets ayant développé une pathologie donnée au cours du suivi et chez des sujets indemnes.

L'étude E3N est la composante française de l'étude européenne EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), coordonnée par le C.I.R.C. (Centre International de Recherche sur le Cancer, OMS, Lyon). L'étude EPIC regroupe 10 pays (Suède, Danemark, Angleterre, Pays-Bas, Allemagne, France, Italie, Espagne, Grèce et Norvège) soit environ 500 000 participants (Riboli E, 1997).

2. Historique de l'étude E3N :

Le premier questionnaire (Q1), dérivé du questionnaire de la phase pilote (Q0), a été envoyé à 494458 femmes en juin 1990. Il incluait des questions sur les caractéristiques staturo-pondérales (anthropométriques) à différentes périodes de la vie, l'activité physique, le niveau d'études et l'activité professionnelle, la vie reproductive, la consommation de tabac et l'état de santé (antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, prise de médicaments, antécédents familiaux de cancer). Les participantes incluses dans l'étude E3N sont les femmes qui ont retourné le premier questionnaire (Q1 ou Q0) accompagné d'un accord de participation signé soit 98997 femmes avant la fin de la période d'inclusion fixée arbitrairement à novembre 1991.

Le second questionnaire, Q2 (envoyé en janvier 1992), portait sur l'historique détaillé des 12 premières grossesses, la stérilité et la prise de traitements hormonaux, de contraceptifs oraux ou de traitements substitutifs de la ménopause. Il a été adressé aux femmes ayant répondu au premier questionnaire. Après un envoi et deux relances, une seconde version simplifiée (Q2S) a été envoyée aux femmes n'ayant pas répondu à Q2. Les femmes ayant déclaré être atteintes de stérilité ont reçu un questionnaire détaillé (Q2inf).

Les consommations alimentaires ont été enregistrées dans le troisième questionnaire (Q3) envoyé aux répondantes du questionnaire Q2. Après un envoi (93056 sujets) et deux relances, 76172 questionnaires alimentaires ont été retournés.

Le quatrième questionnaire Q4 (décembre 1994) a été envoyé aux répondantes du questionnaire Q3 et une relance unique a été effectuée. Il comportait des questions sur les mesures anthropométriques.

Le cinquième, le sixième et le septième questionnaires ont été envoyés à la toutes les femmes ayant répondu au 1er questionnaire. Deux relances ont été envoyées pour les 5^{e} et 6^{e} questionnaires. La réception du 7^{e} questionnaire est en cours. Ils traitaient de questions générales et permettaient une mise à jour ou une vérification des données recueillies auparavant (date de naissance, poids, suivi de l'état de santé, consommation de tabac, prise de suppléments vitaminiques, prise de traitements hormonaux substitutifs et statut ménopausique).

Chaque questionnaire permettait en outre un suivi de l'état de santé et une mise à jour de certaines données susceptibles d'avoir d'évolué telles que la consommation de tabac, le statut ménopausique, etc.

Le taux de réponses à chaque questionnaire est indiqué dans le tableau 1. Les questionnaires Q0, Q1 et Q2 ont été saisis par lecture optique. La saisie de Q3 a été réalisée

manuellement. Les questionnaires Q4, Q5 et Q6 ont été scannés par lecture automatisée avec reconnaissance de caractères.

II. LES DONNEES ALIMENTAIRES :

1. Le questionnaire alimentaire :

Le questionnaire alimentaire a été mis au point par l'équipe et adressé aux femmes de l'étude afin de décrire les habitudes alimentaires. C'est un questionnaire semi-quantitatif d'histoire alimentaire. Il est structuré en deux parties (cf. exemple en annexe 12a).

La première partie, quantitative, décrit les fréquences de consommations alimentaires au cours des 8 repas de la journée (réveil et petit déjeuner, collation de la matinée, apéritif avant le déjeuner, repas de midi, collation de l'après-midi, apéritif avant le dîner, repas du soir, collation après dîner) pour 66 aliments (salade par exemple) ou groupes d'aliments (viande par exemple). Pour chaque aliment, la fréquence de consommation (jamais ou moins d'une fois par mois, 1 à 3 fois par mois, 1 à 7 fois par semaine) et la quantité consommée sont renseignées. Les quantités consommées sont estimées soit en unité standard soit à l'aide d'un livret de photos en couleurs. Le livret de photos permet l'estimation des portions pour 67 aliments ou groupe d'aliments représentés par 3 photographies de tailles de portion différentes permettant le codage en 7 modalités (voir Annexe 12b).

La seconde partie du questionnaire est qualitative ; elle permet de détailler la consommation d'aliments particuliers au sein des groupes d'aliments cités dans la première partie du questionnaire (légumes cuits, crudités, fruits, viandes, poissons et produits laitiers). Dans le groupe viande par exemple, les aliments détaillés sont le veau, le bœuf, le cheval, le porc, le mouton et les volailles. Pour chaque aliment, le sujet devait caractériser sa fréquence de consommation selon les modalités : « 0 », « + », « ++ » et « +++ » supposées représenter « jamais ou moins d'une fois par mois » (zéro), « le moins fréquemment » (1 croix), « le plus fréquemment » (3 croix) et « autre » (2 croix). Ces données de fréquence étaient également demandées pour les modes de cuisson des viandes (à la poêle, au four, en cocotte, au grill) et des poissons (court-bouillon, four, grillé, pané ou frit, autre). Les modalités « 0 », « + », « ++ » et « +++ » des tableaux qualitatifs étaient affectées d'un poids (0, 1, 2 et 3) afin de permettre le calcul d'un score. La contribution de chaque ligne était égale au rapport entre le score de la ligne et le score total du tableau. Ainsi, nous obtenions une fréquence pour chaque item du tableau.

En outre, certaines questions spécifiques portaient sur l'utilisation de matières grasses

(assaisonnement, type de matière grasse, ajout avant ou après la cuisson), l'ajout de sucre et/ou de lait pour les boissons chaudes, l'utilisation de sel et d'épices.

Des coefficients de pondération ont été calculés à partir des préférences déclarées dans la deuxième partie du questionnaire puis appliqués aux consommations des groupes d'aliments cités dans la première partie du questionnaire. Ces pondérations permettaient ainsi de connaître les consommations journalières moyennes pour 208 items différents.

Ces 208 items sont rassemblés en 16 groupes qui ont été mis en place par le CIRC plus un groupe « divers » (qui concerne pour la population française la seule consommation d'édulcorant). Les items du questionnaire alimentaire et leur correspondance dans la classification EPIC sont présentés en annexe 13. L'annexe 14 présente le détail de la classification utilisée au sein de l'étude EPIC qui a été mise en place par le CIRC.

2. Validité et reproductibilité du questionnaire alimentaire :

Une étude a été initiée, préalablement à l'envoi du questionnaire alimentaire (en 1990), afin de mesurer la validité et la reproductibilité du questionnaire alimentaire. La validation du questionnaire a été testée en comparant les données alimentaires recueillies au moyen d'une méthode de référence, à celles obtenues par le questionnaire. La reproductibilité du questionnaire a été testée en comparant deux questionnaires remplis par un même sujet à un an d'intervalle.

Cette étude a été réalisée auprès de femmes volontaires, employées de l'Institut Gustave Roussy (Villejuif) et représentatives de l'étude E3N en terme d'âge. Parmi les 784 femmes contactées, 123 ont accepté de participer à l'étude. Au cours de l'étude, 1 femme est décédée, 1 femme a déménagé et 2 femmes se sont désistées ce qui a permis de réaliser l'étude de validation sur un échantillon de 119 sujets. Ces femmes étaient âgées de 45 ans en moyenne et représentaient diverses professions (médecins, infirmières, techniciennes, chercheurs, personnel administratif).

La méthode de référence utilisée pour la validation du questionnaire était l'interview, effectué par une diététicienne, de l'alimentation des 24 heures précédentes, appelé rappel de 24h. Les rappels de 24 heures ont été effectués au cours de l'année de l'étude, à raison de un par mois et à des jours différents, permettant de représenter l'alimentation de toute la semaine et de toutes les saisons. Chaque sujet a été suivi par la même diététicienne au cours de toute l'étude. Les femmes ne savaient pas à l'avance qu'elles allaient être interrogées excepté pour le rappel du vendredi qui était effectué le samedi par téléphone et pour lequel les femmes étaient averties à l'avance. Les rappels du samedi et du dimanche étaient effectués le lundi. En

raison de données manquantes, 4 questionnaires du 1er remplissage et 11 du 2nd remplissage ont été éliminés de l'étude. Les données recueillies au cours du 1er remplissage du questionnaire ont été comparées à la moyenne de 12 rappels de 24-heures afin de tester la validité du questionnaire. Le questionnaire alimentaire à valider a été rempli 2 fois, à 1 an d'intervalle afin de tester la reproductibilité de la méthode de recueil.

En raison d'absence ou de congés, certains sujets n'ont fait l'objet que de 11 (27%), 10 (6%) ou 9 (2%) rappels de 24-heures. L'estimation de la taille des portions consommées était facilitée par l'utilisation d'un cahier photo présentant 3 à 10 tailles de portion pour 42 aliments. La reproductibilité du questionnaire a été testée par le calcul des coefficients de corrélation des consommations alimentaires et des apports en nutriments entre les deux questionnaires. La validité du questionnaire a été estimée par le calcul des coefficients de corrélation (coefficient de Spearman pour les aliments et coefficient de Pearson pour les nutriments) entre le 1er questionnaire et la moyenne des rappels de 24-heures (annexes 15 et 16).

Cette étude a permis de mettre en évidence une reproductibilité satisfaisante et analogue à celle indiquée dans la littérature (Van Liere, 1997). Les coefficients de corrélation variaient de 0,40 (sauces et assaisonnement) à 0,74 (matières grasses) pour les aliments et de 0,54 (vitamine E) à 0,75 (calcium) pour les nutriments. Les coefficients de corrélation concernant la validité du questionnaire s'échelonnaient de 0,12 (sauces et assaisonnement) à 0,71 (boissons alcoolisées) pour les aliments et de 0,28 (fer) à 0,63 (alcool et carotène) pour les nutriments. Une autre méthode d'estimation de la validité a été utilisée. Elle consiste à classer les sujets en quintiles d'apport ou de consommation et s'intéresser à la proportion de sujets appartenant au même quintile ou au quintile adjacent pour le questionnaire alimentaire et les rappels de 24-heures. Ainsi, 76% des sujets étaient classés dans le même quintile (ou quintile adjacent) pour les consommations alimentaires et 72% des sujets pour les apports en nutriments, ce qui révèle une erreur faible de classification. (cf. en annexe 15). L'étude de validation a permis de montrer que le questionnaire mis au point pour l'étude E3N était apte à classer correctement les individus selon leurs consommations d'aliments et selon leurs apports en nutriments.

3. Validité du cahier de photographies :

Le livret de photographies, facilitant l'estimation des portions consommées, a été également validé avant son envoi à l'ensemble de la cohorte. L'objectif de cette étude était d'apprécier la perception des portions d'aliments à partir de photographies c'est-à-dire

identifier si les erreurs potentielles d'estimation étaient liées à une mauvaise représentation des portions consommées par la photo ou à la sur- ou sous-déclaration du sujet.

Cette étude a été réalisée au près de 270 femmes volontaires de l'Institut Gustave Roussy. Les sujets devaient estimer, pour 45 aliments fréquemment consommés en France, la taille de la portion qui leur était présentée parmi 7 modalités établies à partir des 3 photographies présentées (plus petite que A, égale à A, entre A et B, égale à B, entre B et C, égale à C et plus grand que C). Les différences entre le poids réel et le poids estimé d'après photographie ont été calculées pour chacun des aliments et testées statistiquement. Les résultats de cette étude sont les suivants (Lucas, 1995) :

- 3 aliments (jambon, pâtes, quiche) n'ont montré aucune différence significative.
- 22 aliments présentaient des erreurs pour les modalités extrêmes (petite et grande tailles).
- 11 aliments étaient sous-estimés, c'est-à-dire qu'ils présentaient des erreurs d'estimation pour les « grande » et « moyenne » portions alors que la « petite » portion était correctement estimée.
- 9 aliments étaient surestimés, c'est-à-dire qu'ils présentaient des erreurs d'estimation pour les « petite » et « moyenne » portions alors que la « grande » portion était correctement estimée.

Ainsi, pour le total des 135 portions présentées aux sujets (les femmes n'ayant pas toutes les portions à estimer pour chaque aliment), 83% présentaient une erreur d'estimation de moins de 25% et plus de la moitié des portions présentait une erreur de seulement moins de 10%. Aucune erreur n'a été reliée spécifiquement à un type d'aliment. Le cahier de photographies est donc recommandé pour optimiser l'évaluation des portions consommées lorsque les portions représentées couvrent les quantités habituellement consommées. A la suite de cette étude, quelques photographies ont été modifiées.

4. L'étude de calibration :

L'étude EPIC a pour but d'étudier les facteurs alimentaires et nutritionnels de cancer à partir des données recueillis prospectivement dans 10 pays européens. L'un des avantages principaux de l'étude EPIC est d'être une étude multicentrique et donc de permettre d'analyser des habitudes alimentaires très hétérogènes. Cependant, les méthodes de recueil des données sont très différentes puisque chaque centre EPIC a développé son propre questionnaire.

Les données alimentaires européennes ne sont donc pas directement comparables. Un protocole de calibration a été mis en place pour tous les pays participants à l'étude EPIC (Kaaks, 1995) afin de mesurer les erreurs systématiques (sous- ou sur-estimations) intrinsèques à la structure de chaque questionnaire et de les prendre en compte dans l'estimation des consommations des sujets. Le choix de la méthode de référence s'est porté sur un rappel de 24 heures standardisé. L'informatisation mettait en œuvre un logiciel (EPIC-soft), développé spécifiquement par les chercheurs du CIRC pour l'étude de calibration, permettant un recueil exhaustif et standardisé des consommations alimentaires.

Au sein de l'étude E3N-EPIC, la sélection des sujets participant à l'étude de calibration a été effectuée par le tirage au sort d'un échantillon de 10% (6456 sujets) des femmes ayant répondu au questionnaire alimentaire. Les sujets étaient répartis dans 7 régions afin de représenter la diversité des habitudes alimentaires et avaient été sélectionnés en tenant compte de leur âge et de leur répartition géographique. Parmi les femmes sélectionnées, 77% ont accepté de participer à l'étude de calibration soit 3761 femmes: les participantes et les non-participantes diffèrent quant au niveau d'études (niveau plus élevé chez les participantes). Seules les consommations d'œufs et de légumes étaient plus élevées chez les participantes. Aucune autre différence significative n'a été observée.

Dans le présent travail, l'étude de calibration a permis d'obtenir, pour un échantillon représentatif de la population E3N-EPIC, un descriptif très détaillé des consommations alimentaires. Ces données ont été utilisées dans la constitution de la table de composition alimentaire (cf. paragraphe suivant).

5. Calcul des apports en nutriments :

Les consommations alimentaires ont été converties en nutriments à l'aide d'une table de composition alimentaire. La conversion en nutriments, au sein de l'étude E3N, a été réalisée à partir de la table de composition alimentaire du CIQUAL

Certains aliments du questionnaire correspondaient à plusieurs items de la table du CIQUAL (par exemple steak du filet ou du faux-filet pour la viande de bœuf, cuisse, aile ou blanc pour les volailles). Nous avons utilisé les rappels de 24h de l'étude de calibration, qui contenaient ce niveau de détail, afin de calculer les fréquences de consommations pour chacun des items disponibles dans la table de composition du CIQUAL. A partir de ces fréquences, des coefficients de pondérations ont été appliqués aux compositions disponibles afin d'obtenir une composition moyenne pour l'aliment cité dans le questionnaire alimentaire.

Par exemple, la composition de la viande bœuf du questionnaire alimentaire a été calculée à partir des items du CIQUAL : faux-filet grillé, bifteck grillé, steak haché 5% MG cru, steak haché 5% MG cuit, steak haché 15% MG cuit, rosbif rôti et bœuf à pot-au-feu cuit, affectés respectivement des poids 0,310, 0,266, 0,013, 0,005, 0,247, 0,127, 0,031 correspondant aux fréquences de consommations de ces produits déclarées dans l'étude de calibration. La mise en place de cette table de composition à nécessité le travail d'un statisticien pendant 9 mois.

Cependant, les compositions de certains aliments ne sont pas disponibles pour tous les nutriments. Les valeurs manquantes induisent donc une sous-estimation des apports journaliers. Cette sous-estimation est vraisemblablement minime dans la mesure où les aliments pour lesquels une analyse biochimique, pour un nutriment donné, a été faite ont été choisis par les responsables du CIQUAL de façon pertinente. Le CIQUAL détermine un aliment donné, une note (A, B, C ou D) ou index de qualité pour chaque nutriment dosé.

Les apports journaliers en nutriments disponibles concernent : l'apport énergétique total, les glucides, les protides, les lipides, le cholestérol, les acides gras saturés (AGS), monoinsaturés (AGMI) et polyinsaturés (AGPI), l'amidon, le sucre, l'éthanol, les fibres, les vitamines B1, B5, B6, B12, C, D, E, PP, les carotènes, le rétinol, le calcium, le fer, le potassium, le phosphore, le sodium, le magnésium, le cuivre, le sélénium, le zinc, l'iode les folates et un certain nombre d'acides gras.

III. LES DONNEES NON-ALIMENTAIRES :

Les autres données utilisées, notamment les facteurs de risque potentiels d'adénome et de cancer colorectal, ont été sélectionnées parmi les variables recueillies dans les différents questionnaires.

❖ *Données anthropométriques* : le poids est demandé dans chaque questionnaire et la taille était demandée dans les 1er et 4e questionnaires. Nous avons utilisé la taille déclarée dans le premier questionnaire et à défaut la taille déclarée dans le questionnaire 4. Nous avons utilisé en priorité le poids déclaré dans le questionnaire alimentaire puis en cas de valeur manquante le poids du questionnaire le plus proche du questionnaire alimentaire. A partir de ces données, nous avons calculé l'indice de masse corporelle (poids en kg divisé par le carré de la taille en mètres).

❖ *Consommation de tabac* : le statut tabagique est renseigné dans chaque questionnaire. Nous avons utilisé la consommation de tabac déclarée dans le questionnaire alimentaire.

❖ *Antécédents personnels et familiaux de pathologies colorectales* : les antécédents

familiaux de cancer colorectal ont été recueillis dans le 1er et le 6e questionnaire et les antécédents personnels de pathologie ont été recueillis dans chaque questionnaire. Nous avons retenu les antécédents de cancer colorectal chez le père et la mère, les frères et sœurs ainsi que les antécédents personnels de pathologies du côlon (polypose adénomateuse familiale, maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique).

❖ *Caractéristiques socio-démographiques* : elles proviennent de différents questionnaires. Le niveau d'études des femmes était renseigné dans le premier questionnaire et se déclinait en 6 modalités : « pas d'études », « certificat d'études », « BEPC ou CAP », « BAC à BAC+2 », « BAC+3 ou BAC+4 », « au moins BAC+5 ». Le statut marital et le nombre d'enfant étaient renseignés dans le 1er et le 2e questionnaires.

❖ *La région d'habitation lors du recueil des données alimentaires* : afin de déterminer la région d'habitation, nous avons utilisé le code postal des femmes lors du remplissage du questionnaire alimentaire. Les femmes habitant en Corse ou dans les DOM-TOM lors du recueil des données alimentaires étaient très peu nombreuses. En effet, les femmes incluses dans l'étude E3N en 1990 habitaient en France métropolitaine à l'exclusion de la Corse. Les sujets résidant en Corse ou dans les DOM-TOM étaient des sujets qui avaient déménagé entre l'inclusion dans l'étude et le recueil des données alimentaires. Elles ne pouvaient donc constituer une classe à elles seules, c'est pourquoi nous les avons incluses dans la dernière région métropolitaine continentale dans laquelle elles avaient habité en supposant que leurs habitudes alimentaires avaient peu changé depuis leur déménagement.

❖ *Activité physique :* les questions relatives à l'activité physique ont été posées dans le 1er, le 3e, le 5e et le 7e questionnaire. Une variable a été construite à partir des données recueillies dans le questionnaire alimentaire. Les sujets devaient renseigner le nombre d'heures par semaine qu'elles consacraient, en été et en hiver, à la marche, à la pratique de la bicyclette, du jardinage, du bricolage et d'une activité sportive de loisir. A partir des ces variables, une échelle de dépense énergétique par activité (James, 1990) a été utilisée afin de créer une variable estimant la dépense énergétique globale pour ces activités (Kcal/semaine). Cette variable a été mise au point par un autre doctorant de l'équipe.

IV. POPULATIONS D'ETUDE :

1. Polypes, adénomes :

Partant du principe que les sujets savent si un polype leur a été enlevé mais qu'ils ne connaissent pas précisément l'histologie, c'est la notion de polype et non d'adénome qui était enregistrée dans les questionnaires. La question posée concernant la découverte d'un polype était formulée ainsi :

Ensuite, le recueil des comptes-rendus anatomo-pathologique permettait de vérifier la déclaration des sujets et de déterminer la nature du polype : hyperplasique ou adénomateux. Ce recueil a été mis en place en août 1999 pour les 1932 sujets ayant déclaré un polype. Les comptes-rendus ont été obtenus des femmes elles-mêmes ou du médecin dont elles nous avaient donné l'adresse (dans le questionnaire ou en réponse à notre demande).

Les comptes-rendus nous ont en outre permis de connaître la localisation de l'adénome, le grade de la dysplasie éventuelle, la taille de la tumeur, le caractère tubuleux, tubulo-villeux ou villeux. Chez les sujets ayant présenté plusieurs adénomes lors de l'examen, la tumeur dont le stade était le plus avancé a été prise en compte. Ainsi, le caractère villeux (réciproquement tubulo-villeux) était considéré plus avancé que tubulo-villeux (réciproquement tubuleux). Il en était de même pour le stade de dysplasie.

Tous les polypes déclarés après le remplissage du questionnaire alimentaire, c'est-à-dire dans les questionnaires Q4 et/ou Q5, ont été considérés comme des cas potentiels d'adénome.

Nous avons étudié la relation entre les consommations alimentaires ou les apports en nutriments et la survenue d'adénome ultérieure au recueil des données alimentaires. La date de début de suivi correspond au moment de la mesure de l'exposition, c'est-à-dire à la date de remplissage du questionnaire alimentaire.

Nous avons fixé la date de point au 31 décembre 1997, date d'envoi du dernier questionnaire dans lequel nous avons recueilli les cas potentiels d'adénome (Q5).

Pour les femmes développant un adénome, le temps de participation durait jusqu'à la date de diagnostic de l'adénome. Pour les femmes indemnes d'adénome, le suivi s'arrêtait à la date de point.

L'histologie des polypes déclarés est présentée dans le tableau 2.

Les non-cas (population de référence) étaient les femmes indemnes d'adénome à la

date de point. Si elles avaient eu une ou plusieurs coloscopies durant le suivi, celles-ci devaient être déclarées normales et pour s'assurer de l'absence de survenue d'un adénome entre la date de remplissage du dernier questionnaire et la date de fin de suivi, elles devaient de plus avoir déclaré une coloscopie normale dans le questionnaire postérieur à la date de point.

Nous avons exclu de la population étudiée (cas et non-cas) les sujets ayant eu une maladie inflammatoire du côlon (rectocolite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn) ou une polypose, ainsi que les sujets ayant eu un cancer autre qu'un carcinome baso-cellulaire[1] au cours de la période de suivi.

Parmi les 969 cas d'adénomes, ont été exclus :

- 38 cas présentant un cancer avant la survenue d'adénome.
- 377 cas présentant un adénome antérieur au recueil des données alimentaires.
- 9 cas présentant un adénome ultérieur à la date de point de l'étude..
- 13 cas ayant un adénome de dysplasie sévère.
- 3 cas atteints de maladie de Crohn.
- 8 cas atteints de polypose.
- 4 cas atteints de rectocolite.

Finalement, 517 cas d'adénome et 4695 sujets indemnes ont été retenus dans l'analyse.

2. Cancers :

La notion de cancer est enregistrée à partir de :

- la déclaration spontanée des femmes au cours du remplissage des questionnaires.
- la recherche des motifs d'hospitalisation. La MGEN fournit tous les 3 mois, pour l'ensemble des sujets, les dates de début et de fin d'hospitalisation (s) éventuelle (s) ainsi que le code l'établissement concerné. Les DIM (Départements de l'Information Médicale) des hôpitaux sont contactés afin d'obtenir le motif d'hospitalisation pour les sujets non-répondants.
- par identification de la cause du décès. Le décès est déclaré à l'équipe E3N par la

[1] La malignité des carcinomes baso-cellulaires est considérée comme réduite car la présence de métastases est exceptionnelle. Ainsi, il est peu probable que des sujets, ayant eu un cancer baso-cellulaire, aient modifié leur comportements.

MGEN, par un proche de la femme décédée ou par les services postaux. La mairie de naissance, à la demande de l'équipe E3N, fournit le lieu et la date du décès. Les dates et lieux de naissance et de décès sont alors adressés au Service d'information des causes médicales de décès de l'INSERM. Par appariement des dates et lieux de naissance et de décès avec l'ensemble des causes de décès, le service commun est en mesure de nous fournir la cause de décès. Ainsi, 95% des causes de décès sont identifiées.

L'authentification du cancer est réalisée grâce aux comptes-rendus anatomo-pathologiques. L'obtention des comptes-rendus anatomo-pathologiques est un travail réalisé de façon permanente au sein de l'équipe E3N. Les comptes-rendus permettent de connaître la date de diagnostic, la localisation de la tumeur, le grade de différenciation, le caractère de la tumeur (tumeur maligne primitive, tumeur bénigne, métastase etc.), le type de tumeur (adénocarcinome de type intestinal, mucinoïde etc.) et l'envahissement de la tumeur (TNM et stade de « Dukes »).

Notre étude a porté sur les cas de cancers survenus entre le recueil des données alimentaires (3^{e} questionnaire) et le 6^{e} questionnaire envoyé en juin 2000. Au total, 332 cas de cancers colorectaux ont été déclarés. Parmi ceux-ci 325 cas ont été confirmés histologiquement.

Les non cas sont les sujets indemnes de cancer (colorectal et autres localisations excepté les carcinomes baso-cellulaires[1]) à la date de point. De plus, ils ne devaient pas avoir déclaré de maladie inflammatoire du côlon (maladie de Crohn ou rectocolite ulcéro-hémorragique) ou polypose adénomateuse familiale.

Les cas de cancer inclus dans l'analyse sont ceux qui sont confirmés histologiquement.

Concernant la survenue de cancer colorectal, nous avons fixé la date de point au 28 juin 2000, date d'envoi du 6^{e} questionnaire afin de nous assurer que les premières répondantes au questionnaire n'avaient pas développé un cancer dans l'intervalle de temps qui séparait leur réponse de celle des sujets ayant répondu plus tardivement.

Pour les femmes ayant indiqué la survenue d'un cancer colorectal, le temps de participation durait jusqu'à la date de diagnostic.

---

[1] La malignité des carcinomes baso-cellulaires est considérée comme réduite car la présence de métastases est exceptionnelle. Ainsi, il est peu probable que des sujets, ayant eu un cancer baso-cellulaire, aient modifié leur comportements.

Plusieurs éventualités étaient possibles concernant les femmes indemnes de cancer à la date de point :

– en cas de réponse au 6e questionnaire, le suivi s'arrêtait à la date point (n=60171).

– en cas de décès, le suivi s'arrêtait à la date du décès (n=413 femmes non décédées d'un cancer).

– En cas de non-réponse au 6e questionnaire, comme indiqué plus haut, nous recherchions des données sur d'éventuelles hospitalisations auprès de la MGEN et en cas d'hospitalisation, nous en vérifions la raison auprès des DIM :

  ✓ Si aucune hospitalisation n'avait été enregistrée par la MGEN la fin du suivi était fixée à la date de point car elle était antérieure à la date de croisement avec le fichier MGEN (n=4258).

  ✓ En cas d'absence d'information de la part de la MGEN ou en cas d'hospitalisation dont la raison était inconnue, le suivi s'arrêtait à la date du dernier questionnaire complété : Q4 (n= 16) ou Q5 (n=79).

Parmi les 325 cas de cancers confirmés, certains sujets ont été exclus :

- 5 cas de cancers n'étaient pas des tumeurs primitives.
- 134 cas sont survenus antérieurement au questionnaire alimentaire
- 11 cas sont survenus après la date de point
- 2 sujets présentaient une maladie inflammatoire du côlon, lors de l'inclusion.

Finalement, 173 cas de cancer et 64937 sujets indemnes ont été retenus dans l'analyse.

V. METHODES STATISTIQUES :

1. Critères d'inclusion et caractéristiques de la population E3N :

Les femmes incluses dans la population E3N-EPIC devaient satisfaire plusieurs critères :

- Age à l'inclusion entre 40 et 65 ans et ayant des données alimentaires, c'est-à-dire ayant rempli le questionnaire alimentaire.
- Ratio apports/besoins énergétiques acceptable : conformément aux critères utilisés au sein de l'étude EPIC, nous avons effectué le calcul du ratio entre l'énergie consommée et les besoins en énergie ($E_I \times 100/E_R$: energy intake × 100 / energy required) afin d'éliminer les femmes ayant un apport calorique trop faible ou trop élevé par rapport à leurs besoins. Le CIRC a opté pour l'élimination de 2% des sujets c'est-à-dire les sujets dont le rapport $E_I \times 100/E_R$ se situe dans le 1% inférieur ou au-dessus de 99%.

Les besoins en énergie (E_R) sont estimés par la formule suivante (FA0, 1985) :

$$E_R = 1{,}55 \times \text{métabolisme de base (Kcal)}$$

Le métabolisme de base est évalué à partir du poids (Kg), de la taille (m) et de l'âge (années). Les formules sont les suivantes (FA0, 1986) :

- Femmes de moins de 31 ans : (poids × 13,3) + (taille × 334) + 35.
- Femmes de 31 à 60 ans : (poids × 8,7) + (taille × (- 25)) + 865.
- Femme de plus de 60 ans : (poids × 9,2) + (taille × 637) – 302

L'énergie consommée (E_I) est estimée par le questionnaire alimentaire.

Après élimination des questionnaires inexploitables (réponse aux fréquences par une croix au lieu d'un chiffre, n=2050), des doublons[1] (n=46), les données de 74532 questionnaires sont considérées comme exploitables. Parmi ceux-ci, 8 dont aucune consommation n'était renseignée et 1454 dont le ratio $E_I \times 100/E_R$ était extrême ont été éliminés. La population E3N ayant des données alimentaires exploitables comptait donc 73070 sujets.

Nous avons utilisé les statistiques usuelles simples (moyenne, médiane, écart-type, percentiles etc.) afin de décrire les caractéristiques de la cohorte et des populations d'étude.

[1] Certaines femmes ayant participé à l'étude pilote ont, malgré nos recommandations, répondu également au questionnaire « national » ; elles ont été répertoriées sous deux numéros différents. Dans certains cas, elles n'ont été identifiées comme une même femme que tardivement et deux questionnaires ont été envoyé, 46 d'entre elles ont répondu deux fois).

Pour l'étude des relations entre les variables, nous avons utilisé le calcul de corrélation, l'analyse de variance ainsi que les méthodes de comparaison telles que le test de Student et le test du χ^2.

2. Description des données alimentaires et analyse exploratoire :

L'analyse descriptive des données alimentaires a été réalisée à l'aide de statistiques usuelles simples telles que moyenne, médiane, écart-type, percentiles et calcul de corrélations entre les consommations (coefficient de corrélation de Pearson).

Ensuite, nous avons employé des méthodes de discrimination afin d'étudier certaines caractéristiques individuelles susceptibles d'avoir un effet sur les habitudes alimentaires des sujets.

Plusieurs études ont été réalisées afin de mettre en évidence des profils alimentaires selon certaines caractéristiques individuelles (âge, consommation d'alcool, régions d'habitation). Le nombre de variables alimentaires étant élevé, les profils de consommations alimentaires ont été explorés au moyen de méthodes descriptives discriminantes. Les profils ont ensuite été décrits en terme de rapport de sur ou de sous consommations par rapport à la moyenne de toute la population E3N.

a) Analyse discriminante et réduction d'information :

Ces analyses ont été réalisées à l'aide de deux techniques employées successivement : dans un premier temps nous avons effectué une sélection des variables pertinentes et dans un second temps nous les avons analysées afin de définir des profils alimentaires.

La sélection des variables alimentaires pertinentes a été réalisée par une méthode discriminante pas à pas basée sur l'analyse de covariance. A chaque introduction d'une nouvelle variable dans le modèle, les variables préalablement sélectionnées sont considérées comme des covariables. Deux critères sont utilisés pour conserver ou rejeter la variable d'intérêt :

- La significativité du test de Fisher associé au modèle d'analyse de covariance expliquant la variable d'intérêt par la variable de classe et les covariables (variables sélectionnées antérieurement).
- Le carré du coefficient de corrélation partielle du modèle d'analyse de variance expliquant la variable d'intérêt par la variable de classe.

A chaque étape, la variable du modèle considéré qui contribue le moins au pouvoir discriminant est testée, si elle ne satisfait pas les critères d'inclusion dans le modèle elle est

exclue. A l'opposé, si elle satisfait ces critères, la variable qui contribue le plus au pouvoir discriminant parmi les variables non encore testées est incluse.

La réduction du nombre de variables est effectuée au moyen d'une analyse canonique discriminante (encore appelée analyse factorielle discriminante) d'aliments caractéristiques des classes à décrire. Cette méthode est une technique de réduction des données liée à l'analyse en composantes principales et aux corrélations canoniques. Le principe de la méthode est le suivant :

Les individus notés n sont caractérisés par une variable de classe q (qualitative) prenant Q modalités et un ensemble P de variables quantitatives (ici, les consommations alimentaires). Les Q classes sont disjointes. Il est donc théoriquement possible de visualiser les n sujets dans un espace à P dimensions : $\Re^P$. L'objectif est de trouver des combinaisons linéaires des variables quantitatives permettant de séparer au mieux, en projection sur les nouveaux axes, les q classes de sujets c'est-à-dire maximiser la variance interclasse.

Les valeurs prises par les P variables centrées par les n individus sont notés X^1, X^2, …X^j… X^p et chaque individu est muni d'un poids $p_i > 0$ tel que $\sum_{i=1}^{n} p_i = 1$. Chaque observation est caractérisée par le vecteur $(x_i^1, x_i^2, ..., x_i^j, ... x_i^p)$. Les centres de gravité de chacune des classes sont notés : $g_1, g_2, ..., g_q, ... g_Q$ et leur poid est noté $P_1, P_2, ..., P_q, ... P_Q$ tel que $Pq = \sum_{i \in q} P_i$. L'algorithme est le suivant :

Etape initiale :

Soit le nouveau caractère **c**, combinaison linéaire des P variables initiales et **u** le vecteur.

Notons **c** sous la forme **c**=X**u** et sa variance est égale à $\|\mathbf{c}\|^2 = {}'\mathbf{c}\mathbf{D}\mathbf{c} = {}'\mathbf{u}\,{}'\mathrm{XDX}\mathbf{u} = {}'\mathbf{u}\mathrm{V}\mathbf{u}$.

La nouvelle variable **c** est appelée première variable canonique.

La matrice de variance totale des données initiales est notée : $V = {}'XDX$ où X est le tableau à n lignes et P colonnes des données centrées, ${}^tX$ est la matrice transposée de X et D la matrice (d'ordre i) des poids p_q.

La matrice de variance intraclasse est notée : $W = \sum_{q=1}^{Q} p_q W_q$ où W_q est la matrice de variance des P variables calculée sur les individus de la q-ième classe.

La matrice de variance interclasse des P caractères, calculée sur le nuage des Q centres de gravité munis de leur poids respectif, est notée B. La variance totale s'écrit donc V= W+B.

La variance du caractère **c** devient : $\|\mathbf{c}\|^2 = {}'\mathbf{u}\mathbf{V}\mathbf{u} = {}'\mathbf{u}\mathbf{W}\mathbf{u} + {}'\mathbf{u}\mathbf{B}\mathbf{u}$.

- ✓ ${}'\mathbf{u}\mathbf{B}\mathbf{u}$ est la variance interclasse qui représente la dispersion des centres de gravité autour de l'origine.
- ✓ ${}'\mathbf{u}\mathbf{W}\mathbf{u}$ est la variance intraclasse qui représente la dispersion des individus d'une classe autour de leur centre de gravité respectif.

Le caractère **c** est considéré comme parfaitement discriminant si il prend la même valeur pour tous les individus d'une classe et des valeurs différentes sur des individus de classes distinctes. Dans ce cas ${}'\mathbf{u}\mathbf{W}\mathbf{u} = 0$ c'est-à-dire que ${}'\mathbf{u}\mathbf{V}\mathbf{u} = {}'\mathbf{u}\mathbf{B}\mathbf{u}$.

Rechercher le meilleur caractère discriminant revient donc à maximiser la variance interclasse ou à maximiser le rapport : $\lambda = \frac{{}'\mathrm{uBu}}{{}'\mathrm{uVu}}$ $(0 \leq \lambda \leq 1)$ ou encore à maximiser le coefficient de corrélation multiple entre *q* et Xu (ce coefficient est appelé premier coefficient de corrélation canonique).

D'où **u vérifie** $\lambda' = 2\,({}'\mathbf{u}\mathbf{V}\mathbf{u})\,\mathbf{B}\mathbf{u} - 2\,({}'\mathbf{u}\mathbf{B}\mathbf{u})\,\mathbf{V}\mathbf{u} = 0$ **soit** $\mathbf{V}^{-1}\mathbf{B}\mathbf{u} = \lambda\,\mathbf{u}$ tel que **u** soit un vecteur propre de $V^{-1}B$ et sa valeur propre λ doit être maximum. Les solutions de ce système sont les vecteurs ou facteurs discriminants $\mathbf{u}^1, \mathbf{u}^2, \ldots, \mathbf{u}^{Q-1}$ associés aux valeurs propres $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_{Q-1}$ rangées par ordre décroissant.

Etapes suivantes :

L'étape 1 est réitérée Q-1 fois. A chaque étape, la variable canonique doit être non corrélée aux variables canoniques construites antérieurement et répondre au critère λ maximum.

Finalement, nous obtenons un nombre limité (nombre initial de classes –1) de facteurs qui sont des combinaisons linéaires des variables initiales. La représentation graphique des consommations alimentaires (variables initiales) dans le plan des facteurs permet de grouper ou d'opposer des aliments typiques des classes étudiées. Concernant l'étude des habitudes alimentaires selon la région d'habitation, nous avons utilisé cette méthode afin de réduire l'information.

b) Analyse en Cluster :

A l'occasion de la description des habitudes alimentaires, une méthode de classification a été utilisée afin de regrouper les régions administratives en groupes

homogènes sur le plan de leurs consommations permettant ainsi d'effectuer un découpage en « régions alimentaires ». L'analyse discriminante réalisée en amont permet de réduire le nombre de variables décrivant les classes et de ne prendre en compte que les composantes alimentaires effectivement différentes entre les classes. Nous avons utilisé une méthode de classification ascendante hiérarchique car elle ne nécessite pas la connaissance a priori du nombre de classes.

L'algorithme de regroupement est le suivant : au départ, les classes sont distinctes puis les deux classes les plus proches sont agrégées en une nouvelle classe qui se substitue aux deux anciennes. Ce processus d'agrégation est réitéré jusqu'à l'obtention d'une classe unique. Le regroupement des classes est effectué par la méthode de « l'inertie » c'est-à-dire le calcul du minimum de variance intraclasse. Ce processus permet d'établir un arbre de classification et de définir des groupes dont le nombre dépend du niveau de précision désiré.

3. Modélisation de l'effet de l'alimentation sur la survenue de pathologies colorectales :

a) Modèle de Cox :

Nous avons utilisé le modèle semi-paramétrique de Cox (Cox, 1972). Il permet de mesurer la relation entre le risque (ou incidence) instantané associé à la survenue d'un événement, noté $h(t)$, et des variables Ji qui sont des facteurs de risque ou d'ajustement. L'événement considéré peut être le décès (analyse de mortalité) ou l'apparition d'une maladie (analyse d'incidence). La probabilité d'être indemne de maladie (probabilité de survie) à l'instant (t) est notée S (t) ; Elle est liée à l'incidence instantanée par la relation : $S(t) = \exp\left\{-\int_0^t h(u)\mathrm{du}\right\}$.

Le risque instantané de survenue d'un événement chez un sujet caractérisé par p variables explicatives $J_1, J_2 \ldots, J_P$ qualitatives ou quantitatives peut s'écrire sous la forme :

$h(t ; J_1, J_2, .., J_P) = h_0(t).\exp\{a_1 J_1 + a_2 J_2 + ... + a_p J_P\}$, où :

$a_1, a_2, \ldots, a_p$ sont des constantes. Pour une variable binaire, le risque relatif à l'exposition J_i est égal à exp (a_i). $h_0(t)$ est non-paramétré et représente le risque de base des sujets non-exposés.

L'hypothèse de log-linéarité impose que $\ln\{h(t ; J_1, J_2, .., J_P)\}$ soit une fonction linéaire des J_i et l'hypothèse des risques proportionnels impose que le rapport des risques de deux groupes de sujets soit indépendant du temps. Nous noterons les modèles sous la forme :

$pathologie = \left\{ \sum_{i=1}^{p} ai\ \mathrm{J}i \right\}$.

Ainsi, tester l'effet de la variable J_i, avec ajustement sur les J_k (où $k \neq i$), sur la survie revient à tester la nullité des a_i. Ces paramètres sont testés au moyen du test de Wald.

b) Vérification des hypothèses du modèle :

L'hypothèse des risques proportionnels peut être vérifiée de deux façons : graphiquement ou statistiquement.

Dans le premier cas, la variable d'intérêt est découpée en classes et les courbes de la fonction $\ln(-\ln S(t))$, où $S(t)$ est la fonction de survie de Kaplan-Meier, sont représentées pour chacune des classes d'exposition. Le test du Log-rank permet de tester si les courbes sont identiques pour toutes les classes. L'hypothèse des risques proportionnels est vérifiée graphiquement si les courbes sont parallèles ou tout du moins si elles ne se coupent pas. Le test du Log-Rank permet de tester si les courbes entre les classes d'expositions sont identiques.

L'hypothèse des risques proportionnels peut être vérifiée statistiquement en testant l'interaction de la variable d'intérêt avec le temps, qui en cas de significativité amène à conclure à la non-proportionnalité des risques.

En cas de non-proportionnalité des risques, il convient de mettre en œuvre des modèles stratifiés (le risque de base $h_0(t)$ est alors différent pour chaque strate mais l'effet des variables d'intérêt est identique).

c) Choix de l'échelle de temps :

Initialement, le modèle de Cox a été mis au point afin de modéliser le délai entre l'administration d'un traitement et le temps de rechute ou de décès dans le cadre d'essais cliniques. L'origine est alors l'entrée dans l'essai. Lorsque la durée de suivi est prise comme échelle de temps dans les études épidémiologiques, l'âge est introduit comme facteur d'ajustement (en continu ou en classes) et il est intégré dans la partie paramétrique du modèle : $\exp\{a_1 J_1 + a_2 J_2 + \ldots + a_p J_P\}$. La variable âge doit donc vérifier l'hypothèse des risques proportionnels.

En épidémiologie, il est intéressant de modéliser la survenue d'une pathologie en utilisant la date de naissance comme origine (Korn, 1997). En effet, cela induit que le risque est modélisé pour un âge donné. L'âge est intégré dans la partie non-paramétrique $h_0(t)$ du

modèle de Cox et l'hypothèse des risques proportionnels pour la variable « âge » n'est donc plus requise.

Dans le cadre de notre étude, nous avons utilisé un modèle de Cox avec l'âge (en continu) comme échelle de temps, en prenant comme date d'origine, la date de remplissage du questionnaire alimentaire.

d) Ajustement sur l'apport calorique :

(i) Présentation des modèles :

L'effet de l'apport d'un nutriment ***i*** donné sur la survenue d'adénome ou de cancer colorectal peut se modéliser, au premier abord, ainsi : $\textbf{\textit{pathologie}} = \beta_0 \times \text{nutriment}_i$ (modèle 0) où l'apport en nutriment est introduit directement comme variable explicative. L'apport énergétique est un facteur de risque souvent impliqué en épidémiologie du cancer. Les coefficients de corrélation entre l'apport énergétique et les nutriments sont très élevés en raison d'une relation directe entre l'énergie et les macronutriments mais également en raison d'une augmentation globale des apports en nutriments lors d'une augmentation de l'apport énergétique. Rappelons que :

- 1 g de lipides fournit 9 Kcal.
- 1 g de protéines fournit 4 Kcal.
- 1 g de glucides fournit 3,75 Kcal.
- 1 g d'éthanol fournit 7 Kcal.

Nous noterons λ l'équivalent en kilocalories d'un gramme de nutriment, β l'estimateur de l'effet du nutriment $_i$ et α l'estimateur de l'effet de l'apport énergétique.

La corrélation qui existe entre l'énergie et les nutriments implique que l'estimation du paramètre β_0 puisse être biaisée par l'existence d'un effet de confusion lorsque l'apport énergétique global a un effet sur la survenue d'une pathologie et qu'il est absent du modèle (modèle 0).

A l'opposé, si l'apport énergétique n'a aucun rôle sur la pathologie étudiée, il peut être hasardeux de ne pas l'introduire dans le modèle dans la mesure où pour un nutriment $_i$, facteur favorisant la survenue de pathologie, les sujets ayant un apport élevé pour diverses raisons (métabolisme de base élevé, activité physique intense etc.) seront considérés comme à risque.

Le modèle le plus intuitif pour ajuster sur l'apport énergétique est le modèle

multivarié standard : $\textbf{\textit{pathologie}} = \beta_1 \times \text{nutriment}_i + \alpha_1 \times \text{calories}$ (modèle 1). Ce modèle est difficile à interpréter car le rôle de l'apport énergétique estimé par α_1 est calculé pour l'apport en nutriment_i fixé (ajustement sur le nutriment donné) ce qui revient à dire que α_1 n'apprécie que le rôle de l'énergie fourni par les autres nutriments que le nutriment_i. Ainsi, l'effet de l'apport énergétique total est fonction de β_1 et α_1 .

Plusieurs méthodes ont été proposées pour répondre à ces difficultés d'estimation (Willett, 1998).

❖ La méthode de décomposition ou de partition énergétique (Energy Partition model) consiste à introduire le nutriment_i et l'énergie issue des autres nutriments (Howe, 1986). Il est donc nécessaire que le nutriment_i considéré soit producteur d'énergie c'est-à-dire que λ soit différent de 0 (alcool, glucides, protéines, lipides et par extension acides gras). Le modèle s'écrit :

$\textbf{\textit{pathologie}} = \beta_2 \times (\lambda \times \text{nutriment}_i) + \alpha_2 \times [\text{calories} - (\lambda \times \text{nutriment}_i)]$ (modèle 2). Seuls les effets des nutriments apportant de l'énergie, cités précédemment, peuvent être estimés par ce modèle.

❖ La méthode des densités de nutriment (Energy partition model) ou de fraction énergétique qui peut s'écrire : $\textbf{\textit{pathologie}} = \beta_2 \times \frac{\text{nutriment}_i}{\text{calories}} + \alpha_2 \times \text{calories}$ (modèle 3). Le terme $\frac{\text{nutriment}_i}{\text{calories}}$ représentant un pourcentage, ce modèle permet de prendre en compte la répartition des apports plutôt que l'apport nutritionnel absolu ce qui est particulièrement avantageux lorsque les individus étudiés présentent des indices de masse corporelle et donc des apports énergétiques très variables. En effet, si un nutriment_i favorisant la survenue d'une pathologie est introduit dans le modèle, les individus présentant des apports élevés pour des raisons diverses (Métabolisme de base élevé, activité physique intense etc.) seront considérés comme à risque.

❖ La méthode des résidus (Energy-adjusted model) : Cette méthode a été proposée par Willett & Stampfer (1986) afin d'éliminer le biais de confusion créé par l'apport énergétique d'une part et de tenir compte des grandes variations d'apport énergétique entre les sujets.

Pour cela, le nutriment est introduit dans le modèle sous la forme du résidu de la

régression de l'apport en nutriment_i sur l'apport énergétique. Le modèle de régression s'écrit sous la forme :

$$\text{nutriment}_i = \hat{\theta}_0 + \hat{\theta}\ \text{calories} + \varepsilon .$$

Le résidu ε est indépendant de l'apport énergétique. Ainsi, l'apport en nutriment se décompose en une partie prédite par l'apport énergétique du sujet et une partie résiduelle. Les résidus sont dispersés autour de leur valeur moyenne égale à zéro. Les apports en nutriments étant positifs, les auteurs ont proposé d'ajouter une constante aux résidus ε. Celle-ci est égale à l'apport prédit en nutriment_i d'un sujet ayant un apport énergétique égal à l'apport moyen calculé sur toute la population (K sujets) c'est-à-dire :

$$\text{constante} = \text{C} = \hat{\theta}_0 + \hat{\theta} \times \left(\sum_{k=1}^{\text{K}} \frac{\text{calories}_k}{\text{N}} \right) = \sum_{k=1}^{\text{K}} \frac{\text{nutriment}_i}{\text{N}} .$$

Le modèle s'écrit finalement :

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \beta_3 \times \left[\varepsilon + \hat{\theta}_0 + \hat{\theta}_0 \times \left(\sum_{k=1}^{\text{K}} \frac{\text{calories}_k}{\text{N}} \right) \right] + \alpha_3 \times \text{calories}$$ (modèle 3). D'après les propriétés des résidus, le terme $\varepsilon + \hat{\theta}_0 + \hat{\theta}_0 \times \left(\sum_{k=1}^{\text{K}} \frac{\text{calories}_k}{\text{N}} \right)$ (résidu translaté) a la même moyenne que le nutriment_i.

Seules les méthodes utilisant la décomposition énergétique et les résidus assurent une indépendance entre l'apport énergétique et les apports en nutriment. Le modèle de décomposition ne pouvant s'appliquer qu'aux nutriments fournissant de l'énergie, nous avons décidé d'utiliser la méthode des résidus. Toutefois, les résultats des différents modèles seront présentés lors de l'étude de la relation entre l' apport en protéines et la survenue d'adénome.

(ii) Equivalence des modèles :

Le modèle standard étant le plus intuitif, il est intéressant de le comparer aux deux modèles assurant l'indépendance entre l'énergie et les apports en nutriment (cités ci-dessus).

Modèle des « résidus » et modèle « standard » :

Les coefficients β_1 et β_3 des modèles 1 et 3 sont identiques. Pour faciliter la lecture, nous notons E l'énergie et N le nutriment considéré.

Considérons les équations des modèles 1 et 3 :

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_1 + \beta_1 \text{N} + \alpha_1 \text{E}$$

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_3 + \beta_3\varepsilon + \alpha_3 E$$

Sachant que $N = \hat{\theta}_0 + (\hat{\theta} \times E) + \varepsilon$, nous pouvons écrire :

$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_1 + \beta_1 \times (\hat{\theta}_0 + \hat{\theta} \times E + \varepsilon) + \alpha_1 E = [\mu_1 + (\beta_1 \times \hat{\theta}_0)] + (\beta_1 \times \varepsilon) + [(\beta_1 \times \hat{\theta}) + \alpha_1] \times E$ et par analogie avec l'équation du modèle 3, nous obtenons : $\mu_1 + (\beta_1 \times \hat{\theta}_0) = \mu_3$, $\beta_1 = \beta_3$ et $(\hat{\theta} \times \beta_1) + \alpha_1 = \alpha_3$.

Ces deux modèles correspondent à une « substitution ». Le risque estimé est celui associé à une augmentation de 1 unité de l'apport (respectivement diminution) du nutriment considéré et d'une diminution (respectivement une augmentation) des autres nutriments équivalente d'un point de vue énergétique. Ainsi, l'effet du nutriment est testé en relation avec les autres nutriments.

Modèle des « partitions » et modèle « standard » :

Considérons les équations des modèles 1 et 2 :

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_1 + \beta_1 N + \alpha_1 E$$

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_2 + \beta_2 \lambda N + \alpha_2 (E - \lambda N)$$

En introduisant le terme λN dans le terme comportant l'énergie, nous obtenons dans l'équation du modèle 1 :

$$\textbf{\textit{pathologie}} = \mu_1 + \beta_1 N + \alpha_1 \lambda N + \alpha_1 (E - \lambda N) = \mu_1 + \lambda N\left(\alpha_1 + \frac{\beta_1}{\lambda}\right) + \alpha_1 (E - \lambda N) .$$

Comme précédemment, nous obtenons par analogie : $\mu_1 = \mu_2$, $\left(\alpha_1 + \frac{\beta_1}{\lambda}\right) = \beta_2$ et $\alpha_1 = \alpha_2$.

Le modèle de partition n'est plus un modèle de substitution puisque l'effet testé est directement celui provoqué par une augmentation de l'apport du nutriment considéré alors que l'énergie apportée par les autres nutriments est fixée. Il n'est donc pas possible dans ce modèle de dissocier l'effet propre de la variation d'apport en nutriment de l'effet attribuable à l'augmentation d'énergie induite par cette variation d'apport. Ces équivalences ne sont cependant plus vérifiées lorsque les apports nutritionnels sont catégorisés.

En épidémiologie nutritionnelle, les apports sont introduits sous la forme de variables continues ou de variables catégorielles. L'utilisation des variables continues permet d'obtenir la puissance maximale, de faire des comparaisons entre les études mais elle implique un effet dose-réponse. La catégorisation induit une perte de puissance en raison de l'introduction de plusieurs paramètres pour une variable considérée d'une part et de la réduction de l'information initiale d'autre part. Cependant, la catégorisation présente plusieurs avantages,

elle permet :

- ✓ La comparaison d'individus exposés à des individus non-exposés (percentiles extrêmes) et la visualisation directe de la répartition des cas selon le niveau d'apport en nutriment.
- ✓ De s'affranchir de l'hypothèse d'un risque proportionnel à l'apport en nutriment.
- ✓ La diminution de la variance générée par les sujets présentant des valeurs d'apport extrêmes.

La catégorisation des individus selon la répartition des résidus implique que des sujets présentant un apport élevé en nutriment peuvent se situer dans la catégorie inférieure des résidus si leur apport en nutriment reste inférieur à la valeur estimée par leur apport énergétique.

e) Choix des variables d'intérêt et d'ajustement :

Les variables utilisées en épidémiologie nutritionnelle sont le plus souvent intégrées en tertiles, quartiles ou quintiles (Willett, 1998 ; Brown, 1994). Plus le nombre de catégories est important plus les groupes sont distincts ce qui a l'avantage de mettre en évidence un effet dans les catégories extrêmes. Cependant, le nombre d'événements considérés étant relativement faible, la puissance de l'étude est moindre lors de l'utilisation des catégories et il devient donc plus difficile de mettre en évidence un effet.

Etant donné les effectifs observés dans notre étude, nous avons utilisé les tertiles pour l'étude des adénomes (dans la mesure où la population des sujets atteints de gros adénomes comportait 66 sujets) et quartiles dans le cadre de l'étude sur les cancers. La catégorie inférieure était prise comme référence. Lorsque la variable alimentaire considérée présentait un nombre non négligeable de non-consommatrices, nous avons intégré une catégorie supplémentaire de « non-consommatrices » prise alors comme référence.

Afin de tester la tendance linéaire, nous avons testé la variable en continu.

Lorsque les variables ont été utilisées en continu (résultats obtenus par les différents modèles appliqués aux apports protéiques) nous avons utilisé des incréments.

Afin de tenir compte d'éventuels facteurs de confusion non alimentaires, nous avons ajusté sur les facteurs de risque d'adénome et de cancer colorectaux cités dans la littérature. Nous avons tenu compte des facteurs suivants :

- ✓ Antécédents de cancer colorectal du 1er degré (père, mère, frère ou sœur) : variable binaire (oui/non.)
- ✓ Indice de masse corporelle (kg/m^2) : variable continue.
- ✓ Consommation de tabac : variable binaire (oui/non).
- ✓ Niveau d'étude : variable catégorielle.
- ✓ Activité physique (Kcal/semaine) : variable continue.

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION E3N-EPIC :

Les principales caractéristiques des femmes de la cohorte E3N sur lesquelles porte notre travail, c'est-à-dire celles qui avaient des données alimentaires disponibles (n=73 070) sont présentées dans le tableau 3. La moyenne d'âge de la population lors du recueil des données alimentaires était de 52,4 ans (écart-type=6,7). L'indice de masse corporelle moyen était de 22,9 kg/m² (écart-type=3,3). La fréquence de l'obésité (IMC>30 kg/m²) était de 3,7%. Les femmes avaient un niveau d'étude élevé, puisque 88,4% avaient un niveau supérieur ou égal au baccalauréat. Les femmes fumeuses représentaient 13,9% de la population, les ex-fumeuses 19,0%. La plupart des femmes vivaient en couple (87,9%) et avaient eu au moins un enfant (9,5% de nullipares) à l'inclusion. Lors du recueil des données alimentaires, 49,2% des femmes étaient ménopausées et 42,3% ne l'étaient pas.

De plus, lors du recueil des données alimentaires, 414 (0,6%) sujets ont déclaré être atteints de polypose adénomateuse familiale, 269 (0,4%) et 432 (0,6%) sujets ont déclaré être atteint respectivement de maladie de Crohn et de rectocolite ulcéro-hémorragique.

Concernant la pratique de coloscopie, 16 578 (23,2%) femmes avaient pratiqué une coloscopie lors du recueil des données alimentaires. Cette proportion élevée de déclaration peut être due au fait que certains sujets ayant eu une recto-sigmoïdoscopie ont coché la case coloscopie du questionnaire parce que la question était formulée sous cet intitulé, ou par confusion des deux termes.

II. CONSOMMATIONS ALIMENTAIRES DES FEMMES DE LA POPULATION E3N-EPIC :

Les consommations journalières pour les groupes d'aliments définis par le CIRC sont présentés dans le tableau 4. Au moins un aliment de chaque classe était consommé par plus de 98% des sujets excepté pour les classes concernant les pommes de terre, les légumes secs, les sucreries, les boissons alcoolisées et les soupes et bouillons.

Les apports moyens en nutriments sont présentés dans le tableau 5. La population avait un apport énergétique moyen de 2138,78 Kcal (écart-type = 565,81) par jour dont 37,25% étaient apportés par les lipides, 16,81% par les protéines, 42,49% par les glucides et 3,45% par l'alcool.

III. ETUDE DE FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS :

Afin d'identifier des facteurs de confusion potentiels de la relation entre l'alimentation et la santé, nous avons décrit les habitudes alimentaires des femmes selon certaines caractéristiques individuelles susceptibles de modifier le risque de maladie (âge, consommation d'alcool, région d'habitation). Pour ce faire, nous avons utilisé des méthodes d'analyse factorielle.

Comme indiqué précédemment, les profils de consommations alimentaires ont été explorés au moyen de méthodes descriptives discriminantes afin de réduire l'information. Les profils ont ensuite été décrits en terme de rapport de sur- ou de sous-consommations par rapport à la moyenne de toute la population.

Cette analyse nécessitait de fixer le niveau de détail des aliments à décrire. Pour cela, nous avons créé des classes d'aliments sensiblement identiques aux 66 groupes issus de la première partie du questionnaire. La définition des classes a été réalisée à partir des aliments qu'il nous semblait pertinent d'étudier. Nous avons par exemple isolé l'huile d'olive des autres huiles végétales ou encore nous avons subdivisé la classe viande en bœuf, cheval, mouton, porc, veau, abats et volailles. La composition des classes est présentée en annexe 13. Nous avons décrit les consommations de 57 classes d'aliments et 7 boissons alcoolisées dans chacune des trois études suivantes.

1. Age et alimentation :

Nous avons examiné la relation entre l'âge des femmes et leurs habitudes alimentaires, en divisant la population en 6 classes d'âge : moins de 45 ans, 45 à 49, 50 à 54, 55 à 59, 60 à 64 ans et plus de 65 ans.

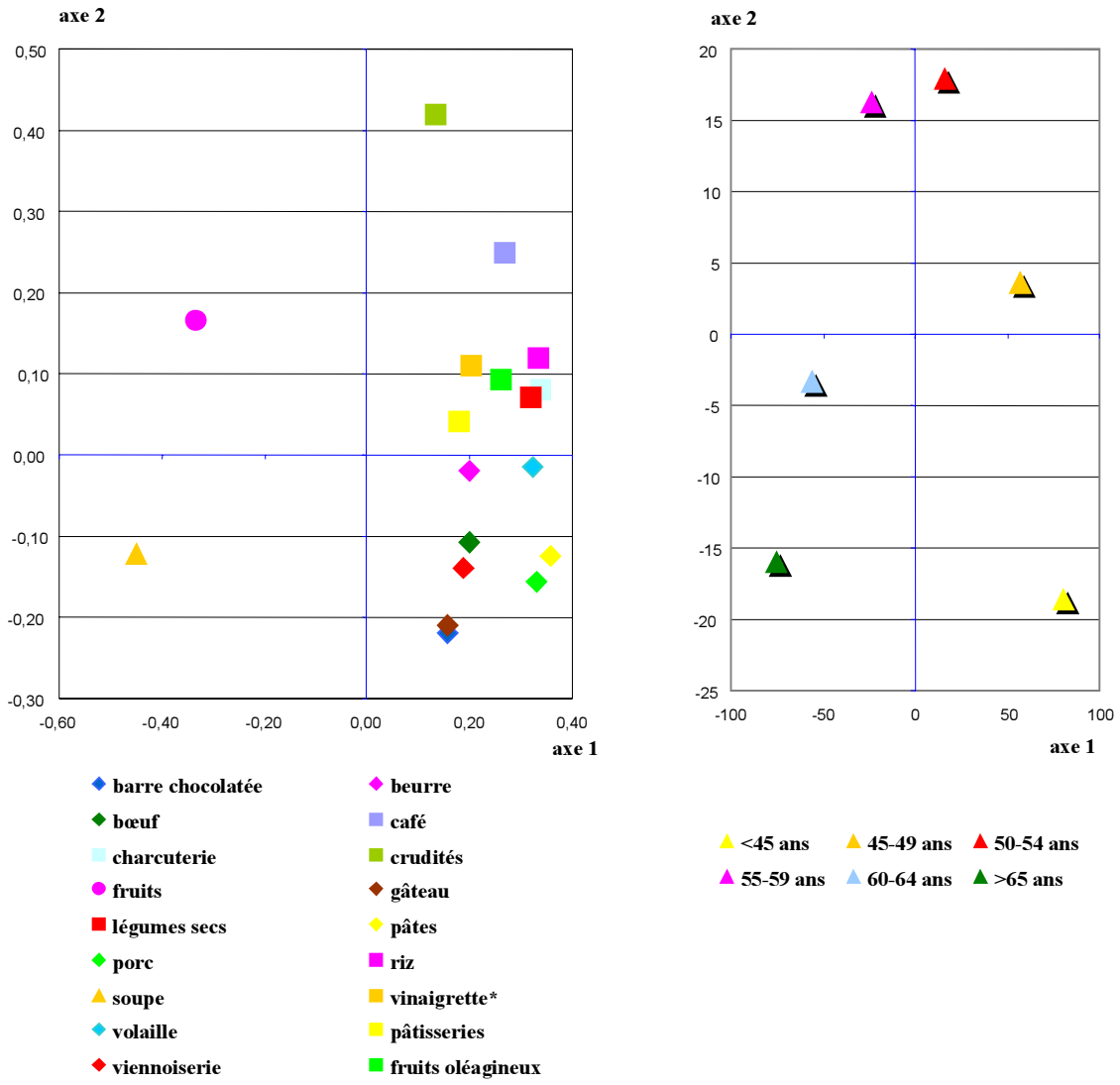
Aliments

Afin d'identifier les consommations d'aliments les plus liés à l'âge, nous avons réalisé une analyse discriminante pas à pas. Les 64 aliments testés étaient tous consommés significativement de façon différente selon l'âge. Nous les avons introduits dans l'analyse en composantes canoniques afin de mettre en évidence des profils alimentaires. Nous nous sommes intéressés aux deux premiers axes canoniques car ils restituaient à eux seuls 97% de la variance initiale. Les aliments les plus discriminants des classes d'âge étaient : le beurre, la viande de bœuf, le café, la charcuterie, les crudités, les fruits, les fruits oléagineux, les

gâteaux, les légumes secs, les pâtes, les pâtisseries, le porc, la vinaigrette (sans huile d'olive), le riz, la soupe, les viennoiseries, la volaille.

La figure 5 (gauche) présente le cercle des corrélations entre les aliments les plus discriminants et les deux premiers axes canoniques construits au cours de l'analyse. Les autres aliments ne sont pas représentés car leurs coefficients de corrélation aux deux axes sont plus proches de zéro. La représentation des classes d'âge dans le plan des deux premières composantes canoniques est présentée sur la figure 5 (droite).

Figure 5 : Représentation des aliments discriminants et des classes d'âge dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 :



*vinaigrette exceptée à l'huile d'olive.

La représentation de ces aliments dans le plan formé par les deux premiers axes a

permis d'opposer des consommations alimentaires. Le premier axe opposait la soupe et les fruits aux autres aliments (beurre, bœuf, café, charcuterie, fruits oléagineux, gâteaux, légumes secs, pâtes, pâtisseries, porc, riz, vinaigrette exceptée à l'huile d'olive, volaille et viennoiseries). Le second axe opposait le café, les crudités, et les fruits à la viande de bœuf, aux gâteaux, aux pâtes, au porc et aux viennoiseries.

La répartition des classes d'âge présentait une forme en cloche ; les femmes les plus âgées étant situées à l'extrémité négative du premier axe alors que les femmes les plus jeunes se situaient à l'extrémité positive. Les femmes les plus jeunes et les plus âgées étaient situées négativement sur le deuxième axe alors que les femmes d'âge intermédiaire (50 à 54 ans) étaient situées à l'extrémité positive de cet axe.

Afin de quantifier les différences de consommations entre les classes d'âge, nous avons calculé des indices de sur- ou sous-consommation par classe d'âge comparé à la moyenne des femmes E3N (par définition fixée à 100). Ils sont présentés dans le tableau 6. Nous présentons les consommations des aliments les plus discriminants (statistique de Fisher associée à l'analyse discriminante >80) et des aliments consommés par plus de 85% des femmes.

Un gradient des consommations était observé avec l'âge. En effet, plus l'âge augmentait plus les consommations de soupe et de fruits étaient élevées. A l'opposé, les consommations de beurre, de bœuf, de porc, de volaille, de charcuterie, de fruits oléagineux, de crudités, de légumes secs, de gâteau, de pâtisseries, de viennoiserie, de café, de vinaigrette, de pâtes et de riz diminuaient avec l'âge. Certains aliments tels que le fromage, les légumes cuits, le poisson, les pomme de terre et les yaourts étaient consommés en quantité similaire quel que soit l'âge. Ce gradient était centré sur les femmes âgées de 50 à 54 ans.

Boissons alcoolisées

Les consommations de boissons alcoolisées sont présentées dans le tableau 7.

Le vin et les vins cuits étaient consommés de façon similaire dans les différentes classes d'âge excepté une consommation plus faible de vin chez les femmes de moins de 45 ans. La bière, le cidre, les alcools anisés, les punch et cocktails et les digestifs étaient globalement plus consommés par les femmes les plus jeunes. Les alcools forts tels que le whisky, le gin ou la vodka étaient davantage consommés par les plus jeunes excepté les femmes de moins 45 ans.

Nutriments

Les résultats sur les apports en nutriments sont présentés dans le tableau 8. Les variations d'apport entre les classes d'âge étaient faibles avec des écarts à la moyenne généralement inférieurs à 5%. Les apports énergétiques totaux diminuaient légèrement avec l'âge alors que la part énergétique apportée par l'éthanol augmentait.

La part de l'énergie apportée par les protéines était comparable pour les différentes classes d'âge. La proportion d'énergie apportée par les glucides augmentait légèrement avec l'âge alors que l'énergie apportée par les lipides, les apports en acides gras (AGS, AGMI, AGPI) et le cholestérol diminuait légèrement. Les apports en fibres étaient similaires entre les classes d'âge. Les apports en calcium, en fer, en vitamines E, B1, B2, B5, B6 et PP diminuaient faiblement avec l'âge. Les apports en équivalent β-carotène, vitamines C, D, B12 présentaient une légère augmentation pour les classes d'âge intermédiaire.

2. Consommation d'alcool et alimentation :

Nous avons subdivisé la population d'étude en 7 classes de consommations d'alcool. Les femmes consommant le plus d'alcool étaient sensiblement plus jeunes, plus corpulentes et plus éduquées.

Ethanol et boissons alcoolisées

L'apport en éthanol moyen était de 10,7 g (écart-type ± 13,7) et la médiane se situait à 5,8 g d'où une répartition non symétrique décalée vers la droite. Les femmes non-buveuses représentaient 12,4% de la population et 7,9% des femmes consommaient plus de 32 g/jour d'éthanol. Les apports en éthanol total, les consommations de boissons alcoolisées et leur contribution standard à l'apport en éthanol total sont présentés pour chacune des classes de consommatrices dans le tableau 9.

L'éthanol était apporté en majorité par le vin excepté pour les femmes consommant de 0 à 4 g d'éthanol par jour. Plus la consommation d'alcool était élevée plus les contributions de la bière et des alcools forts étaient importantes alors que celles du cidre et des apéritifs diminuaient.

Aliments

L'analyse discriminante nous a permis de classer les aliments selon leur pouvoir de discrimination entre les classes de consommatrices d'alcool. Les aliments les plus

discriminants étaient les abats, les agrumes et autres fruits, les biscuits salés, le beurre, le café, la charcuterie, la compote, le fromage, les fruits oléagineux, les olives, la soupe, la volaille et les yaourts. Les deux premiers axes créés par l'analyse canonique permettaient de restituer 98% de la variance initiale. La représentation des aliments les plus discriminants de la consommation d'alcool dans le plan des deux premiers axes canoniques est présentée sur la figure 6 (gauche). Seuls les aliments discriminants sont représentés. La représentation des classes de consommation d'alcool dans le plan des deux premières composantes canoniques est présentée sur la figure 6 (droite).

Figure 6 : Représentation des aliments discriminants et des catégories de consommations d'alcool dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (=73070). Données de 1993 :

Le premier axe opposait les consommations de biscuits salés, de fruits oléagineux, d'olive, de charcuterie, de beurre, de café, de volaille, d'abats et de fromage aux consommations de soupe, de yaourt, de compotes, d'agrumes et autres fruits. Le 2^{e} axe opposait les consommations de biscuits salés, de fruits oléagineux, de compote, de soupe, d'agrumes et autres fruits, de beurre, d'olive, de café et de yaourts aux consommations de fromage, d'abats, de charcuterie et de volaille.

La représentation des classes de consommations d'alcool dans le 1er plan canonique formait une courbe en cloche. Les classes extrêmes de consommations d'alcool, c'est-à-dire les non consommatrices et les femmes consommant plus de 32 g d'éthanol par jour étaient opposées sur le 1er axe canonique mais étaient très proche sur le 2^{e} axe canonique. A l'opposé, les classes de femmes consommant de 4 à 8 g et de 8 à 16 g d'éthanol présentaient des coordonnées très proches sur le 2^{e} axe.

Les indices de consommations alimentaires des aliments les plus discriminants (statistique de Fisher associée à l'analyse discriminante > 100) et des aliments consommés par plus 85% de la population sont présentées dans le tableau 10. Les moyennes et les indices de sur- ou sous-consommation (par rapport à la moyenne des femmes de la population E3N) présentés dans cette analyse sont standardisés sur le niveau d'étude de la même façon que dans l'analyse précédente. Nous avons également standardisé sur l'âge dans la mesure où nous avons montré précédemment que l'âge intervenait sur les préférences de consommations concernant les boissons alcoolisées.

Un gradient des consommations alimentaires était observé avec la consommation d'alcool. Les consommations d'abats, de volailles, de charcuterie, d'œufs, de beurre, de biscuits salés, fruits (sauf agrumes), de fruits oléagineux, d'olives et de café augmentaient

avec la consommation d'alcool alors que les consommations de compotes, de soupe, de fromage et de yaourts diminuaient. Les consommations de légumes, de légumes secs, de pâtes, de pommes de terre, de poisson et de riz étaient similaires quelle que soit la consommation d'alcool. Les consommations alimentaires des femmes consommant de 4 à 8g d'alcool par jour étaient proches de la moyenne.

Nutriments

Les apports en nutriments sont présentés dans le tableau 11. L'apport calorique total augmentait avec la consommation d'alcool. Cette augmentation n'était pas due uniquement à l'apport en éthanol puisque l'apport énergétique des aliments augmentait également avec la consommation d'alcool. L'énergie issue des protéines, les apports en calcium et en vitamine E étaient sensiblement similaires quelle que soit la consommation d'alcool. L'énergie issue des lipides, les apports en acides gras, cholestérol, en fer, en rétinol, en vitamines D, B1, B6, B12 et PP augmentaient avec la consommation d'alcool alors que l'énergie issue des glucides, les apports en équivalent β-carotène et dans une moindre mesure les apports en fibres diminuaient. Les apports en vitamine C présentaient une courbe en cloche non symétrique avec un apport maximum pour les femmes consommant 4 à 8 g d'éthanol par jour et un minimum pour les femmes consommant plus de 32 g d'éthanol.

3. Région d'habitation et alimentation :

Les femmes de l'étude E3N ont été regroupées selon leur région administrative d'habitation lors du recueil des données alimentaires.

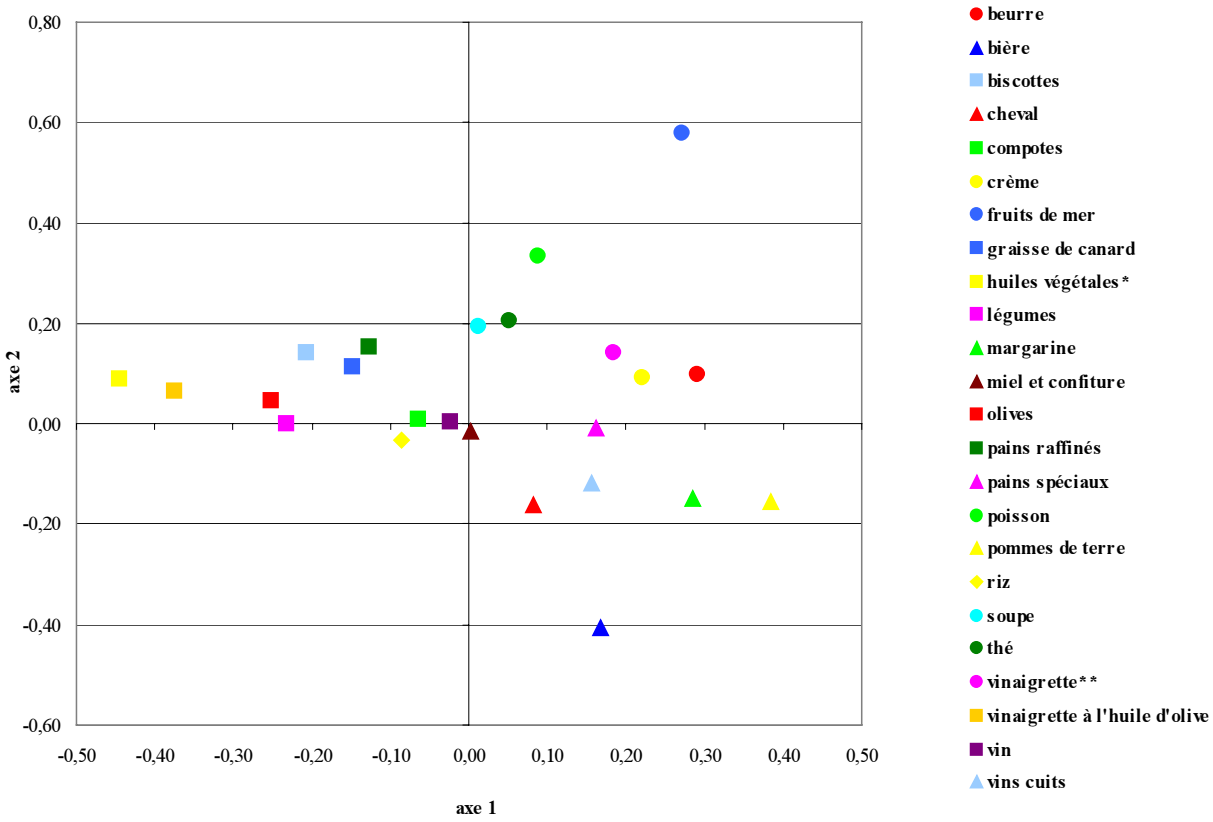
Aliments

L'analyse discriminante pas à pas a montré que tous les aliments sont consommés de façon significativement différente selon les régions bien que les pouvoirs discriminants soient très étendus. Ainsi, les aliments apparaissant les plus liés à la région d'habitation étaient les fruits de mer, les huiles végétales (excepté l'huile d'olive), la vinaigrette à l'huile d'olive, les pommes de terre, la bière, le cidre, le pain blanc et les pains spéciaux, la crème, les olives, le beurre, la margarine, le poisson, la graisse de canard, les légumes, la soupe et les biscuits salés.

La figure 7 présente les aliments les plus discriminants dans le plan des 2 premiers axes canoniques. De part le caractère non ordonné du critère région d'habitation, la part de la

variance initiale restituée par les deux premiers axes canoniques est nettement plus faible que pour les études concernant l'âge et la consommation d'alcool, à savoir 54%. Certains des aliments les plus discriminants sont donc peu corrélés (centrés sur 0 sur le graphique) aux deux premiers axes.

Figure 7 : Représentation des aliments discriminants des régions d'habitation dans le plan des deux premiers axes canoniques, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 :



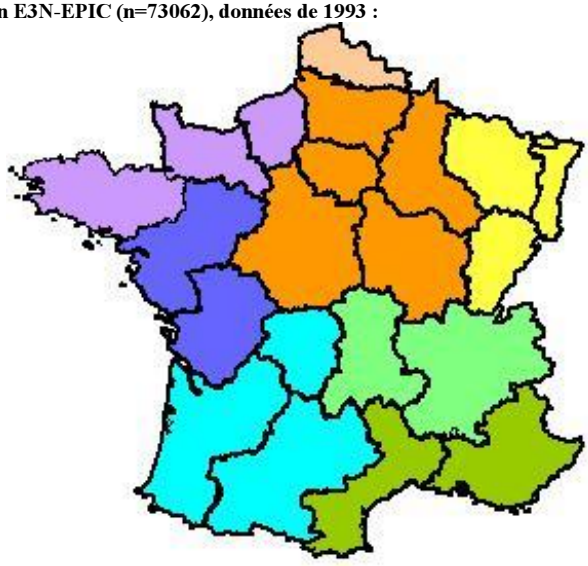
*excepté huile d'olive

**sans huile d'olive

Le 1er axe canonique opposait les consommations de pommes de terre, de fruits de mer, de beurre, de margarine, de bière, de vins cuits, de pains spéciaux, de vinaigrette (sans huile d'olive) aux consommations d'huiles végétales (excepté l'huile d'olive), de vinaigrette à l'huile d'olive, d'olives, de légumes, de biscottes, de graisse de canard et de pains raffinés.

L'analyse en cluster à partir des coordonnées des régions administratives sur les axes construits lors de l'analyse canonique a permis de regrouper les régions administratives en 8 grandes régions alimentaires définies sur la figure 8.

Figure 8 : Résultat du regroupement des régions administratives en 8 « régions alimentaires » obtenu par l'analyse en cluster, population E3N-EPIC (n=73062), données de 1993 :



Les consommations des aliments les plus discriminants pour les régions (nous avons fixé la valeur limite à 30 de la statistique de Fisher) et /ou consommés par plus de 85% de la population sont présentées pour les 8 régions alimentaires dans le tableau 12. Les répartitions par âge et niveau d'étude diffèrant selon les 8 régions, nous avons standardisé les taux sur ces deux variables.

Un gradient Nord-Sud des consommations alimentaires était observé. Globalement, les consommations de pomme de terre, de café, de beurre, de margarine étaient plus élevées dans les régions du Nord alors que les consommations d'huiles végétales, de vinaigrette à l'huile d'olive, de légumes et d'olive étaient plus élevées dans les régions du Sud.

De plus, des consommations typiques de certaines régions étaient observées : pomme de terre dans le Nord, poissons et fruits de mer à l'Ouest, bière dans l'est, graisse de canard dans le Sud-Ouest.

Certains aliments présentaient des disparités régionales de consommations peu importantes ; c'était le cas des crudités, des charcuteries, du fromage, des fruits, des œufs, des pâtes, du riz et des yaourts.

Boissons alcoolisées

Concernant les boissons alcoolisées, seuls la bière et le cidre étaient fortement discriminants de la région d'habitation. Les taux de consommations concernant les boissons alcoolisées sont présentés dans le tableau 13.

De grandes disparités des habitudes de consommation de boissons alcoolisées

existaient entre les régions. Le Nord se caractérisait par les consommations les plus fortes de bière, de vins, de vins cuits et d'alcools forts, le Nord-Est présentait de fortes consommations de digestif et de bière, l'Ouest présentait une consommation de cidre et de punch et cocktail et la région Méditerranée était caractérisée par une forte consommation de boisson anisée.

Nutriments

Les taux par rapport à la moyenne concernant les apports en nutriments sont présentés dans le tableau 14.

Les apports en nutriments étaient relativement similaires entre les régions. Cependant, nous pouvons noter quelques particularités. L'énergie issue de l'alcool était supérieure à la moyenne dans le Nord alors qu'elle était inférieure dans le Nord-Est et dans le Sud-Est. Les apports en AGS étaient élevés dans le Nord alors que les apports en AGMI étaient identiques quelle que soit la région. Les apports en AGPI étaient supérieurs à la moyenne dans l'Ouest et dans le Sud-Ouest et inférieurs dans le Sud-Est et dans la région Méditerranée. Les apports en cholestérol, calcium, fer et rétinol ne présentaient pas de différences selon les régions. Les apports en fibres étaient plus faibles dans le Nord et les apports en carotènes étaient plus faibles dans le Nord et dans la région Nord-Ouest. La plupart des apports en vitamines (C, E, B1, B2, B5, B6 et PP) étaient similaires quelque soit la région. Cependant, les apports en vitamine D étaient supérieurs à la moyenne dans les régions du Nord-Ouest et de l'Ouest et plus faibles dans les régions du Nord-Est et du Sud-Est. Les apports en vitamine B12 étaient plus faibles dans la région du Sud-Est.

Nous avons donc mis en évidence ici que les consommations alimentaires sont liées à certaines caractéristiques individuelles telles que l'âge ou la consommation d'alcool. Il est donc nécessaire lorsque l'on étudie la relation alimentation-santé de tenir compte de ces facteurs.

IV. ETUDE DE LA RELATION ENTRE L'ALIMENTATION ET LA SURVENUE DE PATHOLOGIES COLORECTALES :

1. Caractéristiques générales des cas d'adénome et de cancer :

Pour chaque population d'étude, nous avons décrit les caractéristiques histologiques des tumeurs étudiées. Nous avons réalisé une analyse univariée des facteurs de risque non alimentaires et nous avons retenu les facteurs dont le seuil de significativité était supérieur à 25%.

a) Adénomes :

Notre analyse est réalisée sur les 517 cas d'adénomes que nous avons identifiés. Il s'agissait de 357 petits adénomes (< 1cm), 66 gros adénomes (≥ 1cm) et 94 adénomes de taille indéfinie. La population indemne d'adénome est constituée de 4695 sujets.

Le tableau 15 présente les caractéristiques anatomo-pathologiques des adénomes.

Les gros adénomes se caractérisaient par une dysplasie modérée plus fréquente (45,5%) que les petits adénomes (26,3%). Les petits adénomes étaient le plus souvent tubuleux (80,1%) et rarement villeux (2,0%) contrairement aux gros adénomes qui étaient des tumeurs villeuses dans 15,2 % des cas ou des tumeurs mixtes dans 47 % des cas.

Le délai moyen de survenue d'un adénome après l'entrée dans l'étude était sensiblement identique quelle que soit la taille de l'adénome : 1,8 ans (écart-type ± 1,1) pour les petits adénomes, 1,9 ans (écart-type ± 1,1) pour les gros adénomes. La durée de suivi était en moyenne de 3,5 ans (écart-type ± 0,7) pour les sujets indemnes.

Le tableau 16 présente les risques relatifs bruts et ajustés de survenue d'adénome associés à différents facteurs de risque non alimentaires (sauf apport énergétique), retenus comme facteurs d'ajustement dans la suite de l'analyse.

L'âge moyen lors du recueil des données alimentaires était de 54,33 ans (± 6,70) dans le groupe de tous les adénomes, de 54,29 ans (± 6,80) dans le groupe des petits adénomes, 54,74 ans (± 6,79), dans le groupe des gros adénomes et de 52,81 ans (± 6,39) dans le groupe des sujets indemnes.

Le risque de petit et de gros adénome augmentait avec l'âge (*p de tendance* associé à l'âge en continu = 0,0002 et <0,0001 respectivement). Quelle que soit la taille, le risque le plus élevé était observé pour les sujets âgés de 55 à 59 ans lors de l'inclusion.

L'indice de masse corporelle présentait une relation en J sur le risque de petit adénome avec un risque supérieur pour les sujets présentant un IMC supérieur 30 (RR=1,56, IC

95%=0,94-2,59). Concernant les gros adénomes, l'association était peu convaincante en raison du faible nombre de gros adénomes dans les catégories extrêmes.

Un antécédent familial de cancer colorectal (père, mère, frère ou sœur) augmentait significativement le risque de petit adénome (RR=1,33, IC 95% = 1,04-1,70) mais cette relation n'était pas observée dans le sous-groupe des gros adénomes.

A l'opposé, la consommation de tabac n'avait pas d'effet sur la survenue de petit adénome mais elle augmentait le risque de gros adénome avec un RR de 1,34 (IC 95% = 0,72-2,48) chez les ex-fumeuses et un RR de 1,82 (IC 95% = 0,95-3,51) chez les fumeuses comparées aux non fumeuses.

Le risque d'adénome était plus élevé chez les sujets ayant un niveau d'étude inférieur au bac avec des risques de petit et de gros adénomes respectivement égaux à 1,62 (IC 95% = 1,19-2,20) et 1,91 (IC 95% = 0,98-3,74).

Le risque de petit adénome diminuait avec le niveau de dépense énergétique, avec un risque du 3^{e} tertile comparé au 1er de 0,79 (IC 95% = 0,60-1,03). A l'opposé, le risque de gros adénome tendait à augmenter chez les sujets ayant un niveau de dépense énergétique élevée avec un risque de 1,6 dans les deuxième et troisième tertiles comparés au premier.

b) Cancers :

L'étude sur les cas de cancer porte sur un total (cas et non cas) de 65110 sujets. Au cours du suivi, entre le questionnaire alimentaire et le 6^{e} questionnaire, 173 cas de cancer sont survenus.

Le tableau 17 présente les caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers colorectaux développées au cours du suivi.

L'âge moyen des sujets, à l'entrée dans l'étude, était de 57,3 ans (± 6,5 ans) pour les sujets atteints d'un cancer et de 52,7 ans en moyenne (± 6,6 ans) pour les sujets indemnes. La durée moyenne de suivi était de 3,4 ans (± 2,0 ans) pour le groupe des cancers et de 6,4 ans (± 0,8 ans) pour les sujets indemnes.

La répartition des femmes par classe d'âge est présentée dans le tableau 18.

Le risque de survenue de cancer colorectal était nettement associé à l'âge des sujets. Le risque des sujets de plus de 65 ans comparé à celui des sujets de moins de 50 ans était de 9,19 (IC 95% = 5,30-15,93) avec un *p* de tendance associé à la variable en continu inférieur à 0,0001. Le risque augmentait significativement de 10% par an.

Le taux d'incidence de cancer colorectal augmentait avec l'âge. Il variait de 10,4 (IC 95% = 4,0-16,9) pour 100 000 chez les sujets de moins 50 ans à 99,9 (IC 95% = 73,0-126,8) pour 100 000 chez les sujets de plus de 65 ans.

Les disparités géographiques de l'incidence du cancer colorectal ont été évaluées en comparant le nombre de cas de cancer observés dans chaque région et le nombre de cas de cancer attendus d'après l'incidence du cancer colorectal au sein de la population E3N.

Le tableau 19 présente les nombres de cas de cancer observés et attendus ainsi que le rapport des deux.

Il existait des disparités du rapport d'incidence à travers les régions. Une sur-incidence était observée en Alsace, en région Centre et en Picardie et une sous-incidence en Auvergne mais les intervalles de confiance étaient très étendus.

Les risques relatifs bruts et ajustés (intervalles de confiance à 95%) de cancer colorectal associés à différents facteurs de risque non alimentaires sont présentés dans le tableau 20.

L'indice de masse corporelle, considéré en catégorie, avait une forme en J, avec un RR de 1,30 (IC 95%=0,66-2,56) chez les femmes dont l'indice de masse corporelle était inférieur à 19 comparées aux femmes de corpulence normale. Une augmentation du risque était observée chez les sujets dont l'indice de masse corporelle était plus élevé avec des RR de 1,50 (IC 95%=0,93-2,43) et 1,33 (IC 95%=0,80-2,22) pour les sujets pré-obèses et obèses ayant respectivement un indice de masse corporelle entre 27 et 30 et supérieur à 30.

Le risque de cancer était significativement supérieur chez les sujets dont un parent du premier degré avait eu un cancer colorectal avec un risque de 1,76 (IC 95% = 1,15-2,69).

Aucune relation significative n'était observée avec la consommation de tabac, le niveau d'étude ou l'activité physique.

Une augmentation significative du risque de cancer colorectal était observée avec l'augmentation de l'apport énergétique total avec des RR de 1,48 (IC 95% = 0,95-2,32), 1,61 (IC 95% = 1,03-2,51), 1,72 (IC 95% = 1,10-2,69) pour les 2^{e}, 3^{e} et 4 quartiles respectivement. Le test de tendance n'était cependant pas significatif (*p*= 0,10).

2. Moyennes d'apports en nutriments et de consommations alimentaires :

Les moyennes et écarts-types des apports en nutriments et des consommations alimentaires sont présentés pour chacun des groupes de sujets dans le tableau 21. Les groupes d'aliments correspondent aux groupes définis en annexe 14.

Les apports énergétiques journaliers étaient relativement identiques quel que soit le groupe considéré. En effet, les apports les plus faibles étaient de 2079,23 Kcal (écart-type ± 528,09), pour les sujets atteints d'un gros adénome et les apports énergétiques les plus élevés étaient de 2166,90 Kcal (écart-type ± 527,76) pour les sujets atteints d'un cancer.

Les différences les plus importantes étaient observées pour les apports en éthanol et les consommations de boissons alcoolisées. En effet les sujets atteints d'un gros adénome présentaient un apport journalier moyen en éthanol de 17,98 g (écart-type ± 24,59) alors que les sujets sans adénome et sans cancer présentaient des apports de 10,37 g (écart-type ± 13,45) et de 10,63 g (écart-type ± 13,61) respectivement. La consommation de vin était nettement supérieure dans le groupe de sujets atteints d'un gros adénomes, 165,73 mL (écart-type ± 235,58), comparés aux sujets sans adénome, 90,30 mL (écart-type ± 129,32), ou sans cancer, 91,87 mL (écart-type ± 131,61). La consommation de bière était plus élevée chez les sujets ayant un gros adénome ou un cancer avec des moyennes de 24,22 mL (écart-type ± 106,23) et de 23,25 mL (écart-type ± 92,48) respectivement comparés aux sujets sans adénome ou sans cancer, qui avaient des moyennes de 17,22 mL (écart-type ± 68,17) et 17,58 mL (écart-type ± 70,12) respectivement.

Les apports en calcium des sujets atteints d'un gros adénome étaient inférieurs d'environ 105 mg comparés aux sujets sans adénome et d'environ 85 mg comparés aux sujets sans cancer. La consommation de produits laitiers était plus faible chez les sujets atteints d'un cancer ou d'un gros adénome comparés aux sujets sans adénome. La consommation des sujets atteints d'un petit adénome était intermédiaire. La consommation de lait était plus faible pour les sujets atteints d'un cancer (78,90 mL, écart-type ± 117,91) comparés aux sujets sans adénome ou sans cancer, qui présentaient respectivement des moyennes de 100,59 mL (écart-type ± 154,49) et 98,72 mL (écart-type ± 155,82). La consommation de yaourt des sujets atteints d'un gros adénome était inférieure de 20 à 30 g à celle des autres groupes de sujets. Les consommations de fromage blanc et de fromages étaient semblables quel que soit le groupe de sujets considéré.

Les apports en fibres étaient relativement similaires entre les groupes. La

consommation de fruits la plus faible était observée pour les sujets atteints d'un gros adénome avec une moyenne de 235,81 g (écart-type ± 155,61) et la plus élevée était observée pour les sujets atteints d'un cancer avec une moyenne de 291,11 g (écart-type ± 190,60). Concernant les consommations de légumes, les moyennes étaient relativement proches.

Les consommations de viande étaient proches pour tous les groupes de sujets, et ce quel que soit le type de viande. La différence de consommation n'excédait pas 3 g entre les sujets atteints de cancer et les sujets sans cancer.

3. Présentation des différents modèles utilisables en épidémiologie nutritionnelle : application à l'étude de l'effet de la consommation de protéines sur la survenue d'adénomes colorectaux

Nous avons choisi d'illustrer les différents modèles utilisés en épidémiologie nutritionnelle par l'association entre apports totaux en protéines et survenue d'adénomes. Les risques relatifs sont présentés dans le tableau 22 pour les différents modèles décrits dans le chapitre « Population et Méthode » : V-3d). Les risques sont évalués pour un incrément de 10 g de protéines pour les modèles standard et d'ajustement sur l'énergie par la méthode des résidus, de 40 Kcal pour le modèle de décomposition énergétique et de 5% pour le modèle de densité de nutriment.

Le risque d'adénome (toutes tailles d'adénomes confondues) diminuait légèrement avec l'augmentation de l'apport en protéines totales. Les risques estimés par le modèle standard (modèle 1) et le modèle des résidus (modèle 4) sont identiques avec un risque relatif ajusté d'adénome de 0.92 (IC 95% = 0.86-0,98) pour une augmentation de 10g de l'apport. Le risque estimé était semblable quel que soit le modèle excepté pour le modèle noté « modèle 0 », qui ne prend pas en compte l'énergie.

Les risques bruts et ajustés étaient très comparables excepté pour la survenue de gros adénomes.

Les nutriments que nous étudions par la suite n'étant pas énergétiques, le modèle de décomposition semblait peu adapté. De plus, afin de prendre en compte l'énergie totale et de limiter la corrélation entre l'apport en nutriment considéré et l'apport en énergie, nous avons utilisé le modèle des résidus de la régression sur l'énergie.

4. Effet de la consommation de différents facteurs alimentaires sur la survenue de tumeurs colorectales :

Les risques associés aux aliments consommés par la quasi-totalité des sujets sont estimés par tertile de consommation pour les adénomes et par quartile pour les cancers. Pour les groupes d'aliments ou items dans lesquels les non-consommatrices étaient nombreuses, nous avons créé une catégorie « non consommatrices » considérée comme la classe de référence pour les deux analyses (adénomes et cancers). Les valeurs seuils des tertiles et des quartiles considérés sont définis en annexes 17 et 18. Nous avons étudié les associations entre le risque d'adénome et de cancer colorectal et les facteurs suivants :

- L'apport en éthanol et les consommations de vin et de bière.
- Les consommations de viandes et le mode de cuisson.
- Les apports en calcium, vitamine D, phosphore et les consommations de produits laitiers.
- Les apports en fibres totales, selon leur origine et les consommations de végétaux.

a) Effet de la consommation de viande sur la survenue de tumeurs colorectales :

Les résultats concernant l'effet de la consommation de viande sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal sont présentés dans le tableau 23. Nous avons étudié les risques associés à la consommation de viande totale et différents types de viande. Le tableau 23 présente les résultats associés au risque d'adénome quelle que soit la taille (n=573), de petit adénome (n=353), de gros adénome (n=66) et de cancer colorectal (n=173).

La consommation de *viande totale* n'est pas significativement liée au risque de petit ou de gros adénome. Le dernier tertile de consommation est associé à un risque relatif égal à 0,73 (IC 95% = 0,55-0,97) dans le cas des petits adénomes et à 0,89 (IC 95%= 0,45-1,74) dans le cas des gros adénomes. En revanche, une consommation de viandes totales au-delà du premier quartile de consommation est associée à des risques relatifs de cancer colorectal supérieurs à un ; aucun risque n'est significatif.

Les résultats concernant la relation entre la consommation de *volailles*, de *veau*, de *mouton*, de *porc* ou de *bœuf* et le risque d'adénome (quelle que soit la taille) ou de cancer, sont assez similaires, bien que les risques relatifs soient plus proches de l'unité. Aucun d'entre eux n'est significatif.

Seule la consommation de *viandes transformées* (saucisson, saucisses, andouilles,

jambon, pâté, rillettes, lardons, boudin, andouillettes) est associée à des estimations de risque d'adénome (de toute taille) au-dessus de l'unité ; l'augmentation des risques est cependant très modeste. Elle est plus élevée pour les cancers, bien que les risques relatifs ne soient pas significatifs.

Nous avons ensuite étudié le *mode de cuisson* des viandes. Nous avons calculé une fréquence d'utilisation des différents modes de cuisson cités dans le questionnaire. Les effets liés aux quatre modes de cuisson (poêle, four, cocotte et grill) sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal sont présentés dans le tableau 24.

Une cuisson qui se fait préférentiellement à la poêle est associée à un risque élevé de gros adénome (RR= 2,35, IC 95% = 0,74-7,43) et dans une moindre mesure de cancer (RR=1,30, IC 95% = 0,67-2,52), mais non significativement. Ce mode de cuisson est en revanche lié à une diminution, à la limite de la significativité, du risque de petit adénome (RR=0,61, IC 95% = 0,37-1,02).

Une utilisation fréquente du grill augmente, de façon non significative, le risque de petit adénome et, de façon plus modeste, de cancer.

Les autres modes de cuisson, four et cocotte, ne sont pas utilisés de façon majoritaire.

b) Effet de l'apport en éthanol et des consommations de boissons alcoolisées sur la survenue de tumeurs colorectales :

Apports en éthanol : Les risques relatifs ajustés (IC 95%) associés à l'apport total en éthanol sont présentés dans le tableau 25.

L'apport total en éthanol augmentait significativement le risque global d'adénome (quelle que soit la taille) ; le *p* de tendance associé à la variable en continu était de 0,0003 et le risque relatif pour le troisième tertile comparé aux faibles consommatrices était de 1,50 (IC 95% = 1,20-1,88). Le risque d'adénome était inférieur à l'unité pour les non-consommatrices d'alcool (RR=0,87, IC 95%=(0,60-1,27).

Le risque de survenue de petit adénome était de 1,30 (IC 95% = 1,00-1,70) pour le dernier tertile comparé aux faibles consommatrices, avec un *p* de tendance associé à la variable en continu de 0,08. Le risque de petit adénome était inférieur à l'unité pour les non-consommatrices comparées aux faibles consommatrices d'alcool (RR=0,74, IC 95%= 0,46-1,18).

Le risque de survenue de gros adénome était élevé pour les apports en éthanol élevé. Le risque du troisième tertile comparé aux faibles consommatrices était 3,21 (IC 95% = 1,63-

6,35). Le test de tendance associé à la variable en continu était très significatif (p<0,0001), cependant le risque associé à la non-consommation d'alcool comparé à celui des faibles consommatrices étaient supérieur à l'unité.

Le risque de cancer colorectal augmentait avec la consommation d'alcool mais le test de tendance n'était cependant pas significatif (p=14%). Une diminution non significative du risque de cancer était observée chez les femmes non-consommatrices (RR=0,89, IC 95% = 0,48-1,64).

Interaction avec le tabac : Nous avons mis en évidence un effet du tabac sur la survenue de gros adénome et dans une moindre mesure de cancer colorectal. Etant donnée la relation existant entre le statut tabagique et la consommation d'alcool, nous avons étudié l'interaction potentielle entre ces deux variables.

Nous avons testé la différence de vraisemblance entre les modèles avec et sans interaction. Aucune interaction significative n'a été mise en évidence, que ce soit pour le risque de petit adénome, de gros adénome ou de cancer colorectal. Néanmoins, pour les sujets ayant une consommation élevée d'alcool (troisième tertile), le risque d'adénome (qu'il s'agisse de tous les adénomes, des petits et des gros adénomes) et de cancer était supérieur chez les fumeuses comparées aux groupes des non-fumeuses et des ex-fumeuses.

Vin et bière : Le vin était la boisson alcoolisée qui contribuait le plus (92,3%) à l'apport en éthanol. Nous avons estimé l'effet de la consommation de vin et de bière en considérant une catégorie de non-consommatrices d'alcool, une catégorie de femmes qui consommaient de l'alcool mais sous une autre forme que du vin et des catégories de consommatrices de vin (tertiles calculés chez les consommatrices). Nous avons fait de même pour la bière. Le tableau 26 présente les risques relatifs d'adénome et cancer colorectal associés aux consommations de vin et de bière.

Les sujets ayant une consommation élevée de vin présentaient un risque plus élevé de tumeur colorectale mais seul le risque de gros adénome était significatif avec un risque du troisième tertile de consommation comparé au premier de 2,88 (IC 95% = 1,37-6,05).

Une sensible diminution, bien que non significative, du risque de petit adénome était observée chez les plus grosses consommatrices de bière alors qu'une augmentation du risque de gros adénome était observée. Concernant le risque de cancer colorectal, un risque élevé était observé pour le deuxième tertile de consommation mais pas pour le troisième. Cependant, nous devons considérer que la plupart des sujets ne consommaient pas de bière.

c) Effets des apports en calcium, vitamine D et phosphore, consommation de produits laitiers sur la survenue de tumeurs colorectales :

Les résultats concernant le risque d'adénome et de cancer associé aux apports en calcium, en vitamine D, en phosphore et à la consommation de produits laitiers sont présentés dans le tableau 27.

L'apport en *calcium total* avait un effet protecteur significatif sur la survenue d'adénome (toutes tailles confondues) avec risque relatif de 0,70 (IC 95% = 0,56-0,87) pour le troisième tertile comparé au premier tertile. Le test de tendance était significatif (p=0,03). Les risques associés à un apport élevé (3^{e} tertile) en calcium étaient respectivement pour les petits et les gros adénomes de 0,73 (IC 95% = 0,56-0,95, p de tendance associé à la variable en continu = 0,06) et 0,55 (IC 95% = 0,28-1,09, p de tendance associé à la variable en continu = 0,17). Une diminution, bien que non significative, du risque de cancer colorectal était observée chez les sujets ayant un apport en calcium élevé, avec un risque pour le quatrième quartile d'apport comparé au premier de 0,78 (IC 95% = 0,50-1,21, p de tendance associé à la variable en continu = 0,10).

La diminution de risque d'adénome (toutes tailles confondues) était liée au *calcium issu des produits laitiers* avec un risque relatif du dernier tertile d'apport en calcium laitier comparé au premier tertile de 0,77 (IC 95% = 0,61-0,96) et un p de tendance de 0,05. Le risque de cancer colorectal diminuait également lorsque l'apport de calcium laitier était élevé mais là encore la relation n'était pas significative de (RR du 4^{e} quartile de 0,78, IC 95% = 0,50-1,21, p de tendance associé à la variable en continu = 0,13).

Le *calcium non laitier* ne montrait pas d'effet protecteur sur la survenue de petit adénome et de cancer colorectal mais une diminution du risque de gros adénome était observée avec un risque relatif du dernier tertile comparé au premier de 0,66 (IC 95% = 0,36-1,22) et un p de tendance de 0,14.

Une diminution significative du risque de petit adénome était observée avec l'augmentation des apports en *phosphore*. Le risque relatif estimé pour le troisième tertile d'apport comparé au premier était de 0,76 (IC 95% = 0,59-0,99) et un p de tendance associé à la variable en continu égal à 0,02. Une diminution non significative du risque de gros adénome était également observée. L'association entre la survenue de cancer colorectal et l'apport en phosphore était à la limite de la significativité (p de tendance associé à la variable en continu = 0,05) avec un risque pour le 4^{e} quartile comparé au 1er de 0,85 (IC 95% = 0,56-1,30).

L'apport en *vitamine D* ne montrait aucun effet que ce soit sur la survenue d'adénome

ou sur celle de cancer colorectal.

Le tableau 28 présente les risques relatifs associés aux consommations de différents types de produits laitiers.

Les risques d'adénomes (toutes tailles confondues), de petits adénomes, de gros adénomes et de cancer diminuaient avec la consommation totale de *produits laitiers*. Le risque relatif estimé pour les grandes consommatrices, dans le sous-groupe considérant tous les adénomes, était à la limite de la significativité (RR= 0,80, IC 95% = 0,64-1,01) et un *p* de tendance de 0,12. La consommation de produits laitiers totaux diminuait (mais de façon non significative) le risque de cancer colorectal. Le risque était de 0,75 (IC 95% = 0,48-1,18) pour le quatrième quartile de consommation comparé au premier et le *p* de tendance associé à la variable en continu était de 0,06.

Une diminution du risque de petit adénome était associée à la consommation de *fromage* avec un risque relatif pour les plus grandes consommatrices comparées aux plus faibles, de 0,84 (IC 95% = 0,64-1,10) mais le *p* de tendance associé à la variable en continu était non significatif. A l'opposé le risque de gros adénome avait tendance à augmenter avec la consommation de fromage bien que cette relation ne soit pas significative.

La consommation de *yaourt* était associée à une diminution du risque de gros adénomes avec un risque pour le dernier tertile de consommation comparé au premier de 0,65 (IC 95% = 0,52-1,28, *p* tendance linéaire=0,02) et à une diminution non significative du risque de cancer colorectal avec un risque pour le quartile le plus élevé de 0,79 (IC 95% = 0,52-1,20, *p* de tendance = 0,38).

La consommation de *lait* ne présentait pas d'effet sur la survenue d'adénome cependant, une diminution proche de la significativité du risque de cancer était observée chez les plus grandes consommatrices avec un risque relatif de 0,71 (IC 95% = 0,45-1,10) et un *p* de tendance égal à 0,06.

La consommation de *fromage blanc* n'était pas associée à la survenue de tumeur colorectale.

d) Effets des apports en fibres et de la consommation de végétaux sur la survenue de tumeur colorectale :

Nous avons étudié la relation entre la survenue d'adénomes et les apports en fibres ainsi que les consommations de végétaux. Les risques relatifs par tertiles d'apport en fibres totales et selon leur origine sont présentés dans le tableau 29.

Une sensible diminution du risque de petit et de gros adénome était observée avec un apport en *fibres* élevé, avec des risques relatifs du dernier tertile de consommation comparé au

premier de 0,86 (IC 95% = 0,66-1,12, *p* de tendance associé à la variable en continu non significatif) et 0,76 (IC 95% = 0,40-1,43, *p* de tendance associé à la variable en continu = 0,06) respectivement. Une faible tendance à la diminution du risque de cancer colorectal était observée.

L'apport en *fibres de légumes* diminuait sensiblement la survenue de petit d'adénome avec un risque à la limite de la significativité pour le troisième tertile d'apport comparé au premier de 0,79 (IC 95% = 0,61-1,02) ; le *p* de tendance associé à la variable en continu valait 0,11. Concernant la survenue de gros adénomes, une diminution non significative était observée avec un risque relatif de 0,63 (IC 95% = 0,34-1,17) pour les plus grandes consommatrices, mais le test de tendance n'était pas significatif. Une tendance non significative à la diminution du risque de cancer colorectal était observée.

Les risques d'adénome et cancer colorectal n'étaient pas modifiés par l'apport en *fibres de fruits* ; seule une diminution marginale du risque de gros adénome était observée.

L'augmentation des apports en fibres de légumes secs n'était pas associée à la survenue d'adénome. Concernant la survenue de cancer, le risque augmentait légèrement avec l'augmentation des apports en fibres de légumes secs mais l'association n'était pas significative.

L'apport en *fibres de céréales* ne montrait aucune association significative avec le risque d'adénome, bien qu'une sensible augmentation du risque de petit adénome soit observée chez les sujets ayant un apport supérieur (le risque du 2^{e} tertile était significatif). A l'opposé, une diminution du risque de cancer colorectal était observée avec des risques de 0,83 (IC 95 %=0,55-1,27) pour le troisième quartile et de 0,68 (IC 95 %=0,44-1,06) pour le quatrième quartile comparé au premier quartile ; cependant, le *p* de tendance était non significatif.

L'augmentation de l'apport en *fibres de pommes de terre* était associée à une augmentation du risque de petit adénome avec un risque relatif pour les grandes consommatrices égal à 1,37 (IC 95 %=1,06-1,76) et un *p* de tendance associé à la variable en continu de 0,07.

Les risques relatifs concernant les consommations alimentaires de végétaux sont présentés dans le tableau 30.

La consommation de *légumes* diminuait le risque de survenue de petit adénome mais ne montrait qu'un effet protecteur peu convaincant sur la survenue de gros adénome et de cancer colorectal. Le risque de petit adénome chez les grandes consommatrices était proche

de la significativité (RR=0,82, IC 95% = 0,63-1,06, p = 0,34). La diminution du risque était plus forte pour la survenue de gros adénome avec un risque pour le dernier tertile de 0,67 (IC 95% = 0,36-1,24).

L'étude des différents sous-groupes de légumes a mis en évidence une diminution notable du risque de petit adénome chez les plus grandes consommatrices de choux (RR=0,74, IC 95% = 0,54-0,99) avec un p de tendance égal à 0,05 et de légumes graines (RR=0,75, IC 95% = 0,55-1,03) avec un p de tendance de 0,02. Une tendance non significative à la diminution du risque de petit adénome était également observée chez les sujets qui consommaient le plus de « légumes fruits » et de « légumes branches ». Aucune association spécifique n'a été trouvée concernant la survenue de gros adénome et de cancer.

La consommation de fruits n'avait aucun effet significatif sur le risque d'adénome (quelle que soit la taille) et de cancer.

La consommation de légumes secs ne présentait aucun effet sur le risque d'adénome. En revanche, une augmentation du risque de cancer colorectal était observée pour les deuxième, troisième et dernier quartiles de consommation avec des risques de 1,57 (IC 95% = 1,03-2,40), 1,53 (IC 95% = 0,98-2,36) et de 1,39 (IC 95% = 0,86-2,25) respectivement mais le p de tendance associé à la variable en continu n'était pas significatif.

Une augmentation du risque de petit adénome était observée chez les plus fortes consommatrices de céréales (RR = 1,41, IC 95% = 1,04-1,92, p = 0,14). Une légère tendance à l'augmentation du risque de cancer colorectal apparaissait mais les résultats n'étaient pas significatifs.

Une augmentation du risque de petit adénome était présente chez les sujets ayant une consommation élevée de pommes de terre avec un p de tendance associé à la variable en continu de 0,07. Les risques associés à l'effet de la consommation de pommes de terre sur la survenue de gros adénome n'étaient pas convaincants. La consommation de pomme de terre ne présentait pas d'effet sur la survenue de cancer.

Les relations que nous avons étudiées entre certains facteurs alimentaires et la survenue d'adénome et de cancer colorectal révèlent l'existence de facteurs distincts selon l'étape de la cancérogenèse colorectale. Les principaux résultats de notre étude sont les suivants :

- une diminution du risque de petit adénome chez les sujets consommant le plus de viande alors qu'une sensible augmentation du risque de cancer colorectal était suggérée, notamment avec la consommation de viande transformée.
- une augmentation du risque de petit et de gros adénome chez les plus grandes consommatrices d'alcool et une augmentation plus modérée et non significative du risque de cancer colorectal.
- un effet protecteur du calcium, spécialement d'origine laitière, sur la survenue d'adénome et de cancer colorectal, significatif dans le cas des petits adénomes seulement.
- un effet protecteur de l'augmentation des apports en phosphore sur la survenue de petit adénome et un effet plus modéré sur le risque de gros adénome et de cancer colorectal.
- un effet spécifique de la consommation de yaourt sur la survenue de gros adénome et un effet de la consommation de lait sur la survenue de cancer colorectal.
- une diminution sensible du risque de petit et de gros adénome chez les sujets ayant des apports élevés en fibres totales. Cet effet était plus marqué pour les fibres de légumes alors que les fibres de pomme de terre augmentaient le risque de petit adénome.
- une diminution du risque de cancer colorectal chez les sujets ayant des apports en fibres de céréales élevés.
- une diminution du risque de petit adénome et dans une moindre mesure du risque de gros adénome avec l'augmentation de la consommation de légumes. L'effet sur le risque de petit adénome était plus marqué pour les consommations de « légumes racines », de choux et de « légumes graines ».
- une sensible diminution, bien que non significative, du risque de petit et de gros adénome chez les sujets qui consommaient le plus de fruits.
- une augmentation du risque de petit adénome chez les plus grandes consommatrices de céréales et de pommes de terre.
- une augmentation, non significative, du risque de cancer colorctal chez les plus grandes consommatrices de légumes secs.

L'ampleur de cette cohorte, en terme d'effectifs, la qualité du recueil des données, et donc la possibilité de prendre en compte de nombreux facteurs d'ajustements sont des atouts majeurs. Cependant, certaines limites inhérentes à notre étude peuvent être discutées.

Représentativité de l'échantillon - Puissance de l'étude

Les femmes de la cohorte E3N appartiennent à une population particulière étant d'une catégorie socioprofessionnelle spécifique. Elles ont un niveau d'éducation élevé (88,6% ont un niveau d'étude supérieur au baccalauréat) et sont soucieuses de leur état de santé, ce qui se traduit notamment par un recours important aux techniques de dépistage (coloscopie, mammographie, frottis). De plus ces femmes ont possiblement un mode de vie plus «sain » (alimentation équilibrée, pratique d'activité physique) que la population générale.

Si la population E3N n'est pas représentative de la population féminine française, cela ne devrait pas limiter la portée de nos résultats. En effet, le manque de représentativité de la population étudiée n'est gênant que si la relation étudiée varie substantiellement selon les caractéristiques des sujets. Or les mécanismes invoqués dans la relation entre l'alimentation et la survenue de tumeur colorectale sont vraisemblablement identiques quelle que soit la catégorie socioculturelle des sujets. Il est donc peu probable que les risques relatifs estimés dans la population E3N soient différents dans une population ayant un risque de base plus élevé de développer une tumeur colorectale.

Nous avons calculé le nombre de cas de cancer colorectal attendu (standardisé sur l'âge) à partir des chiffres établis par le Réseau FRANCIM (Ménégoz, 1998). Il est de 275 au lieu des 173 que nous avons recensés. Les taux standardisés par âge étaient dans la population E3N inférieurs aux taux français et ce, quelle que soit la tranche d'âge. Cependant, cette sous-incidence était plus importante dans les classes d'âge les plus jeunes. Les taux d'incidence de cancer colorectal, calculés dans notre population, pour les catégories des 45-49 ans et 50-54 ans étaient respectivement de 11,1 pour 100 000 et 21,0 pour 100 000 alors qu'ils étaient en France de 24,4 pour 100 000 et 37,6 pour 100 000. Ces différences d'incidence sont attribuables aux particularités de la population E3N évoquées précédemment, notamment le mode de vie sain des sujets et leur recours fréquent aux techniques de dépistage. La sous-incidence dans les classes d'âge jeune peut s'expliquer par le fait que ces femmes sont plus informées et peut-être plus réceptives aux messages de prévention (alimentation saine, activité physique etc.) mis en place récemment. Dans les modèles que nous avons utilisés l'effet de l'âge est contrôlé puisqu'il est utilisé comme échelle de temps.

En ce qui concerne le calcul des taux d'incidence régionaux, il faut signaler que le

nombre de cas de cancer colorectal par classe d'âge était souvent restreint, engendrant des fluctuations d'échantillonnage importantes. Ainsi, la sur-incidence observée en Alsace, en région Centre et en Picardie dans la cohorte E3N par rapport à la population E3N générale est à interpréter avec prudence.

D'autre part, le suivi peut sembler relativement court puisqu'il était de 3,3 ans en moyenne (écart-type ± 0,9) pour l'étude des adénomes et de 6,4 ans (écart-type ± 0,8) pour l'étude des cancers. Cela implique une faible prévalence des événements et donc un manque de puissance.

Nous avons calculé la puissance a posteriori de notre étude en l'appliquant à la relation entre la consommation d'alcool et le risque de cancer colorectal. Nous avons recensé 61 cas exposés (sujets appartenant au 3^{e} tertile d'apport en éthanol) parmi 19931 et 13 cas chez les non exposés (non-consommatrices d'alcool) parmi 5279 ; 61 cas chez les exposés permettent de mettre en évidence un risque supérieur à 1,95 avec une puissance de 80% et un risque de 1ère espèce de 5%.

Mais ce manque de puissance n'exclut pas la possibilité d'un effet délétère de faible ampleur.

En revanche, si on s'intéresse à la relation entre consommation d'alcool et risque d'adénome, un nombre de cas chez les exposés de 195 sujets et de 33 chez les non-exposés, permet de mettre en évidence un risque relatif de l'ordre de 1,55 (avec une puissance de 85% et un risque de 1er espèce de 5%).

La durée de suivi est un facteur déterminant puisqu'un compromis doit être réalisé entre une durée longue permettant d'obtenir un nombre d'événements (sujets atteints d'adénome ou de cancer colorectal dans notre étude) suffisant et une durée de suivi relativement courte permettant de minimiser les erreurs de classement des sujets dues aux éventuels changements de leur comportement alimentaire.

Malades et non malades

Concernant le recueil des pathologies, la première source d'information est la femme. La survenue d'adénome pouvant être ignorée par les sujets, nous avons choisi d'inclure en tant que non-malades, dans l'étude des facteurs de risque d'adénomes, les seuls sujets qui avaient déclaré une coloscopie, dont le résultat était normal, ultérieurement à la date de point. Ce choix nous a permis de limiter la proportion de faux-négatifs, à savoir les sujets porteurs d'adénome non-diagnostiqué. Les motifs de prescription de coloscopie pouvant relever du

dépistage systématique chez les sujets à risque (antécédents familiaux de cancer colorectal) ou plus généralement de la présence de troubles intestinaux (rectorragie, dolichocôlon, colopathies, troubles du transit etc.), cette population était donc constituée de sujets particuliers au sein de la cohorte E3N.

En terme d'évaluation de risque, une absence d'association pourrait être imputée à la réduction de la variabilité des consommations alimentaires et des apports en nutriments au sein de cette sous-population. Néanmoins, nous avons observé que les sujets indemnes d'adénome et les sujets indemnes de cancers présentaient des consommations alimentaires et des apports en nutriments similaires (cf. tableau 21). Nous pouvons donc considérer que les sujets ayant effectué une coloscopie ne modifient pas de façon importante leur alimentation.

De plus, le nombre de sujets ayant déclaré avoir effectué une coloscopie était important ce qui peut suggérer qu'une proportion non négligeable d'entre elles étaient partielles. Nous avons réalisé une sous-étude en ne conservant que les adénomes du côlon distal. Les résultats de cette étude étaient en accord avec les résultats globaux. Nous avons également recueilli les comptes-rendus relatifs à 100 coloscopies déclarées normales par les femmes. Parmi celles-ci, 93% des colospcopies ont été effectivement réalisées et 92,5% était effectivement normales. Parmi les coloscopies anormales, 1 seule présentait un adénome.

Concernant l'identification des cas de cancer colorectal, contrairement aux autres pays de l'étude EPIC, les données ne proviennent pas de registres de cancer mais de la déclaration des sujets. Parmi les 173 cas de cancer que nous avions étudiés, 149 cas avaient été déclarés dans les questionnaires, 18 cas provenaient d'un autre document fourni par la femme ou son médecin, 1 cas avait été mis en évidence à partir des données des départements d'information médicale et 5 cas de cancer ont été mis en évidence au cours du recueil des comptes-rendus relatifs aux polypes. Comme souligné précédemment, nous avons observé moins de cas de cancer colorectal qu'attendu. Néanmoins, le fait qu'aucun cas de cancer colorectal n'ait été identifié à partir des causes de décès ainsi que l'existence de faux-positifs lors de l'identification des adénomes (386 sujets soit 20%) montre que les sujets malades déclarent aisément leur pathologie et que cette sous-incidence ne peut vraisemblablement pas être attribuée à une sous-déclaration.

L'existence de faux-négatifs semble limitée au sein de notre étude. Quoi qu'il en soit, la présence de faux-négatifs au sein des populations de référence considérées n'aurait pour conséquence que de masquer une éventuelle relation entre la survenue d'une tumeur colorectale et l'alimentation (par perte de puissance) mais pas de modifier une relation existante.

Dans tous les cas, le recueil prospectif des données alimentaires nous permet de penser que la répartition des faux négatifs au sein des classes d'exposition n'est pas différentielle.

Recueil de données

Le recueil des données est réalisé par le remplissage d'un auto-questionnaire. Cette méthode de recueil est moins précise que l'enquête individuelle faite par une diététicienne dans la mesure où les questionnaires contiennent un nombre important de questions auxquelles les femmes ne répondent pas toujours. Néanmoins, cette technique est la moins onéreuse lorsque le nombre de sujets inclus est important (comme dans l'étude E3N). L'utilisation d'un auto-questionnaire pour le recueil des données alimentaires peut induire des imprécisions et des sur ou-sous estimations systématiques et donc une mauvaise classification des sujets quant à leurs consommations alimentaires mais rien ne porte à croire que cette erreur de classification soit différentielle. Les études de validation des données recueillies au sein de la cohorte E3N réalisées à ce jour ont permis de montrer que les données alimentaires ou non-alimentaires étaient de bonne qualité (Van Liere, 1997 ; Lucas, 1995 ; Tehard, sous presse). C'est en particulier le cas pour le questionnaire alimentaire avec un taux de corrélation des rangs égal à 76% pour les consommations alimentaires et de 72 % pour les nutriments, ce qui est important puisque les consommations alimentaires et les apports en nutriments ont été étudiés sous la forme de percentiles afin de comparer les sujets « exposés » aux « non-exposés ». A nouveau, la bonne qualité des données peut être au moins partiellement imputée au niveau d'éducation élevé des femmes de l'étude, assurant une bonne compréhension des questions, au fait que les sujets soient volontaires et aient souhaité apporter leur contribution à une cause sérieuse, la recherche sur le cancer, impliquant une attention lors du remplissage des questionnaires. La fidélité des femmes à l'étude témoigne de ce qui précède puisque le pourcentage de réponse après 10 ans d'étude était encore de 86%, avec un pourcentage de femmes qui ont répondu à tous les questionnaires de 65%.

Consommations et variabilité alimentaires

Consommations : Les femmes de la cohorte présentaient des apports énergétiques de 2139 Kcal (écart-type ± 566) par jour en moyenne ce qui est légèrement supérieur à ceux préconisés par les apports nutritionnels conseillés (CNERNA-CNRS, 2000) pour les femmes de cette catégorie d'âge ayant une dépense énergétique habituelle (2000 Kcal par jour). Ceci pouvait être relié à une légère surestimation des consommations par les questionnaires d'histoire alimentaire.

Les contributions des glucides, des lipides, des protéines à l'énergie étaient respectivement de 37 % (écart-type ± 7%), 42% (écart-type ± 6%) et 17 (écart-type ± 3%). Elles étaient proches des valeurs observées habituellement dans la population à savoir 36-42% pour les lipides, 42-51% pour les glucides et 13-16% pour les protéines selon les enquêtes (CNERNA-CNRS, 2000 ; Enquête INCA, 2000).

Les apports en fibres, en phosphore, en fer et en vitamine C étaient relativement élevés dans la population E3N alors que les apports en calcium et en magnésium étaient bas, comparés aux recommandations (CNERNA-CNRS, 2000). Comparées aux apports de ces différents nutriments observés dans l'étude INCA, les valeurs étaient supérieures dans la population E3N (Enquête INCA, 2000).

Les niveaux de consommation observés dans l'étude E3N (à partir des données de l'étude de calibration) peuvent également être comparés aux niveaux de consommation étudiés chez les femmes des différents centres EPIC à partir des données des rappels de 24 heures (Slimani N, sous-presse). Ainsi, par exemple la consommation *légumes crus* était la plus faible à Utrecht (Pays-Bas) et la plus élevée à Murcia (Espagne) avec des niveaux de consommation de 45,1 et 119,9 g par jour respectivement. Chez les femmes E3N, elle était de 83 à 101,8 g par jour selon les régions. La consommation de *légumes cuits* est la plus élevée dans la région Méditerranéenne française, avec 159,1 g par jour et la plus basse à 50,3 g par jour à Malmö (Suède). La consommation de *fruits* variait de 399,9 g par jour à Ragusa (Italie) à 151,0 g par jour à Malmö (Suède), alors qu'en France elle était de 247,9 à 257,7 g par jour selon les régions (Agudo A, sous-presse).

Les consommations de *boissons alcoolisées* des femmes françaises étaient parmi les plus élevées au sein de l'étude EPIC (Sieri, sous presse). Concernant la consommation de vin, celles-ci allaient de 94,1 à 103,7 g par jour selon les régions françaises alors que certaines femmes en consommaient peu : 17,7 g par jour pour les femmes espagnoles de Granada et 21,5 g par jour chez les femmes grecques. La consommation la plus élevée était observée pour les femmes danoises de Copenhague (146,6 g par jour).

Les femmes françaises présentaient la consommation de *viande* la plus élevée des femmes de l'étude EPIC (Linseisen, sous-presse). Les consommations moyennes variaient de 103,4 à 108,4 g par jour selon les régions françaises alors que la consommation la plus faible (en excluant les végétariens) était observée pour les femmes grecques (47,1 g par jour). Cette consommation élevée était due à une consommation élevée de viande rouge alors que la consommation de viande transformée était plus faible chez nous que dans d'autres pays : elle variait de 28,7 à 33,3 g par jour selon les régions de France alors qu'elle était de 48,4 g par

jour pour les femmes du nord-ouest de la Norvège.

La consommation la plus élevée de *produits laitiers* au sein de la cohorte EPIC était observée à Utrecht (Pays-Bas) avec 430,3 g par jour et la plus faible était de 187,6 g par jour relevée en Grèce. Les consommations françaises se situaient entre 287,8 et 298,9 g par jour selon les régions.

Variabilité alimentaire : Du fait de la similitude des sujets de la cohorte quant à leur âge, leur niveau d'éducation et leur catégorie socioprofessionnelle notamment, nous aurions pu craindre une homogénéité des comportements alimentaires au sein de la cohorte E3N. Ceci aurait eu pour conséquence une difficulté à mettre en évidence le rôle de l'alimentation sur la survenue de tumeurs colorectales en raison du manque de variabilité. Le manque de variabilité au sein d'études portant sur des sujets issus d'un même milieu professionnel, comme c'est le cas pour la cohorte E3N, est souvent invoqué pour expliquer le manque de significativité de certains résultats. Ainsi, l'absence d'effet protecteur des légumes et des fruits sur le risque de cancer colorectal observée dans la « Nurses' Health Study » et dans la « Health Professionals' Follow-up Study » (Michels, 2000) a été en partie imputée au fait que peu de sujets présentaient des consommations élevées pour ces deux groupes d'aliments. Seulement 2% des sujets de la « Nurses' Health Study » consommaient plus de 4,5 portions de légumes par jour et seulement 3% des sujets de la « Health Professionals' Follow-up Study » en consommaient plus de 3,5 (Flood, 2000). Dans notre étude, la consommation des 3% de sujets qui consomment le plus de légumes est supérieure à 590 g/jour, ce qui représente 4 portions « américaines », si l'on considère qu'une portion américaine est de 150 grammes.

De plus, nous avons montré une certaine variabilité alimentaire entre les extrêmes de consommation. La moyenne de consommation du dernier quartile était 3,5, 5,3, 4,9 et 4,9 fois plus élevée que celle du 1er quartile pour respectivement les légumes (crus et cuits), les fruits, les viandes (total viandes) et les produits laitiers.

Prise en compte de l'énergie

Afin de déterminer l'effet des nutriments sur la survenue de tumeur colorectale, nous avons utilisé le modèle des résidus de la régression sur l'énergie. En effet, les autres modèles décrits précédemment ne sont pas plus adéquats. Le modèle standard introduit une colinéarité entre l'apport énergétique et le nutriment considéré, ce qui peut modifier l'interprétation des résultats obtenus. L'ajustement sur l'énergie dans le cas du modèle standard limite la dispersion de l'apport en nutriment d'où une difficulté à mettre en évidence un effet de cet

apport. L'utilisation du modèle des densités de nutriments est imparfaite dans la mesure où le rapport de l'apport en nutriment sur l'apport énergétique peut considérablement modifier la variabilité initiale en raison de la dispersion des apports énergétiques. De plus, lorsque la pathologie étudiée est associée à l'apport énergétique total, certaines associations peuvent être indûment générées ou s'annuler. Enfin, le modèle de décomposition énergétique est un modèle qui trouve son intérêt lorsque le nutriment envisagé est un nutriment énergétique (protéines, lipides et glucides) ce qui n'était pas le cas dans notre étude. Le modèle des résidus sur l'énergie nous semblait donc le plus pertinent.

Erreurs de classement

Des erreurs de classement non différentielles peuvent survenir au sein des enquêtes prospectives longues. En effet, plus la durée de suivi est longue plus la probabilité pour un sujet d'avoir modifié son alimentation au cours de l'étude est importante. Ainsi, des erreurs de classement des sujets selon leurs consommations alimentaires et leurs apports en nutriments peuvent apparaître. Le fait que le suivi pour les deux analyses que nous avons menées sur le risque d'adénome et de cancer soit court nous permet de considérer que ce type d'erreur était minime dans notre étude.

Revue de la littérature

Viande : Notre étude n'a pas révélé d'effet délétère d'une consommation élevée de viande totale sur la survenue de gros adénome mais suggère un effet protecteur sur la survenue de petit adénome. A l'opposé, on a montré une faible augmentation du risque de cancer colorectal associée à l'augmentation de la consommation de viande totale et de viandes transformées. Les études épidémiologiques ayant investigué le rôle éventuel de la consommation de viande sur la survenue de cancer colorectal sont nombreuses. Une revue récente de la littérature (Norat, 2001) a recensé 32 études cas-témoins et 13 études de cohorte de 1970 à 1999. Parmi ces études, seules 5 études cas-témoins et 1 étude de cohorte ont mis en évidence un effet significativement délétère de la consommation de viande totale avec des risques allant de 1,33 à 2,87 mais 3 études cas-témoins observaient une diminution significative du risque de cancer colorectal. Les autres études ne présentaient aucun résultat significatif (28 études cas-témoins et 9 études de cohorte). La consommation de viande rouge augmentait significativement le risque de cancer colorectal dans 8 études cas-témoins et 2 études de cohorte, les risque variant de 1,4 à 2,35. Enfin, la consommation de viandes

transformées augmentait significativement le risque de cancer colorectal dans 13 études cas-témoins et 2 études de cohorte, les odds ratio variant de 1,18 à 2,87. Notons que cet item (en anglais « processed meat ») peut englober des aliments différents, la charcuterie ici, mais aussi la viande traitée industriellement et contenant du bœuf, du porc ou autre. Les études ayant examiné *le mode de cuisson* sont au nombre de 12 (9 études cas-témoins et 3 études de cohorte). Les résultats concernant l'association entre la survenue de cancer colorectal et la consommation de viande bouillie ou frite présentaient des résultats hétérogènes mais la consommation de viandes fumées ou cuites au barbecue (3 études cas-témoins) semble associée à une augmentation du risque de tumeur colorectale. Les deux études ayant porté sur les adénomes colorectaux (Lang, 1994 ; Sinha, 1999) ont montré une augmentation du risque avec la consommation de viandes transformées fumées ou cuites au barbecue. Les risques étaient respectivement de 2,08 (IC 95% = 1,05-4,12) et 1,29 (IC 95% = 1,08-1,54) pour une augmentation de 10g d'apport.

Dernièrement, une méta-analyse (Sandhu, 2001) de 13 études de cohorte a estimé l'augmentation du risque de cancer colorectal à 1,12 (IC 95% = 1,05-1,20) pour une augmentation de 100 g/jour de la consommation de viande totale, à 1,49 (IC 95% = 1,22-1,81) pour une augmentation de 25g/jour de la consommation de viande transformée et à 1,13 (IC 95% = 1,05-1,21) pour une augmentation de 100 g/jour de la consommation de viande rouge. En revanche, l'essai d'intervention finlandais ATBC (« Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study ») réalisé sur des hommes fumeurs, ayant une alimentation riche en graisses et en viande (Pietinen, 1999) n'a trouvé aucune relation entre la consommation de viande et la survenue de cancer colorectal et ce, quel que soit le type de viande.

Concernant les modes de cuisson des viandes, aucune association concluante n'a été mise en évidence à partir de nos données. Cependant, plus que la méthode de cuisson en elle-même, il semble que ce soit le degré de cuisson en association avec certains polymorphismes qui soit impliqué dans la cancérogenèse colorectale.

Le temps de métabolisation, en composés carcinogènes, de certaines amines hétérocycliques produites lors de la cuisson des viandes est fonction du statut métabolique d'acétylateur « lent » ou « rapide » des sujets. Les sujets « acétylateurs rapides » présentent des quantités importantes de composés carcinogènes au niveau du côlon.

Une méta-analyse a été réalisée à partir des études ayant examiné les polymorphismes intervenant dans la carcinogenèse colorectale (Houlston, 2001). Le phénotype « acétylateur rapide » est associé à une augmentation du risque de cancer colorectal avec un odds ratio de 1,7 (IC 95% = 1,23-2,37). Une étude cas-témoins récente (Le Marchand, 2001) n'a mis en

évidence aucune augmentation du risque de cancer colorectal selon la consommation de totale de viande ou de viande bien cuite et les phénotypes rapides ou lents pour l'enzyme NAT2 et le cytochrome CYP_{1A2}. Cependant une interaction était présente avec le statut tabagique. Chez les fumeurs, les sujets présentant les phénotypes rapides pour NAT2 et pour CYP_{1A2} et ayant une préférence pour la viande rouge bien cuite avaient un risque de cancer colorectal de 8,8 (IC 95% = 1,7-44,9) comparés aux sujets présentant les phénotypes lents et préférant la viande rouge saignante ou à point.

Une hypothèse récente (Biesalski, 2002) a remis en cause l'effet potentiellement néfaste d'une consommation élevée de viande. En effet, les viandes, et notamment les abats, sont sources de protéines et de graisses saturées mais renferment également d'autres micronutriments en quantité importante. De plus, certains micronutriments présentent une meilleure biodisponibilité lorsqu'ils sont d'origine animale comparés à ceux provenant de végétaux. Les vitamines A et B12, les folates, le zinc, le sélénium sont concernés. Nos données suggéraient en effet une diminution du risque de petit adénome chez les sujets ayant une consommation élevée d'abats. Il sera donc intéressant de voir si cette relation persiste au sein d'autres études épidémiologiques.

Alcool : La relation entre la consommation d'alcool et la survenue de tumeurs colorectales est considérée comme probable (WCRF, 1997). Cependant, les résultats des études restent insuffisants. Une méta-analyse publiée en 1990 (Longnecker, 1990) sur 27 études (5 études prospectives et 21 études cas-témoins) a estimé le risque de cancer colorectal à 1,10 (IC 95% = 1,05-1,16) pour les sujets absorbant 24g d'éthanol par jour comparés aux sujets ne consommant pas d'alcool. Ce risque n'était pas modifié par la prise en compte du sexe des sujets ou par le site de cancer (côlon ou rectum). L'odds ratio combiné à partir des études prospectives était supérieur (OR=1,32, IC 95% = 1,16-1,51) à celui estimé par les études cas-témoins (OR=1,07, IC 95% = 1,02-1,12). Cette étude a également mis en évidence que l'augmentation du risque de cancer colorectal était plus élevée chez les consommateurs de bière que chez les consommateurs de vin ou d'alcools forts.

Une méta-analyse plus récente (Bagnardi, 2001) a fait la synthèse des études publiées entre 1966 et 2000 concernant l'association entre la consommation d'alcool et les risques de cancer. Si la relation entre la consommation d'alcool et les cancers des voies aéro-digestives supérieures était convaincante, l'implication de la consommation d'alcool dans le cas de la survenue de cancers colorectaux était moins évidente. Dans cette analyse incluant femmes et hommes, le risque était estimé à 1,08 (IC 95 %=1,06-1,10) pour une consommation

correspondant à un apport en éthanol de 25 g/jour et à 1,18 (IC 95 %=1,14-1,22) pour un apport en éthanol de 50 g/jour (chez hommes et femmes réunis). L'hétérogénéité des études est souvent imputée à la diversité des modes de consommations de boissons alcoolisées en matière de quantité d'éthanol et de type de boissons alcoolisées.

Plusieurs études récentes ont examiné l'effet potentiel des différentes boissons alcoolisées. Une étude cas-témoins italienne (Tavani, 1998) n'a observé aucune association significative entre la survenue de cancer colorectal et la quantité totale d'alcool consommée, l'âge du début de consommation et la durée d'exposition. Seules les consommations d'Amari, de Grappa et de spiritueux (ou alcools forts) étaient associées à une augmentation de risque de cancer du côlon avec des odds ratios de 1,50 (IC 95 %=1,11-2,01), 1,41 (IC 95 %=1,06-1,87) et 1,58 (IC 95 %=1,15-1,46) respectivement. Une étude cas-témoins (Ji, 2002) chinoise n'a montré aucune augmentation du risque de cancer colorectal chez les sujets consommateurs de boissons alcoolisées comparés aux abstinents. Cependant, le risque était supérieur chez les ex-consommateurs avec un odds ratio de 2,3 (I955%=2,4-3,7). Concernant la quantité totale d'éthanol, un excès de risque de cancer du côlon de 50% était observé chez les sujets consommant plus de 560 g d'éthanol par semaine comparés aux sujets ne consommant moins de 159g.

Une étude prospective (Hsing, 1998) portant sur 17633 hommes n'a pas montré d'association entre la consommation d'alcool total et la survenue de cancer colorectal. Cependant, un effet était observé chez les sujets consommant plus de 14 verres de bière par mois avec un risque relatif de 1,9 (IC 95 %=1,0-3,8).

Des études récentes ont tenté d'examiner les profils de consommation associés à la consommation d'alcool. Dans ce but, plusieurs études (Slattery, 1998 ; Terry, 2001) ont utilisé des méthodes d'analyse factorielle afin d'examiner l'effet potentiel de certains profils de consommation sur la survenue de cancer colorectal. Ces deux études n'ont pas observé d'association entre le profil « consommateur d'alcool » et la survenue de cancer colorectal.

Les études ayant examiné la relation entre la consommation d'alcool et la survenue d'adénomes colorectaux, notamment à différents stades de développement, sont moins nombreuses mais les résultats sont en faveur d'une augmentation du risque d'adénome avec l'augmentation de la consommation d'alcool (Neugut, 1993 ; Baron, 1998). De nouvelles études ont permis de préciser le stade auquel l'alcool pourrait intervenir expliquant ainsi les résultats hétérogènes concernant la consommation d'alcool et la survenue de cancer colorectal. Une étude cas-témoins française réalisée en Côte D'or (Boutron, 1996) a examiné l'effet de la consommation d'alcool sur la survenue de petits adénomes, de gros adénomes et

de cancers colorectaux. Cette étude n'observait cette relation que chez les hommes, avec un odds ratio de 4,4 pour les sujets consommant plus de 60g d'éthanol par jour comparés aux sujets ayant une consommation inférieure à 10g. Les relations observées dans le cas de la survenue de petits adénomes et de cancers n'étaient pas significatives dans cette étude. En outre, une indépendance des effets de l'alcool et du tabac sur le risque de tumeur colorectale, était montrée. Nos résultats sont similaires sur ce dernier point, bien que portant dans notre étude sur des effectifs très faibles, comme nous l'avons précisé précédemment. Concernant les types de boissons alcoolisées, les femmes de cette étude qui consommaient de la bière comparées aux femmes qui n'en consommaient pas avaient un risque de cancer colorectal plus élevé (OR=3,4, IC 95 %=1,4-8,6) comme dans notre étude bien que notre résultat ne soit pas significatif. La non-significativité de l'effet de la consommation d'alcool sur la survenue de cancer colorectal à partir des données E3N peut s'expliquer par le fait que les sujets sont des femmes. En effet, si un effet seuil intervient dans le processus de cancérogenèse, nous pouvons raisonnablement supposer que l'étendue de l'apport en éthanol chez les sujets de la cohorte était trop restreint pour mettre en évidence une telle association.

Plusieurs études ont observé une interaction entre le statut en folates, en méthionine et la consommation d'alcool sur la survenue de cancer colorectal. Dans l'étude de cohorte américaine « Heath Professional's Study », une consommation élevée d'alcool, combinée à des apports faibles en folates et en méthionine était associée à un risque de cancer colorectal égal à 3,3 (IC 95% = 1,58-6,88) comparé aux sujets qui avaient des apports élevés en folates et méthionine (Giovannucci, 1995). Les résultats de l' « Alpha-Tocophérol Betacarotene Cancer Prevention Study » (Glynn, 1996) présentaient également un risque accru de cancer colorectal chez les sujets ayant une consommation d'alcool élevée et des apports en folates et en méthionine faibles. Cependant, seuls les risques associés aux 2^{e} et 3^{e} quartiles d'apport en folates étaient significatifs. L'interaction entre la consommation d'alcool et les statuts en folates et méthionine n'était observée que dans le sous-groupe des hommes au sein de la « First national Health and Nutrition Examination Survey » (Su, 2000). Une étude récente (Flood, 2002) portant sur 45264 femmes du « Breast Cancer Detection Demonstration Project » n'a trouvé qu'une association limitée entre la consommation d'alcool et le risque de cancer colorectal. Bien qu'un effet protecteur des folates soit observé dans cette étude, aucune augmentation du risque chez les sujets présentant simultanément une consommation élevée d'alcool et des apports en folates faibles n'a été observée.

Les résultats d'une étude cas-témoins française suggéraient un effet protecteur accru

des folates sur la survenue de gros adénome chez les sujets ayant une consommation d'alcool élevée (Boutron, 1996). Aucun effet n'était observé sur la survenue de petit adénome et sur la survenue de cancer colorectal. Plus récemment, une étude portant sur 45264 femmes n'a trouvé aucune relation entre les statuts en folates et en méthionine et la consommation d'alcool.

Dans ce cadre, plusieurs études ont évalué l'association entre la survenue de tumeurs colorectales et la consommation d'alcool selon les polymorphismes de la MTHFR (méthylène-tetrahydrofolate réductase). Le 5,10-methylènetetrahydrofolate, forme intracellulaire des folates, et la méthionine interviennent dans le processus de méthylation nécessaire à la synthèse de l'ADN. La MTHFR assurent la conversion du 5,10-methylènetetrahydrofolate en 5-methyltetrahydrofolate, forme circulante des folates. Le polymorphisme (677C→T) de la MTHFR, cité précédemment, induit la substitution d'un acide-aminé alanine en valine et induit une diminution de l'activité de l'enzyme.

Peu d'études ont examiné l'association entre le polymorphisme du gène de la MTHFR, les statuts en folates et méthionine et la consommation d'alcool. Une revue des résultats (Chen, 1999) obtenus au sein de la « Nurses' Health Study » et de la « Physicians' Health Study » montrait que l'effet protecteur sur le risque de cancer colorectal d'une alimentation riche en folates ou en méthionine ou d'une consommation faible d'alcool était amplifié chez les sujets présentant la mutation homozygote *val/val* pour le gène de la MTHFR. Cependant, ce risque plus faible de cancer colorectal chez les sujets homozygotes pour la mutation comparés aux sujets hétérozygotes ou sans mutation disparaissait lorsque la consommation d'alcool était élevée. Aucun effet n'a été mis en évidence concernant le risque d'adénome ce qui suggère que l'interaction gène-alimentation joue un rôle au stade ultime de la séquence adénome-cancer.

Une étude américaine a mis en évidence que la diminution du risque de cancer du côlon, associée à une alimentation riche en folates et en méthionine et à une faible consommation d'alcool, était supérieure chez les sujets homozygotes pour la mutation de la MTHFR (Slattery, 1999). Cependant, aucune différence de risque de cancer du côlon, entre les sujets homozygotes pour la mutation et les sujets hétérozygotes ou sans mutation, n'était observée lorsqu'une alimentation « à risque », à savoir des apports faibles en folates et en méthionine, associée à une consommation élevée d'alcool, était considérée.

Calcium, vitamine D et produits laitiers : La plupart des études épidémiologiques qui ont étudié l'effet du *calcium* ont considéré l'étape ultime de la cancérogenèse colorectale, peu d'études ont porté sur les adénomes colorectaux. Une méta-analyse récente (Bergsma-Kadijk, 1996) a porté sur 43 mesures de l'association entre l'apport en calcium et la survenue de cancer ou d'adénomes colorectaux (18 études cas-témoins et 10 études prospectives). Parmi les études incluses, une étude de cohorte sur le cancer colorectal (Garland, 1985) et 5 études cas-témoins (Kune, 1987 ; Slattery, 1988 ; Whittemore, 1990 ; Arbam, 1992 ; Peters, 1992) avaient rapporté une diminution du risque de cancer colorectal lorsque l'apport en calcium augmentait. Aucune étude menée sur les adénomes colorectaux n'avait retrouvé cette relation. Le risque de cancer colorectal estimé dans cette méta-analyse (en comparant les catégories extrêmes d'apport en calcium) était de 0,86 (IC 95% = 0,74-0,98) et celui d'adénomes colorectaux était de 1,13 (IC 95% = 0,91-1,39). Cette méta-analyse avait conclu à l'absence de rôle protecteur du calcium et avait noté une grande hétérogénéité entre les études. Les études plus récentes demeurent inconsistantes. Une étude cas-témoins française comparant 154 cas de petits adénomes, 208 cas de gros adénomes à 426 sujets sans polype d'une part, et 171 cas de cancers colorectaux à 309 témoins d'autre part (Boutron, 1996) n'a montré aucun effet protecteur du calcium que ce soit sur la survenue d'adénome ou sur celle de cancer. Aucune diminution du risque associé à l'apport en calcium n'a été mise en évidence dans une étude cas-témoins (Lévi, 2000) comparant 223 cas de cancers colorectaux à 491 témoins. Une étude de cohorte américaine (Martinez, 1996) portant sur près de 90000 femmes et incluant 396 cancers du côlon et 105 du rectum n'a trouvé aucun effet de l'apport en calcium. Une l'étude prospective finlandaise (Järvinen, 2001) réalisée sur 9959 sujets dont 72 sujets avaient développé un cancer colorectal n'a pas non plus mis en évidence de diminution du risque de cancer colorectal avec l'apport en calcium. A l'opposé, l'étude cas-témoins réalisée sur une communauté francophone de Montréal (Ghadirian, 1997) a estimé la diminution du risque de cancer colorectal à 30% chez les sujets consommant le plus de calcium (OR du 4^{e} quartile comparé au 1er = 0,69, IC 95% = 0,48-1,00, *p* tendance linéaire=0,04). De même, l'essai d'intervention « Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study » portant sur 27111 fumeurs finlandais a mis en évidence une diminution du risque de cancer colorectal avec une augmentation de l'apport en calcium (Pietinen, 1999). Le risque du 4^{e} quartile comparé au 1er était de 0,6 (IC 95% = 0,4-0,9, *p* de tendance linéaire=0,04).

Une revue récente de la littérature (Martinez, 1998), incluant les études parues jusqu'en 1994, sur le rôle protecteur potentiel de la *vitamine D* a rapporté une diminution du risque de cancer colorectal significative dans une seule étude prospective (Garland, 1985) et

dans une seule étude cas-témoins (Ferraroni, 1994). Depuis cette revue, l'étude française (Boutron, 1996) a mis en évidence une diminution du risque de petit adénome chez la femme avec l'apport en vitamine D avec un odds ratio de 0,4 (*p* de tendance=0,04). L'étude finlandaise (Järvinen, 2001) n'a montré aucune association entre la survenue de cancer colorectal et l'apport en vitamine D. Une étude cas-témoins récente (Peters, 2001) impliquant 339 cas d'adénomes colorectaux et 228 témoins a examiné l'association entre le risque d'adénomes colorectaux et le taux sanguin de vitamine D, les apports alimentaires en calcium, en vitamine D et le polymorphisme du récepteur à la vitamine D. Un effet protecteur du calcium alimentaire a été mis en évidence (OR = 0,97, IC 95% = 0,93-1,01, par incrément de 1 mg). Une diminution du risque d'adénome a également été trouvé chez les sujets présentant un taux sanguin de vitamine D (25-(OH) vitamine D) élevé avec un odds ratio de 0,74 (IC 95% = 0,60-0,92 par incrément de 10 ng/mL). A l'opposé, aucune association n'a été trouvée concernant l'apport alimentaire en vitamine D (OR=0,87, IC 95% = 0.71-1.07 par incrément de 1 UI). Le polymorphisme du gène *Fok*I du récepteur à la vitamine D ne modifiait pas l'effet du calcium et de la vitamine D. Enfin, une étude similaire (Kim, 2001) incluant 393 cas d'adénomes colorectaux et 406 contrôles, a étudié le polymorphisme du gène *Bsm*I du récepteur à la vitamine D. Les sujets présentant le génotype *BB* présentaient une réduction du risque d'adénome colorectal en cas d'apports faibles en vitamine D ou en calcium comparés aux sujets présentant le polymorphisme *bb*.

Les études ayant examiné l'effet des *produits laitiers* sur la survenue de tumeurs colorectales sont discordantes. Certaines études n'ont mis en évidence mis aucune relation (Kampman, 1994 ; Kearney, 1996). L'étude de cohorte finlandaise (Järvinen, 2001) a montré, comme nous-même, un effet protecteur non significatif de la consommation de produits laitiers totaux sur la survenue de cancer du côlon avec un risque relatif du 4^{e} quartile comparé au 1er de 0,37 (IC 95% = 0,12- 1,39, *p* de tendance linéaire=0,06). A l'opposé cette étude révélait une augmentation non significative du risque de cancer du rectum pour les plus fortes consommations de produits laitiers totaux et de produits laitiers fermentés. Dans l'essai ATBC (Pietinen, 1999), une diminution du risque de cancer colorectal chez les sujets consommant davantage de produits laitiers était observée avec un risque relatif de 0,6 (IC 95% = 0,4-0,8, p de tendance linéaire=0,02) pour le quatrième quartile de consommation comparé au premier.

Une étude cas-témoins française (Boutron, 1996) trouvait une diminution du risque de gros adénomes avec l'augmentation de la consommation de *yaourt* et ce, quel que soit le sexe avec un odds ratio pour le troisième tertile comparé au premier de 0,5 (IC 95% = 0,3-0,9). Ce

résultat était proche de celui que nous avons observé à partir des données E3N (RR du 3e tertile comparé au 1er de 0,65, IC 95% = 0,33-1,28, p=0,02). Une revue récente de la littérature de l'effet des consommations de lait et de produits laitiers sur la survenue d'adénome colorectaux (Yoon, 2000) a conclu à un effet protecteur potentiel.

L'effet bénéfique du calcium sur la prolifération des cellules de l'épithélium intestinal a conduit à l'hypothèse d'un rôle protecteur du calcium à un stade précoce de la cancérogenèse colorectale (Rozen, 2001 ; Hofstad, 1998 ; Bostick, 1997). Des études d'intervention ont été mises en place afin d'estimer le rôle protecteur potentiel d'une supplémentation en calcium. La supplémentation en calcium s'est avérée réduire la prolifération cellulaire de l'épithélium ou la récidive d'adénomes colorectaux dans certaines études (Baron, 1999 ; Hofstad, 1998) alors qu'une étude antérieure n'avait mis en évidence aucune association (Baron, 1995).

Deux essais ayant associé des supplémentations en calcium et en fibres (Bonithon-Kopp, 2000 ; Alberts, 1996) n'ont observé aucune diminution significative de la récidive d'adénome. De plus, l'essai européen (Bonithon-Kopp, 2000) qui associait une supplémentation en calcium et en ispaghul a observé une augmentation de la récidive d'adénome dans le groupe des sujets supplémentés lorsqu'ils avaient des apports alimentaires en calcium élevés.

Végétaux et fibres : L'effet de la consommation de végétaux et des apports en fibres sur la cancérogenèse colorectale a donné lieu à de nombreuses études épidémiologiques (WCRF, 1997 ; COMA, 1998). Les résultats fournis par les études cas-témoins d'une part et par les études de cohorte d'autre part sont à l'heure actuelle discordants.

En effet, les études cas-témoins sont globalement en faveur d'une diminution du risque de tumeur colorectale (cancer ou adénome) avec l'augmentation de l'apport en fibres (WCRF, 1997 ; COMA, 1998 ; Sengupta, 2001) ou de la consommation de végétaux (WCRF, 1997 ; COMA, 1998 ; Lipkin, 1999). Deux méta-analyses ont combiné les résultats de ces différentes études. La première (Trock, 1990) a porté sur une sélection des 23 études cas-témoins alors publiées. Elle a estimé un odds ratio de 0,58 (IC 95% = 0,51-0,66) pour le cinquième quintile d'apport en fibres comparé au premier et un odds ratio de 0,48 (IC 95% = 0,41-0,57) pour le cinquième quintile de consommation de légumes comparé au premier. La seconde (Howe, 1992) , réalisée sur 13 études cas-témoins, a estimé un odds ratio 0,53 (IC 95% = 0,47-0,61) pour le cinquième quintile d'apport en fibres comparé au premier. Les études cas-témoins plus récemment publiées ont confirmé un effet protecteur des fibres

(Ghadirian, 1997 ; Le marchand, 1997 ; Franceschi, 1998, Negri, 1998 ; Terry, 2001 ; Almendingen, 2001), des fruits et/ou légumes (Franceschi, 1997, Levi, 1999 ; Boutron-Ruault, 1999 ; Almendingen, 2001) sur la survenue de tumeurs colorectales.

Cependant, une étude récente (Smith-Warner, 2002) réalisée sur la survenue d'adénomes n'a mis en évidence qu'un effet protecteur associé à la consommation de jus de fruits. Les auteurs de cette étude ont finalement émis l'hypothèse que les fruits et légumes auraient un rôle protecteur à une étape plus tardive de la cancérogenèse.

Les études prospectives, beaucoup moins nombreuses que les études cas-témoins (Sengupta, 2001), présentaient des résultats peu convaincants pour l'apport en fibres totales. Une étude prospective américaine (Thun, 1992) rapportait une diminution du risque de cancer du côlon avec l'augmentation de la consommation de légumes chez les femmes uniquement (RR=0,6, IC 95% = 0,5-0,9). La seule association trouvée au sein de l'étude de cohorte américaine portant sur les résidents d'une maison de retraite (Shibata, 1992) était un rôle protecteur des fruits chez les femmes avec un risque relatif de 0,5 (IC 95% = 0,3-0,8, p tendance linéaire <0,05). Les résultats de notre étude ne confirmaient pas ces relations puisque la consommation de fruits n'avait pas d'effet sur la survenue de cancer colorectal et que la diminution du risque de cancer colorectal liée à la consommation de légumes était modeste.

Les études prospectives parues récemment ne se sont pas avérées plus convaincantes. En effet, les résultats de la « Nurses' Health Study » concernant la survenue d'adénome et de cancer colorectal (Fuchs, 1999) n'a révélé aucun effet protecteur des fibres. L'étude prospective américaine (Michels, 2000) combinant les 88764 femmes de la « Nurses' Health Study » et les 47325 hommes de la « Health Professionnals' Follow-up Study », recensant 937 cas de cancer du côlon et 244 cas de cancer du rectum ne trouvait aucune association que ce soit pour les fruits ou pour les légumes.

Une étude prospective néerlandaise (Voorrips, 2000), incluant 62573 femmes et 58279 hommes dont 659 cancers du côlon et 375 cancers du rectum, ne montrait aucune diminution du risque de cancer associée aux consommations de fruits ou de légumes. Seule l'augmentation de la consommation de fruits et légumes combinés diminuait le risque de cancer du côlon avec un risque relatif de 0,65 (IC 95% = 0,43-0,87, *p* de tendance linéaire=0,08) pour le quintile le plus élevé comparé au plus bas.

Un effet protecteur de la consommation de fruits a été montré dans une cohorte suédoise (Terry, 2001) de 41786 femmes ayant recensé 460 cas de cancers colorectaux. Le risque relatif était de 0,68 (IC 95% = 0,52-0,89, *p* de tendance linéaire=0,009). Aucune

relation n'a été mise en évidence pour les consommations de légumes et de céréales.

Nous avons observé un effet protecteur des fibres de céréales sur le risque de cancer colorectal. Les études de cohorte ayant examiné la relation entre la survenue de cancer colorectal et l'apport en fibre de céréales (Pietinen, 1999 ; Fuchs, 1999) n'ont pas mis en évidence une telle relation.

Plusieurs essais d'interventions ont été mis en place chez des sujets ayant subi une ablation de polype. Ces essais randomisés ont observé l'effet d'une supplémentation en fibres. L'essai « Polyp Prevention Trial Study Group » américain a testé l'effet d'une alimentation riche en fibre et pauvre en lipides (Schatzkin, 2000). Après 4 ans de suivi, aucune différence de récidive d'adénome n'a été observée. Un essai américain ayant examiné l'effet d'une supplémentation en son de blé (Alberts, 2000) n'a pas observé de différence entre les deux groupes quant à la récidive d'adénome mais un risque supérieur, bien que non significatif, de cancer colorectal dans le groupe des sujets traités. En revanche, dans l'essai d'intervention européen qui consistait à administrer une supplémentation en ispaghul (fibres solubles fermentescibles), une augmentation de la récidive des adénomes a été observée chez les sujets supplémentés (Bonithon-Kopp, 2000).

Ces études ayant observé l'effet des fibres sur la récidive d'adénome ne permettent pas d'éliminer l'existence d'un effet protecteur des fibres sur la naissance des adénomes ou sur les étapes plus tardives de la cancérogenèse.

CONCLUSION :

Ce travail a permis une première approche concernant la mise en évidence des facteurs de risque d'adénome et de cancer colorectal d'origine alimentaire au sein de l'étude prospective E3N. L'étude des facteurs de risque aux différents stades de la cancérogenèse colorectale a permis, concernant les facteurs alimentaires que nous avons étudiés, de confirmer qu'ils différaient selon le stade d'évolution de la tumeur.

Nous envisageons de poursuivre par différents travaux.

Dans l'étude de l'effet de la vitamine D sur la survenue de tumeurs colorectales, seule la vitamine D d'origine alimentaire a été prise en compte. Nous devrons réfléchir à la possibilité de doser la vitamine D plasmatique afin de prendre en compte le statut en vitamine D réel des sujets.

L'étude de l'effet de la consommation de végétaux sur la survenue de tumeur colorectale devra être poursuivie notamment par la prise en compte de l'origine des fibres à un niveau de détail plus fin. L'apport en fibres de légumes devra être étudié pour les sous-groupes de légumes dans la mesure où nous avons mis en évidence des effets différents selon les types de légumes consommés.

Dans le cadre de l'étude de la relation entre la survenue de tumeurs colorectales et la consommation d'alcool, nous pourrons étudier le statut en folates des sujets. A l'heure actuelle, nous n'avons pas de données concernant la méthionine dans la table de composition alimentaire, nous devrons donc compléter celle-ci dans ce sens. Nous pourrons mettre à profit les données biologiques recueillies afin d'étudier certains polymorphismes tels que celui de la MTHFR. Conscients du nombre de cas de cancer colorectal encore relativement faible au sein de la population E3N, nous pouvons envisager le développement d'un tel projet au niveau de la cohorte EPIC.

Afin de mettre en évidence des profils alimentaires spécifiques liés à la survenue de tumeurs colorectales, nous pourrons mettre en application les méthodes d'analyse factorielle que nous avons déjà utilisées au cours de ce travail.

Une analyse approfondie de la relation entre la survenue de tumeur colorectale et l'indice de masse corporelle est envisagée. Au cours de cette étude, nous analyserons l'impact de la corpulence à différentes périodes de la vie et nous examinerons l'effet de l'évolution des mesures anthropométriques au cours du suivi. Cette analyse sera réalisée en fonction du statut ménopausique.

TABLEAUX :

Tableau 1 : Historique des questionnaires de l'étude E3N :

Questionnaires	Date du 1er envoi	Taux de réponse final[1]
Q0	Juin 1989	48%
Q1 Fin d'inclusion (Novembre 1991)	Juin 1990	 20%
Q2	Janvier 1992	85%
Q3	Juin 1993	81%
Q4	Décembre 1994	91%
Q5	Avril 1997	88%
Q6	Juin 2000	86%

[1]Par rapport au nombre de sujets qui ont reçu le questionnaire.

Tableau 2 : Description de l'histologie des polypes déclarés (n=1932) :

Tumeur	Effectifs	%
Adénome	969	50,2
Polype hyperplasique	383	19,8
Pas de lésion	386	20,0
Cancer	108	5,6
Pas d'histologie[1]	39	2,0
Données manquantes[2]	47	2,4

[1] tumeur détruite ou perdue lors de l'exérèse ne permettant pas l'analyse histologique.

[2] Compte-rendu non obtenu.

Tableau 3 : Caractéristiques des femmes de la population E3N-EPIC (n=73070) :

Caractéristiques	Effectif	%
Age[1] (années)		
<45	7469	10,2
45-49	22565	30,9
50-54	17043	23,3
55-60	12801	17,5
60-64	8980	12,3
≥65	4212	5,8
Données manquantes[2]	0	0
Moyenne (écart-type)	*52,4 (6,7)*	
Indice de masse corporelle[1] (kg/m²)		
<19	4452	6,1
>19-25	52939	73,5
>25-27	7578	10,4
>27-30	4593	6,3
>30	2652	3,7
Données manquantes[2]	428	0,6
Moyenne (écart-type)	*22,9 (3,3)*	
Niveau d'études[3]		
Inférieur au baccalauréat	8142	11,6
Bac à Bac + 2	36 034	51,3
Bac + 3 à Bac + 4	13 231	18,8
>Bac + 4	12 846	18,3
Données manquantes[2]	2817	3,86
Tabagisme[1]		
Non fumeuses	47 192	65,4
Ex-fumeuses	13 726	19,0
Fumeuses	10 007	13,9
Données manquantes[2]	2145	2,9
Situation maritale[3]		
Vit en couple	64250	87,9
Vit seule	8820	12,1
Données manquantes[2]	0	0
Parité[3]		
Femmes nullipares	6944	9,5
1 enfant	8258	11,3
2 enfants	21957	30,2
3 enfants	18242	25,0
Plus de 3 enfants	17436	23,9
Données manquantes[2]	233	0,003
Statut ménopausique[1]		
Non ménopausées	30688	42,3
Réglées sous traitement	3471	4,8
Ménopausées	35746	49,2
Autre (hystérectomie, jamais réglée)	2720	3,8
Données manquantes[2]	445	0,6

[1]au recueil des données alimentaires.
[2]nombre de valeurs manquantes (% rapporté à l'effectif total de la population, n=73070).
[3]au questionnaire initial.

Tableau 4 : Moyennes de consommations alimentaires journalières pour les 16 classes d'aliments définis par le CIRC (g pour les aliments, mL pour les boissons), population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 :

Groupes d'aliments	% de non-consommatrices[1]	Moyenne	Ecart-type	1er quartile	Médiane	3e quartile
Pommes de terre	4,28	66,08	48,20	32,22	57,04	88,01
Légumes	0,03	283,68	135,59	188,24	263,57	355,66
Légumes secs	21,28	23,84	22,06	9,28	17,57	30,91
Fruits	0,55	267,45	166,66	154,59	243,29	340,06
Produits laitiers	0,07	314,91	199,31	178,48	272,97	406,59
Céréales	0,06	208,66	102,96	136,13	194,65	264,31
Viandes	0,36	106,71	57,74	64,53	102,23	141,62
Poissons	1,3	37,99	26,97	18,97	31,38	49,71
Oeufs	1,64	26,45	21,50	13,18	21,44	33,93
Matières grasses	0,01	16,42	10,20	9,22	13,98	21,16
Sucreries	28,03	41,65	31,57	17,19	35,42	58,77
Gâteaux et biscuits	3,64	39,29	35,28	15,10	30,20	53,58
Boissons non-alcoolisées	0,01	1 417,51	665,46	957,72	1 312,02	1 756,49
Boissons alcoolisées	12,39	147,44	174,00	30,49	90,04	204,89
Condiments et sauces	0,3	25,03	13,10	15,63	23,23	32,33
Soupes et bouillons	15,22	131,50	110,89	35,71	107,14	214,29

[1] sujets non consommateurs de tous les aliments constitutifs du groupe.

Tableau 5 : Apports nutritionnels journaliers, population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 :

Nutriments	Moyenne	Ecart-type	1er quartile	médiane	3e quartile
Energie (Kcal)	2138,78	565,81	1741,31	2087,75	2481,57
Energie (KJ)	8982,28	2375,58	7314,56	8770,29	10422,29
Energie sans alcool (Kcal)	2064,07	550,67	1678,42	2015,21	2397,41
Eau (g)	2912,13	838,31	2338,01	2808,55	3370,46
Ethanol (g)	10,67	13,67	1,29	5,80	14,93
Lipides (g)	88,55	27,56	69,10	85,50	104,45
Protéines (g)	89,12	24,90	71,86	87,18	104,10
Glucides (g)	218,71	72,36	167,83	211,51	261,31
% alcool[1]	3,45	4,28	0,45	1,98	4,88
% lipides[2]	37,25	5,81	33,47	37,23	40,98
% protéines[3]	16,81	2,75	14,95	16,58	18,42
% glucides[4]	42,49	7,45	37,75	42,65	47,41
AGMI (g)	29,48	9,74	22,58	28,35	35,09
AGPI (g)	15,00	6,08	10,65	14,12	18,32
AGS (g)	33,50	12,54	24,71	31,81	40,37
Cholestérol (mg)	350,99	141,82	253,57	331,10	425,54
Fibres (g)	23,28	7,56	18,05	22,45	27,52
Amidon (g)	117,65	51,96	81,45	111,52	146,18
Sucre (g)	97,49	35,91	72,65	93,60	117,96
Equivalent β-Carotène (µg)	4129,15	1900,75	2797,57	3833,36	5122,38
Calcium (mg)	1 039,16	371,57	782,90	985,66	1 234,14
Phosphore (mg)	1 309,65	376,70	1 046,29	1 270,42	1 526,55
Magnésium (mg)	333,99	92,22	270,49	322,59	385,02
Sodium (mg)	2 726,78	924,93	2 073,86	2 630,63	3 261,79
Rétinol (µg)	1 043,36	1 084,45	360,03	676,20	1 322,95
Potassium (mg)	3 713,24	1 045,03	3 005,24	3 590,08	4 273,00
Fer (mg)	12,83	3,80	10,16	12,45	15,09
Folates (µg)	365,88	109,12	290,30	354,63	428,33
Vitamine B1 (mg)	1,27	0,39	1,00	1,23	1,49
Vitamine B2 (mg)	1,74	0,60	1,32	1,66	2,06
Vitamine B5 (mg)	5,05	1,49	4,02	4,88	5,88
Vitamine B6 (mg)	1,75	0,49	1,41	1,70	2,03
Vitamine B12 (µg)	7,50	5,01	4,29	6,20	9,21
Vitamine C (mg)	137,39	62,01	94,93	127,86	168,80
Vitamine D (µg)	2,42	1,26	1,55	2,18	3,02
Vitamine E (mg)	12,38	5,09	8,77	11,54	15,01
Vitamine PP (mg)	19,75	5,72	15,78	19,25	23,18

[1] Part d'énergie apportée par l'alcool (7 x éthanol x 100 / énergie).
[2] Part d'énergie apportée par les lipides (9 x lipides x 100 / énergie).
[3] Part d'énergie apportée par les protéines (4 x protéines x 100 / énergie).
[4] Part d'énergie apportée par les glucides (3,75 x glucides x 100 / énergie).

Tableau 6 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 :

Aliments (g or mL)	Classes d'âge en années (effectifs)					
	<45 (7460)	45-49 (22565)	50-54 (17043)	55-59 (12801)	60-64 (8980)	≥65 (4212)
Partie A- Aliments dont la statistique de Fisher était >80 et consommés par plus de 85% de la population						
Café	108	109	102	94	85	76
Charcuterie	112	109	100	92	86	80
Crudités	100	101	102	102	95	89
Fruits	86	90	102	108	115	113
Légumes secs	116	111	101	91	82	74
Pâtes	117	110	98	90	86	80
Riz	112	109	102	93	84	78
Soupe	79	83	97	114	127	135
Partie B- Aliments dont la statistique de Fisher était >80						
Barre chocolatée	152	125	89	70	73	68
Beurre	114	107	102	92	85	84
Bœuf	115	103	100	95	93	86
Fruit oléagineux	116	114	101	89	79	69
Gâteau	124	110	95	88	88	86
Pâtisserie	115	114	99	91	79	76
Porc	125	109	99	90	83	77
Vinaigrette[1]	110	105	101	97	88	84
Viennoiserie	131	118	94	83	78	74
Volaille	118	109	101	91	84	78
Partie C- Aliments consommés par plus de 85% de la population						
Fromage	105	103	100	100	93	91
Légumes	94	97	101	105	104	103
Poissons	93	97	101	105	103	103
Pommes de terre	104	101	97	97	102	102
Yaourt	103	100	101	102	95	92

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.
[1]vinaigrette sans huile d'olive.

Tableau 7 : Indice* de sur- ou sous-consommation de boissons alcoolisées par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 :

	Classes d'âge en années						*E3N-EPIC moyenne en mL*
Boissons alcoolisées	**<45**	**45-49**	**50-54**	**55-59**	**60-64**	**≥65**	
Vin	87	99	103	103	101	104	*92,3*
Vins cuits	105	104	99	99	90	94	*6,8*
Bière	109	124	103	78	73	64	*15,7*
Cidre	122	113	95	96	81	68	*5,6*
Boissons anisées	118	115	103	83	90	63	*0,8*
Punch, cocktail	122	117	103	86	78	54	*4,3*
Alcools forts[1]	94	110	103	93	95	85	*1,6*
Digestif	107	108	102	106	77	77	*0,2*

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.
[1]whisky, gin, vodka.

Tableau 8 : Indice* d'apport en nutriment par classe d'âge. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 :

Nutriments	Classe d'âge en années					
	<45	**45-49**	**50-54**	**55-59**	**60-64**	**≥65**
Energie[1]	104	102	100	98	96	94
Ethanol	93	102	102	100	98	98
% de l'énergie issue de l'éthanol	89	100	103	102	101	103
Energie non issue de l'alcool	105	102	100	98	96	94
% de l'énergie[1] issue des protéines	99	100	101	101	100	100
% de l'énergie[1] issue des glucides	99	99	99	100	103	104
% de l'énergie[1] issue des lipides	101	102	101	99	97	96
AGS (g)	108	104	100	97	92	90
AGMI (g)	104	103	101	98	93	90
AGPI (g)	105	103	100	98	94	91
Cholestérol (g)	107	105	101	97	91	90
Fibres (g)	100	99	100	101	101	99
Calcium (mg)	103	101	100	100	97	96
Fer (g)	102	101	100	99	97	95
Rétinol	100	102	103	101	93	90
Equivalent β-carotène	97	97	100	104	103	102
Vitamine C	95	97	101	104	105	102
Vitamine D	98	102	101	101	97	95
Vitamine E	102	101	100	100	97	94
Vitamine B1	104	102	100	99	96	92
Vitamine B2	103	101	101	100	96	94
Vitamine B5	102	101	101	100	98	95
Vitamine B6	102	101	100	100	98	95
Vitamine B12	99	101	102	101	96	92
Vitamine PP	103	102	101	99	96	93

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.
[1]Energie non issue de l'alcool.

Tableau 9 : Moyenne d'apport en éthanol et de consommations de boissons alcoolisées (contribution à l'apport en éthanol) par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 :

	Classes de consommation d'alcool pur en g/jour (effectifs)					
	>0-2 (12625)	**>2-4 (8017)**	**>4-8 (11466)**	**>8-16 (14119)**	**>16-32 (12012)**	**>32 (5775)**
Ethanol[1] (g)	0,9	3,0	5,9	11,6	22,6	48,2
Boissons alcoolisées (mL)						
Vin[2]	4,60 (44,2)	19,04 (57,8)	42,83 (65,7)	93,03 (72,2)	192,81 (76,7)	415,53 (77,5)
Bière[2]	1,03 (3,9)	3,32 (4,0)	7,60 (4,7)	16,70 (5,2)	31,70 (5,1)	69,45 (5,2)
Cidre[2]	1,85 (5,0)	3,74 (3,2)	5,31 (2,3)	7,80 (1,7)	10,54 (1,2)	10,11 (0,5)
Apéritifs[2, 3]	3,02 (38,7)	6,55 (26,1)	9,66 (19,2)	13,61 (13,6)	19,16 (9,7)	32,71 (7,6)
Alcools forts[2,4]	0,20 (7,7)	0,72 (8,5)	1,33 (8,0)	2,41 (7,3)	4,68 (7,2)	12,44 (9,0)

[1]Moyenne en g (écart-type).
[2]Moyenne en mL (contribution (%) à l'éthanol total).
[3]Vins cuits, punch et kir.
[4]Whisky, gin, vodka, alcools anisés et digestifs.

Tableau 10 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n= 73070), données de 1993 :

	Classes de consommation d'alcool pur en g/jour						
Aliments	**abstinentes**	**>0-2**	**>2-4**	**>4-8**	**>8-16**	**>16-32**	**>32**
Partie A- Aliments dont la statistique de Fisher était > 100 et consommés par plus de 85% de la population							
Café	86	89	97	100	105	109	118
Charcuterie	81	88	93	99	105	113	129
Fruits	95	93	96	97	102	108	114
Fromage	112	105	103	101	98	93	84
Soupe	115	110	108	103	99	88	68
Yaourt	116	107	105	102	98	89	78
Partie B- Aliments dont la statistique de Fisher était > 100							
Abats	82	87	95	97	103	113	133
Agrume	112	107	105	103	98	90	77
Beurre	25	61	86	105	124	143	166
Biscuits salés	81	88	97	99	108	112	119
Compote	108	109	106	107	99	89	68
Fruits oléagineux	31	61	88	103	119	142	172
Olive	30	59	87	103	119	137	183
Volaille	89	93	96	98	103	107	118
Partie C- Aliments consommés par plus de 85% de la population							
Crudité	99	100	100	101	100	100	101
Légume	95	97	98	101	102	102	104
Légumes secs	102	102	102	102	99	97	96
Œufs	94	94	96	99	102	105	114
Pâtes	100	97	99	100	100	102	104
Pomme de terre	91	96	97	100	103	106	109
Poissons	92	95	99	101	103	104	109
Riz	100	98	99	101	100	101	100

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.

Tableau 11 : Indice* d'apport en nutriment par classe de consommation d'alcool. Population E3N-EPIC (n=73070), données de 1993 :

Nutriments	Classes de consommation d'alcool pur g/jour						
	abstinentes	**>0-2**	**>2-4**	**>4-8**	**>8-16**	**>16-32**	**>32**
Energie	92	94	97	99	102	106	115
% de l'énergie issue de l'éthanol	0	10	30	58	109	203	394
Energie non issuee de l'alcool	96	97	99	100	102	103	103
% de l'énergie[1] issue des protéines	100	99	99	99	99	101	104
% de l'énergie[1] issue des glucides	104	103	101	100	99	97	93
% de l'énergie[1] issue des lipides	95	98	99	100	101	103	105
AGS	93	95	99	100	103	105	107
AGMI	90	93	98	100	103	107	111
AGPI	93	96	99	100	102	105	108
Cholestérol	91	93	97	99	103	107	113
Fibres	101	100	101	101	101	99	96
Calcium	102	99	100	100	100	100	100
Fer	91	93	96	98	102	108	121
Rétinol	89	92	97	99	103	108	117
Equivalent β-carotène	105	102	102	101	99	96	93
Vitamine C	101	100	102	102	100	98	95
Vitamine D	90	93	98	100	103	106	112
Vitamine E	99	100	101	100	100	100	99
Vitamine B1	96	97	100	101	102	102	104
Vitamine B2	98	97	99	100	101	102	106
Vitamine B5	98	97	99	100	101	102	105
Vitamine B6	96	96	99	100	101	103	107
Vitamine B12	90	93	97	99	102	107	117
Vitamine PP	93	95	99	100	102	104	109

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.
[1]Energie non issue de l'alcool.

Tableau 12 : Indice* de sur- ou sous-consommation d'une sélection d'aliments par région. Population E3N-EPIC (n= 73062), données de 1993 :

Aliments	Régions (effectifs)							
	Nord (3821)	Centre (20688)	Nord-Est (6256)	Nord-Ouest (6586)	Ouest (5109)	Sud-Est (12025)	Sud-Ouest (8666)	Méditerranée (9911)
Partie A- Aliments consommés par plus de 85% et dont la statistique de Fisher est >30								
Légumes	91	99	94	100	86	106	102	110
Pommes de terre	149	98	109	108	119	89	93	82
Poisson	94	104	88	113	113	88	101	100
Soupe	102	87	98	114	112	106	113	96
Partie B- Aliments dont la statistique de Fisher est >30								
Biscuit salé	148	105	91	106	120	86	81	94
Beurre	130	99	91	118	136	96	83	81
Crème	101	118	119	125	161	67	68	69
Fruits de mer	81	95	64	201	188	61	98	79
Graisse de canard	65	92	68	93	68	71	250	80
Huiles[1]	64	94	99	91	71	91	139	129
Margarine	170	113	111	111	118	89	66	67
Olive	63	99	70	86	70	94	106	165
Pain blanc	53	110	100	102	91	100	96	108
Pain spécial	166	77	98	121	128	103	113	76
Vinaigrette à l'huile d'olive	56	89	76	82	77	102	99	180
Partie C- Aliments consommés par plus de 85% de la population								
Café	129	102	110	95	107	91	94	91
Charcuterie	110	101	104	98	101	92	102	99
Crudité	89	103	95	105	101	95	103	102
Fromage	98	99	106	96	92	108	96	102
Fruit	86	97	93	98	97	110	102	104
Légumes secs	87	99	94	115	93	97	107	106
Œufs	107	101	89	102	101	93	107	103
Pâtes	94	97	109	95	96	98	104	108
Riz	88	100	103	91	98	101	101	107
Yaourts	107	102	93	98	105	99	99	98

***** indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.

[1]huiles végétales autres que l'huile d'olive.

Tableau 13 : Indices* de sur- ou sous- consommations des boissons alcoolisées par région. Population E3N-EPIC (n= 73062), données de 1993 :

	Régions							
Boissons alcoolisées	**Nord**	**Centre**	**Nord-Est**	**Nord-Ouest**	**Ouest**	**Sud-Est**	**Sud-Ouest**	**Méditerranée**
Vin	108	103	90	103	96	89	104	108
Vins cuits	205	102	71	99	108	86	92	92
Bière	347	96	157	71	83	71	53	72
Cidre	64	109	66	100	378	50	43	40
Boissons anisées	156	81	72	81	83	105	75	172
Punch, cocktail	137	116	69	126	142	96	62	66
Alcools forts[1]	137	116	69	84	108	80	85	113
Digestif	72	101	145	71	106	103	76	109

* indice fixé à 100 pour la moyenne de la population E3N-EPIC.
[1]whisky, gin, vodka.

Tableau 14 : Indice* d'apport en nutriment par région. Population E3N-EPIC (n=73062), données de 1993:

Nutriments	Régions							
	Nord	**Centre**	**Nord-Est**	**Nord-Ouest**	**Ouest**	**Sud-Est**	**Sud-Ouest**	**Méditerranée**
Energie	102	100	100	102	102	99	99	99
% de l'énergie issue de l'éthanol	122	105	88	98	101	89	97	104
Energie non issue de l'alcool	101	100	100	103	102	99	100	99
% de l'énergie[1] issue des protéines	100	102	98	100	100	98	100	100
% de l'énergie[1] issue des glucides	97	99	102	100	100	102	100	100
% de l'énergie[1] issue des lipides	103	101	99	100	100	98	100	100
AGS	105	100	102	101	103	100	96	97
AGMI	101	100	97	100	100	98	99	105
AGPI	102	102	98	106	104	94	105	94
Cholestérol	105	102	97	103	104	95	100	98
Fibres	95	98	99	104	98	103	101	101
Calcium	102	100	99	99	99	101	99	101
Fer	97	101	97	104	100	98	101	101
Rétinol	104	101	100	102	96	99	100	101
Equivalent β-carotène	93	100	97	94	101	102	101	104
Vitamine C	96	99	96	101	98	103	101	103
Vitamine D	104	102	92	112	111	89	100	98
Vitamine E	99	101	99	104	101	97	105	96
Vitamine B1	104	100	100	102	102	99	99	98
Vitamine B2	102	101	97	102	101	98	100	100
Vitamine B5	101	101	96	102	101	98	101	100
Vitamine B6	102	101	98	103	102	98	100	99
Vitamine B12	101	102	96	105	101	95	100	101
Vitamine PP	104	101	99	102	102	97	100	98

[1]Energie non issue de l'alcool.

Tableau 15 : Répartition (%) des adénomes selon différentes caractéristiques histologiques :

	Tous les adénomes (n=517)	Petits adénomes (n=357)	Gros adénomes (n=66)
Dysplasie			
Non précisée	200 (38,7)	141 (39,5)	21 (31,8)
Légère	170 (32,9)	122 (34,2)	15 (22,7)
Modérée	147 (28,4)	94 (26,3)	30 (45,5)
Morphologie			
Tubuleuse	378 (73,1)	286 (80,1)	23 (34,9)
Tubulo-villeuse	104 (20,1)	54 (15,1)	31 (47,0)
Villeuse	20 (3,9)	7 (2,0)	10 (15,2)
Aucune précision	15 (2,9)	10 (2,8)	2 (3,0)
Topologie			
Côlon proximal[1]	125 (13,5)	90 (25,2)	6 (9,1)
Côlon distal[2] et rectum	322 (62,3)	224 (62,8)	54 (81,8)
Côlon sans autre précision	70 (13,5)	43 (12)	6 (9,1)

[1] côlon transverse, côlon droit et cæcum, angle colique droit.
[2] jonction recto-sigmoïdienne, sigmoïde, côlon gauche, angle colique gauche et rectum.

Tableau 16 : Risque relatif brut et ajusté† (intervalle de confiance à 95%) d'adénome en relation avec les facteurs de risque non alimentaires (n=5212). Population E3N-EPIC. 1993-1997.

		Tous les adénomes			Petits adénomes			Gros adénomes		
	Personnes-années	**Nombre de cas**	**RR brut (IC-95%)**	**RR ajusté† (IC-95%)**	**Nombre de cas**	**RR brut (IC-95%)**	**RR ajusté† (IC-95%)**	**Nombre de cas**	**RR brut (IC-95%)**	**RR ajusté† (IC-95%)**
Age[1] (années)										
<50	5220	117	1,00 (référence)		85	1,00 (référence)		15	1,00 (référence)	
50-54	4562	129	1,00 (1,02-1,18)		90	1,10 (1,02-1,18)		14	1,09 (1,02-1,18)	
55-59	3677	117	1,09 (1,05-1,24)		72	1,14 (1,05-1,24)		16	1,14 (1,05-1,24)	
60-64	2335	87	1,14 (0,99-1,20)		62	1,09 (0,99-1,20)		12	1,11 (1,00-1,21)	
≥65	1392	67	1,09 (0,95-1,26)		48	1,10 (0,96-1,27)		9	1,10 (0,95-1,27)	
*P**			*0,0004*			*0,0002*			*0,0001*	
Indice de masse corporelle[2] (kg/m²)										
<19	1044	31	1,07 (0,74-1,54)	1,08 (0,75-1,56)	21	1,04 (0,67-1,63)	1,06 (0,68-1,66)	3	0,77 (0,24-2,48)	0,78 (0,24-2,51)
19 - <25	13095	372	1,00 (référence)	1,00 (référence)	257	1,00 (référence)	1,00 (référence)	50	1,00 (référence)	1,00 (référence)
25 - <27	1615	56	1,16 (0,88-1,54)	1,13 (0,85-1,49)	38	1,15 (0,82-1,62)	1,13 (0,80-1,58)	5	0,77 (0,31-1,93)	0,73 (0,29-1,83)
27 - <30	877	36	1,36 (0,96-1,91)	1,29 (0,91-1,82)	23	1,27 (0,83-1,95)	1,20 (0,78-1,84)	5	1,40 (0,56-3,51)	1,36 (0,54-3,43)
≥30	494	18	1,23 (0,76-1,97)	1,20 (0,74-1,93)	16	1,56 (0,94-2,59)	1,55 (0,93-2,57)	2	1,01 (0,25-4,16)	1,00 (0,24-4,14)
*P**			*0,02*	*0,04*		*0,02*	*0,04*		*0,69*	*0,80*
Antécédent familial de cancer colorectal[3]										
Non	14118	408	1,00 (référence)	1,00 (référence)	275	1,00 (référence)	1,00 (référence)	55	1,00 (référence)	1,00 (référence)
Oui	3068	109	1,19 (0,96-1,47)	1,19 (0,96-1,47)	82	1,33 (1,04-1,70)	1,33 (1,04-1,71)	11	0,88 (0,46-1,69)	0,89 (0,46-1,70)
Consommation de tabac[4]										
Non fumeuses	11273	337	1,00 (référence)	1,00 (référence)	239	1,00 (référence)	1,00 (référence)	37	1,00 (référence)	1,00 (référence)
Ex-fumeuses	3394	87	0,99 (0,79-1,24)	1,02 (0,81-1,28)	67	0,97 (0,74-1,27)	0,97 (0,74-1,27)	14	1,34 (0,72-2,48)	1,41 (0,76-2,62)
Fumeuses	2145	71	1,17 (0,91-1,51)	1,19 (0,92-1,54)	42	0,99 (0,75-1,30)	0,99 (0,71-1,38)	12	1,82 (0,95-3,51)	1,84 (0,96-3,56)
Niveau d'éducation[6]										
< BAC	1777	80	1,58 (1,22-2,03)	1,56 (1,21-2,02)	55	1,60 (1,17-2,18)	1,62 (1,19-2,20)	12	1,91 (0,98-3,74)	1,93 (0,98-3,74)
BAC à BAC+2	8668	241	1,00 (référence)	1,00 (référence)	163	1,00 (référence)	1,00 (référence)	30	1,00 (référence)	1,00 (référence)
BAC+2 à BAC+4	2953	82	1,07 (0,83-1,37)	1,06 (0,82-1,36)	56	1,07 (0,78-1,44)	1,06 (0,78-1,43)	12	1,27 (0,65-2,50)	1,20 (0,61-2,36)
> BAC+4	3192	88	1,03 (0,81-1,32)	1,02 (0,80-1,30)	67	1,14 (0,87-1,52)	1,15 (0,86-1,53)	8	0,77 (0,35-1,68)	0,72 (0,33-1,58)
Activité physique[6-7] (Kcal/semaine)										
1er tertile	5037	164	1,00 (référence)	1,00 (référence)	100	1,00 (référence)	1,00 (référence)	21	1,00 (référence)	1,00 (référence)
2e tertile	5025	161	1,01 (0,81-1,26)	0,99 (0,79-1,24)	120	0,89 (0,68-1,16)	1,14 (0,87-1,49)	14	1,62 (0,82-3,21)	0,63 (0,32-1,24)
3e tertile	4964	141	0,86 (0,69-1,08)	0,87 (0,69-1,10)	96	0,79 (0,60-1,03)	0,91 (0,69-1,21)	24	1,65 (0,85-3,20)	1,04 (0,57-1,20)
*P**			*0,16*	*0,17*		*0,24*	*0,28*		*0,67*	*0,68*
Apport énergétique total[8] (Kcal/jour)										
1er tertile	5691	180	1,00 (référence)	1,00 (référence)	126	1,00 (référence)	1,00 (référence)	24	1,00 (référence)	1,00 (référence)
2e tertile	5717	168	0,95 (0,77-1,18)	0,97 (0,79-1,20)	112	0,91 (0,70-1,17)	0,93 (0,72-1,20)	19	0,80 (0,44-1,46)	0,82 (0,45-1,50)
3e tertile	5778	169	0,98 (0,80-1,21)	0,99 (0,80-1,22)	119	0,99 (0,77-1,27)	0,98 (0,76-1,26)	23	1,01 (0,57-1,80)	1,01 (0,57-1,80)
*P**			*0,84*	*0,80*		*0,99*	*0,90*		*0 ,38*	*0,38*

†sur les autres covariables décrites dans le tableau.

[1]nous avons utilisé l'âge comme échelle de temps excepté pour modéliser le risque brut associé à l'âge, c'est pourquoi nous

ne présentons pas de risque ajusté.
[2]valeurs manquantes : 2 petits adénome, 1 gros adénome, 2 adénomes de taille indéfinie, 62 personnes Années.
[3]antécédent chez le père, la mère, un frère ou une sœur.
[4]valeurs manquantes : 9 petits adénomes, 3 gros adénomes, 1 adénome de taille indéfinie, 373 personnes-années.
[5]valeurs manquantes : 16 petits adénomes, 4 gros adénomes, 6 adénomes de taille indéfinie, 597 personnes-années.
[6]tertile de la variable dépense énergétique pour les activités de marche, de bicyclette, de bricolage et de sport. Valeurs seuils :
1er tertile=1733,93 et 2^{e} tertile=3088,06 Kcal.
[7]Valeurs manquantes : 41 petits adénomes, 7 gros adénomes, 13 adénomes de taille indéfinie, 2159 Personnes-années.
[8]Valeurs seuils : 1er tertile=1887,44 et 2^{e} tertile=2355,69 Kcal/jour.
*P** : *p de tendance* associé à la variable en continu.

Tableau 17 : Caractéristiques anatomo-pathologiques des cancers colorectaux (n=173) :

Tumeur	Effectifs	%
Topologie		
Côlon distal[1]	74	42,8
Côlon proximal[2]	46	26,6
Rectum	42	24,3
Côlon sans autre précision	11	6,4
Grade de la tumeur		
Bien différencié/différencié	79	45,7
Moyennement différencié	51	29,5
Peu différencié	9	5,2
Sans précision	34	19,7
Stade de Dukes		
A	54	31,2
B	64	37,0
C	44	35,4
D	11	6,4

[1] côlon transverse, côlon droit et cæcum, angle colique droit.
[2] jonction recto-sigmoïdienne, sigmoïde, côlon gauche et angle colique gauche.

Tableau 18 : Risque relatif brut, taux d'incidence et intervalle de confiance à 95% de cancer colorectal en relation avec l'âge. Population E3N-EPIC. 1993-2000.

Classe d'âge (ans)	Cas de cancers colorectaux	Personnes-années	RR (IC 95%)	Taux d'incidence brut [†](IC 95%)
< 50	10	95946	1,00 (référence)	10,4 (4,0-16,9)
50 - < 55	25	119065	3,35 (2,03-5,52)	21,0 (12,8-29,2)
55 - < 60	50	87836	4,55 (2,76-7,49)	56,9 (41,1-72,7)
60 - < 65	35	62821	5,47 (3,26-9,16)	56,0 (37,3-74,2)
≥ 65	53	53051	9,19 (5,30-15,93)	99,9 (73,0-126,8)
			*P** =<0,0001	

[†]pour 100 000
*P** : *p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 19 : Comparaison des nombres de cas de cancer observés et attendus, par région :

Régions	Nombre de cas de cancer observé (O)	Nombre de cas de cancer attendu (E)	Ratio d'incidence standardisé (SIR)	Intervalle de confiance à 95%
Alpes Côte d'Azur	13	16,07	0,80	(0,44-1,47)
Alsace	10	3,97	2,51	(1,32-4,76)
Aquitaine	13	9,80	1,29	(0,57-2,92)
Auvergne	2	4,35	0,45	(0,06-3,38)
Basse-Normandie	5	4,34	1,15	(0,33-4,00)
Bourgogne	4	7,09	0,73	(0,18-2,98)
Bretagne	5	5,35	0,72	(0,20-2,56)
Centre	15	3,96	2,05	(0,99-4,22)
Champagne-Ardenne	4	3,82	0,99	(0,25-3,89)
Franche Comté	3	4,33	0,79	(0,16-3,85)
Haute Normandie	6	32,36	1,41	(0,47-4,27)
Ile de France	24	9,14	0,74	(0,41-1,32)
Languedoc-Roussillon	9	2,43	0,95	(0,35-2,60)
Limousin	2	6,20	0,77	(0,10-6,19)
Lorraine	4	9,49	0,62	(0,16-2,46)
Midi-Pyrénées	11	8,51	1,19	(0,51-2,82)
Nord	7	6,95	0,87	(0,32-2,36)
Pays de Loire	8	4,09	1,12	(0,42-2,99)
Picardie	9	4,92	2,12	(0,83-5,37)
Poitou-Charentes	5	18,43	1,04	(0,30-3,63)
Rhône-Alpes	14	16,07	0,78	(0,38-1,64)

Tableau 20 : Risque relatif brut et ajusté† (intervalle de confiance à 95%) de cancer colorectal en relation avec les facteurs de risque non alimentaires (n=65110). Population E3N-EPIC. 1993-2000 :

	Nombre de cas de cancers	Personnes-année	RR bruts (IC- 95%)	RR ajustés† (IC- 95%)
Indice de masse corporelle[1] (kg/m²)				
<19	10	25776	1,30 (0,66-2,56)	1,18 (0,62-2,24)
19 - <25	117	307881	1,00 (référence)	1,00 (référence)
25 - <27	25	42493	1,28 (0,88-1,84)	1,30 (0,84-2,01)
27 - <30	12	255559	1,50 (0,93-2,43)	1,03 (0,70-2,75)
≥30	9	14750	1,33 (0,80-2,22)	1,39 (0,70-2,75)
Antécédents familiaux de cancer colorectal[2]				
Non	148	386680	1,00 (référence)	1,00 (référence)
Oui	25	32039	1,76 (1,15-2,69)	1,75 (1,14-2,69)
Consommation de tabac[3]				
Non	120	271370	1,00 (référence)	1,00 (référence)
Ex-fumeuses	25	78418	0,84 (0,55-1,30)	0,85 (0,55-1,32)
Oui	23	57227	1,14 (0,73-1,79)	1,17 (0,75-1,84)
Niveau d'éducation[4]				
< BAC	27	46461	1,16 (0,76-1,79)	1,17 (0,76-1,81)
BAC à BAC+2	89	206082	1,00 (référence)	1,00 (référence)
BAC+2 à BAC+4	26	76780	1,03 (0,66-1,60)	1,02 (0,66-1,59)
> BAC+4	27	7333	0,93 (0,60-1,42)	0,94 (0,61-1,45)
Activité physique[5-6] (Kcal/semaine)				
Niveau faible	43	121003	1,00 (référence)	1,00 (référence)
Niveau moyen	48	120999	1,03 (0,68-1,55)	1,02 (0,68-1,55)
Niveau élevé	60	120593	1,16 (0,78-1,72)	1,15 (0,77-1,71)
*P**			*0,36*	*0,36*
Apport énergétique total[7] (Kcal/jour)				
1er quartile	33	103883	1,00 (référence)	1,00 (référence)
2e quartile	46	104798	1,48 (0,95-2,32)	1,49 (0,95-2,33)
3e quartile	47	105119	1,61 (1,03-2,51)	1,60 (1,03-2,51)
4e quartile	47	104919	1,72 (1,10-2,69)	1,68 (1,08-2,64)
*P**			*0,10*	*0,14*

†sur les autres covariables décrites dans le tableau.
[1]valeurs manquantes : 0 cancer et 2260 personnes-années.
[2]antécédent chez un parent, un frère ou une sœur.
[3]valeurs manquantes : 5 cancers et 11704 personnes-années.
[4]valeurs manquantes : 4 cancers et 16066 personnes-années.
[5]tertile de la variable dépense énergétique pour les activités de marche, de bicyclette, de bricolage et de sport. Valeurs seuils : 1er tertile=1725,71 et 2e tertile=3083,74 Kcal/semaine.
[6]valeurs manquantes : 22 cancers et 56122 personnes-années.
[7]Valeurs seuils : 1er quartile=1742,91, 2e quartile=2087,53, 3e quartile=2482,78 Kcal/jour.
*P** : *p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 21 : Moyennes (écarts-types) des apports en nutriments et des consommations alimentaires des groupes de sujets.Population E3N-EPIC :

	Populations sans adénomes (n=4595)	Tous les Adénomes (n=517)	Petits Adénomes (n=357)	Gros Adénomes (n=66)	Population sans cancer (n=64937)	Cancer (n=173)
Nutriments						
Energie (Kcal)	2156,92 (558,59)	2137,32 (560,49)	2143,82 (552,56)	2079,23 (528,09)	2139,47 (565,77)	2166,90 (527,76)
Alcool (g)	10,37 (13,45)	12,34 (15,27)	11,45 (13,29)	17,98 (24,59)	10,63 (13,61)	12,48 (19,89)
Glucides (g)	220,80 (71,65)	218,02 (70,45)	220,25 (69,29)	202,24 (68,28)	218,76 (72,29)	221,98 (65,37)
Protéines (g)	90,38 (24,67)	88,27 (25,17)	88,69 (25,25)	83,38 (22,39)	89,14 (24,88)	89,09 (23,22)
Lipides (g)	89,35 (26,91)	88,43 (27,02)	88,75 (27,11)	86,85 (25,24)	88,64 (27,57)	88,89 (27,38)
Cholestérol (mg)	352,47 (142,39)	343,11 (141,84)	342,14 (139,09)	341,45 (148,83)	351,02 (141,47)	354,15 (135,74)
AGMI (g)	29,75 (3,43)	29,52 (3,26)	29,38 (3,05)	30,26 (4,19)	29,50 (9,74)	29,30 (9,56)
AGPI (g)	15,05 (5,91)	15,17 (5,95)	15,35 (5,93)	14,12 (5,59)	15,02 (6,07)	15,27 (6,40)
AGS (g)	33,89 (12,39)	33,63 (12,58)	33,79 (12,71)	33,25 (11,82)	33,54 (12,55)	33,64 (12,10)
Fibres totales (g)	23,67 (7,54)	23,36 (7,33)	23,38 (7,13)	21,21 (6,67)	23,27 (7,54)	23,56 (7,36)
Par origine (g)						
-Légumes	7,02 (3,41)	6,88 (3,45)	6,81 (3,37)	6,60 (3,46)	6,85 (3,41)	6,92 (3,49)
-Céréales	6,34 (3,71)	6,24 (3,51)	6,36 (3,50)	5,55 (3,39)	6,30 (3,71)	6,11 (3,41)
-Fruits	5,30 (3,18)	5,17 (3,05)	5,21 (2,88)	4,67 (2,78)	5,17 (3,12)	5,59 (3,53)
-Légumes secs	1,27 (1,48)	1,31 (1,82)	1,28 (1,83)	1,15 (1,07)	1,28 (1,48)	1,28 (1,42)
-Pommes de terre	0,96 (0,74)	1,02 (0,79)	1,03 (0,75)	1,01 (0,85)	0,98 (0,74)	0,99 (0,75)
Calcium (mg)	1059,85 (378,52)	1017,73 (359,52)	1023,03 (355,97)	956,17 (311,65)	1039,00 (371,28)	1012,90 (313,17)
-Calcium laitier (mg)	674,10 (341,89)	634,75 (317,73)	641,52 (315,56)	594,54 (272,48)	658,34 (335,29)	626,94 (279,44)
Phosphore (mg)	1329,96 (376,70)	1293,85 (380,42)	1296,75 (376,29)	1225,38 (336,49)	1310,00 (376,55)	1290,27 (331,55)
Fer (mg)	13,02 (3,78)	12,91 (3,72)	12,79 (3,71)	12,36 (3,19)	12,83 (3,79)	12,94 (3,61)
Folates (µg)	371,69 (110,18)	364,90 (109,09)	364,11 (109,21)	343,87 (94,19)	365,62 (108,65)	367,15 (107,06)
Equivalent beta-carotène (µg)	4265,22 (1933,22)	4171,88 (2092,67)	4143,76 (2110,82)	3831,98 (1946,92)	4124,24 (1896,94)	4207,73 (1856,79)
Potassium (mg)	3760,73 (1052,88)	3724,34 (1053,46)	3718,03 (1009,18)	3433,52 (896,95)	3710,20 (1041,58)	3762,90 (983,04)
Magnésium (mg)	337,58 (92,23)	335,47 (89,28)	334,31 (85,67)	313,29 (76,09)	333,91 (92,12)	334,10 (88,89)
Sodium(mg)	2752,79 (934,95)	2681,55 (878,33)	2697,78 (889,33)	2497,32 (767,94)	2727,16 (923,48)	2773,97 (883,31)
Rétinol (µg)	1043,55 (1012,38)	979,64 (935,23)	934,26 (921,63)	1007,77 (976,59)	1040,61 (1077,72)	992,16 (919,57)
Vit B1 (mg)	1,29 (0,39)	1,26 (0,37)	1,26 (0,37)	1,15 (0,35)	1,27 (0,39)	1,28 (0,38)
Vit B12 (µg)	7,58 (4,72)	7,23 (4,51)	7,12 (4,55)	7,15 (4,31)	7,49 (4,98)	7,24 (4,26)
Vit B2 (mg)	1,78 (0,60)	1,71 (0,59)	1,71 (0,60)	1,62 (0,50)	1,74 (0,60)	1,69 (0,52)
Vit B5 (mg)	5,11 (1,48)	4,97 (1,46)	4,97 (1,47)	4,74 (1,22)	5,05 (1,49)	5,01 (1,39)
Vit B6 (mg)	1,78 (0,49)	1,76 (0,50)	1,76 (0,50)	1,64 (0,46)	1,75 (0,49)	1,76 (0,48)
Vit C (mg)	139,94 (63,79)	136,48 (63,55)	137,33 (65,12)	123,84 (49,32)	137,07 (61,62)	143,19 (64,71)
Vit D (µg)	2,44 (1,27)	2,43 (1,29)	2,44 (1,25)	2,36 (1,32)	2,42 (1,26)	2,47 (1,27)
Vit E (mg)	12,48 (5,02)	12,55 (5,07)	12,67 (5,02)	11,42 (4,90)	12,39 (5,08)	12,70 (5,37)
Vit PP (mg)	19,92 (5,67)	19,70 (5,67)	19,66 (5,68)	18,32 (4,84)	19,75 (5,72)	20,11 (5,67)
Boissons (mL)						
Boissons non alcoolisées	1426,88 (675,71)	1423,10 (677,95)	1404,34 (640,55)	1385,29 (717,87)	1416,81(666,40)	1365,53 (595,39)
Boissons alcoolisées	126,11 (165,49)	151,37 (201,22)	141,31 (176,30)	209,38 (312,95)	128,62 (168,94)	152,09 (236,73)
Alcools forts	1,48 (7,51)	1,40 (5,05)	1,31 (5,05)	1,93 (5,45)	1,60 (7,07)	1,98 (13,36)
Bière	17,22 (68,17)	21,21 (89,72)	20,41 (90,61)	24,22 (106,23)	17,58 (70,12)	23,25 (92,48)
Cidre	5,45 (33,22)	7,79 (51,96)	7,55 (49,05)	2,58 (10,33)	5,55 (33,45)	2,82 (9,63)
digestif	0,16 (1,17)	0,30 (2,45)	0,17 (0,91)	0,31 (1,06)	0,18 (1,41)	0,18 (0,95)
Boissons anisées	0,63 (4,04)	0,69 (3,62)	0,63 (2,97)	1,24 (7,17)	0,75 (4,54)	1,32 (10,87)
Vin	90,30 (129,32)	106,42 (143,98)	96,93 (122,76)	165,73 (235,58)	91,87 (131,61)	109,72 (176,04)
Punch, kir	4,24 (15,75)	4,77 (18,68)	5,21 (21,72)	4,52 (10,16)	4,29 (15,36)	4,02 (16,64)
Vins cuits	6,62 (14,50)	8,80 (24,60)	9,11 (27,95)	8,85 (18,18)	6,79 (15,14)	8,80 (18,27)

Aliments (g)						
Produits laitiers	321,79 (198,95)	301,54 (185,09)	303,22 (183,33)	282,56 (178,46)	314,79 (199,51)	288,58 (167,17)
Lait	100,59 (154,49)	93,24 (143,94)	95,16 (145,27)	93,94 (147,47)	98,72 (155,82)	78,90 (117,91)
Yaourts	90,86 (79,67)	83,70 (70,25)	86,29 (72,19)	62,74 (3,95)	88,49 (78,69)	81,92 (73,39)
Fromage blanc	38,99 (52,52)	38,38 (50,80)	38,13 (53,52)	37,18 (42,16)	37,41 (51,23)	38,52 (63,13)
Fromages	56,00 (42,26)	53,91 (40,63)	55,01 (42,01)	51,52 (33,82)	54,62 (40,99)	52,67 (34,42)
Légumes	289,34 (135,06)	286,17 (139,89)	284,36 (138,36)	272,39 (139,89)	283,72 (135,41)	283,96 (135,58)
Légumes feuilles sauf choux	69,58 (39,44)	71,08 (43,37)	72,32 (43,22)	68,66 (41,43)	68,54 (57,11)	68,69 (53,25)
Légumes fruits	73,63 (57,11)	73,19 (61,75)	74,20 (60,23)	66,79 (60,70)	68,54 (57,11)	68,69 (53,25)
Légumes racines	31,56 (25,37)	30,49 (26,34)	31,00 (26,19)	27,86 (26,23)	29,34 (25,41)	31,22 (27,04)
Choux	23,45 (23,61)	22,16 (22,45)	21,90 (22,55)	22,70 (21,06)	22,22 (22,83)	23,33 (21,89)
Légumes graines	12,36 (11,28)	11,44 (10,55)	11,22 (10,26)	12,04 (10,35)	11,55 (11,09)	11,50 (11,11)
Légumes branches	16,96 (18,98)	16,73 (17,79)	16,87 (18,19)	15,05 (14,73)	16,02 (7,76)	17,42 (17,87)
Légumes secs	18,65 (21,86)	19,24 (26,89)	18,76 (27,03)	16,72 (15,78)	18,84 (21,88)	18,67 (21,03)
Fruits	272,17 (169,43)	263,82 (160,57)	265,98 (153,60)	235,81 (155,61)	264,62 (165,95)	291,11 (190,60)
Produits céréaliers	208,32 (101,01)	206,64 (99,09)	210,77 (99,95)	190,66 (97,56)	208,82 (102,98)	202,96 (90,46)
Pommes de terre	62,18 (48,45)	66,52 (53,38)	66,79 (49,49)	68,12 (59,52)	63,20 (48,88)	63,67 (50,62)
Viandes	107,62 (56,90)	105,33 (58,74)	104,58 (58,23)	99,90 (55,93)	106,51 (58,01)	109,52 (55,40)
Volailles	20,82 (19,46)	20,89 (20,88)	21,57 (21,31)	18,92 (17,90)	20,29 (19,65)	20,05 (19,51)
Viandes transformées	29,79 (22,53)	29,09 (20,24)	28,23 (19,55)	26,47 (19,00)	30,61 (23,05)	31,20 (22,24)
Bœuf	15,19 (14,18)	15,16 (16,00)	14,96 (13,75)	15,27 (16,50)	14,35 (14,33)	15,13 (14,59)
Veau	8,58 (9,49)	8,01 (9,10)	7,92 (8,78)	8,26 (10,18)	7,99 (9,19)	8,47 (9,26)
Mouton	9,51 (10,07)	9,39 (9,75)	9,63 (9,69)	9,31 (10,77)	8,90 (9,96)	9,60 (10,60)
Porc	10,56 (10,88)	9,97 (10,34)	10,18 (10,26)	9,30 (10,36)	10,29 (11,01)	10,50 (11,33)
Abats	6,91 (10,26)	6,06 (8,71)	5,91 (8,92)	5,80 (7,87)	6,87 (10,78)	6,04 (8,10)
Œufs	25,73 (22,02)	24,53 (21,21)	24,31 (20,02)	25,50 (29,15)	26,01 (21,56)	27,16 (22,72)
Poissons	37,92 (26,61)	38,17 (26,41)	38,51 (26,45)	37,70 (25,85)	37,37 (26,99)	35,78 (24,79)
Matières grasses	16,49 (10,11)	16,93 (10,33)	16,98 (10,41)	16,72 (9,71)	16,42 (10,19)	18,04 (11,68)
Soupes	113,54 (113,71)	111,33 (111,29)	111,35 (107,85)	96,45 (114,39)	110,88 (112,20)	129,33 (116,32)
Sucreries	40,26 (32,69)	39,08 (31,18)	38,94 (30,97)	36,10 (30,99)	37,90 (35,35)	41,95 (38,98)
Gâteaux	38,20 (36,56)	38,04 (33,82)	38,10 (33,34)	36,96 (34,82)	37,90 (35,35)	41,95 (38,98)
Condiments et sauces	25,16 (12,99)	24,93 (13,44)	25,32 (13,62)	24,00 (14,08)	25,03 (13,15)	24,11 (12,88)

Tableau 22 : Risque relatif brut et ajusté[1], d'adénome en relation avec l'apport en protéines estimés par les différents modèles. Population E3N-EPIC (n=5212), données de 1993 :

	RR brut	IC 95%	RR Ajustés[1]	IC 95%
Modèle standard univarié[2] (modèle 0)				
Tous les adénomes	0,97	(0,94-1,01)	0,96	(0,93-1,00)
Petits adénomes	0,98	(0,94-1,02)	0,97	(0,93-1,01)
Gros adénomes	0,89	(0,80-0,99)	0,87	(0,79-0,97)
Modèle standard multivarié[2] (modèle 1)				
Tous les adénomes	0,92	(0,86-0,98)	0,93	(0,87-0,99)
Petits adénomes	0,93	(0,86-1,00)	0,92	(0,85-0,99)
Gros adénomes	0,78	(0,64-0,94)	0,85	(0,70-1,04)
Modèle de décomposition énergétique[3] (modèle 2)				
Tous les adénomes	0,93	(0,88-0,99)	0,93	(0,88-0,99)
Petits adénomes	0,94	(0,88-1,00)	0,93	(0,87-0,99)
Gros adénomes	0,80	(0,68-0,95)	0,86	(0,99-1,00)
Modèle de densité en nutriment[4](modèle 3)				
Tous les adénomes	0,92	(0,86-0,99)	0,93	(0,87-0,99)
Petits adénomes	0,92	(0,85-0,99)	0,92	(0,85-0,99)
Gros adénomes	0,79	(0,65-0,95)	0,86	(0,71-1,04)
Modèle des résidus de la régression des nutriments sur l'énergie[2] (modèle 4)				
Tous les adénomes	0,92	(0,86-0,98)	0,93	(0,87-0,99)
Petits adénomes	0,93	(0,86-1,00)	0,92	(0,85-0,99)
Gros adénomes	0,78	(0,64-0,94)	0,85	(0,70-1,04)

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).

Tableau 23 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction de la consommation de viande. Population E3N-EPIC :

Viandes totales						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,75-1,14)	0,80 (0,63-1,01)	*0,28*
	n[3]		184	176	157	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,89 (0,69-1,14)	0,73 (0,55-0,97)	*0,18*
	n[3]		130	122	105	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,14 (0,63-2,04)	0,89 (0,45-1,74)	*0,58*
	n[3]		23	25	18	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,37 (0,89-2,13)	1,28 (0,81-2,01)	1,43 (0,89-2,31)	*0,37*
	n[3]	35	48	44	46	
Volailles						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,08 (0,87-1,33)	0,90 (0,72-1,12)	*0,89*
	n[3]		173	187	157	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,10 (0,86-1,42)	0,92 (0,70-1,20)	*0,67*
	n[3]		117	130	110	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,22 (0,68-2,19)	0,94 (0,50-1,77)	*0,54*
	n[3]		22	25	19	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,24 (0,83-1,86)	0,86 (0,54-1,35)	1,25 (0,81-1,91)	*0,79*
	n[3]	43	51	33	46	
Viandes transformées						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,13 (0,92-1,40)	1,08 (0,86-1,36)	*0,72*
	n[3]		169	179	169	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,05 (0,81-1,35)	1,00 (0,76-1,32)	*0,27*
	n[3]		122	120	115	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,07 (0,61-1,87)	0,65 (0,32-1,29)	*0,44*
	n[3]		26	25	15	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,08 (0,70-1,67)	1,31 (0,85-2,01)	1,25 (0,79-2,00)	*0,42*
	n[3]	41	41	47	44	
Veau						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,85 (0,67-1,07)	0,74 (0,58-0,94)	0,82 (0,64-1,04)	*0,08*
	n[3]	188	117	101	111	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,84 (0,64-1,12)	0,80 (0,60-1,07)	0,80 (0,60-1,06)	*0,07*
	n[3]	127	79	76	75	
Gros adénomes		1,00 (référence)	0,96 (0,51-1,79)	0,48 (0,22-1,07)	1,05 (0,56-1,99)	*0,94*
	n[3]	26	16	8	16	
Cancer		1,00 (référence)	1,20 (0,80-1,81)	1,22 (0,81-1,83)	1,07 (0,70-1,64)	*0,74*
	n[3]	54	41	41	37	
Mouton						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,87 (0,69-1,11)	0,97 (0,77-1,23)	0,87 (0,68-1,11)	*0,33*
	n[3]	170	114	120	113	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,96 (0,72-1,29)	1,08 (0,81-1,44)	0,95 (0,71-1,27)	*0,66*
	n[3]	109	82	86	80	
Gros adénomes		1,00 (référence)	0,80 (0,42-1,55)	0,48 (0,21-1,06)	1,08 (0,58-2,02)	*0,98*
	n[3]	26	14	8	18	
Cancer		1,00 (référence)	1,06 (0,70-1,61)	1,01 (0,66-1,53)	1,08 (0,72-1,63)	*0,82*
	n[3]	56	38	37	42	
Porc						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,86 (0,68-1,09)	0,89 (0,70-1,13)	0,77 (0,60-0,99)	*0,18*
	n[3]	168	122	121	106	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,96 (0,72-1,27)	0,99 (0,74-1,32)	0,80 (0,59-1,08)	*0,38*
	n[3]	108	89	88	72	
Gros adénomes		1,00 (référence)	0,79 (0,41-1,53)	0,88 (0,46-1,69)	0,82 (0,41-1,64)	*0,65*
	n[3]	24	14	15	13	
Cancer		1,00 (référence)	1,33 (0,88-1,99)	1,40 (0,93-2,11)	1,09 (0,70-1,72)	*0,57*
	n[3]	47	46	46	34	
Bœuf						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****

Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,76 (0,60-0,98)	0,88 (0,69-1,12)	0,76 (0,60-0,98)	*0,51*
	n[3]	140	121	135	121	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,85 (0,63-1,15)	0,91 (0,68-1,22)	0,82 (0,61-1,11)	*0,34*
	n[3]	90	89	92	86	
Gros adénomes		1,00 (référence)	0,69 (0,34-1,41)	1,08 (0,56-2,08)	0,94 (0,47-1,86)	*0,67*
	n[3]	19	13	18	16	
Cancer		1,00 (référence)	1,44 (0,96-2,18)	0,90 (0,56-1,43)	1,30 (0,85-1,99)	*0,61*
	n[3]	40	54	32	47	
Abats						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	1,06 (0,84-1,32)	0,78 (0,61-1,01)	0,89 (0,70-1,14)	*0,03*
	n[3]	224	112	84	97	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,85 (0,64-1,12)	0,59 (0,43-0,82)	0,87 (0,66-1,16)	*0,05*
	n[3]	171	67	48	71	
Gros adénomes		1,00 (référence)	2,35 (1,31-4,21)	1,01 (0,49-2,10)	0,85 (0,39-1,87)	*0,33*
	n[3]	22	24	11	9	
Cancer		1,00 (référence)	1,09 (0,74-1,62)	0,75 (0,48-1,18)	0,99 (0,66-1,49)	*0,14*
	n[3]	73	38	26	36	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).
[2]NC=non-consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile, Q1=1er quartile, Q2=2e quartile, Q3=3e quartile, Q4=4e quartile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
**P* : *p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 24 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal selon différents modes de cuisson des viandes. Population E3N-EPIC :

Fréquence moyenne d'utilisation[2]		0	0 à 25 %	25 à 40%	>40%
Cuisson à la poêle					
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,84 (0,59-1,19)	0,72 (0,50-1,02)	0,81 (0,54-1,23)
	n[3]	44	110	104	45
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,83 (0,55-1,24)	0,63 (0,41-0,95)	0,61 (0,37-1,02)
	n[3]	34	83	70	26
Gros adénomes		1,00 (référence)	1,27 (0,42-3,86)	0,94 (0,30-2,93)	2,35 (0,74-7,43)
	n[3]	4	15	12	11
Cancer		1,00 (référence)	1,07 (0,59-1,91)	0,75 (0,40-1,38)	1,30 (0,67-2,52)
	n[3]	15	46	33	21
Cuisson au grill					
Tous les adénomes		1,00 (référence)	1,13 (0,76-1,69)	1,06 (0,70-1,61)	1,29 (0,83-2,00)
	n[3]	30	133	81	59
Petits adénomes		1,00 (référence)	1,12 (0,70-1,81)	1,02 (0,62-1,69)	1,37 (0,81-2,30)
	n[3]	21	93	54	45
Gros adénomes		1,00 (référence)	1,05 (0,39-2,83)	1,02 (0,36-2,89)	0,73 (0,21-2,52)
	n[3]	5	19	13	5
Cancer		1,00 (référence)	1,11 (0,57-2,15)	1,33 (0,68-2,61)	1,10 (0,52-2,30)
	n[3]	11	47	38	19
Cuisson au four					
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,81 (0,59-1,13)	0,84 (0,60-1,17)	0,63 (0,35-1,13)
	n[3]	51	131	107	14
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,86 (0,58-1,27)	0,89 (0,59-1,32)	0,52 (0,24-1,12)
	n[3]	35	93	77	8
Gros adénomes		1,00 (référence)	2,23 (0,66-7,50)	1,57 (0,44-5,58)	3,93 (0,94-16,52)
	n[3]	3	22	12	5
Cancer		1,00 (référence)	0,82 (0,50-1,34)	0,52 (0,30-0,91)	0,32 (0,10-1,06)
	n[3]	22	60	30	3
Cuisson en cocotte					
Tous les adénomes		1,00 (référence)	1,00 (0,71-1,42)	1,18 (0,81-1,72)	0,87 (0,45-1,65)
	n[3]	40	163	88	12
Petits adénomes		1,00 (référence)	1,06 (0,69-1,61)	1,24 (0,79-1,96)	1,15 (0,57-2,32)
	n[3]	27	114	61	11
Gros adénomes		1,00 (référence)	1,16 (0,44-3,05)	1,25 (0,44-3,58)	.
	n[3]	5	25	12	0
Cancer		1,00 (référence)	0,92 (0,52-1,63)	1,03 (0,56-1,90)	1,37 (0,58-3,23)
	n[3]	15	59	33	8

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour), la consommation d'alcool (g/jour) et la consommation moyenne de viande rouge (g/jour).

[2] Données manquantes : 214 adénomes, 144 petits adénomes, 24 gros adénomes 1862 sujets sans adénomes, 58 cancers et 27369 sujets sans cancer.

[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).

Tableau 25 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en relation avec l'apport[2] en éthanol. Population E3N-EPIC :

		NC	T1	T2	T3	*P**
Tous les adénomes		0,87 (0,60-1,27)	1,00 (référence)	1,10 (0,87-1,39)	1,50 (1,20-1,88)	*0,0003*
	n[3]	33	140	149	195	
Petits adénomes		0,74 (0,46-1,18)	1,00 (référence)	0,99 (0,76-1,31)	1,30 (1,00-1,70)	*0,08*
	n[3]	21	107	102	127	
Gros adénomes		1,98 (0,78-5,07)	1,00 (référence)	1,23 (0,57-2,67)	3,21 (1,63-6,35)	*<0,0001*
	n[3]	7	12	14	33	
Cancer		0,89 (0,48-1,64)	1,00 (référence)	0,94 (0,63-1,40)	1,13 (0,77-1,67)	*0,14*
	n[3]	13	51	48	61	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé) et les apports en énergie (Kcal/jour).
[2]NC=non-consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertiles.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
*****P* : *p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 26 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction de la consommation de vin et de bière. Population E3N-EPIC :

Vin					
	NC d'alcool	**NC de vin**	**T1**	**T2**	**T3**
Tous les adénomes	0,89 (0,59-1,36)	0,87 (0,64-1,17)	1,00 (référence)	1,02 (0,80-1,30)	1,25 (0,99-1,59)
n[3]	33	65	129	133	157
Petits adénomes	0,82 (0,49-1,38)	0,79 (0,56-1,13)	1,00 (référence)	0,88 (0,66-1,17)	1,09 (0,82-1,44)
n[3]	21	46	99	87	104
Gros adénomes	1,58 (0,55-4,57)	1,24 (0,47-3,28)	1,00 (référence)	1,61 (0,73-3,55)	2,88 (1,37-6,05)
n[3]	7	7	10	16	26
Cancer	0,98 (0,49-1,93)	0,93 (0,56-1,55)	1,00 (référence)	1,07 (0,70-1,63)	1,12 (0,74-1,71)
n[3]	13	23	41	45	51
Bière					
	NC d'alcool	**NC de bière**	**T1**	**T2**	**T3**
Tous les adénomes	0,76 (0,53-1,09)	0,88 (0,66-1,18)	1,00 (référence)	0,93 (0,61-1,41)	1,04 (0,70-1,54)
n[3]	33	347	55	36	46
Petits adénomes	0,72 (0,46-1,12)	0,75 (0,55-1,04)	1,00 (référence)	0,82 (0,51-1,34)	0,87 (0,54-1,38)
n[3]	21	236	44	26	30
Gros adénomes	1,11 (0,50-2,49)	1,67 (0,60-4,63)	1,00 (référence)	0,36 (0,04-3,22)	1,80 (0,51-6,42)
n[3]	7	48	4	1	6
Cancer	0,90 (0,51-1,60)	1,09 (0,62-1,89)	1,00 (référence)	1,71 (0,85-3,43)	1,10 (0,52-2,35)
n[3]	13	115	14	18	13

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour).
[2]NC=non-consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).

Tableau 27 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] d'apports en calcium, phosphore et vitamine D. Population E3N-EPIC :

Calcium total						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,85 (0,69-1,05)	0,70 (0,56-0,87)	*0,03*
	n[3]		202	172	143	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,82 (0,63-1,05)	0,73 (0,56-0,95)	*0,06*
	n[3]		138	114	105	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,11 (0,64-1,95)	0,55 (0,28-1,09)	*0,17*
	n[3]		26	27	13	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,10 (0,73-1,64)	0,91 (0,59-1,39)	0,78 (0,50-1,21)	*0,10*
	n[3]	46	50	41	36	
Calcium laitier						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,05 (0,85-1,28)	0,77 (0,61-0,96)	*0,05*
	n[3]		187	190	140	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,08 (0,84-1,39)	0,83 (0,64-1,08)	*0,11*
	n[3]		123	131	103	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,06 (0,60-1,88)	0,65 (0,34-1,24)	*0,35*
	n[3]		26	25	15	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,02 (0,68-1,54)	0,93 (0,61-1,41)	0,78 (0,50-1,21)	*0,13*
	n[3]	48	47	42	36	
Calcium non laitier						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,10 (0,89-1,37)	1,00 (0,80-1,24)	*0,55*
	n[3]		163	184	170	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,10 (0,85-1,42)	0,95 (0,73-1,24)	*0,29*
	n[3]		114	129	114	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,78 (0,44-1,39)	0,66 (0,36-1,22)	*0,14*
	n[3]		27	21	18	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,87 (0,56-1,35)	0,96 (0,63-1,46)	0,92 (0,60-1,40)	*0,69*
	n[3]	43	39	46	45	
Phosphore						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,86 (0,70-1,06)	0,74 (0,60-0,92)	*0,02*
	n[3]		197	171	149	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,79 (0,61-1,02)	0,76 (0,59-0,99)	*0,02*
	n[3]		137	110	110	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,52-1,61)	0,63 (0,33-1,20)	*0,09*
	n[3]		27	24	15	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,00 (0,67-1,50)	0,74 (0,47-1,14)	0,85 (0,56-1,30)	*0,05*
	n[3]	49	48	35	41	
Vitamine D						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,10 (0,89-1,36)	0,99 (0,80-1,23)	*0,96*
	n[3]		169	182	166	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,14 (0,88-1,47)	1,01 (0,78-1,31)	*0,74*
	n[3]		115	128	114	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,57 (0,86-2,89)	1,20 (0,63-2,27)	*0,86*
	n[3]		18	27	21	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,80 (0,52-1,22)	0,83 (0,55-1,26)	0,88 (0,59-1,32)	*0,82*
	n[3]	51	38	40	44	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).
[2]NC=non-consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile, Q1=1er quartile, Q2=2e quartile, Q3=3e quartile, Q4=4e quartile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
P : p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 28 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] de consommations de produits laitiers. Population E3N-EPIC :

Produits laitiers totaux						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,03 (0,84-1,27)	0,80 (0,64-1,01)	*0,12*
	n[3]		186	188	143	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,06 (0,83-1,37)	0,82 (0,62-1,08)	*0,14*
	n[3]		124	132	101	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,82 (0,45-1,48)	0,83 (0,44-1,55)	*0,51*
	n[3]		28	20	18	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,97 (0,64-1,46)	0,87 (0,57-1,33)	0,75 (0,48-1,18)	*0,06*
	n[3]	48	46	42	37	
Fromage						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,75-1,14)	0,82 (0,65-1,04)	*0,40*
	n[3]		187	175	155	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,85 (0,66-1,10)	0,84 (0,64-1,10)	*0,79*
	n[3]		132	113	112	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,19 (0,65-2,19)	1,28 (0,66-2,46)	*0,75*
	n[3]		21	23	22	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,97 (0,63-1,50)	1,24 (0,81-1,88)	0,95 (0,59-1,51)	*0,40*
	n[3]	41	40	52	40	
Yaourt						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,14 (0,93-1,39)	0,95 (0,75-1,20)	*0,20*
	n[3]		179	215	123	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,20 (0,94-1,53)	0,99 (0,75-1,32)	*0,50*
	n*		118	152	87	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,91 (0,53-1,56)	0,65 (0,33-1,28)	*0,02*
	n[3]		29	25	12	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,88 (0,58-1,33)	0,95 (0,64-1,42)	0,79 (0,52-1,20)	*0,38*
	n[3]	59	37	41	36	
Lait						
		NC[2]	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	1,00 (0,79-1,26)	0,91 (0,71-1,15)	0,92 (0,72-1,19)	*0,44*
	n[3]	232	102	95	88	
Petits adénomes		1,00 (référence)	1,04 (0,78-1,37)	0,92 (0,69-1,23)	0,94 (0,70-1,27)	*0,56*
	n*	156	73	66	62	
Gros adénomes		1,00 (référence)	0,96 (0,49-1,87)	0,96 (0,49-1,87)	0,99 (0,49-1,99)	*0,93*
	n[3]	31	12	12	11	
Cancer		1,00 (référence)	0,69 (0,44-1,07)	1,03 (0,70-1,51)	0,71 (0,45-1,10)	*0,06*
	n[3]	84	25	38	26	
Fromage blanc						
		NC[2]	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	1,10 (0,87-1,39)	0,96 (0,75-1,23)	1,04 (0,82-1,33)	*0,76*
	n[3]	158	125	112	122	
Petits adénomes		1,00 (référence)	1,06 (0,80-1,41)	0,87 (0,65-1,18)	0,95 (0,71-1,27)	*0,61*
	n[3]	113	88	74	82	
Gros adénomes		1,00 (référence)	1,30 (0,66-2,68)	1,28 (0,64-2,68)	1,28 (0,64-2,55)	*0,91*
	n[3]	19	16	16	15	
Cancer		1,00 (référence)	0,94 (0,63-1,40)	0,83 (0,55-1,26)	0,78 (0,51-1,18)	*0,97*
	n[3]	61	41	36	35	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).
[2]NC=non-consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile, Q1=1er quartile, Q2=2e quartile, Q3=3e quartile, Q4=4e quartile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
P p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 29 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] ou quartiles[2] d'apports en fibres totales et par origine. Population E3N-EPIC :

Fibres totales						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,02 (0,82-1,26)	0,95 (0,76-1,19)	*0,60*
	n[3]		175	175	167	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,96 (0,75-1,24)	0,86 (0,66-1,12)	*0,38*
	n[3]		124	121	112	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,94 (0,53-1,70)	0,76 (0,40-1,43)	*0,06*
	n[3]		27	22	17	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,92 (0,59-1,43)	0,98 (0,64-1,52)	0,93 (0,60-1,45)	*0,57*
	n[3]	42	40	45	46	
Fibres de légumes						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,87 (0,70-1,07)	0,84 (0,68-1,04)	*0,23*
	n[3]		187	165	165	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,83 (0,65-1,07)	0,79 (0,61-1,02)	*0,11*
	n[3]		132	114	111	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,79 (0,45-1,39)	0,63 (0,34-1,17)	*0,47*
	n[3]		27	22	17	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,92 (0,60-1,40)	0,88 (0,58-1,34)	0,87 (0,57-1,32)	*0,81*
	n[3]	45	43	42	43	
Fibres de fruits						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,89 (0,72-1,10)	0,95 (0,76-1,17)	*0,25*
	n[3]		177	162	178	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,01 (0,78-1,31)	1,01 (0,78-1,32)	*0,32*
	n[3]		113	119	125	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,54 (0,29-1,00)	0,76 (0,42-1,35)	*0,26*
	n[3]		29	16	21	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,10 (0,71-1,70)	0,82 (0,51-1,29)	1,12 (0,73-1,70)	*0,75*
	n[3]	38	44	36	55	
Fibres de légumes secs						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,08 (0,87-1,34)	1,05 (0,85-1,30)	*0,17*
	n[3]		169	179	169	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,07 (0,82-1,38)	1,01 (0,78-1,31)	*0,57*
	n[3]		119	123	115	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,85 (0,46-1,58)	1,13 (0,63-2,04)	*0,88*
	n[3]		22	20	24	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,18 (0,75-1,84)	1,47 (0,96-2,26)	1,23 (0,79-1,91)	*0,64*
	n[3]	39	43	51	40	
Fibres de Céréales						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,22 (0,98-1,51)	1,09 (0,87-1,35)	*0,80*
	n[3]		161	189	167	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,33 (1,03-1,72)	1,14 (0,87-1,48)	*0,48*
	n[3]		106	135	116	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,04 (0,58-1,89)	0,89 (0,48-1,66)	*0,37*
	n[3]		24	23	19	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,01 (0,68-1,51)	0,83 (0,55-1,27)	0,68 (0,44-1,06)	*0,33*
	n[3]	51	49	40	33	

Fibres de pommes de terre						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,74-1,15)	1,19 (0,97-1,47)	*0,05*
	n[3]		167	154	196	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,04 (0,79-1,36)	1,37 (1,06-1,76)	*0,07*
	n[3]		105	110	142	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,71 (0,38-1,31)	0,91 (0,51-1,61)	*0,30*
	n[3]		25	18	23	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,42 (0,94-2,14)	1,03 (0,66-1,61)	1,06 (0,69-1,64)	*0,77*
	n[3]	41	53	37	42	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).
[2]T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile, Q1=1er quartile, Q2=2e quartile, Q3=3e quartile, Q4=4e quartile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
*P** : *p de tendance* associé à la variable en continu

Tableau 30 : Risque relatif ajusté[1] (intervalle de confiance à 95%) d'adénome et de cancer colorectal en fonction des tertiles[2] et quartiles[2] de consommation de produits végétaux. Population E3N-EPIC :

Légumes totaux						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,75-1,14)	0,89 (0,72-1,11)	*0,52*
	n[3]		183	167	167	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,83 (0,65-1,07)	0,82 (0,63-1,06)	*0,34*
	n[3]		133	111	113	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,83 (0,47-1,47)	0,67 (0,36-1,24)	*0,46*
	n[3]		27	22	17	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,82 (0,54-1,25)	0,70 (0,45-1,09)	0,99 (0,66-1,49)	*0,69*
	n[3]	47	40	35	51	
Légumes feuilles sauf chou (ex : endive, épinard)						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,85 (0,69-1,05)	0,93 (0,75-1,14)	*0,81*
	n[3]		185	154	178	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,92 (0,71-1,19)	0,98 (0,76-1,26)	*0,46*
	n[3]		122	111	124	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,81 (0,45-1,48)	0,94 (0,52-1,69)	*0,98*
	n[3]		25	19	22	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,00 (0,65-1,53)	0,95 (0,62-1,46)	1,00 (0,65-1,54)	*0,78*
	n[3]	41	42	43	47	
Légumes fruits (ex : tomate, concombre, haricot vert)						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,93 (0,75-1,15)	0,83 (0,67-1,03)	*0,36*
	n[3]		178	177	162	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,95 (0,73-1,22)	0,87 (0,67-1,13)	*0,56*
	n[3]		119	122	116	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,89 (0,50-1,58)	0,71 (0,39-1,31)	*0,46*
	n[3]		26	22	18	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,84 (0,54-1,30)	0,86 (0,55-1,32)	1,08 (0,71-1,62)	*0,70*
	n[3]	43	39	40	51	
Légumes racines (ex : carotte, céleri, betterave)						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,77 (0,62-0,95)	0,77 (0,63-0,96)	*0,09*
	n[3]		193	160	164	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,82 (0,63-1,05)	0,78 (0,60-1,01)	*0,21*
	n[3]		129	115	113	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,56 (0,31-1,02)	0,69 (0,38-1,25)	*0,37*
	n[3]		30	17	19	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,02 (0,66-1,56)	0,86 (0,55-1,33)	1,04 (0,68-1,59)	*0,76*
	n[3]	41	44	39	49	
Choux, autres crucifères						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,86 (0,68-1,10)	0,77 (0,60-0,99)	0,78 (0,61-1,00)	*0,06*
	n[3]	131	136	124	126	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,96 (0,72-1,28)	0,76 (0,56-1,03)	0,74 (0,54-0,99)	*0,05*
	n[3]	88	103	84	82	
Gros adénomes		1,00 (référence	0,90 (0,44-1,84)	1,05 (0,53-2,08)	1,13 (0,56-2,27)	*0,89*
	n[3]	16	15	18	17	
Cancer		1,00 (référence)	0,98 (0,63-1,54)	1,28 (0,84-1,93)	1,01 (0,65-1,56)	*0,95*
	n[3]	40	38	52	43	

Légumes graines (ex : petits pois, maïs)						
		NC	**T1**	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes		1,00 (référence)	0,88 (0,69-1,12)	0,83 (0,65-1,07)	0,80 (0,62-1,03)	*0,04*
	n[3]	129	141	126	121	
Petits adénomes		1,00 (référence)	0,94 (0,70-1,25)	0,88 (0,65-1,18)	0,75 (0,55-1,03)	*0,02*
	n[3]	85	101	91	79	
Gros adénomes		1,00 (référence)	1,02 (0,52-2,01)	0,89 (0,43-1,84)	1,19 (0,60-2,36)	*0,78*
	n[3]	16	18	14	18	
Cancer		1,00 (référence)	0,96 (0,63-1,46)	0,92 (0,60-1,42)	1,09 (0,71-1,65)	*0,96*
	n[3]	45	43	40	45	
Légumes branches, pousses (ex : poireau, bette, fenouil)						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,96 (0,78-1,19)	0,89 (0,72-1,10)	*0,41*
	n[3]		175	175	167	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,94 (0,72-1,21)	0,88 (0,68-1,15)	*0,48*
	n[3]		120	120	117	
Gros adénomes			1,00 (référence)	1,51 (0,84-2,71)	0,97 (0,51-1,84)	*0,54*
	n[3]		21	27	18	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,86 (0,56-1,34)	0,79 (0,51-1,22)	1,00 (0,67-1,50)	*0,91*
	n[3]	47	36	37	53	
Fruits						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,87 (0,70-1,08)	0,92 (0,74-1,14)	*0,19*
	n[3]		182	161	174	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,97 (0,75-1,26)	0,94 (0,72-1,23)	*0,25*
	n[3]		118	119	120	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,75 (0,41-1,36)	0,78 (0,42-1,45)	*0,24*
	n[3]		28	19	19	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	0,99 (0,63-1,55	0,91 (0,58-1,43)	1,12 (0,73-1,74)	*0,57*
	n[3]	37	40	40	56	
Légumes secs						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,00 (0,81-1,24)	1,01 (0,81-1,25)	*0,17*
	n[3]		201	149	167	
Petits adénomes			1,00 (référence)	0,97 (0,75-1,26)	1,00 (0,78-1,30)	*0,56*
	n[3]		140	100	117	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,93 (0,50-1,70)	1,10 (0,61-2,00)	*0,84*
	n[3]		26	18	22	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,57 (1,03-2,40)	1,53 (0,98-2,36)	1,39 (0,86 2,25)	*0,65*
	n[3]	36	54	48	35	
Céréales						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	1,00 (0,80-1,25)	1,21 (0,94-1,56)	*0,29*
	n[3]		177	163	177	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,02 (0,77-1,34)	1,41 (1,04-1,92)	*0,14*
	n[3]		116	108	133	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,94 (0,52-1,71)	0,87 (0,42-1,80)	*0,96*
	n[3]		27	22	17	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,50 (0,98-2,30)	1,04 (0,64-1,68)	1,20 (0,70-2,04)	*0,40*
	n[3]	38	55	37	43	
Pommes de terre						
			T1	**T2**	**T3**	***P****
Tous les adénomes			1,00 (référence)	0,98 (0,79-1,22)	1,16 (0,93-1,45)	*0,03*
	n[3]		171	141	185	
Petits adénomes			1,00 (référence)	1,14 (0,87-1,48)	1,28 (0,97-1,68)	*0,07*
	n[3]		108	119	130	
Gros adénomes			1,00 (référence)	0,54 (0,27-1,05)	1,13 (0,63-2,02)	*0,14*
	n[3]		27	13	26	
		Q1	**Q2**	**Q3**	**Q4**	***P****
Cancer		1,00 (référence)	1,20 (0,79-1,81)	0,94 (0,60-1,46)	0,95 (0,61-1,48)	*0,67*
	n[3]	43	49	38	43	

[1]Ajustement sur les antécédents familiaux (1er degré) de cancer colorectal (oui/non), l'indice de masse corporelle (kg/m²), la consommation de tabac (oui/non), le niveau d'étude (< BAC, BAC à BAC+2, BAC+2 à BAC+4, >BAC+4), le niveau d'activité physique (faible, moyen, élevé), les apports en énergie (Kcal/jour) et la consommation d'alcool (g/jour).
[2]NC=non consommatrices, T1=1er tertile, T2=2e tertile, T3=3e tertile, Q1=1er quartile, Q2=2e quartile, Q3=3e quartile, Q4=4e quartile.
[3]Nombre de cas (adénome ou cancer).
P : p de tendance* associé à la variable en continu

ANNEXES :

Annexe 1 : Classification TNM

Classification TNM	Stade de DUKES modifié par ASTLER-COLLER	Envahissement
T1N0*	A	Muqueuse et sous muqueuse
T2N0	B1	Musculeuse sans atteindre la séreuse colique ou la paroi rectale
T3, T4N0	B2	Musculeuse atteignant la séreuse colique ou la paroi rectale
T1T2, N1,2,3**	C1	B1 et envahissement ganglionnaire
T3T4, N1,2,3	C2	B2 et envahissement ganglionnaire
M1	D	Métastases

*pas de ganglion atteint.

**N1 : 1 à 3 ganglions atteints, N2 : Au moins 4 ganglions atteints, N3 : Atteinte de ganglions des troncs vasculaires (centraux).

Annexe 2 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation d'alcool et la survenue cancer colorectal (1996-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, âge, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement
Chyou, 1996	Cohorte, Hawaii Japanese Men	Hawaii, 7945 hommes japonais nés entre 1900 et 1919 Recrutement : 1965-1968 Suivi jusqu'en 1995	Cas : 330 cancers du côlon et 123 cancers du rectum	Rappel des 24 heures	**Alcool total :** ≥24 vs 0 boisson/mois Côlon : 1,39 (1,05-1,83), p=0,0051 Rectum : 2,30 (1,43-3,69), p=0,0001	Ajusté sur âge
Longnecker, 1996	Cas-témoins	USA,Los Angeles, hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans Recrutement : 1991-1993	Cas : 488 adénomes Témoins : 488 ; hospitalisés Appariement sur âge et sexe	FFQ	**Alcool total :** ≥ 46 g/j vs abstinents 1,50 (0,72-3,13)	Ajusté sur calorie, graisses saturées, légumes et fruits + autres
Le Marchand, 1997	Cas-témoins	USA, immigrant Recrutement : 1987-1991	Cas : 825 (467 H* et 358 F**) cancers du côlon et 350 (221 H* et 129 F**) cancers du rectum Témoins : 1192 ; population Appariement sur âge, sexe et race,	FFQ	**Boissons alcoolisées :** courant vs jamais Hommes : 1,4 (0,8-2,4) Femmes : 1,5 (0,6-4,1)	Ajusté sur âge, caloriesss, consommation d'œuf, fibres, calcium
Yamada, 1997	Cas-témoins	Chine, homme et femmes Recrutement : 1991-1993	Cas : 66 cancers colorectaux Témoins : 390 Appariement âge et sexe	Questionnaire	**Alcool total :** Tous les js vs jamais : 1,2 (0,5-3,1), p=0,4 Quantité actuelle : >41 vs 0 g/j : 2,0 (0,7-5,4), p=0,02 Quantité cumulée : >2001 vs 0 g/j : 3,2 (1,0-10,1), p=0,0005	Ajusté sur âge, sexe + autres
Hsing, 1998	Cohorte, Lutheran Brotherhood Insurance Society policyholders	USA, 17633 hommes	Cas : 145 cancers colorectaux	FFQ	**Alcool total :** ≥10 verres/mois vs jamais Côlon : 1,5 (0,8-2,7) Colorectal : 1,5 (0,9-2,5) **Bière :** ≥14 verres/mois vs jamais Côlon : 1,9 (1,0-3,8), p=0,19 Colorectal : 2,0 (1,0-3,6), p=0,17 **Liqueurs :** ≥14 verres/mois vs jamais Côlon : 1,3 (0,5-3,0), p=0,65 Colorectal : 1,3 (0,6-2,8), p=0,64	Ajusté sur âge, caloriess (standard), alcool + autres
Singh, 1998	Cohorte, Adventist Health Study	USA, 32051 sujets de plus de 25 ans Recrutement : 1976-1982	Cas : 135 cancers du côlon et 22 cancers de la jonction recto-sigmoïdienne	FFQ	**Alcool total :** ≥1 fois/sem vs <1 2,05 (1,00-4,23)	Ajusté âge, sexe + autres
Tavani, 1998	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes, âgés de 20 à 74 ans Recrutement : 1991-1996	Cas : 1225 (688 H* et 537 F**) cancers du côlon et 728 (437 H* et 291 F**) cancers du rectum Témoins : 2073 H* et 2081 F** ; hospitalisés	FFQ	**Alcool total :** 51,82g/j vs jamais : Côlon : 1,01 (0,78-1,31), Rectum : 0,90 (0,65-1,23) **Vin :** 43,64 g/j vs jamais : Côlon : 1,07 (0,84-1,37) Rectum : 0,97 (0,72-1,31) **Bière :** consommateurs vs abstinents : Côlon : 1,18 (0,9361,51) Rectum : 0,99 (0,73-1,34)	Ajusté sur âge, sexe, caloriesss, vitamine C, β-carotène + autres

					Spiritueux : consommateurs vs abstinents : Côlon : 1,58 (1,15-2,16) Rectum : 1,35 (0,91-2,01)		
Boutron-Ruault, 1999	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans Recrutement : 1985-1990	Cas : 171 (109 H* et 62 F**) cancers colorectaux Témoins : 309 ; population	Histoire alimentaire	Hommes : **Alcool total :** ≥60 vs <10 g/j 1,3 (0,6-2,9), p NS **Boissons alcoolisées** Oui/non **Bière :** 1,4 (0,9-2,3) **Cidre :** 2,5 (1,3-5,0) **Liqueurs :** 1,6 (0,9-2,6) **Spiritueux :** 0,7 (0,4-1,3)	Femmes : **Alcool total :** ≥10 vs <5 g/j 0,9 (0,5-1,9), p NS **Boissons alcoolisées** Oui/non **Bière :** 3,4 (1,4-8,6) **Cidre :** 0,6 (0,2-1,8) **Liqueurs :** 1,2 (0,7-2,2) **Spiritueux :** 1,2 (0,7-2,3)	Ajusté sur âge, sexe et calorie
Flood, 2002	Cohorte, the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP)	USA, 45264 femmes Suivi : 8,5 ans Recrutement : 1979-1981	Cas : 490 cancers colorectaux	FFQ	**Alcool total :** >2 boissons/j vs 0 1,16 (0,63-2,14), p=0,84		Ajusté sur calorie, folate, méthionine + autre
Jedrychowski, 2002	Cas-témoins	Pologne, hommes et femmes Recrutement : 1998-1999	Cas : 180 (95 H* et 85 F**) cancers colorectaux Témoins : 180 ; hospitalisés Appariement sur âge et sexe	FFQ + Interview	**Alcool total :** ≥14,2 vs <3,6 g/j 3,70 (1,38-9,92)		Ajusté sur calorie, fibres + autres
Ji, 2002	Cas-témoins	Chine, hommes et femmes âgés de 30 à 74 ans Recrutement : 1990-1992	Cas : 931 (462 H* et 469 F**) cancer du côlon et 874 (463 H* et 411 F**) cancer du rectum Témoins : 1552 ; population Appariement sur âge et sexe		Hommes : **Alcool total :** ≥560 vs ≤159 g/sem Côlon : 1,5 (1,1-2,2), p=0,16 Rectum : 1,2 (0,8-1,7), p=0,60	Femmes : **Alcool total :** ≥2,62,5 vs ≤45 g/sem Côlon : 1,4 (0,4-4,6), p=0,60 Rectum : 1,2 (0,5-4,5), p=0,90	Ajusté sur âge + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.

*hommes

**femmes

Annexe 3 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation d'alcool et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	résultats	Ajustement
Benito, 1993	Cas-témoins	Mallorca, Espagne Recrutement : 1989-1990	Cas : 101 adénomes (67 H* et 34 F**) Témoins : 242 (144 H* et 98 F**) ; population : sans coloscopie	FFQ	**Alcool total :** 23 g vs 0 : 1,59 (NS), χ^2 tendance NS **Boissons alcoolisées :** 62 vs 0 fois/mois : 1,07, χ^2 tendance <0,001	Ajusté sur âge, sexe + autres
Olsen, 1993	Cas-témoins, Essai dépistage test Haemoccult II	Danemark, hommes et femmes âgés de 45 à 74 ans	Cas : 171 (33,3% H) adénomes Témoins : 362 test appariement sur âge et sexe	Interview	**Alcool total :** % de l'énergie totale >4 vs 0 : 0,8 (0,6-1,1)	Ajusté sur âge, sexe, fibre
Sandler, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes Recrutement : 1988-1990	Cas : 236 adénomes (105 H* et 131 F**) Témoins : 409 (165 H* et 244 F**) ; hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ,	**Alcool total :** Energie issue de l'alcool : 1595,5 vs 0 : 4,24 (1,76-10,21), p=0,001 Fréquence : 10 fois/sem vs 0 : 3,88 (1,61-9,35), p=0,002 **Bière* :** > 4 fois/sem vs 0 : 5,98 (2,17-16,43) **Vin* :** > 1,5 fois/sem vs 0 : 0,62 (0,18-2,12) **Liqueurs* :** >2 fois/sem vs 0 : 1,24 (0,42-3,63)	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres * ajusté sur les autres boissons alcoolisées
Boutron, 1995	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgées de 30 à 75 ans Recrutement : 1985-1990	Adénomes : <1cm : 95 H* et 69 F** ≥1cm : 129 H* et 79 F** Témoins : 182 H* et 245 F** ; hospitalisés (coloscopie normale)	Interview + questionnaire validé	Hommes : **Alcool total :** ≥ 60 vs <10 g/j Petit : 1,2 (0,5-2,5), p NS Gros : 4,4 (1,8-10,9), p<0,01 **Boissons alcoolisées** Oui/non **Bière :** Petit : 1,5 (0,9-2,6) Gros : 1,0 (0,6-1,9) **Cidre :** Petit : 2,1 (1,1-3,8) Gros : 1,1 (0,6-1,9) **Liqueurs :** Petit : 1,2 (0,7-2,0) Gros : 1,2 (0,7-2,2) **Spiritueux :** Petit : 1,3 (0,6-2,6) Gros : 0,8 (0,4-1,8) Femmes : **Alcool total :** ≥ 10 vs <5 g/j Petit : 0,9 (0,5-1,9), p NS Gros : 1,3 (0,6-3,0), p NS **Boissons alcoolisées** Oui/non **Bière :** Petit : 1,5 (0,6-3,6) Gros : 1,0 (0,4-2,7) **Cidre :** Petit : 2,0 (0,9-4,5) Gros : 1,0 (0,4-2,6) **Liqueurs :** Petit : 0,9 (0,5-1,6) Gros : 1,2 (0,6-2,4) **Spiritueux :** Petit : 1,5 (0,8-2,6) Gros : 1,0 (0,5-2,1)	Ajusté sur âge
Honjo, 1995	Cas-témoins,	Japon, Hommes Recrutement : 1986-1992	Cas : 429 adénomes du sigmoïde et 59 du rectum Témoins : 3101 ; hospitalisés	FFQ	**Alcool total :** ≥51,3 ml/j vs jamais Sigmoïde : 1,5 (1,1-2,1), p=0,01 Rectum : 1,5 (0,7-3,2), p=0,21	Ajusté sur autre

			(coloscopie normale)		**Bière :** ≥51,3 ml/j vs jamais Sigmoïde : 1,3 (0,8-2,1) Rectum : 0,8 (0,2-2,8) **Whisky :** ≥51,3 ml/j vs jamais Sigmoïde : 3,3 (1,8-6,1) Rectum : 2,1 (0,4-10,0),	
Martinez, 1995	Cas-témoins	USA, hommes et femmes ayant eu une coloscopie Recrutement : 1991-1993	Cas : 157 (98 H* et 59 F**) adénomes Témoins : 480 (229 H* et 251 F**) ; hospitalisés (coloscopie normale)	Interview + FFQ	**Alcool total :** 67,36 g/j vs abstinent : 1,63 (0,92-2,88)	Ajusté sur âge, sexe, fibres, vitamine C, aspirine + autres
Baron, 1998	Cohorte, Essai : Polyp Prevention Trial group	USA, hommes et femmes Coloscopie à 1 an et à 4 ans	Adénome récurrent : 260 Absence de récurrence : 449	FFQ	**Alcool :** ≥7 boissons/sem vs 0 Colorectal : 2,04 (1,28-3,26) Côlon : 2,09 (1,20-3,60) Rectum : 1,67 (1,00-2,80)	Ajusté sur âge, sexe, calories, graisses, fibres + autres + intervalle de temps entre coloscopies
Giovannucci, 1995	Cohorte, Professionnals Health Study	USA, 47931 hommes âgés de 40 à 75 ans en 1986 Suivi : 6 ans	Cas : 205 cancers du côlon	FFQ	**Alcool :** >2 vs <0,25 verres/j 2,07 (1,29-3,32), p=0,005 Anciens buveurs : 1,95 (1,22-3,10)	Ajusté sur âge, calories, viande rouge, folate, méthionine + autres
Breuer-Katschinski, 2000	Cas-témoins	Allemagne (Essen), hommes et femmes Recrutement : 1993-1995	Cas : 182 adénomes Témoins : 2 groupes : • 178 hospitalisés (coloscopie normale) • 182 sujets de la population générale Appariement sur l'âge	FFQ + interview	Témoins hospitalisés : **Alcool total :** >31g/j vs abstinents : 1,6 (0,5-5,5) **Bière :** >7 fois/sem ≤7 : 1,2 (0,65-2,3) Vin : >7 fois/sem ≤7 : 0,44 (0,17-1,1) **Liqueurs :** >7 fois/sem ≤7 : 4,1 (1,3-13,4) Témoins de la population : **Alcool total :** >31g/j vs abstinents : 0,32 (0,07-1,4) **Bière :** >7 fois/sem ≤7 : 1,4 (0,74-2,7) Vin : >7 fois/sem ≤7 : 0,5 (0,2-1,2) **Liqueurs :** >7 fois/sem ≤7 : 0,74 (0,31-1,6)	Ajusté sur calorie, sexe, graisses, fibres, viande rouge, vitamine A, carotènes, folate + autres
Nagata, 2001	Cohorte, Takayama study	Japon, 14427 hommes et 17125 femmes de plus e 35 ans Recrutement : 1192	Cas : 259 (181 H* et 78 F**)	FFQ	**Alcool total :** pas d'effet* Buveurs de saké (oui/non) : Hommes et femmes : 1,65, p : NS Femmes seules : >3,1 vs 0 g/j : 1,67 S	*Ajusté sur âge, glucides
Erhardt, 2002	Cas-témoins	Allemagne, hommes et femmes Recrutement : 1995-1997	Cas : 207 (57,5% H) adénomes colorectaux Témoins : 224 (35,7% H) hospitalisés (coloscopie normale)	Histoire alimentaire	**Alcool total :** >7 g/j vs < 7 1,42 (0,97-2,07), p = 0,071	

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

*hommes

**femmes

Annexe 4 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation de viande et la survenue cancer colorectal (1996-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays, population	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement
Gaard, 1996	Cohorte	Norvège, 50535 hommes et femmes, âgés de 20 à 54 ans Recrutement : 1977-1983 Suivi : 11,4 ans	Cas : 143 cancers du côlon	FFQ	**Viande (saufpoisson) :** ≥5 vs ≤2 repas/sem : H* : 0,80 (NS) F** : 1,87 (NS)	Ajusté sur âge
La Vecchia, 1996	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 20 à 74 ans	Cas : 828 cancers du côlon et 498 cancers du rectum Témoins : 2024 ; hospitalisés	FFQ	**Viande rouge :** > 4 fois par sem vs ≤4 : Colorectal : 1,6 (1 ,4-1,9) Côlon : 1,6 (1,3-1,9) Rectum : 1,6 (1,3-2,0)	Age, sexe, calories + autres + aliments
Shannon, 1996	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans	Cas : cancers du côlon (238 H* et 186 F**) Témoins : 414 (224 H* et 190 F**) ; population	FFQ	Hommes **Viande totale + poisson :** 2,6 vs ≤1,5 portion par j : 1,52 (0,84-2,77) **Viande rouge :** 1,7 vs ≤0,78 portion par j : 1,48 (0,82-2,66) Femmes **Viande totale + poisson :** 2,08 vs ≤1,17 portion par j : 0,78 (0,39-1,55) **Viande rouge :** 1,2 vs ≤0,49 portion par j : 0,72 (0,37-1,38)	Age, sexe, calories
Franceschi, 1997	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 19 à 74 ans	Cas : 1225 cancers du côlon et 728 cancers du rectum Témoins : 4154 ; population	FFQ validé	**Viande rouge :** >6 ,3 vs <2,3/sem : 1,14 (0,93-1,39) **Viande transformée :** >4/sem vs <1 : 1,02 (0,84-1,24)	Age, sexe, calories + autres
Kato, 1997	Cohorte, University Women's Health Study	USA, 14727 femmes âgées de 34 à 65 ans Recrutement : 1985-1991 Suivi : 9 ans	Cas : 100 cancers colorectaux	FFQ	**Viande rouge :** Q4 vs Q1 : 1,23 (0,68-2,22) **Jambon, saucisses :** Q4 vs Q1 : 1,09 (0,59-2,02)	Ajusté sur âge, calories + autres
Le marchand, 1997	Cas-témoins	Hawaii, hommes et femmes (multiethniques)	Cas : 1192 (698 H* et 494 F**) cancers colorectaux Témoins : 1192 ; population	FFQ	Hommes : Q4 vs Q1 **Viande rouge :** 1,6 (1,0-2,5) **Viande transformée :** 2,3 (1,5-3,4) Femmes : Q4 vs Q1 **Viande rouge :** 0,7 (0,4-1,2) **Viande transformée :** 1,2 (0,8-2,0)	Age, sexe, calories, alcool, + autres
Chen, 1998	Cohorte (cas-témoins nichée), Physicians Health Study	USA, hommes âgés de 40 à 84 ans Recrutement 1982 Suivi : 13 ans	Cas : 212 cancers colorectaux Témoins : 221		**Viande rouge :** >1 vs ≤0,5 fois/j 1,17 (0,68-2,02)	
Hsing, 1998	Cohorte, Lutheran Brotherhood Cohort	USA, hommes blancs Recrutement : 1966 Suivi : 20 ans (286731 PA)	Cas : 120 cancers du côlon et 25 cancers du rectum	FFQ	**Viande rouge :** ≥60 vs <15 fois/mois : 1,9 (0,9-4,3), p trend=0,1	Ajusté sur âge, calories, alcool + autre
Singh, 1998	Cohorte, Adventist Health Study	USA, 32051 sujets de plus de 25 ans Recrutement : 1976-1982	Cas : 135 cancers du côlon et 22 cancers de la jonction recto-sigmoïdienne	FFQ	**Viande totale :** ≥1 fois/sem vs jamais : 1,85 (1,16-2,87) **Viande rouge :** ≥1 fois/sem vs jamais : 1,41 (0,9-2,21)	Ajusté sur alcool + autres
Augustsson,	Cas-témoins	Suède, hommes et femmes	Cas : 521 cancers du côlon, et		**Viande totale + poisson :** Q5 vs Q1	Ajusté sur âge,

1999		âgés de 51 à 77 ans	249 cancers du rectum Témoins : 553 ; population		Côlon : 0,9 (0,5-1,4) Rectum : 1,0 (0,6-1,6)	sexe, calories
Boutron-Ruault, 1999	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans Recrutement : 1985-1990	Cas : 171 (109 H* et 62 F**) cancers colorectaux Témoins : 309 ; population	Histoire alimentaire	**Viande fraîche :** H* : >127,1 vs <82,1 g/j ; F** : >102,6 vs < 56,5 g/j : OR=1,2 (0,6-2,1), p=0,75 **Bœuf :** H* : >57,0 vs <20,9 g/j ; F** : >41,4 vs < 15,6 g/j : OR=1,4 (0,8-2,4), p=0,31 **Charcuterie :** H* : >55,3 vs <19,2 g/j ; F** : >33,3 vs < 11,2 g/j : 2,4 (1,3-4,5), p0,01	Ajusté sur âge, sexe et calorie
Kampman, 1999	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans	Cas : 1542 cancers du côlon (868 H* et 674 F**) Témoins : 1860 (989 H* et 871 F**)	FFQ	Hommes : **Viande rouge (bœuf et jambon) :** >8,8 vs 2,2/sem : 0,9 (0,7-1,3) **Viande transformée :** >3,1 vs 0,5/sem : 1,4 (1,0-1,9) Femmes : **Viande rouge (bœuf et jambon) :** >6,2 vs 1,5/sem : 1,0 (0,7-1,5) **Viande transformée :** >1,7 vs 0,2/sem : 1,1 (0,8-1,6)	Ajusté sur âge, sexe, calories, + autres, fibres
Knekt, 1999	Cohorte	Finlande, 9985 hommes et femmes âgés de 15 à 99 ans Recrutement : 1966-1972 Suivi : 21 ans	Cas : 73 cancers colorectaux	Histoire alimentaire	**Viande et produits à base de viande :** Q4 vs Q1 : 1,1 (0,98-3,47)	
Levi, 1999	Cas-témoins	Suisse, hommes et femmes de moins de 75 ans Recrutement : 1992-1997	Cas : 119 cancers du côlon et 104 cancers du rectum (142 H* et 81 F**) Témoins : 491 (211 H* et 280 F**) ; hospitalisés	FFQ validé	**Viande rouge :** 3,75 vs <2,5 portion/sem : 2,06 (1,29-3,30) incrément de 1 portion par j : Colorectal : 1,54 (1,28-1,85) Côlon : 1,63 (1,30-2,04) Rectum : 1,50 (1,2-1,88) **Porc et viande transformée :** >3,75 vs <2,25/sem : 2,3 (1,42-3,83) incrément de 1 portion par j : Colorectal : 1,27 (1,13-1,43) Côlon : 1,34 (1,17-1,53) Rectum : 1,18 (1,02-1,37)	Ajusté sur alcool, légumes, calories + autres
Murata, 1999	Cas-témoins	Japon, hommes et femmes Recrutement : 1989-1997	Cas : 265 cancers du côlon et 164 cancers du rectum Témoins : 794 ; hospitalisés	FFQ	**Viande totale sans poisson :** Tous les jours vs rarement Côlon : 1,41 (1,13-1,77) Rectum : 1,33 (1,01-1,77)	Ajusté sur âge, alcool, sexe + autres
Pietinen, 1999	Cohorte, ATBC prevention study	Finlande, 27111 hommes fumeurs, âgés de 55 à 69 ans Recrutement 1998 Suivi 8 ans	Cas : 185 cancers colorectaux	FFQ	**Viande rouge :** >203 vs <79 g/j : 1,1 (0,7-1,7) **Viande transformée :** >122 vs <26 g/j : 1,2 (0,7-1,8)	Ajusté sur âge, alcool + autres (+ années de tabac)
Tavani, 2000	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes	Cas : 828 cancers du côlon et	FFQ	**Viande rouge :** T3 vs T1	Ajusté sur âge,

		de moins de 75 ans Recrutement : 1983-1991	498 cancers du rectum Témoins : 7990 ; hospitalisés		Côlon : 1,9 (1,5-2,3) Rectum : 1,7 (1,3-2,2)	calories, alcool, graisses, fruits et légumes + autres
Seow, 2002	Cas-témoins	Chine, hommes et femmes	Cas : 121 cancers colorectaux Témoins : 222 ; population	FFQ	**Viande rouge (mouton, porc, bœuf, veau) :** ≥117 vs <39 portions/an : 2,2 (1,1-4,2) **Volaille :** ≥234 vs <78 portions/an : 1,2 (0,7-2,1)	Ajusté sur âge, sexe + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

[*]hommes

[**]femmes

Annexe 5 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre la consommation de viande et la survenue d'adénome colorectal (1992-2002) :
D'après Norat T (Int J Cancer, 2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement
Giovannucci, 1992	Cohorte, Health Professionals Follow-up Study	USA, hommes Suivi : 1986-1988 1986-1990	1986-1988 : 7284 sujets et 170 cas d'adénomes 1986-1990 : 9490 sujets et 331 cas d'adénomes	FFQ	**Viande rouge :** Q5 vs Q1 1,23 (0,70-2,14)	Ajusté sur âge, calories + autres
Benito, 1993	Cas-témoins	Espagne Recrutement : 1989-1990	Cas : 101 adénomes (67 H, 34 F**) Témoins : 242 (144 H* et 98 F**) ; population	FFQ	**Viande :** Q4 vs Q1 : 0,60 (NS) **Viande fraîche :** Q4 vs Q1 : 0,52 (NS)	Ajusté sur âge, sexe + autres
Kono, 1993	Cas-témoins	Japon, hommes Recrutement : 1986-1990	Cas : 187 adénomes (sigmoïde) Témoins : 1557	FFQ	**Viande :** T3 vs T1 1,48 (0,92-2,37), p=0,08 Adénomes <5 mm : 1,38 (0,70-2,74) , p=0,37 Adénomes ≥5 mm : 2,28 (1,10-4,71) , p=0,03	Ajusté sur alcool + autres
Sandler, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes Recrutement : 1988-1990	Cas : 236 adénomes (105 H* et 131 F**) Témoins : 409 (165 H* et 244 F**) ; hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ,	**Bœuf :** Q5 vs Q1 Hommes : 1,59 (0,72-3,50) Femmes : 2,07 (0,82-5,19)	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres
Faivre, 1997	Cas-témoins	France Recrutement : 1985-1990	Cas : 362 adénomes Témoins : 426 ; hospitalisés (coloscopie normale)	Histoire alimentaire	**Viande maigre :** Q5 vs Q1 Adénomes <10mm : 0,40 (0,20-0,70) Adénomes ≥10 mm : 0,50 (0,30-0,90) **Pâté :** Q5 vs Q1 Adénomes ≥10 mm 1,8 (0,9-3,4), p=0,05	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Haile, 1997	Cas-témoins	USA Recrutement : 1989-1993	Cas : 519 adénomes Témoins : 556 ; population	FFQ	Q5 vs Q1 **Viande rouge :** 1,62 (1,00-2,63), p=0,02 **Bœuf :** 1,83 (1,12-2,99), p=0,04 **Viande transformée :** 1,48 (0,92-2,39), p=0,18	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Probst-Hensch, 1997	Cas-témoins	USA Recrutement : 1989-1993	Cas : 519 adénomes Témoins : 556 ; population	FFQ	**Bœuf, porc et mouton en plat principal :** >3/sem vs <1/mois : 1,50 (0,90-2,40)	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Sinha, 1999	Cas-témoins	Recrutement : 1994-1996	Cas : 146 Témoins : 228 ; hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ + modes de cuisson détaillés	incrément de 10 g/j **Viande totale :** 1,04 (0,98–1,09) **Viande rouge :** 1,11 (1,03–1,19) **Viande blanche :** 0,95 (0,87–1,03)	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Nagata, 2001	Cohorte, Takayama study	Japon, 14427 hommes et 17125 femmes de plus de 35 ans Recrutement : 1192	Cas : 259 (181 H* et 78 F**)	FFQ	Hommes : T3 vs T1 **Viande fraîche et transformée :** 1,32 (0,91-1,93), p=0,12 **Viande rouge :** 1,18 (0,81-1,71), p=0,40 Femmes : T3 vs T1 **Viande fraîche et transformée :** 1,13 (0,65-1,94), p=0,78 **Viande rouge :** 0,72 (0,42-1,24), p=0,24	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…
*hommes, **femmes

Annexe 6 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les consommations de fruits et de légumes et la survenue de cancer colorectal (1995-2002) :
D'après Norat T (American Journal of Clinical Nutrition, submitted for publication)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Légumes	Fruits	Ajustement
Kampman, 1995	Cas-témoins	Pays-bas, hommes et femmes de moins de 75 ans	Cas : 232 cancers colorectaux (130 H* et 102 F**) Témoins : 136 H* et 123 F**; population	FFQ	>247 vs <142 g/j 0,40 (0,23-0,69)	>288 vs <125 g/j 0,82 (0,84-1,41)	Ajusté sur âge, sexe, caloriess, alcool + autres
Shannon, 1996	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans Recrutement : 1985-1989	Cas : 238 (238 H* et 224 F**) cancers du côlon Témoins : 376 (186 H* et 190 F**) ; population	FFQ	F** : >3,9 vs <1,5 portion/j 0,80 (0,66-0,96), p=0,02 H* : >3,5 vs <1,2 portion/j : 0,94 (0,79-1,11), p=0,46	F** : >2,1 vs <0,69 portion/j : 0,77 (0,63-0,93), p=0,007 H* : >1,7 vs <0,46 portion/j : 0,89 (0,75-1,06), p=0,21	Ajusté sur âge, calories
Franceschi, 1997	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 19 à 74 ans Recrutement : 1992-1996	Cas : 1225 cancers du côlon et 728 cancers du rectum Témoins : 4154 ; hospitalisés	FFQ validé	>18,1 vs <8,4 portion/sem : 0,57 (0,47-0,69) incrément de 1 portion/j : Colon : 0,74 (0,68-0,81) Rectum : 0,81(0,73-0,90) Colorectal : 0,77(0,72-0,83)	**Agrumes :** >7 vs <3,4 portion/sem : 1,02 (0,85-1,22) **Autres fruits :** <19 vs <10,8 portion/sem : 0,72 (0,60-0,87)	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Kato, 1997	Cohorte, University Women's Health Study	USA, 14727 femmes âgées de 34 à 65 ans Recrutement : 1985-1991 Suivi : 9 ans	Cas : 100 cancers du côlon	FFQ	Q4 vs Q1 1,63 (0,92-2,89)	Q4 vs Q1 1,49 (0,82-2,70)	Ajusté sur âge, calories (standard) + autres
Le Marchand, 1997	Cas-témoins	Hawaii, hommes et femmes Recrutement : 1987-1991	Cas : 1192 (698 H* et 494 F**) cancers colorectaux Témoins : 1192 appariés sur âge à l'interview et au diagnostic, sexe et race ; population	FFQ + interview + cahier de photographies	H* : ≥274 vs <127 g/j 0,6 (0,4-1,0), p=0,04 F** : ≥266 vs <133 g/j 0,7 (0,5-1,2), p=0,17	H* : ≥403 vs <106 g/j 0,8 (0,6-1,2), p=0,45 F** : ≥408vs <177 g/j 0,9 (0,6-1,4), p=0,96	Ajusté sur âge, calories, alcool, consommation d'œuf et calcium + autres
Slattery, 1997	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à79 ans Recrutement : 1991-1994	Cas : 1993 (1099 H* et 894 F**) cancers du côlon Témoins : 2410 (1290 H* et 1120 F**)	Histoire alimentaire	H* : >5,2 vs ≤1,5 portion/j 0,7 (0,5-0,9), p<0,01 F** : >5,2 vs ≤1,7 portion/j 0,7 (0,5-1,0), p=0,04	H* : >2,9 vs ≤0,7 portion/j 1,1 (0,8-1,4), p=0,74 F** : >3,0 vs ≤0,9 portion/j 1,0 (0,7-1,04), p=0,54	Ajusté sur âge, calories, aspirine, calcium + autre
Hsing, 1998	Cohorte, Lutheran Brotherhood Insurance Society policyholders	USA, 17633 hommes	Cas : 145 cancers colorectaux	FFQ	>4,5 vs <1,2 fois/mois : 1,3 (0,8-2,4)	>67,0 vs <29,3 fois/mois : 1,6 (0,9-2,8)	Ajusté sur âge, calories (standard), alcool + autres
Boutron-Ruault, 1999	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans Recrutement : 1985-1990	Cas : 171 (109 H* et 62 F**) cancers colorectaux Témoins : 309 ; population	Histoire alimentaire	H* : >251,8 vs <130,8 g/j : F** : >243,4 vs < 120,0 g/j : 0,7 (0,4-1,3), p=0,19	H* : >273,2 vs <130,0 g/j : F** : >286,4 vs < 137,4 g/j : 1,0 (0,6-1,6), p=0,34	Ajusté sur âge, sexe et calorie

Levi, 1999	Cas-témoins	Suisse, hommes et femmes de moins de 75 ans Recrutement : 1992-1997	Cas : 119 cancers du côlon et 104 cancers du rectum (142 H* et 81 F**) Témoins : 491 (211 H* et 280 F**) ; hospitalisés	FFQ validé	T3 vs T1 **Légumes crus :** 0,55 (0,33-0,90), p<0,05 **Légumes cuits :** 0,43 (0,33-0,90), p<0,01	T3 vs T1 **Agrumes :** 0,65 (0,40-1,05), p NS **Autres fruits :** 0,63 (0,39-1,01), p<0,01	Ajusté sur alcool, légumes, calories + autres
Murata, 1999	Cas-témoins	Japon, hommes et femmes Recrutement : 1989-1997	Cas : 265 cancers du côlon et 164 cancers du rectum Témoins : 794 ; hospitalisés	FFQ	**Légumes verts :** Tous les jours vs rarement Colon : 0,87 (0,67-1,12) Rectum : 0,84 (0,62-1,14)	Tous les jours vs rarement Côlon : 0,94 (0,78-1,137) Rectum : 0,98 (0,79-1,22)	Ajusté sur âge, sexe, alcool, autres aliments
Pietinen, 1999	Cohorte, ATBC	Finlande, 27111 hommes fumeurs	Cas : 185 cancers colorectaux	FFQ	>191 vs <44 g/j (médianes des quintiles extrêmes) 1,2 (0,8-1,9)	>216 vs <30 g/j (médianes o F** des quartiles extrêmes) 1,1 (0,8-1,7)	Ajusté sur âge, alcool, calcium
Michels, 2000	Cohorte, Nurses Health Study	USA, 88764 femmes	Cas : 724 cancers colorectaux	FFQ (baseline + répété)	≥4,5 vs <1,5 portions/j 0,96 (?)[1] incrément de une portion/j : 1,03 (0,97-1,10)	≥4,5 vs <1,5 portions/j 0,80 (?) incrément de une portion/j : 0,96 (0,89-1,03)	Ajusté sur âge, alcool, calories, viande rouge + autres
Michels, 2000	Cohorte, Health Professionals Follow-up Study	USA, 47325 hommes	Cas : 457 cancers colorectaux	FFQ	≥4,5 vs <1,5 portions/j 1,24 (?)[1] incrément de 1 portion/j : 1,01 (0,90-1,14)	≥4,5 vs <1,5 portions/js 1,35 (?) incrément de 1 portion/j : 1,08 (1,00-1,16)	Ajusté sur âge, alcool, calories, viande rouge + autres
Voorrips, 2000	Cohorte	Pays-bas, 58279 hommes de 204 municipalités âgées de 55 à 69 ans	Cas : 313 cancers du côlon et 201 cancers du rectum Contrôles : 1688	FFQ	>285 vs <100 g/j (médianes des quintiles extrêmes) Côlon : 0,85 (0,57-1,27) Rectum : 0,88 (0,55-1,41)	286 vs 34 g/j (médianes des quintiles extrêmes) Côlon : 1,33 (0,90-1,97) Rectum : 0,85 (0,55-1,32)	Ajusté sur âge, alcool + autres
Voorrips, 2000	Cohorte	Pays-bas, 62573 femmes de 204 municipalités âgés de 55 à 69 ans	Cas : 274 cancers du côlon et 122 cancers du rectum Contrôles : 1812	FFQ	>293 vs <107 g/j (médiane des quintile extrêmes) Côlon : 0,83 (0,54-1,26) Rectum : 1,78 (0,94-3,38)	343 vs 65 g/j (médianes des quintiles extrêmes) Côlon : 0,73 (0,48-1,11) Rectum : 0,67 (0,34-1,33)	Ajusté sur âge, alcool + autres
Terry, 2001	Cohorte, Swedish Mammography	Suède, 61463 femmes	Cas : 460 cancers colorectaux	FFQ	>2 vs <1 portions/j 0,84 (0,65-1,09)	>2 vs <1 portions/j 0,68 (0,52-0,89)	Ajusté sur âge, viande rouge, produits laitiers, calories (standard) + autres
Deneo-Pellegrini, 2002	Cas-témoins	Uruguay, hommes et femmes Recrutement : 1996	Cas : 260 cancers du côlon et 224 cancers du rectum Témoins : 1452 ; hospitalisés	FFQ	Q4 vs Q1 H* : 0,7 (0,5-1,0) F** : 0,8 (0,5-1,2)	Q4 vs Q1 H* : 0,6 (0,4-0,9) F** : 0,9 (0,5-1,4)	Ajusté sur âge, sexe, alcool, viande + autres
Flood, 2002	Cohorte, Breast cancer prevention BCDDP	USA, 45490 femmes	Cas : 485 cancers colorectaux	FFQ	>0,98 vs >0,25 portions/j pour 1000 kJ (médianes des quintiles extrêmes) 0,95 (0,71-1,26)	>0,50 vs <0,05 portion/j pour 1000 kJ (médianes des quintiles extrêmes) 1,15 (0,86-1,53)	Ajusté sur âge, calories (densité de nutriment), graines, viande rouge, calcium, vitamine D, alcool, légumes + autres

Seow, 2002	Cas-témoins	Chine, hommes et femmes	Cas : 121 cancers colorectaux Témoins : 222 ; population	FFQ	≥78 vs <78 portions/an : 0,6 (0,3-1,0), p<0,05	≥365 vs <234 portions/an : 1,2 (0,7-2,2)	Ajusté sur âge, sexe + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

[*]hommes

[**]femmes

Annexe 7 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les consommations de fruits et de légumes et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Légumes	Fruits	Ajustement
Benito, 1993	Cas-témoins	Mallorca, Espagne Recrutement : 1989-1990	Cas : 101 adénomes (67 H, 34 F**) Témoins : 242 (144 H* et 98 F**) ; population (sans coloscopie)	FFQ	0,24, p<0,01	0,74 (NS)	Ajusté sur âge, sexe + autres
Kono, 1993	Cas-témoins	Japon, hommes Recrutement : 1986-1990	Cas : 187 adénomes (sigmoïde) Témoins : 1557	FFQ	0,94 (0,63-1,40)	0,91 (0,63-1,31)	Ajusté sur alcool + autres
Sandler, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes Recrutement : 1988-1990	Cas : 236 adénomes (105 H, 131 F) Témoins : 409 (165 H*et 244 F**); hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ,	H* : 1,20 (0,49-2,93) F** : 0,74 (0,35-1,57)	H* : 0,60 (0,24-1,52) F** : 0,44 (0,20-0,95)	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres
Almendigen, 1995	Cas-témoins	Norvège, hommes et femmes âgés de 50 à 70 ans Recrutement : 1989-1990	Cas : 108 Témoins : 35 (volontaires de compagnies d'assurance avec coloscopie de contrôle)	Rappel de 5 jours questionnaire	Comparaison de moyenne : NS	Comparaison de moyenne : NS	
Witte, 1996	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 50 à 74 ans Recrutement : 1991-1993	Cas : 488 adénomes Témoins : 488 ; hospitalisés (coloscopie normale) Appariement sur âge et sexe Sujets des deux centres médicaux "Southern California Kaiser Permanente"	FFQ	≥45,5 vs <9 fois/sem 0,47 (0,29-0,76), p=0,001	**Tous fruits :** ≥25 vs <2,5 fois/sem 0,65 (0,40-1,05), p=0,09 **Fruits riches en vitamine C** : ≥8,5 fois/sem vs 0 0,59 (0,36-0,95), p=0,17	Ajusté sur calories + graisses saturées + autres
Faivre, 1997	Cas-témoins	France, hommes et femmes Recrutement : 1985-1990	Cas : 362 adénomes Témoins : 426 ; hospitalisés (coloscopie normale)	Histoire alimentaire	-	0,7 (0,4-1,2)	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Lubin, 1997	Cohorte, Screening Program of the Gastroenterology Department at the Tel Aviv Medical Center	Israël, hommes et femmes suivis au moins 3 ans (coloscopie répétée tous les 1 ou 2 ans)	Cas : 196 adénomes colorectaux Témoins : 196 appariés pour âge, sexe, pays d'origine, durée de suivi dans le programme de dépistage	Histoire alimentaire	T3 vs T1 0,9 (0,6-1,6)	T3 vs T1 1,1 (0,6-1,9)	Ajusté sur calories + autres
Platz, 1997	Cohorte Health Professionals Follow-up Study	USA, 16448 hommes Suivi : 1986-1994	Cas : 531 adénomes du côlon distal et 159 adénomes du rectum	FFQ	≥6,3 vs <1,6 portions/j 1,06 (0,78-1,44)	≥0,4 vs <3,4 portions/j 0,73 (0,54-1,00)	Ajusté sur âge, calories, alcool, viande rouge, méthionine supplément vitaminique + autres
Nagata, 2001	Cohorte, Takayama study	Japon, 14427 hommes et 17125 femmes de plus e 35 ans Recrutement : 1192	Cas : 259 (181 H* et 78 F**)	FFQ	T3 vs T1 H* : 1,15 (0,79-1,69), p=0,48 F** : 1,73 (0,98-3,18), p=0,06	T3 vs T1 H* : 0,92 (0,64-1,32), p=0,56 F** : 1,11 (0,63-1,96), p=0,71	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres

Smith-Warner, 2002	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 74 ans	Cas : 564 adénomes Témoins : • 682 hospitalisés (coloscopie normale) • 535 population générale	FFQ	Témoins coloscopie normale Q5 vs Q1 H* : 0,90 (0,48-1,69) F** : 1,70 (0,87-3,34) Témoins population générale Q5 vs Q1 H* : 0,55 (0,30-0,98) F** : 1,40 (0,67-2,92)	Témoins coloscopie normale Q5 vs Q1 **Fruits :** H* : 0,66 (0,35-1,24) F** : 1,34 (0,66-2,69) **Jus de fruits** H* : 0,98 (0,55-1,73) F** : 0,50 (0,27-0,92) Témoins population générale Q5 vs Q1 **Fruits :** H* : 0,75 (0,41-1,65) F** : 0,68 (0,32-1,43) **Jus de fruits** H* : 0,97 (0,56-1,67) F** : 0,56 (0,30-1,06)	Ajusté sur âge, calories, graisse, alcool + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

*hommes

**femmes

Annexe 8 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en fibres et la survenue de cancer colorectal (1995-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement
Kampman, 1995	Cas-témoins	Pays-bas, hommes et femmes de moins de 75 ans	Cas : 232 cancers colorectaux : (130 H* et 102 F**) Témoins : 259 (136 H* et 123 F**) ; population	FFQ	**Fibres totales :** ≥33,4 vs <23,1 g/j 0,62 ((0,36-1,08), p=0,12	Ajusté sur âge, caloriess, alcool + autres
Gaard, 1996	Cohorte, Norwegian National Health Screening Service	Norvège, 50535 hommes et femmes, âgés de 20 à 54 ans Recrutement : 1977-1983 Suivi : 11,4 ans	Cas : 143 cancers côlon (83 H* et 60 F**)	FFQ	**Fibres totales :** H* : ≥17,9 vs <13,5 g/j 0,82 (0,46-1,46), p=0,6 F** : ≥11,3 vs <8,5 g/j 2,10 (0,90-4,87), p=0,12	Ajusté sur âge, calories + autre
Ghadirian, 1997	Cas-témoins	Canada, patients âgés de 35 à 79 ans Recrutement : 1989-1993	Cas : 402 (200 H* et 202 F**) cancers du côlon Témoins : 668 (239 H* et 429 F**) ; population	Questionnaire + interview	Q4 vs Q1 **Fibres totales :** 0,50 (0,34-0,74), p=0,0018 Fibres fruits : 0,74 (0,51-1,08), p=0,068 **Fibres légumes :** 0,57 (0,39-0,84), p=0,009 **Fibres céréales :** 0,78 (0,53-1,13), p=0,10	Ajusté sur sexe, âge, calories + autres
Kato, 1997	Cohorte, University Women's Health Study	USA, 14727 femmes âgées de 34 à 65 ans Recrutement : 1985-1991 Suivi : 9 ans	Cas : 100 cancers colorectaux	FFQ	**Fibres totales :** Q4 vs Q1 1,51 (0,85-2,68), p=0,137	Ajusté sur âge, calori + autres
Le Marchand, 1997	Cas-témoins	Hawaii, hommes et femmes Recrutement : 1987-1991	Cas : 1192 (698 H* et 494 F**) cancers colorectaux Témoins : 1192 appariés sur âge à l'interview et au diagnostic, sexe et race ; population	FFQ + interview + cahier de photographies	Hommes : **Fibres :** ≥22 vs <12 g/j 0,6 (0,4-0,8), p=0,01 **Fibres de légumes** : ≥5,2 vs <2,7 g/j 0,6 (0,4-0,9), p=0,01	Femmes **Fibres :** ≥19 vs <12 g/j 0,5 (0,3-0,9), p=0,02 **Fibres de légumes :** ≥5,3 vs <2,6 g/j 0,5 (0,3-0,7), p=0,001	Ajusté sur âge, calories, alcool, consommation d'œuF** et calcium + autres
Slattery, 1997	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans Recrutement : 1991-1994	Cas : 1993 (1099 H* et 894 F**) cancers côlon Témoins : 2410 (1290 H* et 1120 F**)	Histoire alimentaire	**Fibres de céréales :** ≥5,2 vs <2,7 g/j 0,7 (0,4-1,0), p=0,07 **Fibres de fruits :** ≥5,3 vs <1,3 g/j 0,9 (0,6-1,4), p=0,65	**Fibres de céréales :** ≥5,3 vs <2,6 g/j 0,8 (0,4-1,1), p=0,75 **Fibres de fruits :** ≥5,5 vs <2,1 g/j 1,1 (0,7-1,8), p=0,43	Ajusté sur âge, calories, calcium + autre
Negri, 1998	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes Recrutement : 1992-1996	Cas : 1225 cancers du côlon et 728 cancers du rectum Témoins : 4154 ; hospitalisés	FFQ + interview	**Fibres totales :** >27.86 vs ≤15.68g/j Colon : 0.50, p<0.01 Rectum : 0.53, p<0.01 Colorectal : 0.51, p<0.01	Ajusté sur âge, sexe + énergie des protéines, des lipides, des glucides + alcool

					Fibres solubles : >10,1 vs ≤4,8 g/j Colon : 0.56, p<0.01 Rectum : 0.55, p<0.01 Colorectal **:** 0.55, p<0.01 **Fibres insolubles :** >19,8 vs ≤9,5 g/j Colon : 0.49, p<0.01 Rectum : 0.57, p<0.01 Colorectal 0.52, p<0.01 **Fibres de légumes :** >9.51 vs ≤4.72 g/j Colon : 0.56, p<0.01 Rectum : 0.61, p<0.01 Colorectal0.58, p<0.01 **Fibres de fruits :** >13.38 vs 5.43 ≤g/j Colon : 0.76, p<0.05 Rectum : 0.62, p<0.01 Colorectal : 0.70, p<0.01 **Fibres de céréales :** >6.54 vs 3.30g/j Colon : 0.32, p<0.05 Rectum : 0.34, p NS Colorectal : 1.29, p<0.05	
Fuchs, 1999	Cohorte, Nurses' Health study	USA, 88757 femmes âgées de 30 à 55 ans Suivi : 16 ans	787 cancers colorectaux	FFQ	**Fibres totales :** (médianes Q5/Q1 : 24,9/9,8) Colorectal : 0,95 (0,73-1,25), p=0,59 Côlon : 1,04 (0,74-1,46), p=0,88 Rectum : 0,63 (0,37-1,08), p=0,37 **Fibres céréales* :** (médianes Q5/Q1 : 4,8/1,0) (0,79-1,27), p=0,69 **Fibres fruits* :** (médianes Q5/Q1 : 7,2/0,8) 0,86 (0,67-1,10), p=0,69 **Fibres légumes* :** (médianes Q5/Q1 : 10,0/2,7) 1,35 (1,05-1,72), p=0,004	Ajusté sur âge, consommation en plat principal de bœuf, porc, mouton, alcool, folate, méthionine, calcium, vitamine D + autres * + autres sources de fibres
Levi, 1999	Cas-témoins	Suisse, hommes et femmes de moins de 75 ans Recrutement : 1992-2000	Cas : 149 cancers du côlon et 137 cancers du rectum (174 H[*] et 112 F[**]) Témoins : 550 ; hospitalisés	FFQ	**Fibres totales :** ≥16,6 vs <11,4 g/j 0,36 (0,24-0,54), p<0,01 **Fibres légumes :** ≥5,4 vs <3,9 g/j 0,36 (0,50-0,73), p<0,01 **Fibres fruits :** ≥5,1 vs <2,8 g/j 0,58 (0,39-0,85), p<0,01 **Fibres céréales :** ≥6,7 vs <3,6 g/j 0,49 (0,33-0,73), p<0,01	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

[*]hommes

[**]femmes

Annexe 9 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en fibres et la survenue d'adénome colorectal (1992-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats		Ajustement[1]
Giovannucci, 1992	Cohorte, Health Professionals Follow-up Study	USA, hommes Suivi : 1986-1988 : 7284 sujets suivis 1986-1990 : 9490 sujets suivis	1986-1988 : 170 adénomes 1986-1990 : 331 adénomes	FFQ	**Fibres totales :** >28,3 vs <16,6 : 0,36 (0,22-0,60), p<0,001 **Fibres fruits :** >7,1 vs <1,9 : 0,53 (0,28-1,02), p=0,02 **Fibres légumes :** >9,3 vs <3,7 : 0,53 (0,30-0,91), p=0,003 **Fibres céréales :** >10,6 vs <2,8 : 0,44 (0,26-0,76), p<0,001		Ajusté sur âge, calories + autres
Benito, 1993	Cas-témoins	Espagne, hommes et femmes Recrutement : 1989-1990	Cas : 101 adénomes (67 H* et 34 F) Témoins : 242 (144 H* et 98 F**); population	FFQ	Q4 vs Q1 **Fibres totales** : 0,24, p<0,01 **Fibres légumes :** 0,28, p<0,01 **Fibres fruits :** 1,32, p<0,05 **Fibres céréales :** 0,58 (NS)		Ajusté sur âge, sexe + autres
Little, 1993	Cas-témoins	Royaume Uni, hommes et femmes Recrutement au sein d'une étude de dépistage par FOB : 1981-1989	Cas : 147 (91 H* et 56 F**) Témoins : FOB + : 86 H* et 90 F** FOB - : 94 H* et 59 F**	Histoire alimentaire	FOB + : **Fibres totales :** >33,9 vs ≤19,2 g/j 0,63 (0,30-1,31), p NS **Fibres céréales :** >11,8 vs ≤4,7 g/j 0,29 (0,14-0,59), p=0,003	FOB - : **Fibres totales :** >33,9 vs ≤18,4 g/j 0,81 (0,37-1,78), p NS **Fibres céréales :** >11,8 vs ≤4,2 g/j 0,57 (0,25-1,29), p NS	Ajusté sur âge, sexe + autres
Neugut, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 35 à 84 ans Recrutement : 1986-1988	Cas incidents : 286 (162 H* et 131 F**) Témoins : 480 (210 H* et 270 F**); hospitalisés (coloscopie normale) Cas récurrents 186 (130 H* et 56 F**) Témoins : 330 (187 H, 43 F**) hospitalisés (coloscopie normale) et antécédent de polype	FFQ	Polypes incidents : **Fibres totales :** H* : >20,6 vs ≤11,4 g/j 0,7 (0,4-1,1), p>0,02 F** : >18,0 vs ≤10,3 g/j 0,9 (0,5-1,8), p>0,02	Polypes récurrents : **Fibres totales :** H* : >19,8 vs ≤11,5 g/j 0,9 (0,5-1,9), p>0,02 F** : >18,8 vs ≤11,2 g/j 0,2 (0,1-0,5), p=0,01	Ajusté sur âge, caloriess + autres
Olsen, 1993	Cas-témoins, Essai dépistage test Haemoccult II	Danemark, hommes et femmes âgés de 45 à 74 ans	Cas : 172 adénomes Témoins : 362 (test hemoccult négatif)	Interview + questionnaire + photos	**Fibres totales :** T3 vs T1 : 0,39 (0,2-0,9)		Ajusté sur âge, sexe, calories
Sandler, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes Recrutement : 1988-1990	Cas : 236 adénomes (105 H, 131 F) Témoins : 409 (165 H* et 244 F**); hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ	Hommes : **Fibres totales :** ≥18,6 vs <10,7 g/j : 0,74 (0,32-1,74) **Fibres de fruits et légumes :** ≥18,6 vs <10,7 g/j :	Femmes : **Fibres totales :** ≥15,6 vs <9,1 g/j : 0,71 (0,35-1,43) **Fibres de fruits et légumes :** ≥9,45 vs <4,12 g/j :	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres

					0,74 (0,32-1,74) **Fibres de céréales :** ≥6,88 vs <3,35 g/j : 0,80 (0,33-1,93)	1,65 (0,66-4,10) **Fibres de céréales :** ≥5,3 vs <2,73 g/j : 0,61 (0,29-1,27)	
Martinez, 1996	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 35 à 79 ans Recrutement : 1991-1993	Cas : 157 (59 H* et 98 F**) adénomes Témoins : 480 (251 H* et 229 F**) hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ	**Fibres totales :** 28 à 87 vs 4 à 16 g/j : 0,5 (0,3-0,9), p=0,01,		Ajusté sur âge, sexe, caloriess, calcium, graisses + autres
Haile, 1997	Cas-témoins	USA, hommes et femmes Recrutement : 1989-1993	Cas : 519 adénomes Témoins : 556 ; population	FFQ	Q5 vs Q1 (g/j) **Fibres totales :** (médianes Q5/Q1 : 27,6/12,1) : 0,52 (0,33-0,80), p<0,01 **Fibres légumes :** (médianes Q5/Q1 : 11,8/3,1) : 0,48 (0,31-0,75), p<0,01 **Fibres fruits :** (médianes Q5/Q1 : 8,6/0,9) : 0,68 (0,43-1,07), p=0,05 **Fibres céréales :** (médianes Q5/Q1 : 9,7/2,6) : 0,71 (0,46-1,08), p=0,08		Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Lubin, 1997	Cohorte, Screening Program of the Gastroenterology Department at the Tel Aviv Medical Center	Israël, hommes et femmes suivis au moins 3 ans (coloscopie répétée tous les 1 ou 2 ans)	Cas : 196 adénomes Témoins : 196 Appariement pour âge, sexe, pays d'origine, durée de suivi dans le programme de dépistage	Histoire alimentaire	**Fibres totales :** 0,6 (0,3-1,3), p NS		Ajusté calories + autres
Platz, 1997	Cohorte Health Professionals Follow-up Study	USA, 16448 hommes ayant eu une coloscopie au cours du suivi Suivi : 1986-1994	Cas : 531 adénomes du côlon distal et 159 adénomes du rectum	FFQ	Q5 vs Q1 **Fibres totales :** (médianes Q5/Q1 : 32,3/11,6) 0,88 (0,59-1,31), p=0,10 **Fibres légumes :** (médianes Q5/Q1 : 32,3/11,6) 0,93 (0,67-1,30), p=0,33 **Fibres fruits :** (médianes Q5/Q1 : 8,4/1,3) 0,81 (0,59-1,11), p=0,03 **Fibres céréales :** (médianes Q5/Q1 : 10,6/2,1) 1,20 (0,86-1,66), p=0,76		Ajusté sur âge, calories, alcool, viande rouge, méthionine + autres
Fuchs, 1999	Cohorte, Nurses' Health study	USA, 27530 femmes âgées de 30 à 55 ans ayant eu une coloscopie au cours du suivi Suivi : 1980-1994	Cas : 1012 adénomes du colon distal et rectum	FFQ	Q5 vs Q1 **Fibres totales :** 0,91 (0,71-1,16), p=0,36 **Fibres céréales* :** 0,92 (0,75-1,14), p=0,14 **Fibres fruits* :** 0,85 (0,68-1,06), p=0,12 **Fibres légumes* :** 0,89 (0,71-1,12), p=0,19		Ajusté sur âge, consommation en plat principal de bœuf, porc, mouton, alcool, folate, méthionine,

							calcium, vitamine D, + autres * + autres sources de fibres
Almendigen, 2001	Cas-témoins	Norvège, Hommes et femmes âgés de 50 à 76 ans	Cas : 87 adénomes Témoins : 2 groupes 35 sujets hospitalisés (coloscopie normale) 35 sujets de la population générale Appariement sur âge et sexe	5-day dietary record par pesée	Témoins « hospitalisés » : **Fibres totales :** >31 vs <15 0,1 (0,1-0,8), p=0,05 **Fibres céréales :** >18 vs <8 0,2 (0,1-1,1), p=0,2	Témoins « population générale» : **Fibres totales :** 0,9 (0,1-5,9), p=0,6 **Fibres céréales :** >18 vs <8 0,2 (0,1-0,9), p=0,04	Ajusté sur calorie, graisses + autres
Nagata, 2001	Cohorte, Takayama study	Japon, 14427 hommes et 17125 femmes de plus de 35 ans Recrutement : 1192	Cas : 259 (181 H* et 78 F**) adénomes	FFQ	**Fibres totales :** T3 vs T1 H* : 1,05 (0,72-1,55), p=0,82 F** : 1,48 (0,84-2,71), p=0,16		Ajusté sur âge, calories, alcool + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

*hommes

**femmes

Annexe 10 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en calcium et la survenue cancer colorectal (1993-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement[1]
Meyer, 1993	Cas-témoins	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 62 ans Recrutement : 1985-1989	Cas : 424 (238 H* et 186 F**) cancers du côlon Témoins : 414 (224 H* et 190 F**) ; population	Interview + FFQ	**Calcium :** Q4 vs Q1 : Hommes : 1,09 (0,85-1,39) Femmes : 0,73 (0,57-0,95)	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres
Bostick, 1993	Cohorte, Iowa Women Health's Study	USA, 35 216 femmes âgés de 55 à 69 ans au recrutement Recrutement : 1986 Suivi : 4 ans	Cas : 212 cancers du côlon	FFQ	**Calcium alimentaire :** <496 vs >1186 mg/j 0,95 (0,57–1,61), p NS **Produits laitiers totaux :** <8 vs >25 portions/sem 0,72 (0,38–1,36), p NS **Produits laitiers contenant des graisses :** <4 vs >14 portions/sem : 0,78 (0,45–1,36), p NS	Ajusté sur âge, sexe, calories, viande peu riche en graisses, vitamine E + autres
Kampman, 1994	Cohorte	Pays-Bas, hommes et femmes âgés de 55 à 69 ans au recrutement Recrutement : 1986 Suivi : 3,3 ans	Cas : 215 cancers du côlon et 111 cancers du rectum Contrôles : 3111	FFQ	Q5 vs Q1 **Calcium :** (médiane Q5/Q1 : 1288/596 mg/j) : 0,92 (0,64-1,34), p NS **Calcium des produits laitiers fermentés :** (médiane Q5/Q1 : 634/64 mg/j) 1,14 (0,77-1,68), p NS **Calcium des produits laitiers non fermentés :** (médiane Q5/Q1 : 540/45 mg/j) 0,71 (0,48-1,05), p NS **Lait fermenté** : ≥180 vs non-consommateurs g/j 0,89 (0,60-1,33), p NS **Lait non fermenté** : ≥240 vs non-consommateurs g/j 0,86 (0,57-1,29), p NS	Ajusté sur âge, sexe, calories, graisses, fibres + autres
Kampman, 1994	Cas-témoins	Pays-bas, hommes et femmes de moins de 75 ans	Cas : 232 cancers du côlon Témoins : 259 ; population	FFQ + interview	**Calcium total :** >1480 vs ≤1010 mg/j 1,81 (1,05-3,12), χ^2 trend S **Calcium des produits laitiers fermentés :** >683 vs ≤333 mg/j : 1,26 (0,74-2,16), χ^2 trend NS **Calcium des produits laitiers non-fermentés :** >530 vs ≤170 mg/j 1,10 (0,63-1,91), χ^2 trend NS **Calcium non laitiers :** >402 vs ≤296 mg/j 0,69 (0,36-1,32), χ^2 trend NS	Ajusté sur âge, sexe, calories, graisses, fibres, vitamine C, alcool + autres
Ferraroni, 1994	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 19 à 74 ans Recrutement : 1985-1992	Cas : 828 (423 H* et 405 F**) cancers du côlon, 498 (288 H* et 210 F**) cancers du rectum Témoins : 2024; hospitalisés	Interview	**Calcium total :** >1029,7 vs <468,1mg/j Côlon : 0,73 (0,54-0,97), p<0,05 Rectum : 1,05 (0,75-1,49), p NS	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres
Gaard, 1996	Cohorte,	Norvège, 50535 hommes	Cas 143 cancers du côlon	FFQ	Hommes : Femmes :	Ajusté sur âge,

	Norwegian National Health Screening Service	et femmes, âgés de 20 à 54 ans Recrutement : 1977-1983 Suivi : 11,4 ans	(83 H* et 60 F**)		**Calcium :** >1067 vs ≤758 mg/j 0,57 (0,29-1,13), p=0,15	**Calcium :** >744 vs ≤527 mg/j 1,20 (0,60-2,39), p=0,94	calories + autre
Boutron-Ruault, 1996	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgés de 30 à 75 ans Recrutement : 1985-1990	Cas : 171 (109 H* et 62 F**) cancers colorectaux Témoins : 159 H* et 150 F** ; population	Interview + questionnaire validé	**Calcium total :** H* : >1287 vs ≤766.4 mg/j F** : >1214.5 vs ≤722.6 mg/j 1,7 (0,8-2,3), p=0,33 **Calcium laitier :** 1,8 (0,9-3,4), p=0,17 **Calcium non-laitier :** 1,6 (0,8-3,0), p=0,11 **Yaourt :** H* : >26.3 vs ≤0 g/j F** : >69.8 vs ≤0 g/j 1,0 (0,6-1,6), p=0,93		Ajusté sur âge, sexe et calorie
Martinez, 1996	Cohorte, Nurses Health Study	USA, 89448 femmes	Cas : 396 cancers du côlon et 105 cancers du rectum	FFQ	**Calcium** (apport en 1980) : ≥957 vs <475mg/j : Colorectal : 0,80 (0,60-1,07), p=0,25 Variable en continue : Côlon : 0,87 (0,62-1,117) Rectum : 0,74 (0,38-1,138)		Ajusté sur âge, calories, aspirine, viande rouge, alcool + autres
Kearney, 1996	Cohorte, Professionals Follow-up Study, USA, 1996	USA, 47935 hommes de 40-75 Recrutement : 1986 Date de point : 1992	Cas : 203 cancers du côlon	FFQ	**Calcium total :** ≥1213 vs <631 mg/j 0,75 (0,48–1,15), p=0,22 **Calcium laitier :** ≥620 vs <137 mg/j 0,68 (0,42–1,09), p=0,28 **Lait :** <1 vs >1 verre/j 0,87 (0,52–1,44) **Produits laitiers fermentés :** <1/mois vs >1/j (médiane) 1,09 (0,70–1,72)		Ajusté sur âge, calories, alcool, viande rouge, graisses saturées, fibres, aspirine + autres
Pritchard, 1996	Cas-témoins	Suède, hommes et femmes nées entre 1907 et 1946 Recrutement : 1986-1988	Cas : 352 cancers du côlon et 217 cancers du rectum Témoins : 512 ; population	FFQ	**Calcium :** ≥1057 vs <640 mg/j Côlon : 1,2 (0,7-2,1), p=0,62 Rectum : 1,0 (0,5-1,9), p=0,73		Ajusté sur âge, sexe, calories, protéines
Ghadirian, 1997	Cas-témoins	Canada, hommes et femmes âgés de 35 à 79 ans	Cas : 402 cancers du côlon (200 H* et 202 F**) Témoins : 668 (239 H* et 429 F**) ; population	FFQ	**Calcium :** Q4 vs Q1 0,69 (0,47-1,00), p=0,041		Ajusté sur sexe, âge, calories + autres
Kato, 1997	Cohorte, NY University Women's Health Study	USA, 14727 femmes âgées de 34 à 65 ans Recrutement : 1985-1991 Suivi : 9 ans	Cas : 100 cancers colorectaux	FFQ	Q4 vs Q1 **Calcium :** 0,71 (0,39-1,28), p=0,178 **Calcium laitier :** 0,65 (0,38-1,11), p=0,044 **Produits laitiers :** 0,69 (0,40-1,20), p=0,044		Ajusté sur calorie, âge, autres
Zheng, 1998	Cohorte : Iowa Women Health's Study	USA, 34702 femmes ménopausées suivi : 9 ans	Cas : 144 cancers du rectum	FFQ	**Calcium :** >1278,7 vs <800,9 mg/j 0,59 (0,37–0,94), p=0,02		Ajusté sur âge, calories, THS + autres

Marcus, 1998	Cas-témoins	USA, femmes de moins de 75 ans	Cas : 348 cancers du côlon et 164 cancers du rectum Témoins : 678 ; population	FFQ	Q5 vs Q1 : **Calcium total :** ≥1396 vs <532 mg/j Côlon* : 0,6 (0,4-1,0), p=0,03 Rectum** : 0,6 (0,3-1,1), p=0,07 **Calcium alimentaire :** ≥1121 vs <466 mg/j Côlon* : 0,8 (0,5-1,4), p=0,13 Rectum** : 0,7 (0,3-1,3), p=0,53	*Ajusté sur âge, calories, fibres AGS et graisses animales **idem sans fibres
Pietinen, 1999	Cohorte	Finlande, 27111 hommes fumeurs âgés de 50 à 69 Recrutement : 1988 Suivi : 8 ans	Cas : 185 cancers colorectaux	FFQ	**Calcium :** (médiane Q4/Q1 mg/j : 1789/856) : 0,6 (0,4–0,9), p=0,04 **Produits laitiers :** (médiane Q4/Q1 g/j : 1089/318) : 0,6 (0,4–0,9), p=0,02	Ajusté sur âge, alcool + autres
Franceschi, 1997	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 19 à 74 ans Recrutement : 1992-1996	Cas : 1225 cancers du côlon et 728 cancers du rectum Témoins : 4154 ; population	FFQ validé	**Lait :** ≥10,3vs <3,5 portion/j 0,83 (0,68-1,01), p NS	Ajusté sur âge sexe, caloriess + autres
La Vecchia, 1997	Cas-témoins	Italie, hommes et femmes âgés de 19 à 74 ans Recrutement : 1992-1996	Cas : 1225 cancers du côlon et 728 cancers du rectum Témoins : 4154	FFQ validé	**Calcium :** ≥1495 vs <799 mg/j 0,72 (0,6-0,9) ; p<0,01	Ajusté sur âge sexe, caloriess + autres
Hsing, 1998	Cohorte, Lutheran Brotherhood Insurance Society policyholders	USA, 17633 hommes	Cas : 145 cancers colorectaux	FFQ	**Produits laitiers :** >85,0 vs <26 portion/mois 0,6 (0,3-1,2), p=0,1	Ajusté sur âge, calories (standard), alcool + autres
Levi, 2000	Cas-témoins	Suisse, hommes et femmes de moins de 75 ans Recrutement : 1992-2000	Cas : 149 cancers du côlon et 137 cancers du rectum (174 H^{*} et 112 F^{**}) Témoins : 550 ; hospitalisés	FFQ validé	T3 vs T1 : (médiane T3/T1 mg/j : 1144,9/431,2) **Calcium :** 0,96 (0,5-1,7), χ^2 trend NS	Ajusté sur âge, sexe, calories, alcool, fibres + autres
Kampman, 2000	Cas-témoins, Southern California Kaiser Permanente	USA, hommes et femmes âgés de 30 à 79 ans Recrutement : 1991-1994	Cas : 1993 cancers du côlon (888 F^{**} et 1095 H) Témoins : 2410 (1114 H^{*} et 1286 F^{**}); population Appariement sur âge et sexe	Rappel par interview	Hommes : **Calcium :** >1701 vs <681 mg/j 0,7 (0,5-0,9) **Produits laitiers :** >3,5 vs <0,7 portion/j 0,8 (0,6-1,1) Femmes : **Calcium** : >1330 vs <546 mg/j 0,6 (0,4-0,9) **Produits laitiers :** >2,7 vs <0, portion/j 0,7 (0,5-0,9)	Ajusté sur âge, sexe, calories, fibres, aspirine+ autres
Jarvinen , 2001	Cohorte, Social Insurance Institution's Mobile Clinic	Finlande, 9959 hommes et femmes de plus de 15 ans Recrutement : 1966-1972	Cas : 38 (15H^{*} et 23 F^{**}) c ancers du côlon et 34 (21 H^{*} et 13 F^{**}) cancers du rectum	Interview	**Calcium :** H^{*} : >1953,3 vs <1178,2 mg/j F^{**} : >1416,7 vs <862,5 mg/j Colon : 0,63 (0,17-2,35), p=0,17	Ajusté sur âge, sexe, calories + autres

					Rectum : 3,01 (0,93-9,73), p=0,19 Colorectal : 1,43 (0,61-3,39), p=0,97 **Calcium des produits laitiers fermentés*** H* : >420 vs <60,6 mg/j F** : >443,6 vs <80,1 mg/j Colon : 1,42 (0,57-3,55), p=0,84 Rectum : 3,76 (1,04-13,63), p=0,26 Colorectal : 2,07 (1,00-4,28), p=0,35 **Produits laitiers :** H* : >1271 vs <693 mg/j F** : >868 vs <480 mg/j Colon : 0,37 (0,12-1,39), p=0,06 Rectum : 2,52 (0,80-7,90), p=0,25 Colorectal : 1,03 (0,46-2,32), p=0,60 *crème du lait, fromage, lait fermenté et yaourts	
Wu, 2002	Cohorte, Nurses Health Study	USA, 87998 femmes Suivi : 1980-1996	Cas : 626 cancers du côlon	FFQ (baseline + répété) : 1980	**Calcium :** >1000 vs ≤500 mg,j 0,96 (0,62-1,49), p=0,15 **Calcium laitier :** >800 vs ≤200 mg,j 0,86 (0,49-1,49), p=0,38	Ajusté sur âge, alcool, viande rouge + autres
Wu, 2002	Cohorte, Health Professionals Follow-up Study	USA, 47344 hommes Suivi : 1986-1996	Cas : 399 cancers du côlon	FFQ (baseline + répété) : 1986	**Calcium :** >1000 vs ≤500 mg,j 0,97 (0,68-1,38), p=0,21 **Calcium laitier :** >800 vs ≤200 mg,j 0,78 (0,50-1,21), p=0,26	Ajusté sur âge, alcool, viande rouge + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

*hommes

**femmes

Annexe 11 : Caractéristiques et résultats des études ayant examiné l'association entre les apports en calcium et la survenue d'adénome colorectal (1993-2002)

Auteurs	Type d'études	Pays effectif, age, sexe	diagnostic	mesure de l'exposition	Résultats	Ajustement1
Benito, 1993	Cas-témoins	Espagne, hommes et femmes	Cas : 101 adénomes Témoins : 242 ; population	FFQ	Q4 vs Q1 **Calcium :** 0,86, χ^2 trend NS **Produits laitiers :** 1,17, χ^2 trend =0,05 **Lait :** 0,97, χ^2 trend =0,11 **Fromage :** 0,73, χ^2 trend NS	Ajusté sur calories, âge, sexe + autres
Little, 1993	Cas-témoins	UK, hommes et femmes	Cas : 147 (91 H* et 56 F**) adénomes Témoins : 153 (94 H* et 59 F**) FOB négatif et 176 (86 H* et 90 F**) FOB positif	interview	Pas d'association, OR non indiqué	Ajusté sur âge, sexe + autres
Kampman, 1994	Cohorte, Health Professionals Follow-up Study	USA, 9159 hommes de HPFS (4 ans de suivi)	Adénomes du côlon gauche et du rectum Cas : 331 Témoins : coloscopie normale	FFQ validé	Q5 vs Q1 **Total calcium :** 1,13 (0,76-1,66), p=0,98 **Calcium alimentaire :** 1,01 (0,70-1,46), p=0,77	Ajusté sur âge, énergie, fibres, folates, alcool, AGS + autres
Kampman, 1994	Cohorte, Nurses Health Study	USA, 8585 femmes de NHS (8 ans de suivi)	Adénomes du côlon gauche et du rectum Cas : 350 Témoins : coloscopie normale	FFQ validé	Q5 vs Q1 **Total calcium :** 4 ans : 1,16 (0,78-1,72), p=0,37 8 ans : 1,17 (0,81-1,69), p=0,47 **Calcium alimentaire :** 4 ans : 1,18 (0,79-1,78), p=0,27 8 ans : 1,21 (0,84-1,74), p=0,42	Ajusté sur âge, énergie + autres + fibres, folates, alcool, AGS
Boutron-Ruault, 1996	Cas-témoins	France, hommes et femmes âgés de 30 à 75 ans Recrutement : 1985-1990	Adénomes : <1cm : 95 H* et 69 F** ≥1cm : 129 H* et 79 F** Témoins : 182 H* et 245 F** ; hospitalisés (coloscopie normale)	Interview + questionnaire validé	Petit adénome Q5 vs Q1 **Calcium total :** H* : >1712.5 vs ≤890 mg/j F** : >1413 vs ≤806.9 mg/j 0,9 (0,4-1,7), p=0,56) **Calcium laitier :** 1,0 (0,5-2,0), p=0,63 **Calcium non-laitier :** 0,6 (0,3-1,1), p=0,04 **Yaourt :** T3 vs T1 : H* : >62.9 vs ≤0 g/j F** : >71.4 vs ≤0 g/j 1,3 (0,8-2,2), p=0,43 Gros adénome Q5 vs Q1 **Calcium total :** H* : >1712.5 vs ≤890 mg/j F** : >1413 vs ≤806.9 mg/j 0,9 (0,4-1,9), p=0,85 **Calcium laitier :** 0,8 (0,3-1,7), p=0,59 **Calcium non-laitier :** 1,5 (0,7-2,9), p=0,26 **Yaourt :** T3 vs T1 : H* : >62.9 vs ≤0 g/j F** : >71.4 vs ≤0 g/j 0,5 (0,3-0,9), p=0,03	Ajusté sur âge, sexe et calorie

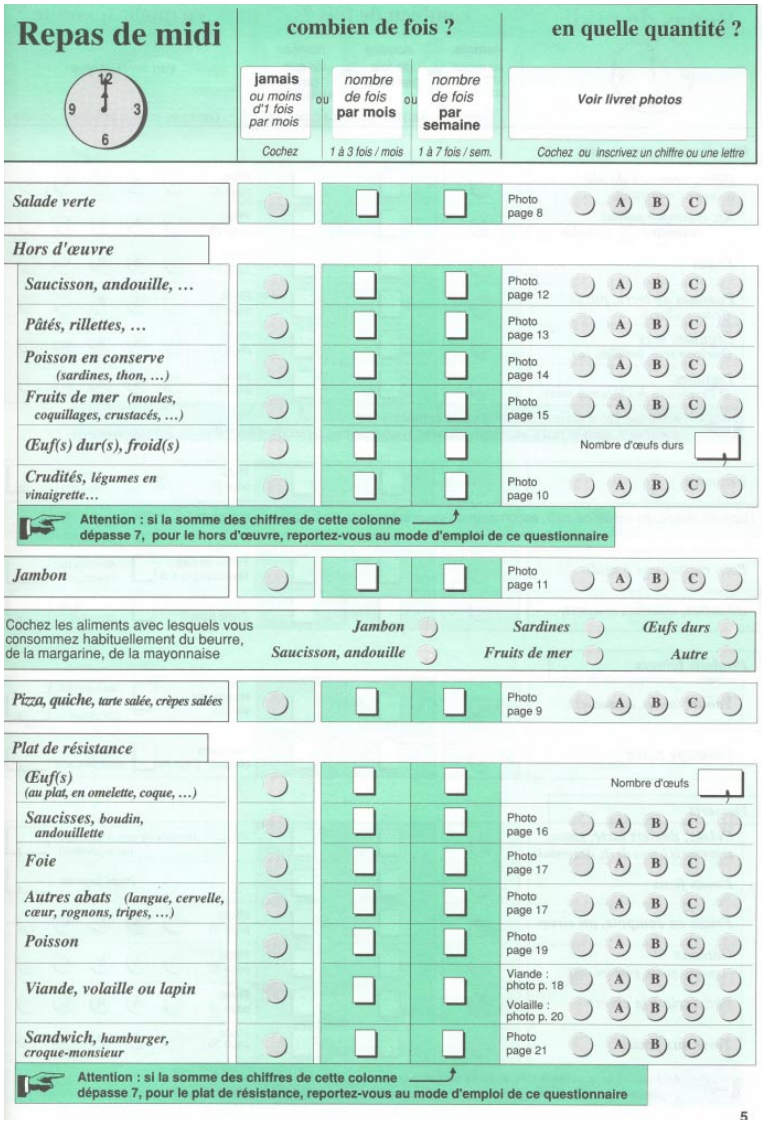
Tseng, 1996	Cas-témoins	Caroline du Nord USA, hommes et femmes	Cas : 236 adénomes (105 H* et 131 F) Témoins : 165 H* et 244 F** hospitalisés (coloscopie normale)	FFQ validé	Hommes **Calcium :** Q4 vs Q1 : 0,97 (0,41-2,31), p=0,06	Femmes **Calcium :** Q4 vs Q1 : Femmes : 0,44 (0,15-1,24), p=0,57	Ajusté sur âge, calories, fibres, alcool, graisses totales + autres
Martinez, 1996	Cas-témoins	USA, hommes et femmes	Cas : 157 adénomes Témoins : 480	FFQ	Calcium : 0,6 (0,3-1,3), p=0,10		Ajusté sur calories, âge, sexe + autres
Nagata, 2001	Cohorte	Japon, Takayama Study, 14427 hommes et 17125 femmes de plus de 35 ans Suivi : 2 ans	Cas : 259 (181 H* et 78 F**) adénomes Contrôles : 12607 H* et 15754 F**	Semi-FFQ	Hommes : T3 vs T1 : **Calcium :** 1,14 (0,77-1,69), p=0,82 **Produits laitiers :** 1,18 (0,81-1,71), p=0,40	Femmes : T3 vs T1 : **Calcium :** 1,16 (0,67-2,05), p=0,56 **Produits laitiers :** 0,72 (0,42-1,24), p=0,24	Ajusté sur âge, calories, alcool + autres

[1]Variables d'ajustement non alimentaire (sauf âge et sexe) : indice de masse corporelle, consommation de tabac, niveau d'activité physique, statut ménopausique, prise de traitements hormonaux, prise d'aspirine, suppléments vitaminiques etc.…

*hommes

**femmes

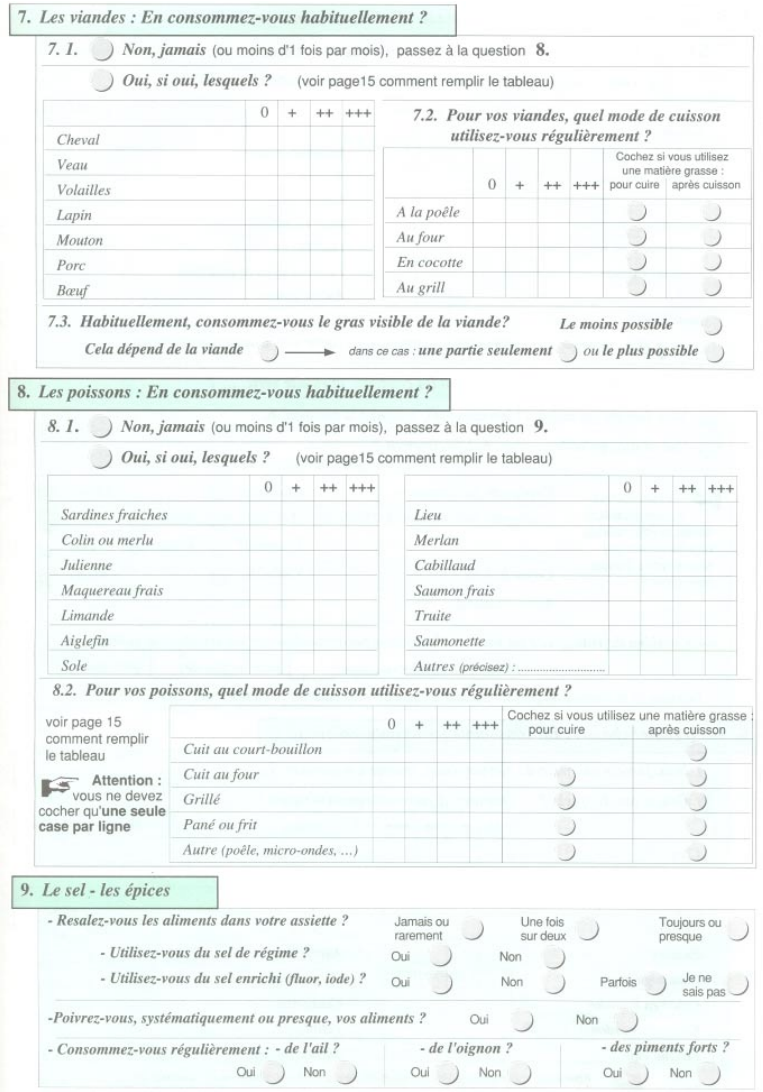
Annexe 12a : Exemples de pages du questionnaire alimentaire



Repas de midi

	combien de fois ? jamais ou moins d'1 fois par mois (Cochez)	ou nombre de fois par mois (1 à 3 fois / mois)	ou nombre de fois par semaine (1 à 7 fois / sem.)	en quelle quantité ? Voir livret photos (Cochez ou inscrivez un chiffre ou une lettre)
Salade verte	○	□	□	Photo page 8 ○ A B C ○
Hors d'œuvre				
Saucisson, andouille, …	○	□	□	Photo page 12 ○ A B C ○
Pâtés, rillettes, …	○	□	□	Photo page 13 ○ A B C ○
Poisson en conserve (sardines, thon, …)	○	□	□	Photo page 14 ○ A B C ○
Fruits de mer (moules, coquillages, crustacés, …)	○	□	□	Photo page 15 ○ A B C ○
Œuf(s) dur(s), froid(s)	○	□	□	Nombre d'œufs durs □
Crudités, légumes en vinaigrette…	○	□	□	Photo page 10 ○ A B C ○
Attention : si la somme des chiffres de cette colonne dépasse 7, pour le hors d'œuvre, reportez-vous au mode d'emploi de ce questionnaire				
Jambon	○	□	□	Photo page 11 ○ A B C ○
Cochez les aliments avec lesquels vous consommez habituellement du beurre, de la margarine, de la mayonnaise	*Jambon* ○	*Saucisson, andouille* ○	*Sardines* ○	*Fruits de mer* ○ *Œufs durs* ○ *Autre* ○
Pizza, quiche, tarte salée, crèpes salées	○	□	□	Photo page 9 ○ A B C ○
Plat de résistance				
Œuf(s) (au plat, en omelette, coque, …)	○	□	□	Nombre d'œufs □
Saucisses, boudin, andouillette	○	□	□	Photo page 16 ○ A B C ○
Foie	○	□	□	Photo page 17 ○ A B C ○
Autres abats (langue, cervelle, cœur, rognons, tripes, …)	○	□	□	Photo page 17 ○ A B C ○
Poisson	○	□	□	Photo page 19 ○ A B C ○
Viande, volaille ou lapin	○	□	□	Viande : photo p. 18 ○ A B C ○ Volaille : photo p. 20 ○ A B C ○
Sandwich, hamburger, croque-monsieur	○	□	□	Photo page 21 ○ A B C ○
Attention : si la somme des chiffres de cette colonne dépasse 7, pour le plat de résistance, reportez-vous au mode d'emploi de ce questionnaire				

5



7. Les viandes : En consommez-vous habituellement ?

7. 1. ○ *Non, jamais* (ou moins d'1 fois par mois), passez à la question **8.**

○ *Oui, si oui, lesquels ?* (voir page15 comment remplir le tableau)

	0	+	++	+++
Cheval				
Veau				
Volailles				
Lapin				
Mouton				
Porc				
Bœuf				

7.2. Pour vos viandes, quel mode de cuisson utilisez-vous régulièrement ?

	0	+	++	+++	Cochez si vous utilisez une matière grasse : pour cuire	après cuisson
A la poêle					○	○
Au four					○	○
En cocotte					○	○
Au grill					○	○

7.3. Habituellement, consommez-vous le gras visible de la viande? *Le moins possible* ○

Cela dépend de la viande ○ → *dans ce cas : une partie seulement* ○ *ou le plus possible* ○

8. Les poissons : En consommez-vous habituellement ?

8. 1. ○ *Non, jamais* (ou moins d'1 fois par mois), passez à la question **9.**

○ *Oui, si oui, lesquels ?* (voir page15 comment remplir le tableau)

	0	+	++	+++		0	+	++	+++
Sardines fraiches					*Lieu*				
Colin ou merlu					*Merlan*				
Julienne					*Cabillaud*				
Maquereau frais					*Saumon frais*				
Limande					*Truite*				
Aiglefin					*Saumonette*				
Sole					*Autres (précisez) :*				

8.2. Pour vos poissons, quel mode de cuisson utilisez-vous régulièrement ?

voir page 15 comment remplir le tableau

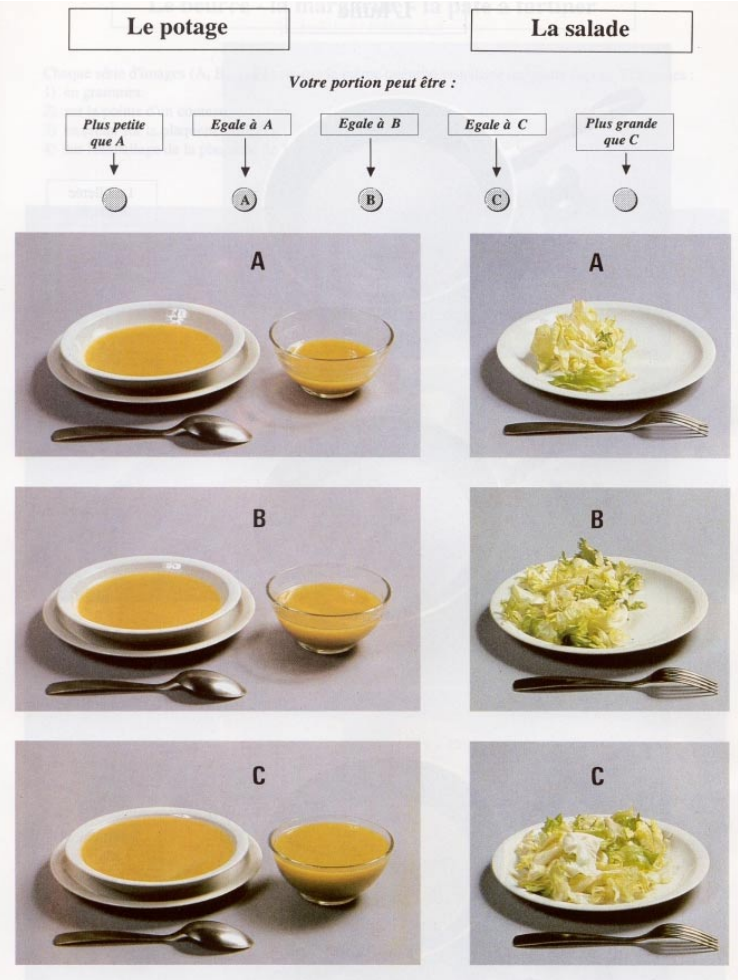
Attention : vous ne devez cocher qu'**une seule case par ligne**

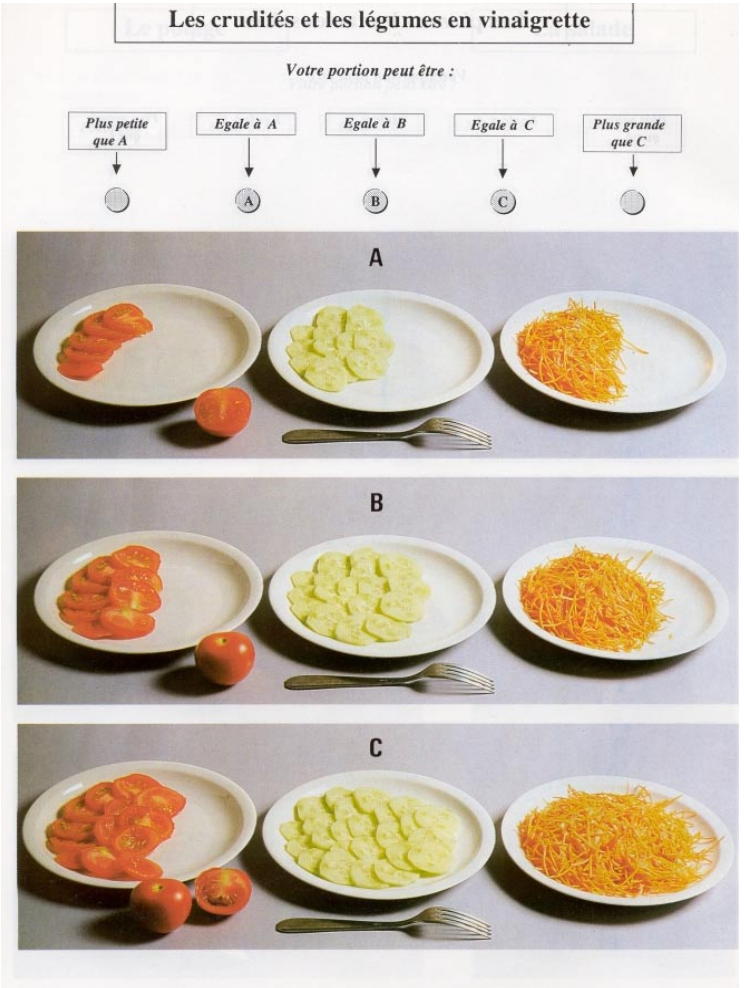
	0	+	++	+++	Cochez si vous utilisez une matière grasse : pour cuire	après cuisson
Cuit au court-bouillon						○
Cuit au four					○	○
Grillé					○	○
Pané ou frit					○	○
Autre (poêle, micro-ondes, …)					○	○

9. Le sel - les épices

- *Resalez-vous les aliments dans votre assiette ?* Jamais ou rarement ○ Une fois sur deux ○ Toujours ou presque ○
- *Utilisez-vous du sel de régime ?* Oui ○ Non ○
- *Utilisez-vous du sel enrichi (fluor, iode) ?* Oui ○ Non ○ Parfois ○ Je ne sais pas ○
- *Poivrez-vous, systématiquement ou presque, vos aliments ?* Oui ○ Non ○
- *Consommez-vous régulièrement :* - *de l'ail ?* Oui ○ Non ○ - *de l'oignon ?* Oui ○ Non ○ - *des piments forts ?* Oui ○ Non ○

Annexe 12b : Exemples de pages du cahier de photographies





Annexe 13 : Items du questionnaire alimentaire, correspondance de la classification de l'étude EPIC et classes utilisées pour l'étude des typologies alimentaires

Items du questionnaire	Code EPIC	Classes créées pour les typologies
Frites	01 01	Pommes de terre
Pommes de terre, purée (frites exclues)	01 01	Pommes de terre
Pommes de terre en salade	01 01	Pommes de terre
Légumes n.s.*	02 00	Légumes
Autres légumes	02 00	Légumes
Endives cuites	02 01	Légumes
Epinards	02 01	Légumes
Tomates cuites	02 02	Légumes
Aubergine	02 02	Légumes
Poivron cuit	02 02	Légumes
Courgette	02 02	Légumes
Haricots verts	02 02	Légumes
Salsifis	02 03	Légumes
Carottes cuites	02 03	Légumes
Choux de Bruxelles	02 04	Légumes
Chou-fleur cuit	02 04	Légumes
Chou cuit	02 04	Légumes
Champignons	02 05	Légumes
Céleri en branche	02 08	Légumes
Bettes (ou cardons)	02 08	Légumes
Fenouil cuit	02 08	Légumes
Petits pois	02 06	Légumes
Crudités n.s.*	02 00	Crudités
Autres crudités	02 00	Crudités
Salade verte	02 01	Crudités
Endives en salade	02 01	Crudités
Tomates en salade	02 02	Crudités
Avocat	02 02	Crudités
Concombre	02 02	Crudités
Artichauts	02 02	Crudités
Carottes râpées	02 03	Crudités
Radis	02 03	Crudités
Betteraves	02 03	Crudités
Céleri-rave	02 03	Crudités
Chou-fleur en salade	02 04	Crudités
Chou blanc ou rouge, cru	02 04	Crudités
Maïs en salade	02 06	Crudités
Poireaux en salade	02 08	Crudités
Légumes secs (haricots secs, lentilles…)	03 01	Légumes secs
Lentilles en salade	03 01	Légumes secs
Orange	04 01	Agrumes
Pamplemousse	04 01	Agrumes
Mandarine	04 01	Agrumes
Fruit frais n.s.*	04 01	Fruits
Pomme	04 01	Fruits
Poire	04 01	Fruits

Banane	04 01	Fruits
Kiwi	04 01	Fruits
Ananas	04 01	Fruits
Fraises ou framboises	04 01	Fruits
Cerises	04 01	Fruits
Pêche, brugnon	04 01	Fruits
Melon	04 01	Fruits
Abricot	04 01	Fruits
Raisin	04 01	Fruits
Prune	04 01	Fruits
Autre fruit	04 01	Fruits
Fruits en compote, au sirop	04 01	Fruits
Fruits oléagineux (cacahuètes, amandes, noisettes, pistaches, noix…)	04 02	Fruits oléagineux
Olives	04 04	Olives
Lait nature ou avec céréales n.s.*	05 01	Lait
Lait entier	05 01	Lait
Lait écrémé	05 01	Lait
Lait demi-écrémé	05 01	Lait
Lait ajouté n.s.*	05 01	Lait
Lait ajouté, entier	05 01	Lait
Lait ajouté, écrémé	05 01	Lait
Lait ajouté, demi-écrémé	05 01	Lait
Lait ajouté, concentré ou en poudre	05 01	Lait
Boisson chocolatée	05 02	Boissons chocolatées
Yaourt n.s.*	05 03	Yaourts
Yaourt nature ordinaire	05 03	Yaourts
Yaourt nature maigre	05 03	Yaourts
Yaourt nature déjà sucré	05 03	Yaourts
Yaourt aromatisé, aux fruits ordinaire	05 03	Yaourts
Yaourt aromatisé, aux fruits maigre	05 03	Yaourts
Yaourt aromatisé, aux fruits "light" (sucré à l'aspartam)	05 03	Yaourts
Fromage blanc n.s.*	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc nature 0% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc nature 10-20% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc nature 30-40% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc aromatisé, aux fruits 0% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc aromatisé, aux fruits 10-20% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage blanc aromatisé, aux fruits 30-40% MG	05 04	Fromages blancs
Fromage n.s.*	05 05	Fromages blancs
Camembert, St Marcelin, Brie, Munster, Vacherin, Pont-l'évêque…	05 05	Fromages
Fromages fondus (type Vache qui rit)	05 05	Fromages
Bleus, Roquefort…	05 05	Fromages
Cantal, Gouda, Port-Salut, Babybel, Tommes, Morbier, St Nectaire…	05 05	Fromages
Gruyère, Comté…	05 05	Fromages
Fromage de chèvre	05 05	Fromages
Autre fromage	05 05	Fromages
Crème, dessert lacté	05 06	Desserts lactés
Entremets à base de riz, de semoule	05 06	Desserts lactés
Crème fraîche après cuisson	05 07 01	Crème

Crème fraîche allégée après cuisson	05 07 01	Crème
Pâtes, semoule	06 02	Pâtes
Riz (y compris paëlla) n.s.*	06 02	Riz
Riz ordinaire	06 02	Riz
Riz complet	06 02	Riz
Pain n.s.*	06 03 01	Pain raffiné
Pain blanc, baguette, ficelle	06 03 01	Pain raffiné
Pain de mie	06 03 01	Pain raffiné
Pain de campagne	06 03 01	Pain special
Pain Poilane	06 03 01	Pain spécial
Pain de campagne industriel	06 03 01	Pain spécial
Pain de campagne rond	06 03 01	Pain spécial
Pain complet	06 03 01	Pain spécial
Biscotte n.s.*	06 03 02	Biscottes
Pain azyme	06 03 02	Biscottes
Cracotte	06 03 02	Biscottes
Pain grillé	06 03 02	Biscottes
WASA	06 03 02	Biscottes
Biscotte	06 03 02	Biscottes
Petit pain grillé	06 03 02	Biscottes
Céréales	06 04	Céréales
Biscuits salés	06 05	Biscuits salés
Viande, volaille ou lapin n.s.*	07 01 00	
Cheval	07 01 05	Cheval
Veau	07 01 02	Veau
Mouton	07 01 04	Mouton
Porc	07 01 03	Porc
Bœuf	07 01 01	Bœuf
Volaille	07 02 00	Volaille
Lapin	07 02 05	Volaille
Volaille ou lapin	07 02 00	Volaille
Saucisson, andouille…	07 04	Charcuterie
Pâté, rillettes…	07 04	Charcuterie
Saucisses, boudin, andouillette	07 04	Charcuterie
Jambon	07 04	Jambon
Foie	07 05	Abats
Autres abats (langue, cervelle, cœur, rognons, tripes…)	07 05	Abats
Poisson n.s.*	08 01	Poissons
Sardines fraîches	08 01	Poissons
Colin ou merlu	08 01	Poissons
Julienne	08 01	Poissons
Maquereau frais	08 01	Poissons
Limande	08 01	Poissons
Aiglefin	08 01	Poissons
Sole	08 01	Poissons
Lieu	08 01	Poissons
Merlan	08 01	Poissons
Cabillaud	08 01	Poissons
Saumon frais	08 01	Poissons

Truite	08 01	Poissons
Saumonette	08 01	Poissons
Autre poisson	08 01	Poissons
Poisson en conserve (sardines, thon…)	08 01	Poissons
Fruits de mer (moules, coquillages, crustacés…)	08 02	Fruits de mer
Œuf dur, froid	09 01	Œuf
Œuf au plat, en omelette, coque…	09 01	Œuf
Beurre, margarine avec tartines, fromage, charcuterie n.s.*	10 02	Beurre
Beurre ordinaire, 1/2 sel, salé	10 02	Beurre
Beurre allégé	10 02	Beurre
Margarine ordinaire	10 03	Margarine
Margarine allégée ou pâte à tartiner	10 03	Margarine
Huile d'arachide	10 01	Huile végétale
Huile de tournesol	10 01	Huile végétale
Huile d'olive	10 01	Huile d'olive
Huile de maïs	10 01	Huile végétale
Graisse de canard, d'oie	10 06	Graisse de canard
Matière grasse pour la cuisson n.s.*	10 00	
Matière grasse après cuisson n.s.*	10 00	
Autre matière grasse pour la cuisson	10 06	
Confiture, miel	11 01	Miel et confiture
Sucre ajouté au café, thé, chicorée, yaourt et fromage blanc	11 01	Sucre
Barres chocolatées	11 02	Barres chocolatées
Chocolat en tablette	11 02	Chocolat
Bonbons	11 03	Bonbon
Glace	11 05 01	Desserts lactés
Pâtisserie à la crème	12 01	Pâtisserie
Tarte aux fruits	12 01	Pâtisserie
Croissants, brioches	12 01	Viennoiserie
Gâteaux (quatre-quart, génoise…)	12 01	Gâteaux
Biscuits secs	12 02	Biscuits secs
Bière sans alcool	13 00	Bière sans alcool
Fruits pressés ou pur jus de fruits du commerce	13 01	Jus de fruits
Boisson fruitée, coca, soda... n.s.*	13 02	Boissons fruitées et sodas
Boisson fruitée, coca, soda... normal	13 02	Boissons fruitées et sodas
Boisson fruitée, coca, soda... light	13 02	Boissons fruitées et sodas
Chicorée (Ricoré, Nescoré…)	13 03 04	Chicorée
Café	13 03 01	Café
Thé	13 03 02	Thé
Eau n.s.*	13 04	Eau
Eau du robinet	13 04	Eau
Eau en bouteille	13 04	Eau
Vin, champagne	14 01	Vin
Muscat, porto, vermouth…	14 02	Vins cuits
Bière n.s.*	14 03	Bière
Bière standard	14 03	Bière
Bière "de luxe"	14 03	Bière
Cidre	14 03	Cidre
Whisky, gin, vodka…	14 04	Alcool fort

Alcool anisé (Ricard, pastis…)	14 05	Alcool anisé
Cocktail, punch, kir…	14 07	Cocktail, punch, kir
Digestif (cognac, calvados, rhum…)	14 04	Digestif
Vinaigrette n.s.*	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette du commerce ordinaire	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette du commerce allégée	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile d'arachide	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile de maïs	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile de tournesol	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile de colza	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile de soja	15 01 02	Vinaigrette
Vinaigrette maison à l'huile d'olive	15 01 02	Vinaigrette à l'huile d'olive
Mayonnaise après cuisson	15 01 03	Mayonnaise
Potage/soupe	16 01	Potage/soupe
Edulcorant ajouté au café, thé, chicorée, yaourt et fromage blanc	17 02 01	Edulcorant

Pizza, quiche, tarte salées, crêpes salées		
Huile végétale n.s.*	10 01	
Tomates	02 02	
Mozzarella	05 05	
Jambon cuit	07 04	
Champignon	02 05	
Pâte à pizza	06 06	
Lardons fumés	07 04	
Œufs	09 01	
Crème fraîche	05 07 01	
Gruyère	05 05	
Poireaux	02 08	
Oignons	02 07	
Crêpe	12 01	
Sauce béchamel	15 01 00	
Pâte brisée	06 06	
Sandwich, hamburger, croque-monsieur		
Pain à hamburger	06 03 01	
Bœuf à hamburger 15%	07 01 01	
Ketchup	15 01 01	
Oignons	02 07	
Pain blanc	06 03 01	
Jambon cuit	07 04	
Beurre	10 02	
Pain de mie blanc	06 03 01	
Gruyère	05 05	
Sauce béchamel	15 01 00	

* : non spécifié.

Annexe 14 : Classification des groupes et sous-groupes d'aliments définis par le CIRC pour l'étude EPIC

01 pommes de terre et autres tubercules
01 00 non spécifié
01 01 pommes de terre
02 légumes
02 00 non spécifié
02 01 légumes feuilles (sauf choux)
02 02 légumes fruits
02 03 légumes racines
02 04 choux
02 05 champignons
02 06 graines et légumes en gousse
02 07 oignons, ail
02 08 légumes tiges et pousses
02 09 salades ou légumes mélangés
03 Légumes secs
04 Fruits
04 00 non spécifié
04 01 fruits
04 02 noix et graines
04 03 fruits mélangés
04 04 olives
05 Produits laitiers
05 00 non spécifié
05 01 lait
05 02 boissons lactées
05 03 yaourts
05 04 fromages Blancs, petits suisses
05 05 fromages
05 06 desserts lactés (à base de lait)
05 07 crème
05 08 lait ajouté au café
06 Céréales et produits céréaliers
06 00 non spécifié
06 01 farine, amidon, semoule
06 02 pâtes, riz et autres féculents
06 03 pain, biscottes et toasts
06 03 00pain non spécifié
06 03 01 pain
06 03 02 biscottes
06 04 céréales pour petit déjeuner
06 05 biscuits apéritifs, biscuits salés
06 06 pâtes (brisée, à pizza)
07 Viandes, charcuterie, abats
07 00 non spécifié
07 01 viandes
07 01 00non spécifié
07 01 01bœuf
07 01 02 veau
07 01 03 porc
07 01 04 mouton et agneau
07 01 05 cheval
07 01 06 chèvre
07 02 volaille
07 02 00 non spécifié
07 02 01 poulet et coq
07 02 02 dinde et dindonneau
07 02 03 canard
07 02 04 oie
07 02 05 lapin
07 03 gibier
07 04 charcuterie
07 05 abats
08 poissons et produits de la mer
08 00 non spécifié
08 01 poissons
08 02 crustacés et mollusques
08 03 produits à base de poisson
09 Oeufs et ovoproduits
09 00 non spécifié
09 01 oeufs
10 graisses
10 00 non spécifié
10 01 huiles végétales
10 02 beurre
10 03 margarines
10 04 matières grasses à friture
10 05 huile marine
10 06 autres matières grasses animales
11 Sucre et sucreries
11 00 non spécifié
11 01 sucre, miel, confiture
11 02 chocolat, bonbon.
11 03 confiseries non chocolatées
11 04 sirop
11 05 crèmes glacées et sorbets
11 05 00 non spécifié
11 05 01 crèmes glacées
11 05 02 Sorbet
11 05 03 glace à l'eau
12 Gâteaux
12 00 non spécifié
12 01 gâteaux, tartes, viennoiseries
12 02 gâteaux secs, biscuits
13 boissons non alcoolisées
13 00 non spécifié
13 01 jus de fruits ou de légumes
13 02 sodas et sirops dilués
13 03 café, thé et infusion
13 03 00 non spécifié
13 03 01 café
13 03 02 thé
13 03 03 tisane
13 03 04 chicorée
13 04 eau
14 boissons alcoolisées
14 00 non spécifié
14 01 vin
14 02 vins cuits (Cherry,Porto,..)
14 03 bière et cidre
14 04 alcools forts
14 05 boissons alcoolisées anisées (Pastis,..)
14 06 digestifs
14 07 Cocktail, punch, kir
15 Condiments et sauces
15 00 non spécifié
15 01 sauces
15 01 00 non spécifié
15 01 01 sauce tomate
15 01 02 vinaigrette
15 01 03 mayonnaise
15 01 04 sauces dessert
15 02 levure
15 03 herbes, épices et aromates
15 04 condiments
16 Soupes et Bouillons
16 00 non spécifié

16 01 soupe
16 02 Bouillon
17 Divers
17 00 non spécifié
17 01 produits au soja

17 02 produits diététiques
17 02 00 non spécifié
17 02 01 édulcorant

Annexe 15 : Reproductibilité et validité† pour les apports en nutriments calculés à partir des consommations alimentaires déclarées par les 119 participantes à l'étude de validation (coefficients de corrélation de Pearson)

Groupe d'aliments	Reproductibilité Q1 versus Q2 (n=105)	Relative validité rappel 24h (n=115)
Energie	0,70	0,40
Energie non issue de l'alcool	0,71	0,40
Protéines	0,69	0,29
Glucides	0,59	0,42
Lipides	0,73	0,49
Alcool*	0,68	0,63
% énergétique issu des protéines	0,60	0,66
% énergétique issu des glucides	0,69	0,59
% énergétique issu des lipides	0,62	0,50
% énergétique issu de l'alcool	0,75	0,78
Cholestérol*	0,65	0,46
Fibres	0,59	0,44
Vitamine C*	0,73	0,55
Rétinol*	0,66	0,33
Carotène*	0,66	0,63
Vitamine E	0,54	0,44
Calcium	0,75	0,38
Fer	0,62	0,28

* log (variable).

†D'après Van liere M (Int J Epidemiol, 1997).

Annexe 16 : Reproductibilité et validité† pour les consommations alimentaires déclarées par les 119 participantes à l'étude de validation (coefficients de corrélation de Spearman)

Groupe d'aliments	Reproductibilité Q1 versus Q2 n=105	Relative validité rappel 24h n=115
Pomme de terre	0,67	0,52
Légumes	0,64	0,50
Légumes secs	0,63	0,25
Fruits	0,59	0,44
Produits laitiers	0,73	0,67
Produits céréaliers	0,61	0,56
Viande	0,64	0,43
Poissons	0,51	0,39
Œufs	0,57	0,40
Matières grasses	0,74	0,58
Sucre et sucreries	0,69	0,62
Gâteaux	0,50	0,43
Boissons non-alcoolisées	0,61	0,55
Boissons alcoolisées	0,69	0,71
Sauces et assaisonnement	0,40	0,12
Soupes	0,67	0,41

†D'après Van liere M (Int J Epidemiol, 1997).

Annexe 17 : Valeurs seuils des percentiles des variables étudiées dans la survenue d'adénome

Nutriments		
	1er tertile	**2nd tertile**
Calorie (Kcal)	1887,44	2355,69
Calcium[1] (mg)	913,16	1137,39
Calcium laitier[1] (mg)	522,26	749,45
Calcium non-laitier[1] (mg)	341,51	405,11
Phosphore[1] (mg)	1229,74	1396,33
Vitamine D[1] (µg)	1,84	2,64
Fibres totales[1] (g)	20,87	25,37
Fibres de céréales[1] (g)	4,96	7,04
Fibres de légumes secs[1] (g)	0,53	1,43
Fibres de pommes de terre[1] (g)	0,63	1,12
Fibres de légumes[1] (g)	5,31	7,87
Fibres de fruits[1] (g)	3,79	6,06
	1er tertile de consommatrices	**2nd tertile de consommatrices**
Ethanol (g)	3,47	11,75
Aliments		
	1er tertile	**2nd tertile**
Viandes totales (g)	80,14	127,48
Volailles (g)	8,58	26,67
Viandes transformées (g)	17,71	34,29
Produits laitiers (g)	213,49	360,37
Fromages (g)	32,43	62,08
Yaourts (g)	48,43	113,00
Pommes de terre (g)	36,45	71,43
Légumes secs (g)	6,57	20,14
Fruits (g)	184,09	312,50
Céréales (g)	156,77	236,07
Légumes totaux (g)	222,53	323,33
Légumes feuilles (g)	50,00	81,24
Légumes fruits (g)	46,70	92,43
Légumes racines (g)	18,81	40,00
Légumes tiges (g)	5,66	19,13
	1er tertile de consommatrices	**2nd tertile de consommatrices**
Veau (g)	7,92	14,41
Mouton (g)	9,01	16,21
Porc (g)	9,61	17,46
Bœuf (g)	13,21	23,29
Abats (g)	5,09	11,82
Vin (mL)	38,42	117,22
Bière (mL)	16,42	49,26
Lait (mL)	78,57	210,00
Fromage blanc (g)	21,43	59,85
Chou (g)	18,37	34,37
légumes graines (g)	10,57	18,39

[1] résidus de la régression sur l'apport énergétique

Annexe 18 : Valeurs seuils des percentiles des variables étudiées dans la survenue de cancer

Nutriments

	1er quartile	médiane	3e quartile
Calorie (Kcal)	1742,91	2087,53	2482,78
Calcium[1] (mg)	840,91	1003,24	1194,83
Calcium laitier[1] (mg)	461,06	619,58	810,85
Calcium non laitier[1] (mg)	321,24	366,23	418,69
Phosphore[1] (mg)	1167,35	1293,35	1431,28
Vitamine D[1] (µg)	1,64	2,20	2,95
Fibres[1] (g)	19,41	22,63	26,40
Fibres de céréales[1] (g)	4,43	5,91	7,64
Fibres de légumes secs[1] (g)	0,38	0,93	1,84
Fibres de pommes de terr[1]e (g)	0,53	0,87	1,31
Fibres de légumes[1] (g)	4,48	6,33	8,63
Fibres de fruits[1] (g)	3,13	4,76	6,63

	1er tertile de consommatrices	2e tertile de consommatrices
Ethanol (g)	3,41	12,04

Aliments

	1er quartile	médiane	3e quartile
viandes totales (g)	64,24	102,19	141,74
Volaille (g)	2,96	17,14	30,00
Viandes transformées (g)	14,24	25,72	41,59
Produits laitiers (g)	178,53	272,94	406,58
Yaourt (g)	32,29	80,71	120,42
Fromages (g)	26,67	47,00	70,16
Pommes de terre (g)	28,83	53,94	85,71
Légumes (g)	188,30	263,88	355,62
Légumes secs (g)	3,28	13,14	28,57
Fruits (g)	152,38	241,24	338,09
Céréales (g)	136,46	194,80	264,54
Légumes feuilles sauf chou (g)	39,29	62,55	89,79
Légrumes fruits (g)	21,16	63,87	100,91
Légumes racines (g)	6,65	27,00	44,17
Légumes branches (g)	2,91	10,22	23,21

	1er tertile de consommatrices	2e tertile de consommatrices
Veau (g)	7,75	13,86
Mouton (g)	8,87	15,61
Porc (g)	9,75	17,78
Bœuf (g)	13,10	22,75
Abats (g)	5,09	12,48
Vin (mL)	38,65	120,89
Bière (mL)	16,42	50,00
Lait (mL)	77,14	210,00
Fromage blanc (g)	21,43	57,14
Chou (g)	18,05	34,05
Légumes graines (g)	10,32	17,95

[1] résidus de la régression sur l'apport énergétique

Agudo A, Slimani N, Ocké MC *et al*. Consumption of vegetable, fruit and other plant foods in the EPIC cohorts from 10 European countries. Publ Health Nutr (sous-presse).

Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ *et al*. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. N Engl J Med 2000 ; 342:1156-62.

Alberts DS, Ritenbaugh C, Story JA *et al*. Randomized, double-blinded, placebo-controlled study of effect of wheat bran fiber and calcium on fecal bile acids in patients with resected adenomatous polyps. J Natl Cancer Inst 1996 ; 88:81-92.

Almendingen K, Hofstad B, Trygg K *et al*. Current diet and colorectal adenomas: a case-control study including different sets of traditionally chosen control groups. Eur J Cancer Prev 2001 ; 10:395-406.

Almendingen K, Trygg K, Larsen S *et al*. Dietary factors and colorectal polyps: a case-control study. Eur J Cancer Prev 1995 ; 4:239-46.

Arbman G, Axelson O, Ericsson-Begodzki AB *et al*. Cereal fiber, calcium, and colorectal cancer. Cancer 1992 ; 69:2042-48.

Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med. 1992 ; 326:658-62.

Augustsson K, Skog K, Jagerstad M et al. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. Lancet 1999 ; 353:703-7.

Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C *et al*. Alcohol consumption and the risk of cancer:a meta-analysis. Alcohol Res Health 2001 ; 25:263-70.

Baron JA, Beach M, Mandel JS *et al*. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. N Engl J Med 1999 ; 340:101-7.

Baron JA, Sandler RS, Haile RW *et al*. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. J Natl Cancer Inst 1998 ; 90:57-62.

Baron JA, Tosteson TD, Wargovich MJ *et al*. Calcium supplementation and rectal mucosal proliferation:a randomised controlled trial. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87:1303-7.

Bedenne L, Faivre J, Boutron MC *et al*. Adenoma-carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis ? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancer. Cancer 1992 ; 69:883-8.

Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I *et al*. Estimation de l'incidence des cancers du tube digestif par region. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23:1040-7.

Benito E, Cabeza E, Moreno V *et al*. Diet and colorectal adenomas:a case-control study in Majorca. Int J Cancer 1993 ; 55:213-219.

Benito E, Stiggelbout A, Bosch FX *et al*. Nutritional factors in colorectal cancer risk:a case-control study in Majorca. Int J Cancer 1991 ; 49:161-167.

Bergsma-Kadijk JA, Van 't Veer P, Kampman E *et al*. Calcium does not protect against colorectal neoplasia. Epidemiology 1996 ; 7:590-7.

Berrino F, Capocaccia R, Estève J *et al*. Survival of Cancer Patients in Europe:the EUROCARE-2 Study. IARC Press 1999.

Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A *et al*. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence:a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. Lancet 2000 ; 356:1300-6.

Bostick RM, Potter JD, Sellers TA *et al*. Relation of calcium, vitamin D, and dairy food intake to Incidence of colon cancer in older women. Am J Epidemiol 1993 ; 137:1302-1317.

Bostick RM. Human studies of calcium supplementation and colorectal epithelial cell proliferation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997 ; 6:971-80.

Boutron MC, Faivre J, Dop MC *et al*. Tobacco, alcohol and colorectal tumors: a multistep process. Am J Epidemiol 1995 ; 141:1038-46.

Boutron MC, Faivre J, Marteau P *et al*. Calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and colorectal carcinogenesis: a French case--control study. Br J Cancer 1996 ; 74:145-51.

Boutron-Ruault MC, Meance S, Senesse P *et al*. Diet diversity and the adenoma-carcinoma sequence. Gastroenterology 1998 ; 114:2323.

Boutron-Ruault Mc, Senesse P, Faivre J *et al*. Folate and alcohol intakes:related or independent roles in the adenoma-carcinoma sequence? Nutr Cancer 1996 ; 26:337-347.

Boutron-Ruault MC, Senesse P, Faivre J et al. Foods as risk factors for colorectal cancer: a case-control study in Burgundy (France). Eur J Cancer Prev 1999 ; 8:229-35.

Boutron-Ruault MC, Senesse P, Meance S *et al*. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. Nutr Cancer 2001 ; 39:50-7.

Boutron-Ruault MC. Diet and colorectal carcinogenesis: recent data. Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23:135-41.

Breuer-Katschinski B, Nemes K, Marr A et al. Alcohol and cigarette smoking and the risk of colorectal adenomas. Dig Dis Sci 2000 ; 45:487-93.

Brown CC, Kipnis V, Freedman LS *et al*. Energy adjustment methods for nutritional epidemiology:the effect of categorization. Am J Epidemiol 1994 ; 139:323-38.

Bruce WR, Wolever TMS, Giacca A. Mechanisms linking diet and colorectal cancer:the possible role of insulin resistance. Nutr Cancer 2000 ; 37:19-26.

Burkitt DP. Related disease, related cause? Lancet 1969 ; 2:1229-1231.

Caygill CP, Charlett A, Hill MJ. Fat, fish, fish oil and cancer. Br J Cancer 1996 ; 74:159-64.

Chen J, Giovannucci E, Hunter DJ. MTHFR Polymorphism, Methyl-replete diets and the risk of colorectal carcinoma and adenoma among U.S. Men and women: An example of Gene-Environment interactions in Colorectal Tumorigenesis. J Nutr 1999 ; 129:560-564.

Chen J, Stampfer MJ, Hough HL et al. A prospective study of N-acetyltransferase genotype, red meat intake, and risk of colorectal cancer. Cancer Res 1998 ; 58:3307-11.

Chung DC. The genetic basis of colorectal cancer:insights into critical pathways of tumorigenesis. Gastroenterology 2000 ; 119:854-865.

Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. A prospective study of colon and rectal cancer among Hawaii Japanese men. Ann Epidemiol 1996 ; 6:276-82.

Clavel-Chapelon F, the E3N Group. E3N, a French cohort study on cancer risk factors. Eur J Cancer Prev 1997 ; 6:473-8.

CNERNA, CNRS. Alimentation et Cancer – Evaluation des données scientifiques. Paris: Tec & Doc Lavoisier, 1996.

CNERNA, CNRS. Apports nutritionnels conseillés pour la population française . Paris: Tec & Doc Lavoisier, 2000.

Cox DR. Regression models and life tables (with discussion). J R Stat Soc B 1972 ; 34:187-202.

Deneo-Pellegrini H, Boffetta P, De Stefani E et al. Plant foods and differences between colon and rectal cancers. Eur J Cancer Prev 2002 ; 11:369-75.

Doll R, Peto R. The Causes of Cancer. New York, NY:Oxford University Press, 1981.

Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C et al. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps--a case control study. Eur J Nutr 2002 ; 41:35-43.

Faivre J, Boutron MC, Senesse P et al. Environmental and familial risk factors in relation to the colorectal adenoma--carcinoma sequence: results of a case-control study in Burgundy (France). Eur J Cancer Prev 1997 ; 6:127-31.

Faivre J. Epidémiologie et prévention du cancer colorectal. Paris: Springer Digest edition, 2001.

FAO/WHO/ONU. Report of a join expert consultation. Energy and Protein requirements. WHO Technical Report Series N° .724. Geneva, 1985.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990 ; 61:759-67.

Ferraroni M, La Vecchia C, D'Avanzo B et al. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. Br J Cancer 1994 ; 70:1150-5.

Ferraroni M, La Vecchia D, D'Avanzo B *et al*. A. Selected micronutrient intake and the risk of colorectal cancer. Br J Cancer 1994 ; 70:1150-1155.

Flood A, Caprario L, Chaterjee N *et al*. Folate, methionine, alcohol, and colorectal cancer in a prospective study of women in the United States. Cancer Causes Control 2002 ; 13:551-611.

Flood A, Schatzkin A. Colorectal cancer: does it matter if you eat your fruits and vegetables ? J Natl Cancer Inst 2000 ; 92:1706-7.

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

Franceschi S, Favero A, La Vecchia C *et al*. Food groups and risk of colorectal cancer in Italy. Int J Cancer 1997 ; 72:56-61.

Franceschi S, La Vecchia C, Russo A *et al*. Macronutrient intake and risk of colorectal cancer in Italy. Int J

Cancer 1998 ; 76:321-4.

Freedman LS, Kipnis V, Brown CC, Schatzkin *et al*. Comments on "Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies". Am J Clin Nutr 1997 ; 65:1229S-1931S.

Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR *et al*. A case-control study of diet and rectal cancer in western New York. Am J Epidemiol 1990 ; 131:612-624.

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA *et al*. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999 ; 340:169-76.

Gaard M, Tretli S, Loken EB. Dietary factors and risk of colon cancer: a prospective study of 50,535 young Norwegian men and women. Eur J Cancer Prev 1996 ; 5:445-54.

Garland C, Shekelle RB, Barett-Connor E *et al*. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. Lancet 1985 ; 1:307-309.

Gerhardsson de Verdier M, Longnecker MP. Eating frequency - a neglected risk factor for colon cancer ? Cancer Causes Control 1992 ; 3:77-81.

Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P *et al*. Nutritional factors and colon carcinoma: a case-control study involving French Canadians in Montreal, Quebec, Canada. Cancer 1997 ; 80:858-64.

Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ *et al*. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). Cancer Causes Control 1996 ; 7:253-63.

Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A et al. Alcohol, low-methionine--low-folate diets, and risk of colon cancer in men. J Natl Cancer Inst 1995 Feb 15 ; 87(4):265-73.

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ *et al*. Intake of fat, meat, and fiber in relation to risk of colon cancer in men. Cancer Res 1994 ; 54:2390-7.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz G et al. Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men. J Natl Cancer Inst 1992 ; 84:91-8.

Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA *et al*. Multivitamin use, folate, and colon cancer and adenoma in women in the Nurses' Health Study. Ann Int Med 1998 ; 129:517-524.

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

Giovannucci E. Insulin and colon cancer. Cancer Causes Control 1995 ; 6:164-79.

Glynn SA, Albanes D, Pietinen O *et al.* Colorectal cancer and folates status: a nested case-control study among male smokers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 ; 5:487-494.

Graham S, Marshall J, Haughey B *et al*. Dietary epidemiology of cancer of the colon in western New-York. Am J Epidemiol 1988 ; 128:490-503.

Haile RW, Witte JS, Longnecker M et al. A sigmoidoscopy-based case-control study of polyps: macronutrients, fiber and meat consumption. Int J Cancer 1997 ; 73:497-502.

Honjo S, Kono S, Shinchi K et al. The relation of smoking, alcohol use and obesity to risk of sigmoid colon and rectal adenomas. Jpn J Cancer Res 1995 ; 86:1019-26.

Heilbrun LK, Nomura A, Hankin JH *et al*. Diet and colorectal cancer with special reference to fiber intake. Int J Cancer 1989 ; 44:1-6.

Heilburn LK, Nomura A, Hankin JH *et al*. Dietary vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer. Lancet 1985 ; 1:925.

Hill C, Jan P, Doyon F. Is cancer mortality increasing in France ? Br J Cancer 2001 ; 85:1664-6.

Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma--carcinoma sequence in large bowel. Lancet 1978 ; 1:245-247.

Hjartåker A, Lagiou A, Slimani N *et al*. Consumption of dairy products in the EPIC cohort. Data from 35,955 24-hour dietary recalls in 10 European countries. Publ Health Nutr (sous-presse).

Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN *et al*. The relationship between faecal bile acid profile with or without supplementation with calcium and antioxidants on recurrence and growth of colorectal polyps. Eur J Cancer Prev 1998 ; 7:287-94.

Holt PR. Dairy foods and prevention of colon cancer: human studies. J Am Coll Nutr 1999 ; 18:379-391.

Houlston RS, Tomlinson IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. Gastroenterology 2001 ; 121:282-301.

Howe Gr, Aronson KJ, Benito E, *et al*. The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. Cancer Causes Control 1997 ; 8:215-28.

Howe GR, Benito E, Castelleto R *et al*. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum:evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. J Natl Cancer Inst 1992 ; 84:1887-96.

Howe GR, Miller AB, Jain M. Re:"Total energy intake:implications for epidemiologic analysis" (letter). Am J Epidemiol 1986 ; 124:156-157.

Hsing AW, McLaughlin JK, Chow WH et al. Risk factors for colorectal cancer in a prospective study among U.S. white men. Int J Cancer 1998 ; 77:549-53.

Ingles SA, Wang J, Coetzee GA *et al.* Vitamin D receptor polymorphisms and risk of colorectal adenomas (United States). Cancer Causes Control 2001 ; 12:607-14.

Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Expertise collective Alcool. Les editions INSERM, 2001.

International Agency for Research on Cancer. Globocan (accédé en Octobre 2002). http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html

Jägerstad M, Laser Reuterswärd A, Öste R Reuterswärd *et al.* Creatine and Maillard reaction products as precursors of mutagenic compounds formed in fried beef. ACS symposium series 1983 ; 215:507-519.

James WPT, Schofield EC. Human energy requirements. New York, NY: Oxford University Press 1990.

Jarvinen R, Knekt P, Hakulinen T *et al.* Prospective study on milk products, calcium and cancers of the colon and rectum. Eur J Clin Nutr 2001 ; 55:1000-7.

Jedrychowski W, Steindorf K, Popiela T et al. Alcohol consumption and the risk of colorectal cancer at low levels of micronutrient intake. Med Sci Monit 2002 ; 8:357-63.

Ji BT, Dai Q, Gao YT et al. Cigarette and alcohol consumption and the risk of colorectal cancer in Shanghai, China. Eur J Cancer Prev 2002 ; 11:237-44.

Kaaks R, Riboli E, Van Staveren WA. Calibration of dietary intake measurements in prospective cohort studies. Am J of Epidemiol 1995 ; 142:925-935.

Kampman E, Giovannucci E, Van 't Veer P *et al.* Calcium, vitamin D, dairy foods, and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. Am J Epidemiol 1994 ; 139:16-29.

Kampman E, Goldbohm RA, Van den Brandt PA *et al.* Fermented dairy products, calcium, and colorectal cancer in the Netherlands Cohort Study. Cancer Res 1994 ; 54:3186-3190.

Kampman E, Slattery ML, Bigler J, et al. Meat consumption, genetic susceptibility, and colon cancer risk: a United States multicenter case-control study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999 ; 8:15-24.

Kampman E, Slattery ML, Caan B et al. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). Cancer Causes Control 2000 ; 11:459-66.

Kampman E, van 't Veer P, Hiddink GJ et al. Fermented dairy products, dietary calcium and colon cancer: a case-control study in The Netherlands. Int J Cancer 1994 ; 59:170-6.

Kampman E, Verhoeven D, Sloots L et al. Vegetable and animal products as determinants of colon cancer risk in Dutch men and women. Cancer Causes Control 1995 ; 6:225-34.

Kato I, Akhmedkhanov A, Koenig K *et al.* Prospective study of diet and female colorectal cancer:the New York University Women´s Health Study. Nutr Cancer 1997 ; 28:276-281.

Kearny J, Giovannucci EL, Rimm EB *et al.* Calcium, vitamin D, and dairy foods and the occurrence of colon cancer in men. Am J Epidemiol 1996 ; 143:907-917.

Key T, Allen N, Spencer E *et al.* The effect of diet on risk of cancer. Lancet 2002 ; 360:861-68.

Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM *et al.* Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10:869-74.

Kipnis V, Freedman LS, Browm *et al.* Interpretation of energy adjustment models for nutritional epidemiology. Am J Epidemiol 1993 ; 137:1376-1380.

Knekt P, Jarvinen R, Dich J, et al. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. Int J Cancer 1999 ; 80:852-6.

Knekt P, Steineck G, Jarvinen R *et al.* Intake of fried meat and risk of cancer: a follow-up study in Finland. Int J Cancer 1994 ; 59:756-76.

Kono S, Imanishi K, Shinchi K *et al.* Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. Jpn J Cancer Res 1993 ; 84:13-19.

Kono S, Imanishi K, Shinchi K et al. Relationship of diet to small and large adenomas of the sigmoid colon. Jpn J Cancer Res 1993 ; 84:13-9.

Korn EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-event analysis of longitudinal follow-up of a survey: choice of the time-scale. Am J Epidemiol. 1997 ; 145:72-80.

Kune GA, Kune S, Read A *et al.* Colorectal polyps, diet, alcohol and family history of colorectal cancer:a case-control study. Nutr Cancer 1991 ; 16:25-30.

Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiologic factors: the Melbourne Colorectal Cancer Study. Nutr Cancer 1987 ; 9:21-42.

La Vecchia C, Braga C, Negri E *et al.* Intake of selected micronutrients and risk of colorectal cancer. Int J Cancer 1997 ; 73:525-30.

La Vecchia C, Ferraroni M, Mezzetti et al. Attributable risks for colorectal cancer in northern Italy. Int J Cancer 1996 ; 66:60-4.

Lang NP, Butler MA, Massengill J *et al.* Rapid metabolic phenotypes for acetyltransferase and cytochrome P4501A2 and putative exposure to food-borne heterocyclic amines increase the risk for colorectal cancer or polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1994 ; 3:675-82.

Le Marchand L, Franke AA, Custer L et al. Lifestyle and nutritional correlates of cytochrome CYP1A2 activity: inverse associations with plasma lutein and alpha-tocopherol. Pharmacogenetics 1997 ; 7:11-9.

Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk. Epidemiology 1997 ; 8:658-65.

Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR *et al.* Combined effects of well-done red meat, smoking, and rapid N-acetyltransferase 2 and CYP1A2 phenotypes in increasing colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10:1259-1266.

Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR *et al.* Dietary fiber and colorectal cancer risk. Epidemiology 1997 ; 8:658-65.

Le Marchand L, Wilkens LR, Hankin et al. 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 1997 ; 8:637-48.

Lee HP, Gourley L, Duffy SW *et al.* Colorectal cancer and diet in an Asian population-a case-control study among Singapore Chinese. Int J Cancer 1989 ; 43:1007-1016.

Levi F, Pasche C, La Vecchia C et al. Food groups and colorectal cancer risk. Br J Cancer 1999 ; 79:1283-7.

Levi F, Pasche C, Lucchini F *et al.* Selected micronutrients and colorectal cancer: a case-control study from the Canton of Vaud, Switzerland. Eur J Cancer 2000 ; 36:2115-9.

Lichtenstein P, Annas P. Heritability and prevalence of specific fears and phobias in childhood. J Child Psychol Psychiatry. 2000 Oct ; 41:927-37.

Linseisen J, Kesse E, Slimani N *et al*. Meat consumption in the EPIC cohorts:results from the 24-hour food recalls. Publ Health Nutr (sous-presse).

Lipkin M, Reddy B, Newmark H *et al.* Dietary factors in human colorectal cancer. Annu Rev Nutr 1999 ; 19:545-86.

Little J, Logan RF, Hawtin et al. Colorectal adenomas and diet:a case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood screening programme. Br J Cancer 1993 ; 67:177-84.

Longnecker MP, Chen MJ, Probst-Hensch NM et al. Alcohol and smoking in relation to the prevalence of adenomatous colorectal polyps detected at sigmoidoscopy. Epidemiology 1996 ; 7:275-80.

Longnecker MP, Orza MJ, Adams *et al.* A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. Cancer Causes Control 1990 ; 1:59-68.

Longnecker MP, Orza MJ, Adams ME *et al.* A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. Cancer Causes Control 1990 ; 1:59-68.

Lubin F, Rozen P, Arieli et al. Nutritional and lifestyle habits and water-fiber interaction in colorectal adenoma etiology. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997 ; 6:79-85.

Lucas F, Niravong M, Villeminot S *et al.* Estimation of food portion size using photographs:validity, strenght, weaknesses and recommendations. J Human Nutr Diet 1995 ; 8:65-74.

Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. Cancer Res 1997 ; 57:1098-102.

Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornee *et al.* Colorectal polyps and diet: a case-control study in Marseilles. Int J Cancer 1987 ; 40:179-88.

Macquart-Moulin G, Riboli E, Cornée J *et al.* Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. Int J Cancer 1986 ; 38:183-191.

Marcus PM, Newcomb PA. The association of calcium and vitamin D, and colon and rectal cancer in Wisconsin women. Int J Epidemiol 1998 ; 27:788-93.

Martin F, Poynard T, Ribet A *et al.* A cooperative study on the detection of colorectal cancer and polyps in France. Cancer Detect Prev 1981 ; 4:407-15.

Martinez ME, Giovannucci EL, Colditz GA *et al.* Calcium, vitamin D, and the occurrence of colorectal cancer among women. J Natl Cancer Inst 1996 ; 88:1375-1382.

Martinez ME, McPherson RS, Annegers JF *et al.* Association of diet and colorectal adenomatous polyps: dietary fiber, calcium, and total fat. Epidemiology 1996 ; 7:264-8.

Martinez ME, McPherson RS, Annegers JF et al. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. J Natl Cancer Inst 1995 ; 87:274-9.

Martinez ME, Willett WC. Calcium, vitamin D, and colorectal cancer:a review of the epidemiologic evidence. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998 ; 7:163-8.

McCann SE, Randall E, Marshall JR *et al.* Diet diversity and risk of colon cancer in Western New York. Nutr Cancer 1994 ; 21:133-141.

Ménégoz F, Chérié-Chaline L. Le Cancer en France: Incidence et Mortalité. Paris: La Documentation Française, 1998.

Meyer F, Xhite E. Alcohol and nutrients inrelation to colon cancer in middle-aged adults. Am J Epidemiol 1993 ; 138:225-236.

Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ *et al.* Prospective study on fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. J Natl Cancer Inst 2000 ; 92:1740-1752.

Murata M, Tagawa M, Watanabe S et al. Genotype difference of aldehyde dehydrogenase 2 gene in alcohol drinkers influences the incidence of Japanese colorectal cancer patients. Jpn J Cancer Res 1999 ; 90:711-9.

Muscat JE, Wynder EL. The consumption of well-done red meat and the risk of colorectal cancer. Am J Public Health 1994 ; 84:856-858.

Nagata C, Shimizu H, Kametani M et al. Diet and colorectal adenoma in Japanese males and females. Dis Colon Rectum 2001 ; 44:105-11.

Negri E, Braga C, La Vecchia C *et al.* Family history of cancer and risk of colorectal cancer in Italy. Br J Cancer 1998 ; 77:174-9.

Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998 ; 7:667-71.

Negri E, La Vecchia CD, D'Avanzo B *et al.* Calcium, dairy products and colorectal cancer. Nutr Cancer 1990 ; 13:255-262.

Neugut AI, Garbowski GC, Lee WC, Murray T, Nieves JW, Forde KA, Treat MR, Waye JD, Fenoglio-Preiser C. Dietary risk factors for the incidence and recurrence of colorectal adenomatous polyps. A case-control study. Ann Intern Med. 1993 ; 118:91-5.

Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H *et al.* Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. Gastroenterology 1995 ; 108:402-8.

Neugut AI, Jacobson JS, De Vivo I. Epidemiology of colorectal adenomatous polyps. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1993:159-76.

Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium:a hypothesis. J Natl Cancer Inst 1984 ; 72:1323-1325.

Norat T, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer: a review of epidemiologic evidence. Nutr Review 2001 ; 59:37-47.

Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of epidemiological studies. Int J Cancer 2002 ; 98:241-56.

Norat T, Riboli E. Epidemiological evidence of the protective effect of fruits and vegetables on cancer risk. Am J Clin Nutr. *Submitted for publication.*

Olsen J, Kronborg O. Coffee, tobacco and alcohol as risk factors for cancer and adenoma of the large intestine. Int J Epidemiol 1993 ; 22:398-402.

Peipins LA, Sandler RS. Epidemiology of colorectal adenomas. Epidemiol Rev 1994 ; 16:273-97.

Peters RK, Pike MC, Garabrandt D *et al.* Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. Cancer Causes Control 1992 ; 3:457-473.

Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N *et al.* Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10:1267-74.

Piard F, Chapusot 1, Ecarnot-Laubriet A *et al.* Molecular markers of heterogeneity in colorectal cancers and adenomas. Eur J Cancer Prev 2002 ; 113:85-97.

Pietinen P, Malila N, Virtanen M *et al.* Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. Cancer Causes Control 1999 ; 10:387-96.

Pike MC, Bernstein L, Peters RK. Re:"Total energy intake: implications for epidemiologic analysis" (letter). Am J Epidemiol 1989 ; 129:1312-1313.

Pisani P, Mitton N. Cooking methods, metabolic polymorphisms and colorectal cancer. Eur J Cancer Prev 2002 ; 11:75-84.

Platz EA, Giovannucci E, Rimm et al. Dietary fiber and distal colorectal adenoma in men. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997 ; 6:661-70.

Potter JD, Slattery ML, Bostick RM *et al.* Colon cancer: a review of the epidemiology. Epidem Rev 1993 ; 15:499-545.

Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietary calcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 ; 5:897-900.

Probst-Hensch NM, Sinha R, Longnecker MP et al. Meat preparation and colorectal adenomas in a large sigmoidoscopy-based case-control study in California (United States). Cancer Causes Control 1997 ; 8:175-83.

Riboli E, Cornee J, Macquart-Moulin G et al. Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. Am J Epidemiol 1991 Jul 15 ; 134(2):157-66.

Riboli E. Nutrition and cancer:background and rationale of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Ann Oncol 1992 ; 3:783-91.

Roberts-Thompson IC, Ryan P, Khoo KK *et al.* Diet, acetylator phenotype, and risk of colorectal neoplasia. Lancet 1996 ; 347:1372-1374.

Rozen P, Lubin F, Papo N *et al.* Calcium supplements interact significantly with long-term diet while suppressing rectal epithelial proliferation of adenoma patients. Cancer 2001 ; 91:833-40.

Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10:439-46.

Sandler RS, Lyles CM, McAuliffe C et al. Cigarette smoking, alcohol, and the risk of colorectal adenomas.

Gastroenterology 1993 ; 104:1445-51.

Sandler RS, Lyles CM, Peipins LA et al. Diet and risk of colorectal adenomas: macronutrients, cholesterol, and fiber. J Natl Cancer Inst 1993 ; 85:884-91.

Schatzkin A, Lanza E, Corle D *et al.* Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. N Engl J Med 2000 ; 342:1149-55.

Schottenfeld D, Fraumeni JF. Cancer epidemiology and prevention. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1996.

Sengupta S, Tjandra JJ, Gibson PR. Dietary fiber and colorectal neoplasia, Dis Colon Rectum 2001 ; 44:1016-33.

Seow A, Quah SR, Nyam D, et al. Food groups and the risk of colorectal carcinoma in an Asian population. Cancer 2002 ; 95:2390-6.

Shannon J, White E, Shattuck AL et al. Relationship of food groups and water intake to colon cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 ; 5:495-502.

Shibata A, Paganini-Hill A, Ross RK *et al.* Intake of vegetables, fruits, beta-carotene, vitamin C and vitamin supplements and cancer incidence among the elderly:a prospective study. Br J Cancer 1992 ; 66:673-9.

Shoff SM, Nawcomb PA, Longnecker MP. Frequency of eating and risk of colorectal cancer in women. Nutr cancer 1997 ; 27:22-25.

Sieri S, Agudo A, Kesse E *et al*. Patterns of alcohol consumption in 10 European countries participating in the EPIC project. Publ Health Nutr (sous-presse).

Singh PN, Fraser GE. Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. Am J Epidemiol 1998 ; 148:761-74.

Sinha R, Chow WH, Kulldorf M *et al.* Well-done, grilled red meat increases the risk of colorectal adenomas. Cancer Res 1999 ; 59:4320-4324.

Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ *et al.* Eating patterns and risk of colon cancer. Am J Epidemiol 1998 ; 148:4-16.

Slattery ML, Edwards SL, Ma K-N *et al.* Physical activity and colon cancer: a public health perspective. Ann Epidemiol 1997 ; 7:137-45.

Slattery ML, Potter JD, Coates et al. Plant foods and colon cancer: an assessment of specific foods and their

related nutrients (United States). Cancer Causes Control 1997 ; 8:575-90.

Slattery ML, Potter JD, Samowitz W *et al.* Methylenetetrahydrofolate reductase, diet, and risk of colon cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1999 ; 8:513-8.

Slattery ML, Sorenson AW, Ford MH. Dietary calcium intake as mitiging factor in colon cancer. Am J Epidemiol 1988 ; 504-514.

Slimani N, Deharveng G, Charrondiere RU *et al.* Structure of the standardized computerized 24-h diet recall interview used as reference method in the 22 centers participating in the E,P,I,C. project. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Comput Methods Programs Biomed 1999 ; 58:251-266.

Slimani N, Fahey M, Welch AA *et al*. Diversity of dietary patterns observed in the EPIC project. Publ Health Nutr (sous-presse).

Slimani N, Ferrari P, Ocke M *et al.* Standardization of the 24-hour diet recall calibration method used in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC):general concepts and preliminary results. Eur J Clin Nutr 2000 ; 54:900-917.

Smith-Warner SA, Elmer PJ, Fosdick L *et al.* Fruits, vegetables, and adenomatous polyps: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit case-control study. Am J Epidemiol 2002 ; 155:1104-13.

Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM *et al.* Vegetables, fruit, and colon cancer in the Iowa Women´s Health Study. Am J Epidemiol 1994 ; 139:1-15.

Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit, and cancer prevention:a review. J Am Diet Assoc 1996 ; 96:1027-1039.

Stemmerman GN, Nomura A, Chyou PH. The influence of dairy and nondairy calcium on subsite large bowel cancer risk. Dis Colon Rectum 1990 ; 190-194.

Su LJ, Arab L. Nutritional status of folate and colon cancer risk:evidence from NHANES I epidemiologic follow-up study. Ann Epidemiol 2001 ; 11:65-72.

Sugimura T. Nutrition and dietary carcinogens. Carcinogenesis 2000 ; 21:387-95. Review.

Tavani A, Ferraroni M, Mezzetti M et al. Alcohol intake and risk of cancers of the colon and rectum. Nutr Cancer 1998 ; 30:213-9.

Tavani A, La Vecchia C, Gallus S et al. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. Int J Cancer 2000 ;

86:425-8.

Tehard B, Van Liere MJ, Com Nougué *et al.* Anthropometric measurements and body Silhouette of women: validity and perception. JADA, 2002 ; 102:1779-1784.

Terry P, Giovannucci E, Michels *et al.* A. fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 2001 ; 93:525-531.

Terry P, Jain M, Miller AB *et al*. Dietary intake of folic acid and colorectal cancer risk in a cohort of women. Int J Cancer 2002 ; 97:864-7.

Terry P, Suzuki R, Hu FB *et al*. A prospective study of major dietary patterns and the risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 ; 10:1281-5.

Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM *et al.* Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. J Natl Cancer Inst 1992 ; 84:1491-500.

Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer, critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. J Natl Cancer Inst 1990 ; 82:650-61.

Tseng M, Ingram DD, Darden R *et al.* Eating frequency and risk of colorectal Cancer. Nutr Cancer 2000 ; 36:170-176.

Tseng M, Murray SC, Kupper LL et al. Micronutrients and the risk of colorectal adenomas. Am J Epidemiol 1996 ; 144:1005-14.

Tuyns AJ, Haelterman J, Kaaks R. Colorectal cancer and the intake of nutrients: oligosaccharides are a risk factor, fats are not. A case-control study in Belgium. Nutr Cancer 1987 ; 10:181-196.

Van der Meer R, Kleibeuker JH, Lapre JA. Calcium phosphate, bile acids and colorectal cancer. Eur J Cancer Prev 1991 ; 2:55-62

Van Liere MJ, Lucas F, Clavel F *et al.* Relative validity and reproducibility of a French dietary history questionnaire. Int J Epidemiol 1997 ; 26: 128-136.

Vögelstein B, Fearon E, Kern S *et al.* Allelotype of colorectal carcinomas. Science 1989 ; 244:207-212.

Volatier JL, Maffre J, Couvreur A *et al.* Enquête individuelle et nationale sur les consommations alimentaires (INCA). Paris: Editions Lavoisier Tec & Doc, 2000.

Voorrips LE, Goldbohm RA, Van Poppel G *et al.* Vegetables and fruit consumption and risks of colon and rectal cancer in a prospective cohort Study. Am J Epidemiology 2000 ; 153:1081-1092.

Whittemore AS, Wu-Williams AH, Lee M, Zheng S *et al.* Diet, Physical activity, and colorectal cancer among Chinese in north America and China. J Natl Cancer Inst 1990 ; 82:915-926.

Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analysis. Am J Epidemiol 1986 ; 124:17-27.

Willett WC. Nutritional Epidemiology. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press, 1998.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. N Engl J Med 1993 30 ; 329:1977-81.

Witte JS, Longnecker MP, Bird et al. Relation of vegetable, fruit, and grain consumption to colorectal adenomatous polyps. Am J Epidemiol 1996 ; 144:1015-25.

Working group on diet and cancer of the Committee On Medical Aspects of food and nutrition policy. Nutritional Aspects of the Development of Cancer. Department of Health, Report on Health and Social Subjects 48, The Stationery Office, Norwich, 1998.

World Cancer Research Fund. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.

Wu AH, Paganini-Hill RK, Henderson *et al.* Alcohol, physical activity and other risk factors for colorectal cancer. A prospective study. Br J Cancer 1987 ; 55:687-694.

Wu K, Willett WC, Fuchs CS et al. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. J Natl Cancer Inst 2002 ; 94:437-46.

Wurzelmann JI, Silver A, Schreinemachers DM *et al.* Iron intake and the risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996 ; 5:487-494.

Xue L, Lipkin M, Newwmark H *et al.* Influence of dietary calcium and vitamin D on diet-induced epithelial cell hyperproliferation in mice. J Natl Cancer Inst 1999 ; 91:176-181.

Yamada K, Araki S, Tamura M et al. Case-control study of colorectal carcinoma in situ and cancer in relation to cigarette smoking and alcohol use (Japan). Cancer Causes Control 1997 ; 8:780-5.

Yoon H, Benamouzig R, Little J at al. Systematic review of epidemiological studies on meat, dairy products and

egg consumption and risk of colorectal adenomas. Eur J Cancer Prev 2000 ; 9:151-64.

Zaridze D, Filipchenko V, Kustov V *et al.* Diet and colorectal cancer: results of two case-control studies in Russia. Eur J Cancer 1992 ; 29A:112-115.

Zheng W, Anderson KE, Kushi LH et al. A prospective cohort study of intake of calcium, vitamin D, and other micronutrients in relation to incidence of rectal cancer among postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998 ; 7:221-5.