



Université Claude Bernard



Lyon 1

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **07 décembre 2021**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame MATTA Michele**

Titre de la thèse : « *Acide gras, risque de cancer du sein et mortalité : études épidémiologiques* »

Résumé



De nombreuses études expérimentales suggèrent que les acides gras (AGs) pourraient être impliqués dans le développement des principales maladies non transmissibles. De plus, les AGs pourraient avoir une influence sur l'obésité, les taux d'œstrogènes circulants, la résistance à l'insuline et l'inflammation ; tous potentiellement impliqués dans le développement du cancer du sein ainsi que dans d'autres maladies non transmissibles.

Cette thèse vise à mieux comprendre les associations entre AGs et le risque de cancer du sein, globalement et par sous-types de cancer du sein, la mortalité toutes causes confondues par le biais de données auto-rapportées et de biomarqueurs dans deux études prospectives.

Cette hypothèse est illustrée à travers trois objectifs principaux :

1. Evaluer les associations entre l'AGTs et le risque de cancer du sein à travers les estimations auto-rapportées d'apports alimentaires.
2. Evaluer les associations entre les AGs et le risque de cancer du sein par le biais de biomarqueurs.
3. Evaluer les associations entre l'AGs et le risque de mortalité toutes causes confondues ainsi que mortalité par risque de cancer et maladies circulatoires.

Ces trois projets ont été menés dans l'étude prospective européenne sur le cancer et la nutrition (EPIC) et la cohorte nutritionnelle de prévention de cancers Américaine (CPSII NC). La cohorte EPIC regroupe plus de 500 000 participants dans 9 pays européens (l'Allemagne, le Danemark, l'Espagne, la France, l'Italie, la Norvège, les Pays-Bas, le Royaume-Unis et la Suède), incluant 22 centres, suivis depuis les années 90. Les informations relatives à l'apport alimentaires ont été recueillies à l'inclusion par des outils développés et validés par les pays respectifs. Afin d'estimer les apports alimentaires d'AGs individuels, la base de données nutritionnelle d'EPIC a été enrichie grâce aux informations de la base de données nationale de référence nutritionnelle des Etats Unis pour avoir des

estimations plus précises. Les informations relatives aux modes de vie et facteurs reproductifs ont également été recueillies à l'inclusion par auto-questionnaires. L'identification de cas de cancers incidents ainsi que des causes de décès reposent sur le croisement de registres de cancers, dossiers d'assurances et hospitaliers, et d'un suivi actif par le contact des participants et de leurs proches.

La cohorte CPSII NC regroupe plus de 150,000 participants de 21 Etats suivis depuis les années 90. Des échantillons sanguins ont été recueillis entre 1998-2001 d'une sous-cohorte de 39,000 participants qui ont également complété un auto-questionnaire sur des paramètres relatifs au prélèvement sanguins et des facteurs de risques additionnelles relatifs au mode de vie et certains facteurs reproductifs. L'identification de cas de cancers incidents a reposé sur le croisement de registres de cancers et de dossiers médicaux.

Le premier projet a consisté à évaluer l'apport alimentaire en AG *trans* (AG *trans* industriels [AGTi] et AG *trans* ruminants [AGTr]) et le risque de cancer du sein selon le sous-type tumoral, le statut ménopausique et l'adiposité chez 13,241 cas de cancer de sein de la cohorte EPIC. Les résultats ont montré un risque de cancer du sein plus élevé pour les AGTi à partir du deuxième quintile (apports $\geq 0,54$ g/jour). Cette association était principalement liée à l'acide élaïdique, l'AGTi prédominant quantitativement. Un apport plus élevé d'AGTr était également positivement associé au risque de cancer du sein. Cependant, en raison d'une forte corrélation entre l'acide palmitélaïdique et l'acide linoléique conjugué, l'association n'a pas pu être démêlée. Des associations similaires ont été trouvées pour les AGTi et AGTr selon le statut ménopausique, l'adiposité et es sous-types de cancer du sein.

Ensuite, nous avons évalué la relation entre les taux plasmatiques de 36 AG mesurés dans les phospholipides circulants et le risque de cancer du sein dans la cohorte CPSII NC. Dans la CPSII NC, une étude cas-témoins nichée a été menée auprès de 2718 femmes ménopausées (905 cas de cancer du sein et 1813 témoins appariés). Les résultats suggèrent qu'un apport plus élevé d'acide myristique, AG saturé (AGS) provenant de l'apport alimentaire de produits laitiers et de la synthèse de novo, est associé à un risque élevé de cancer du sein. Notre étude a également confirmé les résultats d'autres études de cohorte au sujet d'une association entre l'acide palmitoléique et le risque de cancer du sein.

Enfin, nous avons étudié l'association entre l'apport alimentaire en AGs et la mortalité toutes causes confondues ainsi que la mortalité par cancer et maladie circulatoire dans l'étude EPIC, incluant un demi-million de participants. Après un suivi d'environ 17 ans, 40 016 décès sont survenus. Les résultats ont montré que des apports plus élevés d'AGS et d'AG polyinsaturés n-3 (AGPI n-3) étaient faiblement associés à un risque plus élevé de mortalité toutes causes confondues. Cependant, des apports plus élevés en AGMI et AGPI-6 étaient faiblement associés à un risque plus bas de mortalité toutes causes confondues. Des apports plus élevés en AGMI étaient également associés à un risque réduit de mortalité par maladies circulatoires. De plus, la substitution de 5 % de l'énergie provenant de l'apport d'AGS par des AGMI était associée à un risque réduit de mortalité toutes causes confondues ainsi que de mortalité par maladies circulatoires et par cancer. Une réduction similaire de mortalité par maladies circulatoires a été perçue pour la substitution de 5 % de l'énergie provenant de l'apport en AGS par des AGPI-6.

Cette thèse suggère que l'apport alimentaire d'AGTi et les taux plasmatiques d'acide myristique étaient associés au risque de cancer du sein dans une population européenne et américaine respectivement. De plus, dans la seule étude à grande échelle européenne à ce jour, des apports plus élevés en AGMI et AGPI-6 inversement associés tandis que les apports en AGS et AGPI-3 étaient positivement associés au risque de décès toutes causes confondues. Ces résultats fournissent des informations importantes sur les effets possibles que peuvent avoir les AGs sur la santé. Cependant, des études supplémentaires combinant des études expérimentales, épidémiologiques - issues de populations non-américaines et non européenne - ainsi que des randomisations mendéliennes et des essais randomisés contrôlés sont nécessaires pour inférer la causalité des données rapportés dans cette thèse sur le rôle des AGs dans l'étiologie des principales maladies non transmissibles.

Mots clés : Acide gras, cancer du sein, mortalité, santé publique, maladies non transmissibles, épidémiologie, nutrition.