



HAL
open science

Etude des relations entre Indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins CECILE et la cohorte E3N

Mariem Hajji-Louati

► **To cite this version:**

Mariem Hajji-Louati. Etude des relations entre Indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins CECILE et la cohorte E3N. Santé publique et épidémiologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASR009 . tel-03917553

HAL Id: tel-03917553

<https://theses.hal.science/tel-03917553>

Submitted on 2 Jan 2023

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.

Etude des relations entre Indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins CECILE et la cohorte E3N

Relationship between dietary inflammation index and breast cancer risk:
evidence from the CECILE case-control study and the E3N cohort

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°570 Santé Publique EDSP
Spécialité de doctorat : Santé publique – Epidémiologie

Graduate School : Santé publique. Réfèrent : Faculté de médecine

Thèse préparée dans l'unité de recherche **CESP (Université Paris-Saclay, UVSQ, Inserm)**, sous la direction de **Pascal Guénel**, Directeur de recherche et la co-direction de **Francesca Romana Mancini**, Epidémiologiste.

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 27 juin 2022, par

Mariem HAJJI-LOUATI

Composition du Jury

Blandine De Lauzon-Guillain

Directrice de Recherche, INRAE

Patrick Arveux

Médecin épidémiologiste, HDR, Unisanté

Cécile Delcourt

Directrice de Recherche, ISPED

Laure Dossus

Epidémiologiste, Centre International de Recherche sur le Cancer

Pascal Guénel

Directeur de recherche, Université Paris-Saclay (INSERM U1018)

Présidente

Rapporteur & Examineur

Rapporteuse & Examinatrice

Examinatrice

Directeur de thèse

Titre : Étude des relations entre l'Indice d'Inflammation Alimentaire et le risque de cancer du sein dans l'étude cas-témoins CECILE et la cohorte E3N.

Mots clés : cancer du sein, indice d'inflammation alimentaire, gènes d'inflammation, étude cas-témoins, étude de cohorte

Résumé : L'inflammation joue un rôle important dans le développement du cancer du sein et l'alimentation est l'un des facteurs impliqués dans la régulation de l'inflammation chronique. Les études explorant l'association entre des scores d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein ont rapporté des résultats divergents. A partir d'un Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) développé spécifiquement dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié le risque de cancer du sein chez 827 cas et 966 témoins de l'étude CECILE, et chez 67879 femmes de l'étude E3N parmi lesquelles 5686 cas de cancer du sein ont été diagnostiqués entre 1993 et 2014. Le calcul de l'IIA a été réalisé à partir des questionnaires alimentaires sur la base d'une trentaine de paramètres nutritionnels ayant des effets pro- ou anti-inflammatoires. Dans l'étude CECILE, nous avons également étudié les associations entre les polymorphismes des gènes de l'inflammation et le risque de cancer du sein au niveau des SNP, des gènes et des groupes de gènes impliqués dans une même fonction, ainsi que les interactions entre les gènes et l'IIA.

Dans l'étude CECILE, l'odds ratio de cancer du sein chez les femmes ayant le régime alimentaire le plus pro-inflammatoire ($IIA \geq +1,86$) par rapport aux femmes ayant le régime alimentaire le plus anti-inflammatoire ($IIA < -1,67$) était de 1,31 (IC à 95% : 1,00 ; 1,73) p-tendance=0,02]. Dans l'étude E3N, le HR dans le quintile d'exposition le plus élevé ($IIA \geq +3,02$) par rapport au premier quintile ($IIA < -2,76$) était de 1,13 (IC à 95% : 1,04 ; 1,23) p-tendance =0,001. Dans l'étude CECILE, les associations étaient plus marquées chez les femmes en surpoids ou obèses et chez les fumeuses. L'IIA était associé à un risque accru de tous les sous-types de cancer du sein à l'exception des tumeurs triple négatives. Dans l'étude E3N, les associations étaient plus marquées chez les non-fumeuses et chez les faibles consommatrices d'alcool. Le gène PIAS1, le pathway global de l'inflammation étaient associés au cancer du sein dans l'étude CECILE, mais aucune interaction significative entre l'IIA-et les polymorphismes génétiques n'a été détectée. Ces résultats montrent qu'une alimentation pro-inflammatoire mesurée à partir de l'indice IIA est associée au risque de cancer du sein. De nouvelles études sont nécessaires pour conforter ces résultats.

Title: Relationship between dietary inflammation index and breast cancer risk: evidence from the CECILE case-control study and the E3N cohort

Keywords: breast cancer, dietary inflammation index, inflammatory genes, case-control study, cohort study.

Abstract: Inflammation plays an important role in the development of breast cancer, and diet is one of the factors involved in the regulation of chronic inflammation. Studies exploring the association between dietary inflammation scores and breast cancer risk reported conflicting results. Using a Dietary Inflammation Index (IIA) specifically developed in this doctoral project, we investigated breast cancer risk in 827 cases and 966 controls in the CECILE study, and in 67879 women in the E3N study among whom 5686 breast cancer cases were diagnosed between 1993 and 2014. The calculation of the IIA was performed from food questionnaires based on more than 30 nutritional parameters with pro- or anti-inflammatory properties. In the CECILE study, we also investigated associations of breast cancer risk with polymorphisms in inflammation genes at the level of SNPs, genes, and groups of genes involved in the same function, as well as the interactions between genes and IIA.

In the CECILE study, the odds ratio of breast cancer in women with the most proinflammatory diet ($IIA \geq +1.86$) versus women with the most anti-inflammatory diet ($IIA < -1.67$) was 1.31 (95%CI: 1.00, 1.73) p-trend=0.02]. In the E3N study, the HR in the highest exposure quintile ($IIA \geq +3.02$) versus the first quintile ($IIA < -2.76$) was 1.13 (95%CI: 1.04; 1.23) p-trend=0.001. In the CECILE study, associations were stronger among overweight or obese women and among smokers. IIA was associated with increased risk of all breast cancer subtypes except triple negative tumors. In the E3N study, the associations were stronger in nonsmokers and in low alcohol users. The PIAS1 gene and the global inflammation pathway were associated with breast cancer in the CECILE study, but no significant interaction between IIA and genetic polymorphisms was detected. These findings provide evidence that a pro-inflammatory diet as measured by the IIA index increases the risk of breast cancer. Further studies are needed to confirm these results.

LABORATOIRE D'ACCUEIL

Cette thèse a été réalisée au sein de l'équipe "Exposome, hérédité, cancer et santé" du Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations (CESP), INSERM U1018.

FINANCEMENT

Cette thèse a été financée par l'université Paris-Saclay dans le cadre d'un contrat doctoral.

REMERCIEMENTS :

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Pascal Guénel, et ma co-directrice, Francesca Romana Mancini de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce travail. Je voudrais leur exprimer toute ma reconnaissance pour l'encadrement de qualité, leurs disponibilités, leurs écoutes, leurs soutiens, leurs encouragements et leurs précieux conseils.

J'exprime également toute ma gratitude à M. Gianluca Severi, directeur de l'équipe « Exposome et Hérité » pour m'avoir accueillie au sein de cette chaleureuse équipe où j'ai beaucoup appris durant ces années.

Je remercie très sincèrement M. Patrick Arveux et Mme Cécile Delcourt pour avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse et pour avoir consacré du temps à l'évaluer. Je voudrais également remercier les examinatrices de ce travail, Mme Blandine De Lauzon-Guillain et Mme Laure Dossus d'avoir accepté de juger mon travail.

J'adresse mes sincères remerciements à tous les membres de l'école doctorale de Santé publique, et en particulier à sa directrice Florence Ménégau, pour sa disponibilité et sa bienveillance envers les doctorants. J'adresse mes remerciements aux membres de suivi de thèse, Nicole Le Moual et Frédéric Moisan pour leurs soutiens, leurs conseils et leurs disponibilités. Je remercie également la précédente secrétaire de l'école doctorale, Fabienne Renoirt, et l'actuelle secrétaire, Lucie Penda, pour leurs disponibilités.

Je tiens à remercier très chaleureusement tous les membres de l'équipe « Exposome, hérité, Cancer et Santé » pour leur accueil, leur bonne humeur ainsi que les moments passés à déguster des chocolats et des chouquettes !

Un grand merci à Emilie Cordina pour sa gentillesse, sa disponibilité et son aide avec les programmes SAS.

Merci à Louali Nasser, Pauline Frenoy, à Amandine Gelot et à Mohammed Oceane, Clémentine Lemarchand et Gaelle Wendeu-Foyet pour ces précieux conseils dans le domaine des statistiques.

Merci à Therese Truong, Mojgan Karimi et Yazdan Asgari pour leurs disponibilités et leurs précieux conseils dans le domaine de la génétique.

Merci à Soumaya Ben Khedher Balbolia pour son soutien tant sur le plan professionnel que personnel.

Un grand merci à Mojgan et Jennifer pour tous les moments passés ensemble.

Merci également à Régine, Pierre Emmanuelle, Fanny, Yhaya, Marie, Dorra, Sanam, Julie, Cloé, Berta et Wendy pour leur bonne humeur communicative.

Un immense merci à tous ceux avec qui j'ai partagé mon bureau durant ces quatre années : Céline, Lisa, Doua, Clara, Marco, Adrien, Melody pour nos nombreuses discussions ; c'était un bonheur de vous côtoyer au quotidien.

Je souhaite remercier M. Alexis Elbaz de m'avoir donné l'opportunité de travailler avec lui après ma soutenance de thèse.

Un immense merci à toute ma famille qui m'a toujours soutenue et encouragée.

Merci profondément à mon père et à ma mère pour vos sacrifices, votre amour, votre présence notamment dans les moments difficiles et votre soutien inconditionnel.

Merci à mes sœurs Ghofrane, Wafa, Yasmine et Nermin ainsi qu'à mon frère Marwen que j'aime tant et qui, malgré la grande distance qui nous sépare, ont toujours été à mes côtés. Merci à mon beau-frère Khalil pour son soutien moral.

Un immense merci également à ma belle-mère et mon beau-frère Habib pour leurs soutiens, leurs aides et leurs encouragements. Un grand merci à Souhir et Bassem pour leurs aides et leurs soutiens à tout moment.

Enfin, je remercie énormément ma petite famille, mon mari Anouar, merci pour ton soutien sans faille, merci de me supporter au quotidien, merci pour ton amour et un grand merci à mon petit garçon Zakaria pour l'amour que tu me donnes chaque jour avec ton joli sourire 'Manna'.

TABLE DES MATIERES

<i>Valorisation scientifique</i>	5
<i>Liste des tableaux</i>	7
<i>Liste des figures</i>	9
<i>Liste des abréviations</i>	11
1. Introduction	15
1.1. Le cancer du sein : anatomie, histologie, sous-types	15
1.1.1. Anatomie et physiologie du sein	15
1.1.2. Histologie, récepteurs hormonaux, sous-types moléculaires du cancer du sein	16
1.2. Epidémiologie	19
1.2.1. Incidence, mortalité, survie.....	19
1.2.2. Les facteurs de risque.....	22
1.2.2.1. Les facteurs génétiques	22
1.2.2.2. Les facteurs hormonaux et reproductifs	23
1.2.2.3. Les facteurs anthropométriques	25
1.2.2.4. Les facteurs liés au mode de vie	25
1.2.2.5. Autres facteurs de risque	27
1.3. Inflammation et cancer du sein	28
1.3.1. Rôle de l'inflammation dans le développement du cancer	28
1.3.2. Inflammation et cancer du sein	30
1.3.3. Inflammation alimentaire	32
1.3.3.1. Nutriments et inflammation.....	32
1.3.3.2. Aliments et inflammation	35
1.3.3.3. Alimentation dans sa globalité et inflammation.....	36
1.3.4. Indices d'inflammation alimentaire.....	37
1.3.4.1. Approche <i>a priori</i>	38
1.3.4.2. Approche basée sur une hypothèse empirique	44
1.3.5. Cancer du sein et indice d'inflammation alimentaire	44
1.3.5.1. Études cas-témoins.....	45
1.3.5.2. Études de cohorte.....	48
1.3.6. Gènes de l'inflammation et cancer du sein	52
1.3.6.1. Rôle des gènes de l'inflammation	52
1.3.6.2. Interaction entre gènes d'inflammation et indice d'inflammation alimentaire.....	54
1.4. Objectifs de la thèse	55
2. Inflammation alimentaire et cancer du sein dans l'étude CECILE	59
2.1. Matériel et méthodes	59
2.1.1. Inclusion des participantes.....	59
2.1.2. Recueil des données	60
2.1.3. Table de composition alimentaire	63
2.1.4. Calcul de l'indice d'inflammation alimentaire.....	64
2.1.5. Covariables utilisées dans les analyses	65
2.2. Méthodes statistiques	68
2.2.1. Analyses descriptives	69
2.2.2. Analyses du risque de cancer du sein	69

2.3.	Résultats	70
2.3.1.	Description de l'échantillon d'étude	70
2.3.2.	Description des paramètres nutritionnels.....	74
2.3.3.	Association entre IIA et cancer du sein	76
2.3.4.	Association entre IIA et cancer du sein stratifiées par facteurs de risque	78
2.3.5.	Association entre IIA et cancer du sein par sous-types de cancer du sein	80
2.3.6.	Analyse de sensibilité.....	80
2.4.	Discussion et conclusion	82
3.	<i>Inflammation alimentaire et cancer du sein dans la cohorte E3N.....</i>	87
3.1.	Matériel et méthodes	87
3.1.1.	Inclusion des participants	87
3.1.2.	Recueil des données	88
3.1.3.	Calcul de l'indice d'inflammation alimentaire.....	93
3.1.4.	Sources d'information et validation des cas de cancer du sein	94
3.1.5.	Covariables utilisées dans les analyses statistiques	94
3.2.	Méthodes statistiques	98
3.2.1.	Gestion des données manquantes.....	98
3.2.2.	Analyses descriptives	99
3.2.3.	Analyse du risque.....	99
3.2.4.	Modèles réalisés.....	101
3.2.5.	Test de tendance.....	101
3.2.6.	Splines de régression	102
3.2.7.	Analyse de stratification et d'interaction	102
3.2.8.	Analyse de sensibilité.....	103
3.3.	Résultats	103
3.3.1.	Description de l'échantillon d'étude	103
3.3.2.	Description des paramètres nutritionnels.....	106
3.3.3.	Association entre IIA et cancer du sein	111
3.3.4.	Association entre IIA et cancer du sein selon certains facteurs de risque de cancer du sein.....	114
3.3.5.	Analyse de sensibilité.....	116
3.4.	Discussion	119
4.	<i>Gènes de l'inflammation et indice d'inflammation alimentaire.....</i>	125
4.1.	Rappel : définition d'un SNP	125
4.2.	Matériel et méthodes	125
4.2.1.	Sélection des sujets de l'étude CECILE pour l'analyse génétique	125
4.2.2.	Génotypage.....	126
4.2.3.	Sélection des gènes de l'inflammation et des SNP associés	127
4.2.4.	Méthodes statistiques	128
4.2.4.1.	Analyses descriptives	128
4.2.4.2.	Effet propre des gènes de l'inflammation.....	128
4.2.4.3.	Interaction SNP x IIA :	131
4.3.	Résultats	132
4.3.1.	Description de l'échantillon d'analyse	132
4.3.2.	Effet des gènes l'inflammation dans le risque de cancer du sein	133
4.3.2.1.	Analyse par SNP.....	133
4.3.2.2.	Analyse au niveau des gènes (méthode ARTP)	135
4.3.2.3.	Analyse au niveau des sous-pathways.....	136
4.3.2.4.	Analyse au niveau de l'ensemble du pathway	136
4.3.3.	Interaction entre SNP*IIA	137
4.4.	Discussion et conclusion	138
5.	<i>Discussion générale</i>	145

<i>Conclusion</i>	152
<i>Références</i>	155
<i>Annexes</i>	183

Valorisation scientifique

Publications dans le cadre de la thèse

Mariem Hajji-Louati, Emilie Cordina-Duverger, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. A case–control study in France showing that a pro-inflammatory diet is associated with a higher risk of breast cancer. *Sci Rep.* 2021; 11: 1–10.

Mariem Hajji-Louati, Amandine Gelot, Pauline Frenoy, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. Dietary Inflammatory Index and risk of breast cancer: Evidence from a prospective cohort of 67,879 women followed for 20 years in France. *European Journal of Nutrition.* Soumis

Mariem Hajji-Louati, Therese Truong, Mojgan Karimi, Yazdan Asgari, Emilie Cordina-Duverger, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. Inflammatory genes and risk of breast cancer in a French population-based case-control study. En préparation

Autres Publications

Nasser Laouali, Francesca Romana Mancini, Mariem Hajji-Louati, Douae El Fatouhi , Beverley Balkau, Marie-Christine Boutron-Ruault, Fabrice Bonnet, Guy Fagherazzi. Dietary inflammatory index and type 2 diabetes risk in a prospective cohort of 70,991 women followed for 20 years: the mediating role of BMI. *Diabetologia* 2019; 62: 2222–32.

Lucie Lécuyer, Nasser Laouali, Mariem Hajji-Louati, Melanie Paquet, Vincent Souchard, Mojgan Karimi, Claire Schvartz, Anne-Valérie Guizard, Constance Xhaard, Carole Rubino, Yan Ren, Françoise Borson-Chazot, Elisabeth Adjadj, Emilie Cordina-Duverger, Florent De Vathaire, Pascal Guénel, Marie-Christine Boutron-Ruault, Thérèse Truong. Adapted dietary inflammatory index and differentiated thyroid carcinoma risk in two French population-based case-control studies. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):1097-1108.

Sanam Shah, Yahya Mahamat-Saleh, Mariem Hajji-Louati, Emmanuelle Correia, Marie-Christine Boutron-Ruault, Nasser Laouali. The Palaeolithic diet score and postmenopausal breast cancer risk overall and by hormone receptor and histologic subtypes: En révision (*European Journal of Clinical Nutrition*).

Communication orale :

Mariam Hajji-Louati, Emilie Cordina-Duverger, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. Etude cas-témoin en France sur le potentiel inflammatoire de l'alimentation et le risque de cancer du sein. Les Journées Francophones de Nutrition, Rennes, France, Novembre 2019.

Communications affichées :

Mariam Hajji-Louati, Emilie Cordina-Duverger, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. A case-control study in France showing that a pro-inflammatory diet is associated with a higher risk of breast cancer. Society for Social Medicine and International Epidemiology Association Joint Annual Scientific Meeting (Cork, Irlande, September 2019)

Mariam Hajji-Louati, Emilie Cordina-Duverger, Nasser Laouali, Francesca-Romana Mancini & Pascal Guénel. Etude cas-témoin en France sur le potentiel inflammatoire de l'alimentation et le risque de cancer du sein. Colloque « Nutrition & cancer. Que sait-on aujourd'hui, quels enjeux pour la recherche de demain ? réseau NACRe (Paris, France, Décembre 2019)

Liste des tableaux

Tableau 1-1 : Liste des 45 paramètres nutritionnels pro- et anti-inflammatoires retenus pour le calcul du score DII, avec scores inflammatoires et les apports estimés à partir des données composites mondiales. Dietary Inflammatory Index Development Study, Etats-Unis, 2011-2012 (175).....	40
Tableau 1-2 : Description des études cas-témoins sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein	47
Tableau 1-3 : Description des études de cohortes sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein	50
Tableau 1-4 : Nombre de gènes et de polymorphismes associées aux voies de l'inflammation (216).....	52
Tableau 2-1 : Répartition des cas et des témoins selon l'âge, le département et les facteurs de risque hormonaux, reproductifs ou liés au mode de vie.	73
Tableau 2-2 : Médiane de IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et médiane des apports nutritionnels par jour selon les quartiles de IIA chez les témoins. Etude CECILE, France, 2005-2007	75
Tableau 2-3 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein pour toutes les femmes. Etude CECILE, France, 2005-2007.....	77
Tableau 2-4 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein selon le département et certains facteurs de risque de cancer du sein. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007.....	79
Tableau 2-5 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein par sous-types de cancer du sein. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007.....	81
Tableau 3-1 : Taux de réponse aux différents questionnaires de la cohorte E3N.....	88
Tableau 3-2 : Caractéristiques de la population d'étude, cohorte E3N (N=67 879).....	105
Tableau 3-3 : Moyenne de IIA (Indice d'Inflammation Alimentaire) et moyenne journalière des apports nutritionnels selon les quantiles de IIA, cohorte E3N (N=67 879).....	107
Tableau 3-4 : Caractéristiques de la population d'étude selon les quintiles de l'indice d'inflammation alimentaire (IIA), cohorte E3N (N=67 879)	109
Tableau 3-5 : Risque de cancer du sein selon l'indice inflammatoire alimentaire (IIA) estimé à l'aide des modèles à risques proportionnels de Cox avec l'âge comme échelle de temps dans	

l'étude de cohorte E3N à l'exception des cas de cancer du sein survenant au cours des 5 premières années de suivi, cohorte E3N (N=67 879).....	112
Tableau 3-6 : Hazard Ratios et IC à 95 % de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein selon certains facteurs de risque de cancer du sein, cohorte E3N (N=67 879).....	115
Tableau 3-7 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre l'Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) et le risque de cancer du sein en excluant les cas de cancer du sein diagnostiqué au cours des 5 premières années de suivi, cohorte E3N (N=66 621).	117
Tableau 3-8 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre l'Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) et le risque de cancer du sein selon la médiane de suivi des cas (9.8 ans), cohorte E3N (N=67 879).....	118
Tableau 4-1 : Nombre de gènes et de SNP dans les 17 sous-pathways de l'inflammation....	131
Tableau 4-2 : Caractéristiques des femmes incluses dans les analyses CECILE-IIA et les femmes incluses dans les analyses génétiques.....	133
Tableau 4-3 : OR d'association entre cancer du sein et 60 SNP ayant les plus petites p-valeurs triées par ordre croissant. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007. Seuil de signification statistique $p < 3.49 \times 10^{-5}$	134
Tableau 4-4 : P-valeurs d'association entre les 20 premiers gènes d'inflammation et le cancer du sein.....	136
Tableau 4-5 : P-valeurs d'association entre 17 sous-pathways et le pathway de l'inflammation	137
Tableau 4-6 : Empirical Bayes P-valeurs d'interaction des 20 premiers SNP avec les petites valeurs de p sans correction des tests multiples.	138

Liste des figures

Figure 1-1 : Représentation schématique de l'anatomie du sein.....	15
Figure 1-2 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein	15
Figure 1-3 : Représentation schématique des différentes phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire (1)	16
Figure 1-4 : Représentation schématique de cancer du sein canalaire in situ (1.a) et infiltrant (b) et de cancer du sein lobulaire in situ (1.a) et infiltrant (b).....	17
Figure 1-5 : Taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge par région pour le cancer du sein chez la femme en 2020 (18).....	19
Figure 1-6 : Nombre des cas incidents estimé en France chez les femmes de tous âges (19)..	20
Figure 1-7 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année 1990-2018 (21).....	20
Figure 1-8 : Nombre de décès estimés en 2020 en France chez les femmes de tous âges (19)	21
Figure 1-9 : Facteurs de risques liés au mode de vie impliqués dans l'association entre inflammation et cancer (101).....	30
Figure 1-10 : Les événements moléculaires prospectifs à la progression du cancer du sein induite par la réponse inflammatoire (110).....	32
Figure 2-1 : Extrait du questionnaire alimentaire de l'étude CECILE, utilisé pour estimer les fréquences et quantité d'aliments consommées	61
Figure 2-2 : Extrait du livret de photographies accompagnant le questionnaire alimentaire de l'étude CECILE proposées aux participants pour l'estimation des portions.	62
Figure 2-3 : Extrait du questionnaire alimentaire de l'étude CECILE, utilisé pour estimer les fréquences et quantité et saisonnalité des salades, légumes et fruits.....	62
Figure 2-4 : Organigramme de la sélection de l'échantillon d'analyse	71
Figure 3-1 : Chronologie des auto-questionnaires et recueil de données dans la cohorte E3N89	
Figure 3-2 : Extrait de page de la partie quantitative du questionnaire alimentaire Q3	91
Figure 3-3 : Extrait du livret de photographies accompagnant le questionnaire alimentaire de l'étude E3N proposées aux participants pour l'estimation des portions	91
Figure 3-4 : Extrait de page de la partie qualitative du questionnaire alimentaire Q3	92
Figure 3-5 : Flow chart de la sélection de la population d'analyse de la cohorte E3N	103
Figure 3-6 : Relation entre l'indice d'inflammatoire alimentaire et cancer du sein modélisé par régression spline cubique restreinte (3 nœuds placés aux 5 ^{ème} , 50 ^{ème} et 95 ^{ème} percentiles). ..	113

Figure 4-1 : Exemple d'un SNP. Ici, deux fragments d'ADN séquencés provenant d'individus différents, AAGCCTA à AAGCTTA, contiennent une différence dans un seul nucléotide. Dans ce cas il y a deux allèles : C et T. Presque tous les SNP courants n'ont que deux allèles (251).
.....125

Figure 4-2 : Flow chart de la sélection des sujets de l'étude126

Figure 4-3: Diagramme de sélection des polymorphismes des gènes de l'inflammation inclus dans les analyses.....128

Liste des abréviations

ADII : Adapted dietary inflammatory index

ARTP : Adaptive Rank Truncated Product

CRP : C-Reactive Protein

CG : Charge Glycémique

CESP : Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations

CSP : Catégorie Socio-Professionnelle

CIQUAL : Centre d'information sur la qualité des aliments

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

DII : Dietary inflammatory index

EDII : Energy adjusted dietary inflammatory index

EDIP : Empirical dietary inflammatory index

E3N : Etude Epidémiologique auprès de femme de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale

EPIC : European Prospective Investigation into cancer and Nutrition

ER : Estrogen Receptor ou récepteur aux oestrogènes

GWAS : genome-wide association study

GM-CSF: Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor

HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2 ou récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2

HR : Hormone Receptor ou récepteurs hormonaux

ISD : Inflammatory score of the diet

IL-1-RA : InterLeukin-1 Receptor Antagonist

IL-1 : Interleukine-1

IL-4 : Interleukine-4

IL-6 : Interleukine-6

IL-8 : Interleukine-8

IL-10 : Interleukine-10

IG : Index Glycémique

IIA : Indice d'Inflammation Alimentaire

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

IMC : Indice de Masse Corporelle

IC : Intervalles de Confiance

MET : Équivalent métabolique d'effort physique (Metabolic equivalent task)

NF- κ B : Nuclear Factor-kappa B

NO₂ : Dioxyde d'azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds Ratio

P : degré de significativité des tests

PR : Progesterone Receptor ou récepteurs à progestérone

PIAS1 : Protein Inhibitor of Activated STAT 1

PRRs : Pattern-Recognition Receptors

SNP : Single Nucleotide Polymorphisms

TNF- α : Tumor Necros Factor alpha / Facteur de Nécrose Tumorale alpha

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

TNF α R2 : Tumor Necrosis factor α receptor 2

TN : Triple Négatif

THM : Traitement Hormonal de la Ménopause

σ : Écart-type

Chapitre 1 : INTRODUCTION

1. Introduction

1.1. Le cancer du sein : anatomie, histologie, sous-types

1.1.1. Anatomie et physiologie du sein

Le sein est une glande exocrine hormonodépendante composée de la glande mammaire proprement dite, de fibres de soutien et de tissu conjonctif adipeux. La glande mammaire est constituée de 20 à 40 lobules contenant chacun de 10 à 100 alvéoles. En période d'allaitement, les lobules produisent le lait qui est acheminé jusqu'au mamelon par les canaux galactophores.

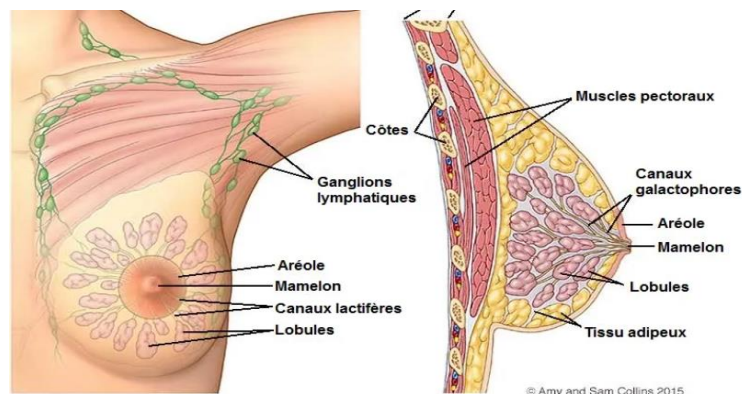


Figure 1-1 : Représentation schématique de l'anatomie du sein

Le sein est parcouru par des vaisseaux sanguins et par des vaisseaux et ganglions lymphatiques qui interviennent dans la réponse immunitaire et les défenses anti-cancéreuses.

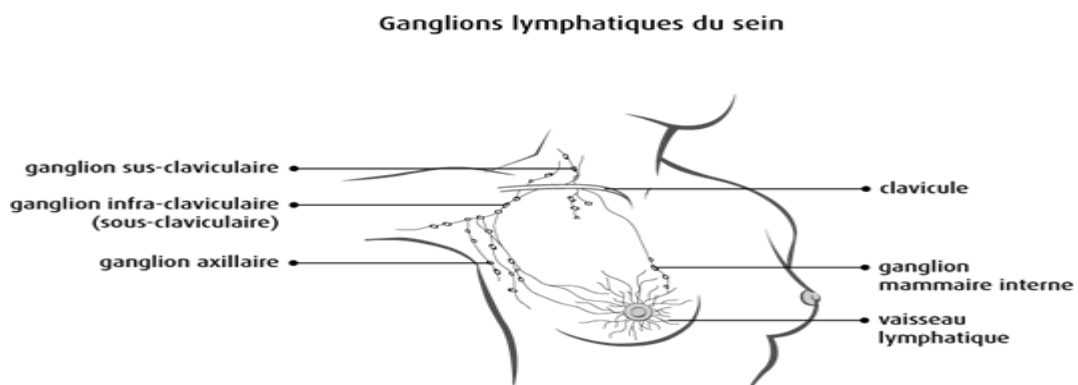


Figure 1-2 : Représentation schématique des ganglions lymphatiques du sein

Le sein évolue de la puberté à la ménopause. Avant la puberté, le sein ne contient pas de canaux galactophores. Lors de la puberté, les hormones stéroïdiennes stimulent le développement de la glande mammaire : les œstrogènes stimulent la croissance et la multiplication des canaux

galactophores ainsi que la prolifération du tissu adipeux ; la progestérone stimule la différenciation des structures lobulaires.

La première grossesse à terme correspond à l'étape de maturation de la glande mammaire avec une importante activité sécrétoire des lobules qui diminue trois à quatre mois après l'arrêt de la lactation. A la ménopause, la glande mammaire s'atrophie et est remplacée par des tissus graisseux.

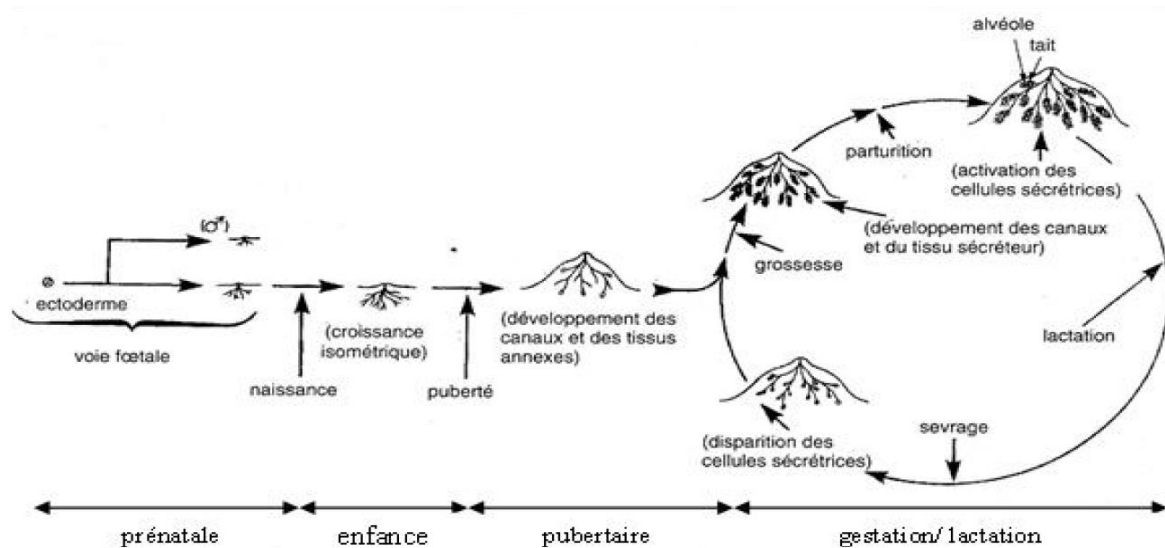


Figure 1-3 : Représentation schématique des différents phases de la croissance et du fonctionnement de la glande mammaire (1)

1.1.2. Histologie, récepteurs hormonaux, sous-types moléculaires du cancer du sein

Histologie

Le cancer du sein est une tumeur maligne qui se développe au niveau de la glande mammaire. Il existe différents types de cancer du sein qui se distinguent selon leur niveau d'infiltration tumorale (carcinomes non-infiltrants ou in-situ et carcinomes infiltrants ou invasifs), et selon l'origine lobulaire ou canalaire des cellules tumorales (2).

Carcinomes in situ (non-infiltrants) :

Dans ce type de cancer, les cellules cancéreuses sont présentes uniquement dans les canaux ou dans les lobules, n'ont pas franchi la membrane basale et n'ont pas infiltré les tissus avoisinants (Figure 1-4.1).

Les cancers du sein in situ représentent 15 à 20% des cancers du sein. La grande majorité sont des carcinomes canauxaires.

Les cancers in situ peuvent évoluer en cancers infiltrants.

Carcinomes canauxaires ou lobulaires infiltrants :

Dans les cancers du sein infiltrants, les cellules tumorales ont franchi la membrane basale et infiltré les tissus avoisinants (Figure 1-4.2). Le cancer canalaire infiltrant est le plus fréquent et représente 80 % des cancers infiltrants. Le cancer lobulaire est plus rare et représente 5 à 10 % des cancers infiltrants. Il existe aussi d'autres types plus rares comme le carcinome médullaires, mucineux, tubuleux ou encore papillaires

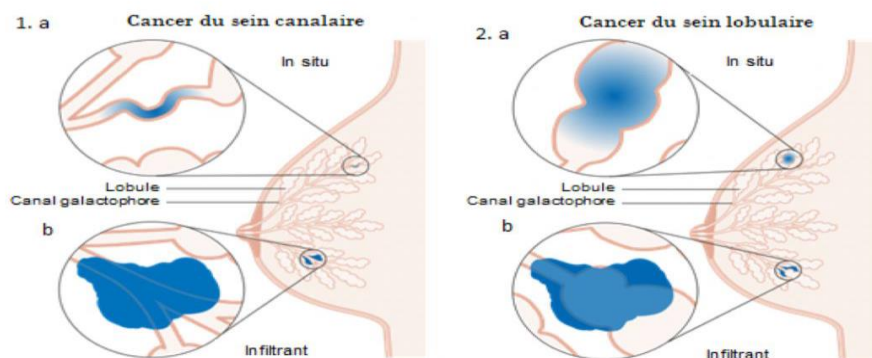


Figure 1-4 : Représentation schématique de cancer du sein canalaire in situ (1.a) et infiltrant (b) et de cancer du sein lobulaire in situ (1.a) et infiltrant (b)

Les récepteurs hormonaux

Les **récepteurs aux œstrogènes (ER)** se trouvent dans le noyau des cellules tumorales où ils se lient aux œstrogènes stimulant la croissance des cellules cancéreuses (3,4). Les récepteurs aux œstrogènes sont exprimés dans 75% des cas de cancer du sein (ER+) (5).

Les **récepteurs à la progestérone (PR)** (6,7) : Entre 65 et 75% des cancers du sein expriment le récepteur à la progestérone (PR+) (6,8).

La protéine **HER2** est un récepteur transmembranaire qui joue un rôle important dans la modulation de la prolifération et de la survie des cellules saines. Cette protéine est exprimée dans 10 à 30% des cas invasifs (HER2+), et est associée à un pronostic défavorable en termes de survie sans récurrences et de survie globale (9,10).

Le **KI67** est une protéine nucléaire, exprimée dans les cellules proliférantes, mais pas dans les cellules quiescentes (11). Elle permet de maintenir les chromosomes séparés au cours de la télophase (12). C'est un marqueur de prolifération, prédictif de l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante et néo-adjuvante dans le cancer du sein (13).

La présence ou l'absence des récepteurs hormonaux dans les tumeurs conditionne le pronostic et les modalités de traitement du cancer.

Les sous-types moléculaires du cancer du sein :

Les avancées récentes de travaux génomiques ont permis d'établir une classification des tumeurs en fonction de l'expression des marqueurs moléculaires. Les cancers du sein sont classés en 4 principaux sous-types moléculaires : luminal A, luminal B, Her-2 enrichi et Triple Négatif (ou basal like) (2,14,15).

Le cancer du sein de type **luminal A** est caractérisé par une forte expression ER et PR, ainsi de leurs gènes cibles (GATA-3, FOXA1), par une faible expression des gènes liés à la prolifération cellulaire et par une faible expression de HER2 (16). Ce type représente $\approx 40\%$ des tumeurs du sein (2).

Le cancer du sein de type **luminal B** est caractérisé par une faible expression de PR, une forte expression d'ER, une surexpression de HER2 et une forte expression de l'indice de prolifération ki67. Ce type de tumeur présente un comportement plus agressif et représente $\approx 20\%$ des tumeurs du sein (2).

Le cancer du sein **HER-2 enrichi** est caractérisé par une forte expression de HER2 et l'absence d'expression des récepteurs hormonaux ER et PR. Ce type représente 10 à 15% des tumeurs du sein. Il s'agit d'un cancer agressif associé à un pronostic défavorable (2,17).

Le cancer du sein **Basal-like** correspond à une tumeur triple négatif, caractérisé par la négativité des récepteurs ER, PR et HER2 et l'expression de certains gènes. C'est un type de haut grade, très agressif et ayant un mauvais pronostic et représente 10 à 15% des tumeurs du sein (2,14).

1.2.Epidémiologie

1.2.1. Incidence, mortalité, survie

Incidence

A l'échelle mondiale, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent. En 2020, le nombre de nouveaux cas de cancer du sein était estimé à 2,3 millions dans le monde, ce qui représente 11,7% de l'ensemble des cas de cancer (18). Les taux d'incidence standardisés sur l'âge du cancer du sein les plus élevés ont été observés dans les pays développés, avec un rapport d'incidence environ 4 fois plus élevé en Australie/New Zélande qu'en Afrique centrale et en Asie centrale (Figure 1-5).

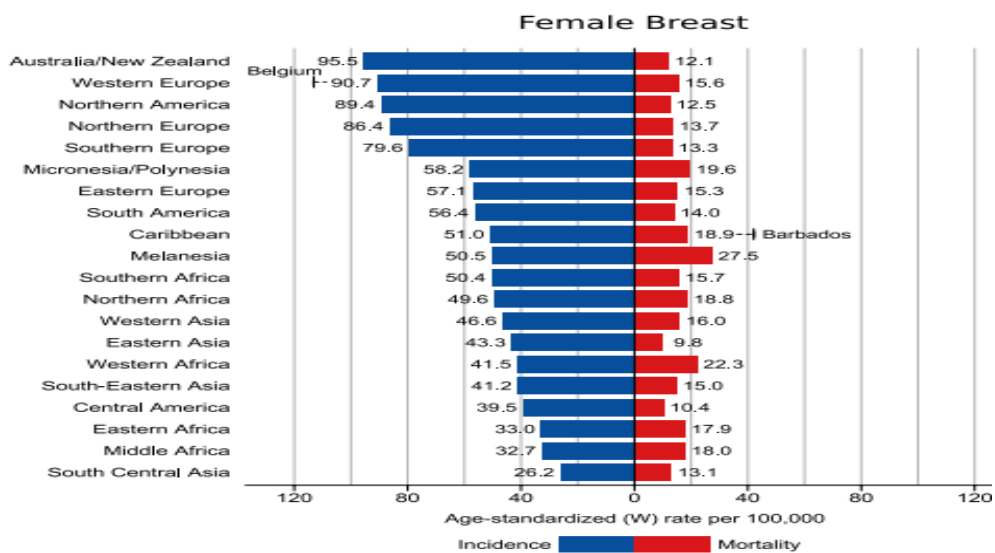


Figure 1-5 : Taux d'incidence et de mortalité normalisés selon l'âge par région pour le cancer du sein chez la femme en 2020 (18).

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme avec 58 500 nouveaux cas en 2020 (Figure 1-6). Il représente plus d'un tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme.

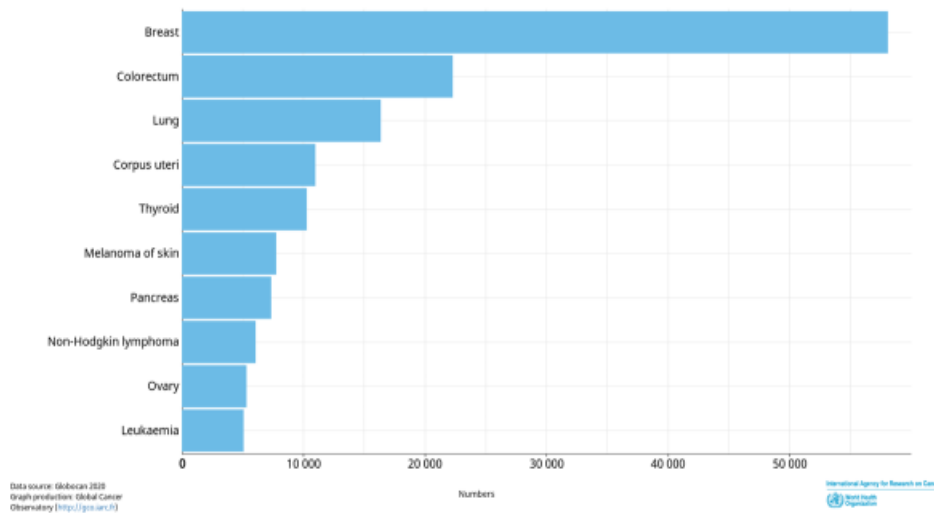


Figure 1-6 : Nombre des cas incidents estimé en France chez les femmes de tous âges (19)

L'incidence du cancer du sein a constamment augmenté entre 1990 et 2018 (Figure 1-7). Entre 1980 et 2000, le taux a doublé avant de se stabiliser entre 2002 et 2005. Entre 2005 et 2009, le taux d'incidence a légèrement diminué puis il s'est élevé jusqu'en 2018. Ces tendances inverses peuvent être expliquées par la baisse de prescription des traitements hormonaux de la ménopause (20) et l'augmentation du recours au dépistage.

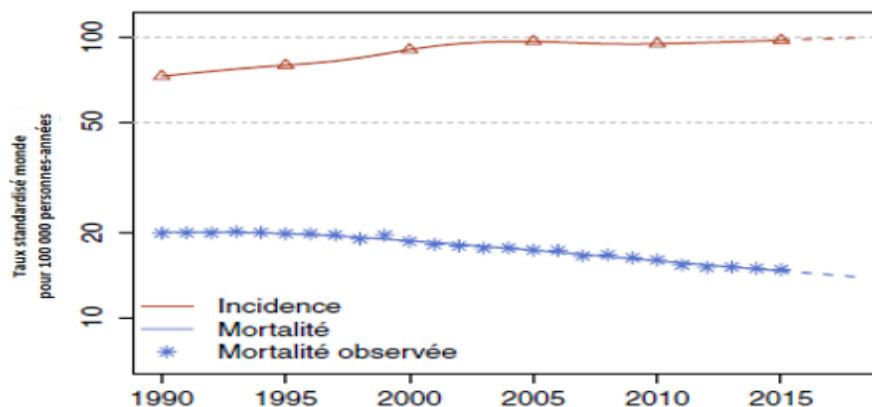


Figure 1-7 : Taux d'incidence et de mortalité par cancer du sein en France selon l'année 1990-2018 (21)

Mortalité

Le cancer du sein se classe en cinquième rang de mortalité par cancer à travers le monde. En 2020, le nombre de décès par cancer du sein était de 685 000 (18). Les variations régionales des

taux de mortalité ne reflètent pas les taux d'incidence du fait des disparités dans l'accès aux soins (Figure 1-5).

En France, le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez les femmes. En 2020, le nombre de décès par cancer du sein était estimé à plus de 14 000, soit 17% des décès par cancer chez les femmes. Néanmoins, la mortalité par cancer du sein a diminué depuis 1997 (Figure 1-8).

La baisse de mortalité est liée aux accès aux traitements, au progrès thérapeutiques et aussi aux campagnes de dépistage qui permette un diagnostic et une prise en charge précoce de la maladie (21).

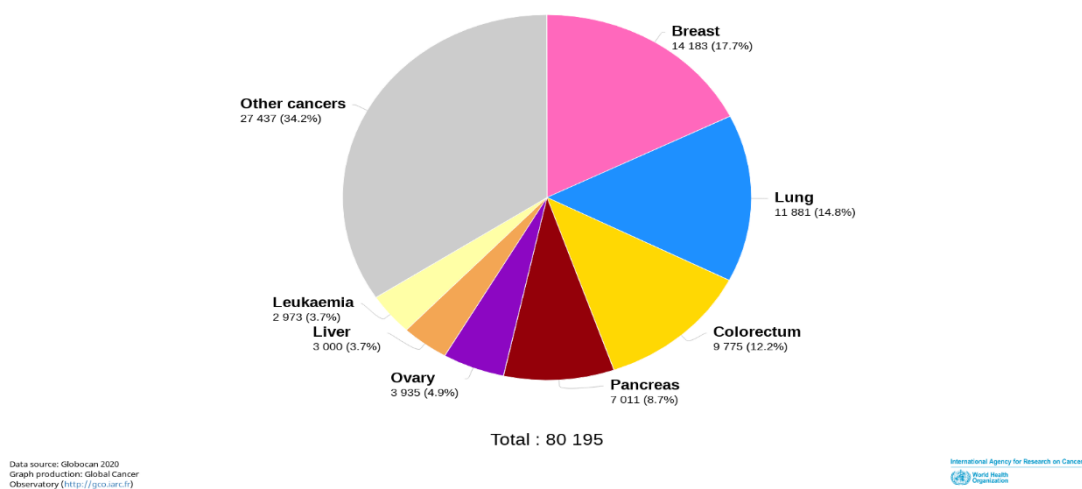


Figure 1-8 : Nombre de décès estimés en 2020 en France chez les femmes de tous âges (19)

Survie

La survie nette exprime la probabilité de survivre au cancer étudié en l'absence d'autres causes de décès (22).

La survie à 5 ans est de plus de 90% dans les pays développés, mais reste de l'ordre de 40% à 60% en Inde et en Afrique du Sud, respectivement (23). En France, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge a augmenté de 80 % pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 1993 et à 87 % pour ceux diagnostiqués entre 2010 et 2015. Les données de survie à 20 ans pour les cas diagnostiqués entre 1989 et 2000 montrent une survie nette relativement stable de plus de 68% (22).

L'amélioration de la survie peut être expliquée par le recours au dépistage permettant un diagnostic précoce du cancer du sein, par les progrès thérapeutiques permettant un meilleur ciblage du traitement, ainsi que par la surveillance accrue des patients (22).

1.2.2. Les facteurs de risque

Âge :

L'âge est le facteur de risque le plus important pour le cancer du sein (24). En France, les données d'estimation d'incidence de 2018 montrent que le taux d'incidence de cancer du sein augmente avec l'âge, le taux variant entre 40,1 pour 100 000 chez les femmes âgées de 30 à 34 ans et 420,9 pour 100 000 chez les femmes entre 70 et 74 ans (21).

1.2.2.1. Les facteurs génétiques

Antécédents familiaux :

Les antécédents familiaux de cancer du sein représentent un facteur de risque majeur de cancer du sein (25). L'étude menée par le Collaborative Group on Hormonal factors on Breast Cancer, en 2001, a montré que le risque de cancer du sein est multiplié par 1,80 si une apparentée de premier degré est atteinte, 2,93 si deux apparentées de premier degré sont atteintes et à 3,90 si trois apparentées de premier degré sont atteintes (25).

Parmi les gènes de prédisposition au cancer du sein, on distingue :

Les gènes à forte pénétrance : Il s'agit de mutations génétiques qui entraînent un risque élevé de cancer du sein, mais dont la fréquence est faible dans la population générale. Les femmes porteuses d'une mutation sur BRCA1 ont un risque cumulé moyen de 65% (IC à 95 % : 51%-75%) de développer un cancer du sein avant 70 ans, et de 45% (IC à 95% : 33%-54%) chez les femmes porteuses d'une mutation sur BRCA2 (25). Ces deux gènes jouent un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN (27). Les mutations sur d'autres gènes (CHEK2, BRIP1, ATM, RAD51C et PALB2) ont également été associées à une augmentation du risque de cancer du sein (28).

Les gènes à faible pénétrance : De nombreux polymorphismes ou SNP (SNP : Single nucleotide polymorphism) présents sur certains gènes relativement fréquents dans la population générale (>1%) ont été associés à une faible augmentation du risque de cancer du sein. Plusieurs études pangénomiques (GWAS : genome-wide association studies) ont permis d'identifier des gènes à faible pénétrance associés au risque de cancer du sein (29–32). On a estimé que 18% du risque familial de cancer du sein est expliqué par les polymorphismes sur ces gènes (33).

1.2.2.2. Les facteurs hormonaux et reproductifs

Les antécédents personnels de maladie bénigne du sein :

Les maladies bénignes du sein sont classées en 3 catégories : lésions non prolifératives, lésions prolifératives sans atypie, lésions prolifératives avec atypie. Selon Hartmann, le risque de cancer du sein est multiplié par 4,2 (IC à 95% : 3,26-5,41) chez les femmes porteuses de lésions prolifératives avec atypie, 1,9 (IC à 95% : 1,66-2,12) en cas de lésions prolifératives sans atypie, et 3,90 (IC à 95% : 1,15-1,41) en cas de lésions non prolifératives (34).

Age à la ménarche :

L'âge à la ménarche (âge aux premières règles) correspond au moment où les ovaires commencent à produire les hormones stéroïdiennes (oestrogène et progestérone). Le risque de cancer du sein augmente avec un âge précoce aux premières règles (35). Cette augmentation du risque est liée à une exposition précoce et prolongée aux œstrogènes et à la progestérone (36). Pour chaque année supplémentaire d'âge aux premières règles, le risque de cancer du sein diminue de 5 à 20% (24).

Âge à la ménopause :

La ménopause correspond au moment où le corps cesse de libérer les hormones stéroïdiennes. Le risque de cancer du sein augmente avec un âge tardif à la ménopause, avec une augmentation de risque de 3 % par année d'âge supplémentaire (37). Cette augmentation est expliquée par une exposition prolongée aux hormones sexuelles ainsi qu'une éventuelle exposition à des cycles anovulatoires résultant d'un manque de progestérone (38).

Parité :

Les grossesses à terme agissent de manière biphasique sur le risque de cancer du sein. Le risque augmente de façon transitoire dans les cinq à dix ans suivant le terme de grossesse du fait une production élevée d'hormones sexuelles pendant la grossesse (39). A plus long terme le risque de cancer du sein diminue de 8 % pour chaque grossesse menée à terme (40).

Âge à la première grossesse :

L'âge à la première grossesse joue un rôle important dans le risque du cancer du sein. Les femmes ayant eu leur première grossesse à terme après l'âge de 35 ans ont un risque plus élevé de survenue de cancer du sein par rapport aux femmes ayant eu leur première grossesse à terme avant l'âge de 25 ans (38). L'effet protecteur d'une première grossesse précoce est lié à la différenciation complète de la glande mammaire qui survient lors de lactation (41).

Contraceptifs oraux :

Les contraceptifs oraux sont composés de substances synthétiques composées soit d'œstrogènes et de progestérone, soit de progestérone seule.

L'effet des contraceptifs oraux sur le risque cancer du sein est associé à la durée, à la dose, au type de contraceptif oral et à l'âge à la première utilisation (42). L'étude menée par Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer en 1996 a montré un risque de cancer du sein accru de 25% chez les utilisatrices actuelles de contraceptifs, mais cette association n'était plus apparente 10 ans après l'arrêt d'utilisation (43).

Traitement hormonal de la ménopause (THM) :

Les traitements hormonaux de la ménopause constitués d'œstrogènes seuls ou en association avec des progestatifs, sont prescrits chez les femmes ménopausées pour pallier les troubles climatériques de la ménopause (44). Le risque de cancer du sein est associé la prise de THM à base d'oestro-progestatifs et augmente avec la durée d'utilisation (45–49). Cette augmentation est expliquée par la prolongation de l'imprégnation oestro-progestative après l'âge de la ménopause (50). Toutefois, le risque de cancer du sein diminue une fois que les femmes cessent d'utiliser les THM et rejoint celui des non utilisatrices après 5 ans (45).

1.2.2.3. Les facteurs anthropométriques

Taille :

La taille élevée à l'âge adulte est associée à une augmentation du risque de cancer du sein de l'ordre de 6% par 5 cm de taille supplémentaire chez les femmes pré-ménopausées et 9% chez les femmes post-ménopausées. Les facteurs nutritionnels pendant l'enfance et l'adolescence qui peuvent moduler le taux de croissance des tissus et la maturation sexuelle constituent l'une des causes possibles permettant d'expliquer la relation entre la taille et le risque de cancer du sein (51).

Poids de naissance :

Une augmentation de 500 g du poids de naissance est associée à une augmentation du risque de cancer du sein de 6% chez les femmes pré-ménopausées. Un poids de naissance élevé augmente les taux d'œstrogènes et de facteurs de croissance (IGF) qui jouent un rôle important dans l'initiation et la promotion de cancer du sein (51).

L'indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC correspond au poids divisé par le carré de la taille. Il est associé au risque du cancer du sein de façon différente selon le statut ménopausique : une diminution de risque estimé à 14% pour chaque augmentation de 5 kg/m² de l'IMC a été observée chez les femmes pré-ménopausées ; et une augmentation de risque estimé à 10 % pour chaque augmentation de 5 kg/m² de l'IMC a été observée chez les femmes post-ménopausées (52). En pré-ménopause, un IMC > 30 kg/m² est associé à une diminution du nombre d'ovulations et du taux d'œstrogènes sanguins. En post-ménopause, la relation positive est expliquée par l'augmentation du taux d'œstrogènes circulants produits par le tissu adipeux (53).

1.2.2.4. Les facteurs liés au mode de vie

Alimentation :

L'alimentation joue un rôle important dans le risque de cancer du sein. L'association entre alimentation et risque de cancer du sein a fait l'objet de nombreuses études.

Une consommation importante de produits laitiers (54), de viande rouge (55,56) ou de boissons sucrées (57) est associée à une augmentation du risque de cancer du sein. En revanche, une

consommation élevée de fruits et légumes (58–60), de céréales complètes (61) ou d'huile d'olive (62) aurait un effet protecteur sur le cancer du sein.

La consommation d'alcool est un facteur de risque établi de cancer du sein (51). Une augmentation de risque est de l'ordre de 7% pour chaque consommation de 10g/j d'alcool (63). Une méta-analyse incluant 113 études montre une augmentation du risque de cancer du sein chez les fortes consommatrices d'alcool (≥ 3 verres/jour) (RR :1.05 ; IC à 95% : 1.02 -1.08) par rapport aux faibles consommatrices (<1 verre/jour) (64).

Les études qui se sont intéressées à l'effet propre des nutriments ont montré une diminution du risque de cancer du sein associé à des apports élevés en fibres (65), en oméga 3 (66), en calcium et vitamine D (67), en flavonoïdes (68), en β -carotène et en vitamine E (69), tandis que d'autres ont montré une augmentation du risque de cancer du sein avec des apports élevés en acides gras saturés (70), en cholestérol (71) et en glucides (72).

Des chercheurs ont adopté des approches inclusives permettant d'étudier les effets de profils alimentaires spécifiques (58). Ainsi, un régime de type méditerranéen (consommation élevée de poisson, de légumes, de légumineuses, de pommes de terre bouillies, de fruits, d'olives et d'huile végétale, et faible consommation de jus) a été associé à une diminution du risque de cancer du sein, alors qu'un régime alimentaire de type occidental (consommation élevée des aliments gras et sucrés et de viandes rouges et transformés) a été associé à une augmentation du risque (73,74). Ces associations peuvent être expliquées par les effets antioxydants et les effets pro ou anti-inflammatoires des régimes alimentaires.

Tabac :

En 2018, le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) a classé le tabac comme cancérigène probable (groupe 2A) dans le développement du cancer du sein (75). Des substances chimiques dans la fumée du tabac provoquent des tumeurs des glandes mammaires chez l'animal; ces cancérogènes atteignent également le sein chez la femme et s'y accumulent dans les tissus adipeux (76).

Activité physique :

La pratique d'une activité physique est associée à une diminution du risque de cancer du sein (77,78). Une méta-analyse sur 31 études prospectives a montré une diminution du risque de cancer du sein (RR : 0,88 ; IC à 95% : 0,85-0,91) chez les femmes ayant un niveau d'activité

physique élevé par rapport aux femmes avec un niveau d'activité physique faible (79). Plusieurs mécanismes biologiques ont été mis en évidence dans la relation entre la pratique d'activité physique et le risque de cancer du sein impliquant le rôle de l'activité physique sur les hormones sexuelles, la résistance à l'insuline et les adipokines (80).

1.2.2.5. Autres facteurs de risque

Densité mammaire :

La densité mammaire est une mesure de l'étendue du tissu fibro-glandulaire radio dense dans le sein (81). Les résultats d'une méta-analyse incluant 42 études avec plus de 14 000 cas et 226 000 témoins a montré une forte association entre la densité mammaire et le risque de cancer du sein (81). Le risque de cancer du sein est multiplié par quatre chez les femmes ayant une radio-densité mammaire d'au moins 75 % par rapport aux femmes ayant une densité mammaire de moins de 10 % (82).

Pollution :

Des études épidémiologiques ont mis en évidence une association positive entre l'exposition à la pollution de l'air et le risque de cancer du sein (83–85). Les résultats d'une méta-analyse menée par Gabet et al. montrent une augmentation du risque de cancer du sein en lien avec l'exposition au NO₂ et suggèrent que la diminution de l'exposition à long terme au NO₂ ou des expositions corrélées aux polluants atmosphériques pourrait réduire le risque de cancer du sein (85).

L'exposition à des produits chimiques environnementaux tels que les pesticides (86), les dioxines (87), les PCB (88) et les solvants organiques (89) est également suspectée d'entraîner une augmentation du risque de cancer du sein.

Travail de nuit et trouble du rythme circadien :

Le travail de nuit est associé à une augmentation du risque de cancer du sein (90–92). En 2019, le CIRC (Centre international de recherche sur le cancer) a classé le travail de nuit comme cancérigène probable (groupe 2A). Les mécanismes en cause sont liés aux perturbations du

rythme circadien qui résultent du travail de nuit et à ses multiples conséquences sur les horloges biologiques internes (90).

Exposition aux radiations

L'exposition aux radiations ionisantes est associée à une augmentation du risque de cancer du sein (93,94). La revue de la littérature de Ronckers et al montre une relation dose-réponse linéaire entre l'exposition aux radiations et le risque de cancer du sein (93). Une méta-analyse de Jansen-van der Weide MC et al. montre que le nombre d'expositions diagnostiques et l'âge à la première exposition sont associés à une augmentation du risque de cancer du sein (95).

1.3. Inflammation et cancer du sein

1.3.1. Rôle de l'inflammation dans le développement du cancer

L'inflammation est une réaction naturelle de l'organisme vis-à-vis d'une agression d'origine physique, biologique ou chimique.

La réponse inflammatoire se déroule en trois phases (96):

- Une phase d'initiation ou phase vasculaire se caractérisant par le déclenchement du processus inflammatoire et se traduisant par une vasodilatation et l'augmentation du débit sanguin au niveau de la région lésée.
- Une phase d'amplification ou phase cellulaire : la perméabilité vasculaire permet l'évacuation et la migration des leucocytes (polynucléaires neutrophiles et monocytes) hors des vaisseaux sanguins vers la région de l'inflammation.
- Une phase de réparation et de restauration du tissu agressé.

Lors de la réponse inflammatoire, de nombreux facteurs sont mis en jeu (97). Les médiateurs produits par les cellules ou issus de la circulation sanguine impliqués directement dans la réponse inflammatoire comprennent des amines vasoactives, des peptides vasoactifs, fragments de composants du complément, des médiateurs lipidiques, des cytokines, des chimiokines et des enzymes protéolytiques. Certains de ces médiateurs ont un effet anti-inflammatoire et d'autres ont un effet pro-inflammatoire. Les cytokines, l'interleukine-10 (l'IL-10), le Transforming Growth Factor Beta (TGF- β), l'interleukin-1 receptor antagonist (IL-1-RA) sont des exemples de médiateurs anti-inflammatoires. Les cytokines l'interleukine-1 (IL-

1), l'interleukine-6 (l'IL-6) et du Tumor Necros Factor alpha (TNF- α) sont des exemples de médiateurs pro-inflammatoires.

L'organisme possède plusieurs mécanismes de contrôle homéostatique qui garantissent que les paramètres environnementaux internes (tels que les concentrations de glucose et d'oxygène) sont maintenus dans une plage acceptable. Des conditions anormales peuvent entraîner une déviation de certains paramètres au-delà de la plage homéostatique normale. D'une manière générale, lorsque ces mécanismes de contrôle ne sont pas suffisants pour maintenir l'équilibre homéostatique, l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique sont appelées à agir. La réponse inflammatoire opère lors de perturbations sévères telles qu'une infection, une lésion tissulaire et la présence de corps étrangers ou d'irritants, mais une réponse inflammatoire est également enclenchée dès que des dysfonctionnements tissulaires sont détectés. Ces types de réponse inflammatoire sont susceptibles d'être plus fréquents mais de moindre ampleur que les réponses inflammatoires classiques induites par une infection ou une blessure. Toute défaillance dans le contrôle de l'équilibre homéostatique de l'organisme peut entraîner une inflammation chronique, qui à son tour est soupçonnée de favoriser l'apparition et le développement de cancer (98) .

En 1863, Rudolf Virchow émettait l'hypothèse que l'inflammation chronique pouvait être à l'origine de la formation d'un cancer, car il génère un microenvironnement propice à l'initiation et la progression du cancer (99). De nos jours, plusieurs études viennent appuyer cette hypothèse et démontrent que l'inflammation chronique contribue à la tumorigenèse (100–102). Ces études suggèrent que 25 % des cas de cancer sont dus à des infections chroniques ou à d'autres types d'inflammation chronique (98).

Les preuves scientifiques actuellement disponibles ont montré que l'inflammation chronique est impliquée dans diverses phases de la tumorigenèse, y compris la transformation cellulaire, la promotion, la survie, la prolifération, l'invasion, l'angiogenèse et la métastase (103). Un microenvironnement inflammatoire soutenu fournit un apport constant d'une variété d'espèces réactives d'azote et d'oxygène, d'aldéhydes réactifs, de cytokines, de chimiokines et de facteurs de croissance, qui peuvent altérer les processus biologiques cruciaux responsables du maintien de l'homéostasie cellulaire normale, entraînant une instabilité génomique et le risque de cancer développement.

Plusieurs facteurs, tel que le tabac, les polluants environnementaux, les virus, les bactéries et l'alimentation, peuvent être associés à l'inflammation et à l'hémostasie, et par conséquent au risque de cancer (Figure 1-10) (101).

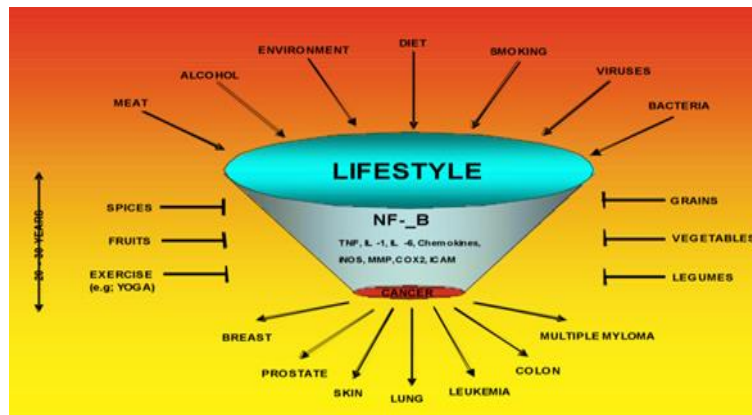


Figure 1-9 : Facteurs de risques liés au mode de vie impliqués dans l'association entre inflammation et cancer (101)

1.3.2. Inflammation et cancer du sein

Dans le cancer du sein, l'inflammation chronique contribuerait à l'initiation tumorale en générant un stress génotoxique ainsi qu'à la promotion tumorale par l'induction de la prolifération cellulaire et la progression tumorale en favorisant l'angiogenèse et l'invasion du tissu (104).

Le tissu mammaire représente l'environnement nécessaire aux changements inflammatoires chroniques qui peuvent influencer le développement du cancer. En effet, le tissu mammaire sain est une structure complexe composée de plusieurs types de cellules qui peuvent jouer un rôle dans le processus inflammatoire et avoir le potentiel de favoriser ou d'inhiber l'inflammation chronique (105).

Il existe des preuves indiquant que les changements inflammatoires chroniques sont associés au risque de cancer du sein. Par exemple, l'augmentation des taux circulants de la protéine C-réactive (CRP), une protéine de phase aiguë considérée comme un marqueur classique de l'inflammation, a été systématiquement associée à un risque accru de cancer du sein. Ces résultats ont été récemment confirmés par une méta-analyse qui a démontré que des taux plasmatiques élevés de CRP étaient associés à un risque accru de cancer du sein (OR : 1,22 ; IC à 95% : 1.10-1.35) (106). De plus, la CRP mesurée dans le liquide d'aspiration du mamelon a été positivement corrélée au risque de cancer du sein indépendamment des taux sanguins de

CRP, suggérant que la présence de CRP dans le liquide d'aspiration du mamelon ne reflétait pas simplement sa présence systémique mais pouvait provenir de l'épithélium mammaire (107). De plus, les structures en forme de couronne composées de macrophages ('crown-like structures', CLS), une caractéristique histologique du processus pro-inflammatoire, sont plus fréquentes dans le tissu adipeux du cancer du sein que dans le tissu adipeux normal, et parmi les cas de cancer du sein, elles sont plus fréquentes dans le tissu mammaire des obèses que dans celui des femmes maigres. De manière intéressante, alors que les CLS sont rares chez les femmes maigres saines, elles sont présentes chez les femmes maigres atteintes d'un cancer du sein. Finalement, le rôle de l'inflammation dans le cancer du sein a été aussi suggéré par des études qui ont montré que l'administration d'agents anti-inflammatoires, tels que l'aspirine, est associée à un risque réduit de cancer du sein (108,109).

L'inflammation chronique est aussi l'un des processus associés à la progression du cancer du sein et le statut inflammatoire peut également être un facteur pronostique du cancer du sein. Les cellules immunitaires inflammatoires libèrent des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines et des facteurs de croissance dans un microenvironnement tumoral, sont susceptibles de contribuer à la croissance et à la progression tumorales par une immunosuppression ou une réponse anti-tumorale inefficace de l'hôte (110). À titre d'exemple, il a été rapporté que des taux sériques élevés d'IL-6, d'IL-8 et de TNF- α sont corrélés à une forte invasion tumorale et à un mauvais pronostic (111). Aussi les taux élevés de CRP et de amyloïde A sérique (SAA) ont été associés positivement à la mortalité chez les femmes diagnostiquées avec un cancer du sein. En particulier, dans l'étude Health, Eating, Activity, and Lifestyle (HEAL) (une étude de cohorte prospective de femmes diagnostiquées avec un cancer du sein), les rapports de risque pour les tertiles SAA et CRP suggéraient un effet seuil sur la survie, plutôt qu'une dose -relation de réponse (tertile le plus élevé contre le tertile le plus bas : SAA HR = 3,15 ; IC à 95 %, 1,73 à 5,65 ; CRP HR = 2,27 ; IC à 95 %, 1,27 à 4,08) (112).

Diverses voies inflammatoires impliquées dans la progression du cancer du sein (tels que JAK-STAT, NF- κ B, NRF-2, AKT et MAPK) sont régulées par différentes molécules de signalisation, notamment les cytokines (telles que TGF β , IL-10), les chimiokines, les facteurs de croissance, les espèces réactives de l'oxygène/azote (ROS/RNS) (Figure 1-11). L'altération de ces facteurs contribue à l'immunosuppression et à l'inflammation chronique dans le cancer du sein (110).

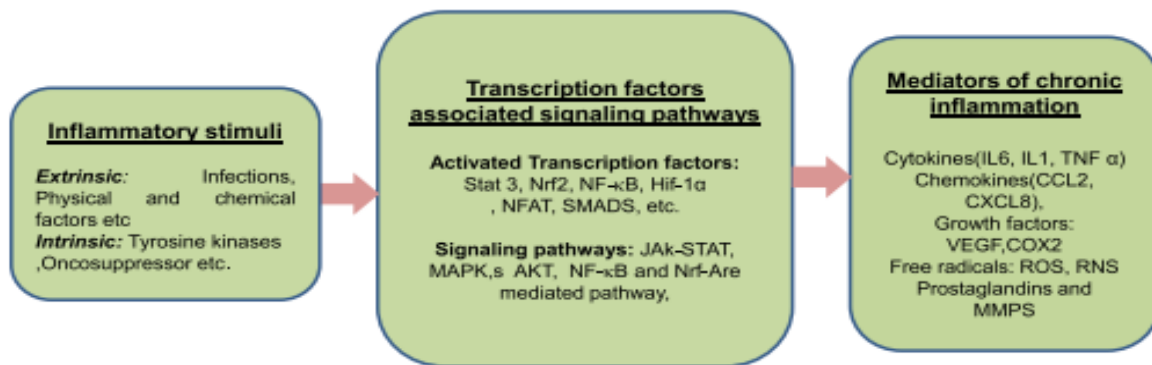


Figure 1-10 : Les événements moléculaires prospectifs à la progression du cancer du sein induite par la réponse inflammatoire (110)

Bien que la relation entre l'inflammation et le développement et la progression du cancer du sein ait été étudiée de manière approfondie, des preuves supplémentaires provenant d'études prospectives pour élucider des panels de biomarqueurs inflammatoires sanguins systémiques sont nécessaires pour établir des liens solides et indépendants avec le risque de cancer du sein, ainsi que des études mécanistes pour comprendre les voies inflammatoires. Ces connaissances pourraient finalement soutenir le développement et l'évaluation d'interventions pour réduire l'inflammation et donc prévenir le cancer du sein.

1.3.3. Inflammation alimentaire

L'alimentation est l'un des principaux facteurs liés au mode de vie qui peuvent moduler le processus inflammatoire. Plusieurs études ont établi un lien entre l'alimentation et l'état inflammatoire. Certaines études ont évalué le potentiel inflammatoire des aliments ou des composants élémentaires contenus dans les aliments (micro et macro-nutriments). D'autres études se sont intéressées à évaluer le potentiel inflammatoire de l'alimentation dans son ensemble. Une synthèse des principaux résultats disponibles dans la littérature scientifique concernant l'association entre alimentation et inflammation est proposée ci-dessous.

1.3.3.1. Nutriments et inflammation

Plusieurs études ont évalué l'association entre l'apport en différents vitamines et le profil inflammatoire. Des études ont montré qu'un apport élevé en **vitamine A** (113), **vitamine K** (114), **vitamine C** (115,116), **vitamine D** (113,117), et **vitamine E** (118) est inversement associé aux concentrations des biomarqueurs pro-inflammatoire. Ces vitamines sont des facteurs nutritionnels potentiellement anti-inflammatoires (119).

La **vitamine A** joue un rôle primordial dans le développement des lymphocytes B et T (120) et modifie la sécrétion des cytokines (121). La vitamine A inhibe la production de l'interféron-alpha

(IFN α), du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages (GM-CSF) (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) et de l'interleukine-2 (IL-2) (122).

La **vitamine K** agit sur l'inflammation en diminuant l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF κ B) et en inhibant la phosphorylation α/β de la kinase IkappaB (IKB), ce qui pourrait diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (123–125).

La **vitamine C** inhibe la production des cytokines pro-inflammatoires par les monocytes et les lymphocytes en présence de lipopolysaccharides (126).

La **vitamine D** stimule l'expression et la sécrétion des peptides antimicrobiens par les monocytes/macrophages, ce qui participe aux défenses des muqueuses, mais aussi la synthèse de cytokines anti-inflammatoires tout en inhibant la synthèse de cytokines pro-inflammatoires (127).

La **vitamine E** agit sur le fonctionnement des cellules T en modifiant leurs récepteurs membranaires impliqués dans la réponse immunitaire (128). Elle augmente la synthèse de l'IL-2 qui est une cytokine responsable de l'expansion clonale des lymphocytes T activés (129).

Les **polyphénols** constituent une famille de molécules organiques largement répandues dans le règne végétal et dans les aliments. Ils sont caractérisés par leurs capacités antioxydantes (130). Les composés polyphénoliques peuvent atténuer la réponse inflammatoire en activant les facteurs de transcription génétique qui inhibent l'activation de NF- κ B, un important facteur de transcription responsable de l'activation des voies de l'inflammation (131). Les polyphénols diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires, inhibent les enzymes impliquées dans la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, et bloquent l'activité des systèmes de signalisation pro-inflammatoires (132).

Les apports alimentaires en **magnésium** (133,134) et en **sélénium** (135) sont inversement associés aux concentrations de biomarqueurs pro-inflammatoires. Ces micro-nutriments interviennent dans différents niveaux du processus d'inflammation (136,137). Le **magnésium** inhibe la dégranulation des mastocytes empêchant la libération de médiateurs inflammatoires (138). Le **sélénium** agit sur les cellules immunitaires à travers les voies de transduction du signal des macrophages (139). La supplémentation en **sélénium** entraîne une diminution de

l'expression de l'endotoxine bactérienne lipopolysaccharide (LPS) des principaux gènes pro-inflammatoires TNF- α et cyclooxygénase-2 (COX-2) en inhibant les voies MAP kinase (140).

L'**index glycémique** (IG), est un système qui classe les aliments en fonction du potentiel d'augmentation de la glycémie, et la **charge glycémique** (CG) est définie comme le produit mathématique de l'IG et de la teneur de l'aliment en glucides. Des études observationnelles et des études d'interventions montrent que la consommation d'aliments à IG et /ou à CG bas est associé à des concentrations faibles de l'IL-6 et de la hs-CRP (141). La consommation des aliments à teneur élevée en glucides et à charge glycémique élevée peut entraîner une réponse inflammatoire par une hyperglycémie avec une augmentation de la synthèse de radicaux superoxydes par l'activation de la chaîne de transport d'électrons (142). Un niveau élevé de CRP a été associé à une consommation alimentaire à charge glycémique élevée (143).

L'apport en **fibres** réduit l'inflammation chronique en diminuant l'oxydation lipidique (144). Une revue de la littérature incluant 7 études sur la relation entre la perte de poids et la hs-CRP a rapporté une réduction des concentrations de hs-CRP (25 à 54%) pour une consommation \geq 3,3 g/MJ de fibres (145). De manière similaire, des études transversales ont montré une association inverse entre la consommation de fibres et la concentration de la hs-CRP (146,147).

Les **acides gras alimentaires** se différencient en fonction de leur degré d'insaturation y compris les acides gras saturés, mono-insaturés, polyinsaturés (oméga-3 et oméga-6) et les acides gras trans.

Plusieurs études ont étudié le rôle des acides gras sur le processus d'inflammation :

- les **acides gras saturés**, présents dans la viande grasse, le beurre et la crème, favorisent le processus inflammatoire en stimulant la production de macrophages et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL-8 (148).
- Les acides gras **oméga-3** (EPA et DHA), présents dans les poissons gras et les suppléments d'huile de poisson, suppriment la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires et stimulent la synthèse d'eicosanoïdes anti-inflammatoires (lipoxines) à partir de l'acide arachidonique. Ils réduisent également la génération des cytokines pro-inflammatoires TNF-alpha, IL-1 bêta, IL-6 et IL-8. Les acides EPA et DHA peuvent être convertis en composés connus sous le nom de résolvines qui sont anti-inflammatoire et qui inhibent la signalisation pro-inflammatoire (42).

- Les acides gras **oméga-6** ont été considérés comme des molécules pro-inflammatoires car ce sont les principaux précurseurs des eicosanoïdes, une famille de molécules, dont la prostaglandine E2, le thromboxane A2 et le leukotriène B4, qui jouent un rôle de médiateur et qui sont impliquées dans les réponses inflammatoires (150). Ils ont été aussi considérés comme des molécules de signalisation qui aident à réguler la fonction immunitaire et sont actives dans le processus inflammatoire. L'acide linoléique, le principal constituant des oméga-6, est trouvé dans les huiles végétales, les noix et les graines, ainsi que des produits à base d'huiles végétales telles que les margarines. L'acide linoléique peut être converti en acide arachidonique à longue chaîne, qui à son tour peut être métabolisé en d'autres acides gras polyinsaturés (151).

1.3.3.2. Aliments et inflammation

Les **fruits et légumes** sont une source considérable de vitamines, de fibres, de minéraux et de polyphénols, ayant un potentiel anti-inflammatoire (119). Les données d'une méta-analyse suggèrent qu'une alimentation riche en fruits et légumes diminue le taux de concentrations des biomarqueurs pro-inflammatoires et améliore le profil des cellules immunitaire (152).

Les **aliments à grains entiers** sont riches en fibres alimentaires, vitamine B, vitamine E, sélénium, et en composés phénoliques (l'acide férulique et l'acide cinnamique) (153,154). Elles peuvent avoir le potentiel d'agir de manière anti-inflammatoire (155). La consommation de grains entiers est inversement associée aux biomarqueurs d'inflammation (CRP, IL-6, TNF- α , IL-1 β) (155,156).

Peu d'études ont examiné la relation entre la consommation de **viande rouge** et la concentration sérique des biomarqueurs d'inflammation. Des études montrent une augmentation des niveaux sériques de CRP pour une consommation élevée de viande rouge (157,158). Tandis que d'autre montre aucun effet d'une augmentation de consommation de viande rouge et le niveau de biomarqueurs d'inflammation (159).

Une relation dose-dépendante est rapporté entre la consommation régulière modérée de **boissons alcoolisées** (1-2 verres/jour de vin ou bière) et la diminution de la concentration

sérique des biomarqueurs d'inflammation. La consommation quotidienne modérée de vin ou de bière a des effets bénéfiques à long terme sur l'inflammation de bas grade (119). Tandis qu'une surexposition à l'éthanol peut modifier le niveau de cytokines dans divers tissus ainsi que in vitro (160,161). Des changements de méthylation de l'ADN dans les gènes liés à l'inflammation (y compris HERC5) ont été associés à une consommation excessive d'alcool (162).

1.3.3.3. Alimentation dans sa globalité et inflammation

L'alimentation dans sa globalité est décrite par des régimes alimentaires identifiés sur la base de la consommation de plusieurs aliments ou groupes d'aliments. Il existe différentes approches qui identifient les régimes alimentaires (163,164) :

- 1) Une approche a priori caractérisée par le calcul de scores ou d'indices basés sur des caractéristiques nutritionnelles prédéterminées comme les recommandations alimentaires le score du PNNS ou le régime méditerranéen.
- 2) Une approche a posteriori qui se base sur les données sur la consommation alimentaire recueillies dans une population donnée et qui utilise des méthodes statistiques pour identifier le profil alimentaire comme l'analyse en composantes principales (ACP) et l'analyse factorielle (AF).
- 3) Une méthode qui combine la méthode a priori et l'approche a posteriori comme la régression à rangs réduits (RRR).

Diverses études ont évalué l'alimentation dans sa globalité et ont montré une association entre les régimes alimentaires et l'inflammation.

Le **régime méditerranéen** repose essentiellement sur la consommation de fruits, de légumes, de céréales, de légumineuses, de noix, de poisson et d'huile d'olive. Il se base sur une consommation minimale de viande rouge, de produits laitiers entiers et une consommation modérée de vin rouge. Ce type d'alimentation est riche en fibres, en polyphénols, en antioxydants (bêta-carotène, vitamine C, vitamine E, sélénium), en acides gras oméga-3 et pauvre en graisses saturées et en glucides raffinés. Plusieurs études observationnelles et des études d'interventions ont montré que l'adhésion à un régime méditerranéen réduit le taux plasmatique des biomarqueurs pro-inflammatoires notamment la CRP, le TNF- α et le IL-6 (165–168).

Le **régime végétarien** est un régime qui exclut les protéines d'origine animale de l'alimentation. Une alimentation de type végétarienne est associée à un niveau plus faible de biomarqueurs pro-inflammatoires (169–171). Cependant, les individus qui adhèrent à une alimentation type végétarienne ont souvent un mode de vie plus sain avec la pratique d'activité physique par rapport aux individus non-végétariens (119). Ces éléments peuvent influencer les associations observées (119).

Le **régime occidental** représente une alimentation riche en céréales raffinées, viande rouge, beurre, viande transformée, produits laitiers riches en matières grasses, sucreries et desserts, pizza, pomme de terre, œufs, graisses hydrogénées et boissons non alcoolisées. Des études épidémiologiques ont mis en évidence une association positive entre un régime occidental et des biomarqueurs pro-inflammatoires comme le CRP et L'IIL-6 (172,173).

Au total, l'inflammation chronique joue un rôle majeur dans la survenue de cancer du sein. Les études indiquent que l'alimentation peut affecter les processus inflammatoires en modulant la concentration sérique des biomarqueurs d'inflammation. L'étude du potentiel inflammatoire de l'alimentation en tant que facteur de risque du cancer du sein constitue donc une piste de recherche d'intérêt.

1.3.4. Indices d'inflammation alimentaire

Plusieurs indices d'inflammation alimentaires (DII : Dietary Inflammatory Index) ont été développés dans le but d'évaluer le potentiel inflammatoire de l'alimentation chez les sujets inclus dans des études épidémiologiques. Le principe général de calcul d'un DII consiste dans un premier temps à déterminer **un poids inflammatoire spécifique** à chacun des composants alimentaires ayant un effet pro- ou anti-inflammatoire, à partir d'une revue de la littérature. Dans un second temps, les apports alimentaires des participants obtenus à partir d'un questionnaire alimentaire, sont pondérés sur le poids inflammatoire spécifique de chaque composant alimentaire, puis additionnés pour obtenir un score DII propre à chaque sujet. Différentes approches ont été utilisées. Elles varient en fonction des composants alimentaires retenus pour le calcul du DII, mais également en fonction des méthodes de standardisation et d'ajustement utilisées pour le calcul du score DII.

On distingue deux types d'approches principales :

- Approche a priori : utilisables dans les études disposant de données sur les apports alimentaires de chaque sujet, où les poids inflammatoires déterminés a priori sont appliqués
- Approche empirique : utilisable dans les études disposant à la fois de données sur les apports alimentaires, et de dosages sériques de biomarqueurs inflammatoires chez les sujets d'étude.

1.3.4.1. Approche a priori

a) DII de Cavicchia (174)

Le premier Dietary inflammatory index (DII) a été mis au point par Cavicchia et al. en 2009 à l'University of South Carolina (174). Une revue de la littérature couvrant la période de 1950 à 2007 et comportant 927 articles a été réalisée afin de déterminer les poids inflammatoires des paramètres nutritionnels en fonction des associations entre ces paramètres et six biomarqueurs d'inflammation : IL-1 β , IL-6, TNF- α , CRP, IL-10, IL-4. Dans cette première version, un DII positif représente une alimentation anti-inflammatoire et un DII négatif représente une alimentation pro-inflammatoire.

b) DII de Shivappa (175)

En 2014, le DII de Cavicchia a été repris par la même équipe et perfectionné par Shivappa et al. (175).

1- Calcul des poids inflammatoires

Le calcul des poids inflammatoires était basé sur une revue de la littérature étendue jusqu'à 2010, comportant 1943 articles sur l'effet pro ou anti-inflammatoire d'aliments ou de composés alimentaires. Trois valeurs possibles étaient attribuées à chaque article selon l'effet du paramètre alimentaire considéré sur l'inflammation :

« +1 » si l'effet était pro-inflammatoire (hausse significative des IL-1 β , IL-6, CRP ou TNF- α , ou baisse significative des IL-4 et IL-10)

« -1 » si l'effet était anti-inflammatoire (baisse significative des IL-1 β , IL-6, CRP ou TNF- α , ou hausse significative des IL-4 et IL-10)

« 0 » si le paramètre nutritionnel ne produisait pas de changement significatif sur le marqueur inflammatoire.

Lorsqu'une même étude démontrait à la fois des effets anti-inflammatoires et pro-inflammatoires d'un même paramètre nutritionnel, deux scores séparés : « +1 » et « -1 » étaient attribués.

Dans un second temps, une pondération était attribuée à chaque article analysé en fonction du type d'étude décrite dans les articles : les études expérimentales humaines se voyaient attribuer le score maximal (=10), les études sur culture cellulaire recueillaient le score le plus faible (=3). Le poids inflammatoire global d'un paramètre nutritionnel était calculé comme la différence entre la proportion d'articles où le paramètre nutritionnel étudié était pro-inflammatoire et la proportion d'articles où le paramètre nutritionnel étudié était anti-inflammatoire. Une description détaillée du calcul du poids inflammatoire à partir d'un exemple est fournie en Annexe 1.

Au total, un poids inflammatoire a été calculé pour 45 paramètres nutritionnels indiqués dans le tableau 1-1. Un poids inflammatoire positif correspond à un paramètre nutritionnel pro-inflammatoire, et un poids inflammatoire négatif correspond à un paramètre nutritionnel anti-inflammatoire.

Tableau I-1 : Liste des 45 paramètres nutritionnels pro- et anti-inflammatoires retenus pour le calcul du score DII, avec scores inflammatoires et les apports estimés à partir des données composites mondiales. Dietary Inflammatory Index Development Study, Etats-Unis, 2011-2012 (175).

Paramètre nutritionnel	Nombre d'articles pondéré	Score inflammatoire final	Apport Moyen journalier global*	Ecart-type*
Alcool (g)	417	-0,278	13,98	3,72
Vitamine B12 (µg)	122	0,106	5,15	2,7
Vitamine B6 (mg)	227	-0,365	1,47	0,74
β-Carotène (µg)	401	-0,584	3718	1720
Caféine (g)	209	-0,110	8,05	6,67
Glucides (g)	211	0,097	272,2	40
Cholestérol(mg)	75	0,11	279,4	51,2
Energie (kcal)	245	0,18	2056	338
Eugénol (mg)	38	-0,140	0,01	0,08
Lipides (g)	443	0,298	71,4	19,4
Fibre(g)	261	-0,663	18,8	4,9
Folates (µg)	217	-0,190	273	70,7
Ail (g)	277	-0,412	4,35	2,9
Gingembre (g)	182	-0,453	59	63,2
Fer (mg)	619	0,032	13,35	3,71
Magnésium (mg)	351	-0,484	310,1	139,4
AGMI (g)	106	-0,009	27	6,1
Niacine (mg)	58	-0,246	25,9	11,77
Oméga 3 (g)	2588	-0,436	1,06	1,06
Oméga 6 (g)	924	-0,159	10,8	7,5
Oignon (g)	145	-0,301	35,9	18,4
Protéine (g)	102	0,021	79,4	13,9
AGPI (g)	4002	-0,337	13,88	3,76
Riboflavine (mg)	22	-0,068	1,7	0,79
Safran (g)	33	-0,140	0,37	1,78
AG saturés (g)	205	0,373	28,6	8
Sélénium (µg)	372	-0,191	67	25,1
Thiamine (mg)	65	-0,098	1,7	0,66
AG trans (g)	125	0,229	3,15	3,75
Curcuma (mg)	814	-0,785	533,6	754,3
Vitamine A (ER)	663	-0,401	983,9	518,6
Vitamine C (mg)	733	-0,424	118,2	43,46
Vitamine D (µg)	996	-0,446	6,26	2,21
Vitamine E (mg)	1495	-0,419	8,73	1,49
Zinc (mg)	1036	-0,313	9,84	2,19
Thé vert/noir (g)	735	-0,536	1,69	1,53
Flavan-3-ol (mg)	521	-0,415	95,8	85,9
Flavones (mg)	318	-0,616	1,55	0,07
Flavonols (mg)	887	-0,467	17,7	6,79
Flavonones (mg)	65	-0,250	11,7	3,82
Anthocyanidines (mg)	69	-0,131	18,05	21,14
Isoflavones(mg)	484	-0,593	1,2	0,2
Poivre (g)	78	-0,131	10	7,07
Thym/origan (mg)	24	-0,102	0,33	0,99
Romarin (mg)	9	-0,013	1	15

Abréviations : AG : acide gras ; AGPI : acide gras polyinsaturé ; AGMI : acide gras mono-insaturé ; g : gramme ; mg : microgramme, µg : microgramme ; ER : équivalent rétinol

* valeurs obtenues à partir de la base de données composite internationale sur les consommations alimentaires

2- Calcul du DII selon la méthodologie proposée par Shivappa et al.

Pour le calcul du DII, Shivappa a proposé de standardiser les valeurs des apports nutritionnels déclarés par les sujets d'étude sur les apports nutritionnels estimés à partir d'une base de données composite issue de données de consommation alimentaire de onze pays (calcul du Z-score) (voir Annexe 1), afin d'éviter que la variation du DII dépende uniquement de quelques composants alimentaires dont la consommation varie fortement entre les individus de la population d'étude

Les étapes de calcul du DII proposé sont les suivantes :

- Les apports nutritionnels individuels des sujets d'étude pour chacun des paramètres nutritionnels sont standardisés sur la moyenne et l'écart-type de la base de données composite mondiale (calcul du Z-score : soustraction de la moyenne mondiale à la valeur nutritionnelle rapportée, puis division de cette valeur par l'écart-type mondial – les valeurs des moyennes et de l'écart-type de la base de données composite mondiale sont indiquées dans le Tableau 1-1).
- Le Z-score est converti en percentiles centrés (sur la valeur '0') et borné entre les valeurs '-1' et '+1' (multiplication par 2 du percentile auquel est retranché '1') afin de minimiser les effets d'une asymétrie vers la droite.
- Ce percentile a été ensuite multiplié par le poids inflammatoire associé au paramètre nutritionnel (Tableau 1-1), afin d'obtenir le score DII du paramètre nutritionnel considéré.
- Les scores DII spécifiques aux paramètres nutritionnels ont été additionnés pour créer le score DII global pour un individu (175).

Ce calcul a été utilisé dans plusieurs études épidémiologiques évaluant le potentiel inflammatoire de l'alimentation pour différentes maladies comme le diabète (176), le cancer (colorectal (177), prostate (178), rein (179)), et les maladies cardiovasculaires (180).

c) “Energy adjusted dietary inflammatory index” (E-DII)

Le E-DII (181) a été proposé en 2019 par la même équipe et est dérivé du DII décrit ci-dessus (175). Il consiste à ajuster les apports des paramètres nutritionnels sur l'apport énergétique

total (182,183) soit par la méthode des densités (voir annexe 2) (182,184), soit par la méthode résiduelle (voir annexe 3) (182,183) . Les apports des paramètres nutritionnels ont été divisés par 1000 kcal pour le calcul du E-DII. Le E-DII a été utilisé pour l'étude du potentiel inflammatoire de l'alimentation dans les études sur les maladies cardiovasculaires (185), le cancer de la thyroïde (186), l'asthme (187) et la dépression (188).

d) “Adapted dietary inflammatory index (ADII)”

En 2013, Van Woudenberg et al. (189) ont proposé une méthode de calcul de l'indice d'inflammation alimentaire sensiblement différente, basée sur les poids inflammatoires de paramètres nutritionnels inclus dans le score de Cavicchia et al. (174). Les différences portent sur les points suivants :

- Certains paramètres nutritionnels inclus dans le score de Cavicchia (174) ont été exclus pour limiter la surestimation des effets inflammatoires de l'énergie, des lipides et de l'éthanol.
 - L'apport énergétique a été exclu en considérant que l'effet inflammatoire de l'énergie est la somme des effets inflammatoires de tous les macronutriments.
 - Les lipides totaux ont été exclus en considérant que leur effet inflammatoire représente la somme des effets inflammatoires des acides gras déjà présents.
 - Les effets anti-inflammatoires des boissons alcoolisées (bière, vin et liqueur) n'ont pas été pris en compte car les effets anti-inflammatoires de ces boissons sont probablement attribuables à l'alcool (26). Une valeur anti-inflammatoire a été attribuée à l'alcool jusqu'à un apport de 40g/jour. Par contre une valeur nulle a été attribuée au poids inflammatoire de l'alcool si l'apport est supérieur à 40g/j, en considérant que l'alcool n'a pas d'effet anti-inflammatoire au-delà de ce seuil (182).
- Les apports des paramètres nutritionnels inclus dans le calcul de l'ADII ont été ajustés sur l'apport énergétique par la méthode résiduelle (voir annexe 3) (182,190), afin de réduire la variation des apports entre les participants qui peuvent être dus à des

différences dans le niveau d'activité physique, la taille corporelle ou encore l'efficacité métabolique.

- Les apports ajustés sur l'énergie ont été standardisés par un test de normalisation, en soustrayant l'apport moyen de la population étudiée de l'apport individuel et en divisant la différence par l'écart-type de la population étudiée.
- Ces apports ont été multiplié par le poids inflammatoire approprié afin d'obtenir le score ADII pour le paramètre nutritionnel considéré.
- Les scores ADII spécifiques aux paramètres nutritionnels (38 paramètres) ont été additionnés pour créer le score ADII global pour un individu.

Un ADII positif représente une alimentation pro-inflammatoire et un ADII négatif représente une alimentation anti-inflammatoire.

e) Le “Inflammatory Score of the Diet” (ISD):

Un autre indice d'inflammation alimentaire, le Inflammatory Score of the Diet (ISD), a été mis au point par le Centre de Recherche Contre le Cancer (CIRC) en se basant sur le DII de Shivappa et al. (175) et en incluant 28 paramètres nutritionnels, parmi les 45 paramètres nutritionnels définis par Shivappa et al. (175), qui ont été disponibles dans la cohorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) (191).

La méthodologie de calcul du ISD diffère légèrement de celle de Shivappa et al.(175) :

- Le ISD ne prend pas en compte le poids inflammatoire des lipides, car l'effet inflammatoire des trois paramètres lipidiques (acide gras saturé, acide gras mono-insaturés, acide gras polyinsaturés) est déjà inclus dans le calcul du score.
- Le poids inflammatoire de l'alcool est défini selon le niveau de consommation, car l'alcool a un effet anti-inflammatoire uniquement chez les consommateurs modérés d'alcool (<30-40g/j) (192,193). Une valeur nulle a été attribuée au poids inflammatoire de l'alcool si l'apport est supérieur à 40g/j.

Plusieurs étapes ont été réalisées afin de calculer le score ISD :

- Les apports des nutritionnels pour chacun des 28 paramètres nutritionnels ont été standardisés sur la moyenne et l'écart-type de la population d'étude (calcul du Z-score :

soustraction de la moyenne de la population à la valeur nutritionnelle rapportée, puis division de cette valeur par l'écart-type de la population).

- Pour minimiser les effets d'une asymétrie vers la droite, le Z-score a été converti en percentile, et a ensuite été centré sur la valeur '0' en multipliant par deux chaque percentile et en soustrayant 1.
- Ce percentile a été ensuite multiplié par le poids inflammatoire final approprié (tableau 1-1), afin d'obtenir le score ISD pour le paramètre nutritionnel considéré.
- Les scores ISD spécifiques aux paramètres nutritionnels (28 paramètres) ont été additionnés pour créer le score ISD global pour un individu.

Un ISD positif représente une alimentation pro-inflammatoire et un ISD négatif représente une alimentation anti-inflammatoire.

1.3.4.2. Approche basée sur une hypothèse empirique

Empirical Dietary Inflammatory Index (EDIP):

Le Empirical Dietary Inflammatory Index (EDIP) a été développé par Tabung et al. (194) en 2016 afin d'évaluer le potentiel inflammatoire de l'alimentation à partir des données de consommation alimentaire et de données de concentration plasmatique de trois biomarqueurs d'inflammation : CRP, IL-6 et TNF α R2 disponibles chez les sujets d'étude.

L'EDIP a été construit en modélisant la consommation de 39 groupes d'aliments afin d'identifier le modèle alimentaire le plus prédictif des niveaux des 3 marqueurs inflammatoires (modèles de régression à rangs réduits suivis d'analyses de régression linéaire).

Un EDIP positif représente une alimentation pro-inflammatoire et un EDIP négatif représente une alimentation anti-inflammatoire.

1.3.5. Cancer du sein et indice d'inflammation alimentaire

Plusieurs études épidémiologiques ont étudié l'association entre les indices d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein. Cependant, les résultats demeurent divergents.

Les indices d'inflammation alimentaire utilisés dans ces études étaient le DII (3 études cas-témoins et 6 études de cohorte) ; le E-DII (7 études cas-témoins et 1 étude de cohorte) et le ISD dans une étude de cohorte.

1.3.5.1. Études cas-témoins

Les études cas-témoin étudiant l'association entre indices d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein sont présentées dans le Tableau 1-2.

En 2015, une étude a été menée en Allemagne par Ge et al.(183) auprès de femmes post-ménopausées a inclus 2887 cas de cancer du sein, 5512 témoins appariés sur l'âge et la région. Cette étude a utilisé le E-DII afin d'évaluer le potentiel inflammatoire des régimes alimentaires des participantes (183). Les résultats ne montrent pas d'association entre l'E-DII et le risque de cancer du sein (OR : 1,01 ; IC à 95%/ 0,86–1,17).

Une étude chinoise de Huang et al., portant sur 867 cas et 824 témoins âgés de 25 à 75 ans, a rapporté une augmentation du risque de cancer du sein associé à une alimentation pro-inflammatoire (définis par un E-DII élevé) (OR $_{Q4 \text{ vs. } Q1}$: 2,28 ; IC à 95% : 1,71–3,03). Cette association a été observée quel que soit le statut ménopausique, l'indice de masse corporelle et le type de tumeur ER+/PR+ ou ER-/PR- (195).

Une étude multicentrique réalisée par Shivappa et al. dans six régions d'Italie, a inclus 2569 cas et 2588 témoins âgés de 23 à 74 ans. Les témoins ont été recrutés dans les mêmes hôpitaux que les cas. L'étude a montré une augmentation du risque de cancer du sein de 75% avec une alimentation pro-inflammatoire (définis par un DII positif élevé) (OR $_{\text{quantile } 5 \text{ vs. } 1}$: 1,75, IC à 95% : 1,39–2,21). Les associations étaient significatives quel que soit le statut ménopausique et quel que soit l'IMC (< 25 et $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) (196).

Trois études iraniennes ont étudié l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein et ont montré une augmentation de risque de cancer du sein avec une alimentation pro-inflammatoire (197–199). La première étude de Jalali et al. a inclus 134 cas et 234 témoins (198) et la deuxième étude de Vahid et al. a inclus 145 cas et 148 témoins (197) ; ces études ont estimé le potentiel inflammatoire de l'alimentation en calculant le DII score. La troisième étude de Sasanfar et al. a inclus 412 cas et 456 témoins et a utilisé le E-DII comme indice d'inflammation alimentaire (199). Parmi ces études, deux ont pu mettre en évidence une association chez les femmes post-ménopausées (198,199).

Une étude réalisée par Lee et al. en Corée de sud, portant sur 364 cas et 364 témoins, a montré une association positive entre le E-DII et le risque de cancer du sein (OR tertile 3 vs.1: 3,68 ; IC à 95% : 2,34–5,80). Cette association était plus marquée chez les femmes post-ménopausées (200).

L'étude cas témoin d'Obon-Santacana et al. auprès des femmes post-ménopausées (1567 cas et 1486 témoins) âgées de 50-70 ans a été réalisée dans 12 régions d'Espagne (Asturies, Barcelone, Cantabrie, Gérone, Grenade, Guipúzcoa, Huelva, León, Madrid, Murcie, Navarre et Valence). Les résultats ne montraient pas d'association significative entre le E-DII et le risque de cancer du sein (184).

Une étude menée par Niclis et al. en Argentine, réalisée auprès de 317 cas et 526 témoins, a mis en évidence un risque accru de cancer du sein associé à une alimentation pro-inflammatoire (OR : 1,34 IC à 95% : 1,05–1,70). L'étude a signalé également une association positive entre le E-DII et le risque de cancer du sein pour les femmes en surpoids ou obèses $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$ sans présentation des données (201).

L'étude de Hammad et. (202) a été effectuée sur 200 cas de cancer du sein et 200 témoins. L'étude n'a pas montré une association significative entre le E-DII et le risque de cancer du sein. Les analyses selon l'indice de masse corporelle ont montré une association significative entre le E-DII et le risque de cancer du sein uniquement chez les femmes ayant un $IMC \geq 25\text{kg/m}^2$.

Tableau 1-2 : Description des études cas-témoins sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein

Auteurs, année, Pays	N : cas / témoins	Age (années)	Score d'inflammation (nombre de paramètres inclus dans le calcul du score)	OR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon le statut ménopausique OR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Starification selon L'IMC (kg/m ²) OR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon les récepteurs hormonaux et selon les sous-types de cancer du sein (score élevé vs score faible)
Ge, 2015, Allemagne (183)	2887 / 5512	50–74	E-DII (25)	1,01 (0,86–1,17)			ER+ /PR+ : 1,06 (0,88-1,27) ER+/PR- ou ER-/PR+ : 1,07(0,79-1,45)
Huang 2017, Chine (195)	867 / 824		E-DII (33)	2,28 (1,71–3,03)	Pré-M : 2,60 (1,81–3,78) Post-M : 1,89 (1,17–3,06)	18,5 ≤ IMC < 24 : 1,97 (1,37–2,81) 24 ≤ IMC < 28 : 2,60 (1,47–4,57) IMC ≥ 28 : 4,96 (1,35–18,23)	ER+ / PR+ : 2,81(1,96–4,03) ER+ ou PR+ : 1,91 (0,97–3,80) ER- / PR- : 2,13 (1,35–3,49)
Shivappa, 2017, Italie (196)	2569 / 2588	23–74	DII (31)	1,75 (1,39–2,21)	Pré-M : 1,60 (1,08–2,36) Post-M : 1,85 (1,38–2,48)	IMC < 25 : 1,61 (1,16–2,22) IMC ≥ 25 : 1,90 (1,36–2,66)	
Jalali, 2018, Iran (198)	134 / 234	>30	DII (34)	2,64 (1,12–6,25)	Pré-M : 5,51 (1,45–20,93) Post-M : 1,81 (0,47–7,00)		
Vahid, 2018Iran (197)	145 / 148	20–80	DII (31)	7,24 (3,14–16,68)			
Lee, 2019, Corée du Sud (200)	364 / 364	20-78	E-DII (37)	3,68 (2,34–5,80)	Pré-M : 2,11 (1,21–3,67) Post-M : 6,13 (2,66–14,12)		ER+ /PR + : 4,29 (2,45–7,54) ER-/PR- : 5,00 (2,32–10,77)
Obon-Santacana, 2019, Espagne (184)	1567 / 1486	20–85	E-DII (30)	1,22 (0,99–1,52)	Pré-M : 1,05 (0,70–1,57) Post-M : 1,30 (0,99–1,69)	IMC < 25 : 1,20 (0,88–1,63) IMC ≥ 25 : 1,29 (0,95–1,76)	HR+ : 1,22 (0,95–1,55) Triple négative : 0,99(0,56–1,75)
Niclis, 2020, Argentine (201)	317 / 526	23–90	E-DII (23)	1,34 (1,05–1,70)		IMC ≥ 25 : 1,98 (1,86–2,10)	
Hammad, 2021, Joudanie (202)	200 / 200	≥20	E-DII (28)	1,11 (0,61–2,01)		IMC < 25 : 0,19 (0,03–1,19) IMC ≥ 25 : 1,77 (1,01–3,12)	
Sasanfar (2021), Iran (199)	412 / 456	19-80	E-DII (38)	1,56 (1,04-2,35)	Pré-M : 1,92 (1,14-3,25) Post-M : 1,27 (0,63–2,57)		

Abréviations : DII : Dietary Inflammatory Index ; E-DII : Energy adjusted Dietray Inflammatory Index ; Pré-M : pré-ménopausée ; Post-M : post-ménopausée ; IMC : Indice de masse corporelle ; kg/m²: kilogrammes par mètre carré ; OR : Odds Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; ER : récepteur aux oestrogènes ; PR : récepteurs à progestérone ; HR : Hormone Receptor.

1.3.5.2. Études de cohorte

La première étude de cohorte menée par Shivappa et al. en 2015 incluait 45 257 femmes dont 1859 cas incidents de cancer du sein diagnostiqués au cours du suivi. Une association significative a été montrée entre le DII et le risque de cancer du sein (HR_{quartile 4 vs 1} : 1,18 ; IC à 95% : 1,00–1,39). Cette association était plus marquée chez les femmes post-ménopausées (HR_{quartile 4 vs 1} : 1,22 ; IC à 95 : 1,02–1,46) que chez les pré-ménopausées (HR_{quartile 4 vs 1} : 0,96 ; IC à 95% : 0,68–1,35) (203).

Tabung et al. ont étudié l'association entre le potentiel inflammatoire de l'alimentation mesuré par le DII et le risque de cancer du sein. Les résultats ont été rapportés dans deux articles (204,205) basés sur la grande cohorte américaine « Women's Health Initiative ». Le premier article avait pour objectif l'étude de l'association entre DII et l'incidence et la mortalité du cancer du sein invasif ; Tabung et al. ont inclus 122 788 femmes post-ménopausées dont 7495 cas invasifs de cancer du sein (204). Le deuxième article avait pour objectif l'étude du rôle de la modification du régime alimentaire et a porté sur 70998 femmes post-ménopausées dont 3471 cas invasifs de cancer du sein (205). Les deux articles n'ont pas pu mettre en évidence une association significative entre le DII et le risque de cancer. Les analyses de risque de cancer du sein ont été évaluées selon les sous-types moléculaires de cancer du sein. Seul le premier article a montré une augmentation du risque de cancer du sein associé à une alimentation pro-inflammatoire chez les femmes ayant une tumeur Her-2 enrichie (204).

L'analyse de la relation entre le DII et le risque de cancer du sein dans la cohorte Française « SUVIMAX » publiée par Graffouillère et al. a porté sur 158 cas incidents de cancer du sein et 5983 non-cas. L'étude n'a montré aucune association significative entre le DII et le cancer du sein (206).

Une étude menée par Shivappa et al. a évalué la relation entre l'indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein en se basant sur les données de la cohorte américaine « Iowa Women's Health Study ». L'étude a inclus 2910 cas incidents de cancer du sein et 30907 non-cas. Les résultats de cette étude ont montré une augmentation de risque de cancer du sein associé à une alimentation pro-inflammatoire (HR : 1,11 ; IC à 95% : 1,00–1,22). La stratification selon les catégories de l'IMC a montré une association significative entre le DII et le cancer du sein uniquement chez les femmes obèses (IMC \geq 30kg/m²) (207).

L'étude espagnole de Gardeazabal et al. a été réalisée auprès de 10 713 femmes dont 100 cas confirmés et 168 cas probables de cancer du sein. Les analyses n'ont pas identifié une association significative entre un régime alimentaire pro-inflammatoire (définis par un DII positif élevé) et une augmentation du risque de cancer du sein. Le faible nombre de cas incidents de cancer du sein et le régime méditerranéen anti-inflammatoire dans cette population pouvait expliquer ces résultats négatifs (208).

Une étude de Park et al. a été effectuée aux Etats-Unis en 2021 sur les données de la cohorte « The Sister Study ». Cette étude menée auprès de 43563 femmes dont 2619 cas de cancer du sein, n'a pas montré d'association significative entre le E-DII et le risque de cancer du sein (209).

Une étude récente a évalué l'association entre l'ISD et le risque de cancer du sein dans la cohorte EPIC chez 318 686 femmes dont 13 246 cas incidents de cancer du sein. Les résultats de la cohorte ont montré que les femmes ayant un ISD élevé (alimentation pro-inflammatoire) avaient un risque augmenté de cancer du sein en comparaison aux femmes ayant un ISD faible (alimentation anti-inflammatoire). Le risque de cancer du sein associé une alimentation pro-inflammatoire était observée chez les femmes pré-ménopausées. Les résultats étaient identiques quels que soient les sous-types de cancer du sein (210).

L'étude de l'association entre indice d'inflammation alimentaire et risque de cancer du sein ont été incluses dans huit méta-analyses (voir Tableau annexe 1-2). La majorité de ces méta-analyses ont mis en évidence une association positive significative entre une alimentation pro-inflammatoire et le risque de cancer du sein. Une récente méta-analyse de Chen et al. (211) basée sur six études de cohorte (203–208) et huit études cas-témoins (183,184,197,198,200,212,213) a rapporté une association positive entre une alimentation pro-inflammatoire et le risque de cancer du sein (méta-RR : 1,37 ; IC à 95 % : 1,17-1,60), mais une importante hétérogénéité était entre les études était observée ($I^2 = 87,1\%$). L'association était plus marquée dans les études cas-témoins (méta-RR : 1,81 ; IC à 95 % : 1,32-2,48) que dans les études de cohorte (méta-RR : 1,06 ; IC à 95 % : 0,98-1,15).

Tableau 1-3 : Description des études de cohortes sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein

Auteurs année, Pays	N: cas/ non-cas	Age (années)	Score d'inflammation et nombre de paramètres inclus dans le calcul du score	Période de suivi de cohorte (année)	HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon le statut ménopausique HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Starification selon L'IMC (kg/m ²) (HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon les sous-types de cancer du sein (HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)
Shivappa, 2015, Suède (203)	1859 / 43398	34–59	DII (29)	20	1,18 (1,00–1,39)	Pré-M : 0,96 (0,68–1,35) Post-M : 1,22 (1,02–1,46)		
Tabung, 2016, Etats-Unis (205)	7495 /115293	50–79	DII (32)	16,6	0,99 (0,91–1,07)			ER + : 0,97 (0,89–1,06) / ER- : 1,13 (0,91–1,41) PR + : 0,98 (0,89–1,08) / PR- : 1,03 (0,87–1,20) Her-2+ : 1,11 (0,85–1,44) / Her-2- : 0,96 (0,87–1,07) ER-, PR-, Her-2 + : 1,42 (0,86–2,34) Luminal A: 0,94 (0,85–1,05) Luminal B: 0,96 (0,70–1,30) Triple négative: 1,11 (0,82–1,51)
Tabung, 2016, Etats-Unis (204)	3471 / 67527	50–79	DII (32)	16	1,03 (0,90–1,17)			Triple négative : 1,40 (0,90–2,19) ER-, PR-, Her-2 + : 2,37 (1,08–5,20) Luminal A : 0,92 (0,79–1,09) Luminal B : 1,06 (0,67–1,67)
Graffouillère, 2016, France (206)	158 / 5983	35–60	DII (36)	12,6	0,85 (0,52–1,41)			
Shivappa, 2017, Etats-Unis (207)	2910 /30907	55–69	DII (29)	25	1,11 (1,00–1,22)		IMC < 25: 1,06 (0,89–1,25) IMC 25-30: 1,04 (0,89–1,22) IMC > 30: 1,35(1,10–1,66)	
Gardezabal, 2018, Espagne (208)	268 / 10445	18-101	DII (28)	10,3	1,44 (0,76–2,72)	Pré-M : 1,21 (0,51–2,87) Post-M : 2,00 (0,71–5,64)		
Park, 2021, Etats-Unis (209)	2619 /40944	35–74	E-DII (31)	8,4	1,01 (0,90–1,13)			ER+: 0,93 (0,81–1,07) ER-: 1,30 (0,94–1,79) Triple négative: 1,53 (0,99–2,35)

Tableau 1-3 (suite) : Description des études de cohortes sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein

Auteurs année, Pays	N: cas/ non-cas	Age (années)	Score d'inflammation et nombre de paramètres inclus dans le calcul du score	Période de suivi de cohorte (année)	HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon le statut ménopausique HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Starification selon L'IMC (kg/m ²) (HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)	Stratification selon les sous-types de cancer du sein (HR (IC à 95%) (score élevé vs score faible)
Castro-Espin, 2021, (cohorte européenne multicentrique) (210)	13 246 / 305 440	35 - 69	ISD (27)	14	1,12 (1,04–1,21)	Pré-M : 1,17 (0,99–1,38) Péri-M : 1,23 (1,04–1,45) Post-M : 1,06 (0,96–1,17)		ER+ : 1,14 (1,03–1,26) / ER- : 1,14 (0,93–1,41) PR+ : 1,15 (1,02–1,31) / PR- : 1,16 (0,98–1,39) ER+/ PR+ : 1,17 (1,03–1,33) / ER-/ PR- : 1,10(0,86–1,40) Her-2 +:1,07 (0,78–1,46) /Her-2 -: 1,22 (1,02–1,46) Triple négative : 1,12 (0,67–1,87) Non-triple négative : 1,18 (1,00–1,40)

Abréviations : DII : Dietary Inflammatory Index ; E-DII : Energy adjusted Dietray Inflammatory Index ; ISD : Inflammatory score of diet ; Pré-M : pré-ménopausée ; Post-M : post-ménopausée ; Péri-M : Péri-ménopausée ; IMC : Indice de masse corporelle ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; HR : Hazards Ratio ; IC : Intervalle de Confiance ; ER : récepteur aux oestrogènes ; PR : récepteurs à progestérone ; HER2 : Human Epidermal growth factor Receptor-2.

1.3.6. Gènes de l'inflammation et cancer du sein

1.3.6.1. Rôle des gènes de l'inflammation

Plusieurs centaines de gènes sont activés en réponse à des stimuli inflammatoires (214). Les processus inflammatoires entraînent l'activation d'un programme d'expression génique coordonné spécifique du stimulus initial qui se déroule différemment dans les cellules parenchymateuses spectatrices et les cellules du système immunitaire recrutées sur le site d'inflammation (215). De nombreux polymorphismes génétiques (ou SNP pour *Single Nucleotide Polymorphisms*) sont susceptibles de modifier la fonction et l'expression des gènes impliqués dans le processus inflammatoire et peuvent avoir un impact sur l'initiation, la progression et la gravité de la maladie.

Les principaux gènes du pathway de l'inflammation et les SNP correspondants ont été listés par Loza et al. (216) en sélectionnant les gènes impliqués dans les différentes phases de la réponse immunitaire (hématopoïèse, détection de l'inflammation, migration vers le site d'inflammation, activation des cellules immunitaires, et résolution de la réponse immunitaire). Loza et al. ont identifié 17 sous-pathways fonctionnels impliqués dans une ou plusieurs phases de la réponse inflammatoire (Tableau 1-4).

Tableau 1-4 : Nombre de gènes et de polymorphismes associées aux voies de l'inflammation (216)

Subpathway	Number of genes in subpathway	Number of SNPs in subpathway
Adhesion-Extravasation-Migration	142	1385
Apoptosis Signaling	68	682
Calcium Signaling	14	409
Complement Cascade	40	419
Cytokine signaling	172	1598
Eicosanoid Signaling	39	374
Glucocorticoid/PPAR signaling	21	230
G-Protein Coupled Receptor Signaling	42	1125
Innate pathogen detection	50	457
Leukocyte signaling	121	1743
MAPK signaling	118	1949
Natural Killer Cell Signaling	31	259
NF- κ B signaling	33	297
Phagocytosis-Ag presentation	39	286
PI3K/AKT Signaling	37	307
ROS/Glutathione/Cytotoxic granules	22	162
TNF Superfamily Signaling	38	328

Parmi les gènes de l'inflammation pouvant contribuer à l'initiation de la cancérogénèse mammaire et à la progression du cancer du sein, on distingue par exemple :

Tumor Necrosis Factor (TNF- α) :

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire fortement exprimée dans le cancer du sein. Son expression favorise la prolifération des cellules tumorales à malignité très élevée et la fréquence des métastases, engageant un mauvais pronostic (217).

C-reactive protein (CRP) :

La protéine C-réactive (CRP), est une protéine sécrétée par les hépatocytes du foie en réponse à une inflammation et à une synthèse accrue de cytokines en particulier l'IL-6 libérées par les leucocytes dans le microenvironnement tumoral. Elle est associée au pronostic du cancer du sein (218).

Interleukine-10 (IL-10) :

L'IL-10 est une cytokine pléiotrope qui exerce une double action antagoniste, l'une inhibitrice et l'autre stimulatrice de tumeurs. L'IL-10 joue un rôle important dans l'initiation et la progression du cancer du sein.

Interleukine-4 (IL-4) :

L'IL-4 est une cytokine pléiotrope produite par les lymphocytes T qui agit sur diverses cellules telles que les lymphocytes T et B, les monocytes, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les macrophages. L'IL-4 a une activité anti-tumorale en induisant l'apoptose des cellules tumorales du sein et a un rôle important dans la régulation des enzymes de synthèse des œstrogènes (219).

Interleukine-6 (IL-6) :

L'IL-6 est une cytokine pléiotrope ayant des effets tumorigènes et anti-tumorigènes (220). L'IL-6 augmente l'expression de protéines anti-apoptotiques, notamment le lymphome à cellules B (221). L'IL-6 diminue l'expression de la E-cadhérine et l'adhésion des cellules mammaires ce qui joue un rôle important dans les métastases (222).

Protéine inhibitrice de STAT activé 1 (PIAS1) :

PIAS1 est une protéine qui fait partie de la famille des régulateurs transcriptionnels PIAS. PIAS1 joue un rôle crucial en tant que co-régulateur transcriptionnel de diverses voies de signalisation cellulaires, notamment la voie STAT (223), la voie p53 (224) et la voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (225).

Autres gènes liés à l'inflammation et cancer du sein :

D'autres gènes de l'inflammation comme L'IL-13, IL-1 β , IL23R, IL4R, CTLA4, IFIH1, CFH, CASP8, IRF5, MAPK14, INF gamma, PTPN22, SEPS1 et TGFB1 ont été identifiées dans le cancer du sein (226).

1.3.6.2. Interaction entre gènes d'inflammation et indice d'inflammation alimentaire

Les variants des gènes de l'inflammation pourraient agir en réalité comme modificateurs de la susceptibilité aux maladies plutôt que comme déterminants uniques. (227,228).

On parle d'interaction gène-environnement (G \times E) lorsque l'effet d'une exposition environnementale sur le risque de maladie diffère selon le génotype des sujets (ou inversement lorsque l'effet d'un génotype sur le risque de maladie varie selon l'exposition). La connaissance des interactions Gx E aide également à prédire le risque de maladie en fonction du génotype et permet d'identifier les sous-groupes de sujets les plus susceptibles (229). D'une façon générale, l'étude des interactions Gx E pourrait favoriser l'identification des facteurs de risque en ciblant les sous-groupes d'individus les plus susceptibles de développer une maladie. Si un seul sous-groupe d'individus est sensible à certains facteurs, l'effet peut être dilué et donc indétectable lorsque l'ensemble de la population est l'objet de l'étude.

A notre connaissance il n'existe pas à ce jour d'étude sur les interactions entre indices d'inflammation alimentaire et gènes de l'inflammation dans le cancer du sein. Une telle étude sur le cancer colorectal (230) a révélé qu'un régime pro-inflammatoire était associé à un risque accru de cancer colorectal et que cette association positive différait selon le génotype du SNP rs2243250 dans la région promotrice du gène IL-4.

1.4.Objectifs de la thèse

Les objectifs sont les suivants :

1. Étudier l'association entre un Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) spécifiquement développé dans le cadre de cette thèse et le risque de cancer du sein. Cette association sera étudiée à partir des données de deux études épidémiologiques ayant des caractéristiques différentes permettant de tester la reproductibilité des résultats :
 - a. Une étude cas-témoins en population générale : étude CECILE
 - b. Une étude de cohorte en population : la cohorte E3N

2. Étudier le rôle des gènes de l'inflammation dans le risque cancer du sein :
 - a. Explorer le rôle propre des gènes de l'inflammation étudiés au niveau des SNP, des gènes et du pathway
 - b. Explorer les interactions entre les gènes de l'inflammation et l'Indice d'Inflammation Alimentaire

Nous présenterons successivement :

- L'étude du risque de cancer du sein dans l'étude CECILE (chapitre 2)
- L'étude du risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (chapitre 3)
- L'étude du risque de cancer associé aux gènes de l'inflammation et l'étude des interactions gènes-IIA dans l'étude CECILE (chapitre 4)
- Une discussion générale (chapitre 5)

***Chapitre 2 : INFLAMMATION
ALIMENTAIRE ET CANCER DU SEIN
DANS L'ETUDE CECILE***

2. Inflammation alimentaire et cancer du sein dans l'étude CECILE

Dans ce chapitre, nous étudions le risque de cancer du sein associé au potentiel inflammatoire de l'alimentation déterminé à partir de l'indice d'inflammation alimentaire (IIA) dans l'étude cas-témoins CECILE.

2.1. Matériel et méthodes

L'étude épidémiologique CECILE est une étude cas-témoins en population générale conduite entre 2005 et 2007 dans les deux départements français de Côte d'Or et d'Ille-et-Vilaine.

L'objectif initial de cette étude était d'étudier le rôle des facteurs de risques environnementaux et professionnels dans la survenue du cancer du sein.

2.1.1. Inclusion des participantes

Les cas étaient des femmes âgées de 25 à 75 ans avec un cancer du sein invasif ou in situ diagnostiqué entre avril 2005 et mars 2007 et domiciliées en Côte d'Or ou en Ille-et-Vilaine. Elles ont été recrutées parmi les patientes traitées dans les Centres de Lutte Contre le Cancer de Rennes (Centre Eugene Marquis) et de Dijon (Centre Georges-François Leclerc), ainsi que dans certains centres hospitaliers publics ou privés (Centre Hospitalier Saint-Grégoire et Hôpital de Saint-Malo en Ille-et-Vilaine, Clinique du Parc en Côte d'Or). L'objectif était de recruter l'ensemble des cas incidents survenus au cours de la période d'étude parmi les femmes résidant dans les départements concernés. Parmi les 1603 cas éligibles identifiées, 1232 femmes ont été incluses dans l'étude (taux de participation 77 %).

Les témoins étaient des femmes résidant dans les mêmes départements que les cas, sans antécédent de cancer du sein, et appariées par fréquence sur l'âge (classes de 10 ans) et le département de résidence. Les témoins étaient identifiés par téléphone par l'intermédiaire d'un institut de sondage (institut CSA) à partir du numéro de téléphone fixe sélectionné aléatoirement dans l'annuaire téléphonique où les numéros non-inscrits (liste rouge) étaient reconstitués. Chaque numéro sélectionné était composé jusqu'à 12 fois à des jours et des heures différents avant d'être abandonné. Lors de l'appel téléphonique, l'enquêteur vérifiait si le foyer comportait une femme satisfaisant aux critères d'éligibilité. Il lui était alors proposé de participer à l'étude dans la limite de quotas par âge prédéfinis permettant de satisfaire aux critères d'appariement par fréquence. De façon à contrôler les biais de sélection liés à des taux

de participation possiblement différents selon la catégorie socio-professionnelle, des quotas supplémentaires étaient appliqués de façon à obtenir une distribution par catégorie socio-professionnelle dans le groupe témoin identique à celle de la population des femmes dans chaque département, connue d'après les données du recensement en utilisant le premier digit du code PCS de l'Insee. Parmi les 1770 témoins éligibles identifiés par téléphone, 1317 femmes ont accepté de participer à un entretien en face-à-face à domicile par une infirmière de recherche et ont été incluses (taux de participation 75 %).

L'étude CECILE a été approuvée par le comité d'éthique (janvier 2005) et par l'Agence nationale de la protection des données (décembre 2004) et chaque femme incluse dans l'étude a signé un formulaire de consentement.

2.1.2. Recueil des données

Le recueil de données comprenait un questionnaire général et un questionnaire alimentaire auto-administré. Les comptes-rendus anatomopathologiques concernant les tumeurs du sein ont été récupérés et codés. Un prélèvement sanguin ou à défaut un prélèvement salivaire était également obtenu chez les cas et les témoins pour la constitution d'une banque de données biologiques.

Questionnaire général

Les données ont été recueillies via un questionnaire standardisé réalisé en face-à-face au cours d'un entretien de 60 à 90 minutes à domicile (ou à l'hôpital pour certains cas) par des enquêtrices formées. L'entretien a permis d'obtenir des informations sur les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs hormonaux et reproductifs (âge aux premières règles, prise de contraceptifs, histoire reproductive, statut ménopausique, prise de traitement hormonal de la ménopause (THM), parité), les mesures anthropométriques, les antécédents personnels et familiaux de cancer, la consommation de tabac et la consommation d'alcool au cours de la vie, et l'activité physique. Un historique résidentiel depuis la naissance et un historique professionnel complet ont été obtenus.

Questionnaire alimentaire

Après l'entretien en face à face, un questionnaire alimentaire a été adressé par voie postale aux cas et témoins accompagné d'une notice explicative et d'une enveloppe préaffranchie pour le retour. Ce questionnaire alimentaire semi-quantitatif destiné à évaluer les habitudes

alimentaires a été développé à partir du questionnaire alimentaire de la cohorte E3N et adapté à l'étude CECILE. Ce questionnaire permettait de décrire les consommations alimentaires (fréquence et quantité) avant le diagnostic de cancer du sein ou avant l'entretien pour les témoins. L'information sur les portions consommées était obtenue à l'aide d'un livret de photographies adressé avec le questionnaire.

Le questionnaire était constitué d'une liste de 153 items alimentaires (aliments et boissons). Pour chaque item, la fréquence de consommation ((« jamais ou presque », « nombre de fois par jour », « nombre de fois par semaine » ou « nombre de fois par mois ») et la quantité consommée étaient renseignées (Figure 2-1).

	Nombre de fois par			Jamais ou presque	Photos N° →	Portion (-A,B,C+)
	jour	semaine	mois			
Céréales (cornflakes, muesli, etc)					N° 3 →	
Viennoiseries (croissants, brioches ou autres)					Nombre à chaque fois →	□□□
Biscottes, petits pains grillés					Nombre à chaque fois →	□□□
Pain blanc					N° 3 →	
Pain complet					N° 3 →	

Figure 2-1 : Extrait du questionnaire alimentaire de l'étude CECILE, utilisé pour estimer les fréquences et quantité d'aliments consommées

Les portions consommées ont été estimées soit en unité standard soit à l'aide du livret de photographies en couleurs, comportant deux ou trois photos de taille de portions différentes permettant un codage en 7 modalités : « A », « B », « C », « plus petit que A », « entre A et B », « entre B et C », et « plus grand que C » (Figure 2-2).

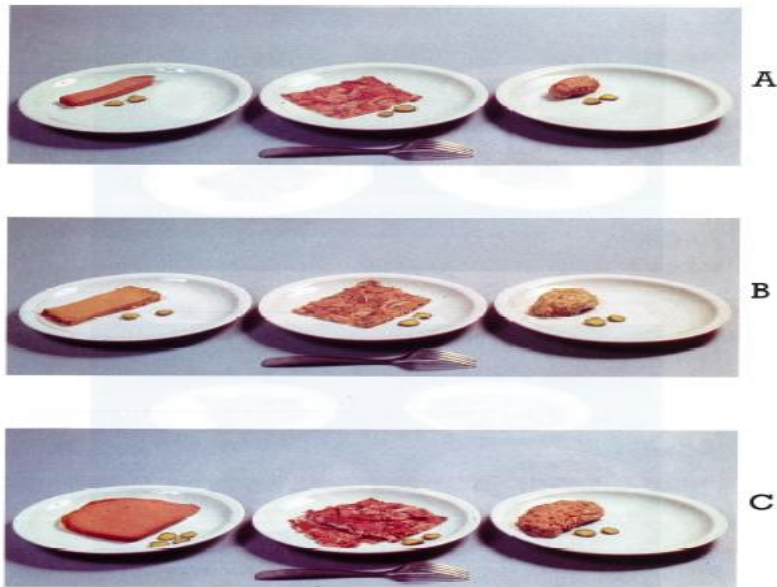


Figure 2-2 : Extrait du livret de photographies accompagnant le questionnaire alimentaire de l'étude CECILE proposées aux participants pour l'estimation des portions.

La saisonnalité des fruits et légumes a été renseignée dans ce questionnaire dans la case « En saison ou Toute l'année » (Figure 2-3). Les informations sur la saisonnalité fournies par l'Interprofession des fruits et légumes frais (231) ont été utilisées pour pondérer la fréquence de consommation des fruits et légumes par le nombre de mois de consommation par an.

	Nombre de fois par			Jamais ou presque	Photo N° →	Portion (-,A,B,C,+)	En saison	ou	Toute l'année
	jour	semaine	mois						
Endives					N° 6 →				
Salades vertes					N° 6 →				
Carottes					N° 7 →				
Chou rouge, blanc ou vert					N° 7 →				
Chou fleur					N° 7 →				

Figure 2-3 : Extrait du questionnaire alimentaire de l'étude CECILE, utilisé pour estimer les fréquences et quantité et saisonnalité des salades, légumes et fruits

Données anatomopathologiques

Les comptes rendus anatomopathologiques des cas de cancer du sein ont été recueillis dans les dossiers médicaux pour obtenir des informations sur l'histologie, les récepteurs hormonaux, le stade et le grade de la tumeur.

Les données collectées sur les récepteurs aux estrogènes (ER), les récepteurs à la progestérone (PR) et les récepteurs du facteur de croissance épidermique humain 2 (HER2) ont permis de classer les tumeurs en trois sous-types principaux :

HR-positif (*Hormone Receptor*) = ((ER+ et/ou PR+) et HER2-)

HER2-positif = HER2+ quel que soit le statut ER ou PR

Triple négatif (TN) = ER- et PR- et HER2-

Données biologiques

Un prélèvement sanguin ou à défaut un prélèvement salivaire a été proposé aux cas et témoins, afin de constituer une banque d'ADN et une sérothèque.

Parmi les 2549 femmes incluses dans l'étude, des échantillons sanguins ont été prélevés pour 2135 sujets (taux de participation 84%), et des échantillons salivaires ont été prélevés pour 348 sujets (taux de participation 16%).

Les prélèvements sanguins ont été fractionnés en sérum et en couche leucocytaire, puis stockés à - 80°C au Centre de Ressources Biologiques des Saints-Pères (Paris, France).

2.1.3. Table de composition alimentaire

Les données du questionnaire alimentaire ont permis de calculer la consommation quotidienne moyenne des aliments et boissons pour chaque individu. Pour déterminer les apports nutritionnels journaliers en nutriments à partir de la consommation quotidienne moyenne des aliments, nous avons développé une **table de composition alimentaire** spécifique couplée avec le questionnaire alimentaire de l'étude CECILE.

La table de composition alimentaire a été créée à partir :

- de la table de composition des aliments CIQUAL (Centre d'information sur la qualité des aliments) (232)
- de la table de composition NutriNet-Santé (233) consultée pour certains aliments non disponibles dans la table CIQUAL (la liste des aliments est disponible dans le Tableau annexe 2-1)

- Nous avons également évalué la teneur en polyphénols des aliments et boissons à l'aide de la base de données Phenol-Explorer (234) et de la base de données EPIC Nutrient Database (235).

Certains items du questionnaire alimentaire CECILE correspondait à plusieurs aliments de la table CIQUAL. Par exemple l'item « poisson bleu » du questionnaire alimentaire regroupait les différents types de poisson bleu dans CIQUAL (sardine, thon, anchois, maquereau, saumon, espadon, mullet, truite, esturgeon...). Dans ce cas, la moyenne de la composition nutritionnelle fournie par CIQUAL pour chacun de ces aliments a été utilisée.

2.1.4. Calcul de l'indice d'inflammation alimentaire

Nous avons défini notre propre Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA). Pour le développement de l'IIA, nous avons utilisé les poids inflammatoires des nutriments définis par Shivappa et al. (1) (voir Tableau 1-1 de la section 1.3.4.1) et nous avons adopté le principe de calcul proposé par Van Woudenberg et al. (2).

Les différentes étapes de calcul de l'IIA sont les suivantes :

- Les apports nutritionnels des 33 paramètres suivants à effet pro- ou anti-inflammatoire ont été déterminés à partir de la table de composition alimentaire : Thé ; Oignon ; Flavonols ; Flavanones ; Isoflavones ; β -Carotène ; Vitamine C ; Fibres ; Acides gras Oméga 3 ; Thiamine ; Vitamine B12 ; Folates ; Vitamine E ; Fer ; Magnésium ; Alcool ; Zinc ; Anthocyanidines ; Sélénium ; Flavan-3-ols ; Niacine ; Glucides ; Acides gras Oméga 6 ; Protéines ; Caféine ; Vitamine B6 ; Riboflavine ; Flavones ; Vitamine D ; Vitamine A ; Acide gras mono-insaturés ; Cholestérol ; Acide gras saturés.
- Les apports des paramètres nutritionnels ont été ajustés sur l'apport énergétique total par la méthode résiduelle (voir Annexe 3) (3,4), afin de réduire la variation des apports entre les participants qui peuvent être dus à des différences dans le niveau d'activité physique, la taille corporelle ou encore l'efficacité métabolique.
- Les apports ajustés sur l'énergie ont été standardisés par un test de normalisation (calcul du Z-score), en soustrayant l'apport moyen dans la population d'étude de l'apport individuel et en divisant la différence par l'écart-type de l'apport nutritionnel dans la population d'étude.
- Ces apports ont été multipliés par le poids inflammatoire approprié afin d'obtenir le score IIA pour le paramètre nutritionnel considéré.

- Les scores IIA spécifiques aux paramètres nutritionnels ont été additionnés pour créer le score IIA global pour un individu.

Au total, un IIA positif représente une alimentation pro-inflammatoire et un IIA négatif représente une alimentation anti-inflammatoire.

Le score IIA diffère du score DII de Shivappa et al. décrit dans l'introduction sur les points suivants :

- Parmi les 45 paramètres utilisés par Shivappa et al. (175) pour le calcul du DII, seuls 33 paramètres disponibles à partir de notre questionnaire alimentaire ont été considérés pour le calcul de l'IIA. Toutefois, il est établi que la capacité prédictive du score ne change pas avec un nombre plus limité de paramètres nutritionnels (205,236).
- L'apport énergétique a été exclu en tant que paramètre nutritionnel dans l'IIA en considérant que l'effet inflammatoire de l'énergie est la somme des effets inflammatoires de tous les macronutriments.
- La standardisation (calcul du Z-score) des paramètres nutritionnels a été réalisée sur notre propre population d'étude plutôt que sur une base de données de consommation mondiale, constituée par Shivappa et al. et non accessible directement.
- Les lipides totaux ont été exclus en considérant que leur effet inflammatoire représente la somme des effets inflammatoires des acides gras déjà présents.
- L'alcool a été considéré comme anti-inflammatoire pour une consommation inférieure à 40 g/jour et sans effet pour une consommation supérieure à 40 g/jour.

2.1.5. Covariables utilisées dans les analyses

Les covariables suivantes ont été utilisées comme variables d'ajustement dans les modèles ou comme variables de stratification. Nous avons sélectionné les facteurs de risque de cancer du sein pouvant avoir un effet de confusion ou de modification de l'association IIA-cancer du sein.

Âge :

Nous avons considéré l'âge en variable quantitative continue calculer à la date du diagnostic du cancer du sein pour les cas et à la date du consentement pour les témoins.

Antécédents de maladies bénignes du sein :

Les femmes renseignaient si elles avaient déjà eu un kyste mammaire et/ou une mastose. Cette variable a été classée en deux classes : oui, non.

Antécédents familiaux de cancers du sein :

Les femmes renseignaient si elles avaient au moins un apparenté du premier degré (parents, enfants) qui avait reçu un diagnostic de cancer du sein ou si aucun apparenté n'avait eu un diagnostic de cancer du sein. Cette variable a été classée en deux classes : oui, non.

Catégorie socio-professionnelle :

La catégorie socio-professionnelle a été construite à partir de la liste des emplois occupés tout au long de la carrière et codés selon la Classification Internationale Type des Professions, révision 1968 (CITP 1968) du Bureau International du Travail. Les codes professions correspondant à l'emploi occupé le plus longtemps ont été regroupés en 4 classes :

- Cadres et professions libérales
- Employés, commerçants et artisans
- Agriculteurs
- Ouvriers

Âge aux premières règles :

L'âge aux premières règles a été catégorisé en cinq classes : ≤ 11 ans, 12 ans, 13 ans, 14 ans, ≥ 15 ans.

Parité :

Le nombre de grossesses à terme a été catégorisé en cinq classes : nullipare, 1, 2, 3, ≥ 4 grossesses à terme.

Âge à la première grossesse à terme :

L'âge à la première grossesse à terme a été catégorisé en quatre classes : < 22 ans, [22-24] ans, [25-27] ans, > 27 ans.

Durée cumulée d'allaitement :

La durée cumulée d'allaitement chez les non-nullipares a été catégorisée en quatre classes : jamais, < 26 semaines, [26-52] semaines, > 52 semaines.

Utilisation de contraceptifs oraux :

L'utilisation de contraceptifs oraux a été catégorisée dans cette analyse en deux classes : oui, non

Statut ménopausique :

Le statut ménopausique a été catégorisé en deux classes : pré-ménopausée et post-ménopausée. Une femme était considérée comme pré-ménopausée si :

- Elle était toujours réglée à la date de référence ou si ses dernières règles dataient de moins de 12 mois.
- Elle n'était plus réglée, mais sous contraceptif pouvant entraîner un arrêt des règles.
- Elle n'était plus réglée, mais allaitait.
- Elle n'avait pas subi d'ovariectomie bilatérale totale.
- Elle avait subi une hystérectomie (avant arrêt naturel des règles) et était âgée de moins de 50 ans.
- Elle avait une date des dernières règles inconnue et était âgée de moins de 50 ans.

Une femme était considérée comme post-ménopausée si :

- Elle avait une date des dernières règles de 12 mois ou plus.
- Elle avait subi une ovariectomie bilatérale totale, avec ou sans hystérectomie (ménopause artificielle).
- Elle prenait un traitement hormonal de la ménopause.
- Elle avait subi une hystérectomie (avant arrêt naturel des règles) et était âgée de 50 ans ou plus.
- Elle avait une date des dernières règles inconnue et était âgée de 50 ans ou plus.

Utilisation de traitements hormonaux de la ménopause (THM) :

L'utilisation de THM (traitements à base d'œstrogènes, ou d'oestroprogestatifs) chez les femmes ménopausées a été catégorisée en deux classes : traitement actuel, pas de traitement actuellement.

Indice de masse corporelle (IMC) :

L'IMC a été calculé par le rapport entre le poids en kilogrammes et le carré de la taille en mètre. L'information a été obtenue pour chaque période de 10 ans au cours de la vie et un an avant la date de diagnostic pour les cas et à la date de consentement pour les témoins. Cette variable a été classée en deux groupes ($< 25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$).

Statut tabagique :

Le statut tabagique des participants a été classé en trois catégories : non-fumeuses, ex-fumeuses, fumeuses actuelles. Pour des raisons d'effectifs, les ex-fumeuses et fumeuses actuelles ont été regroupées dans certaines analyses.

Consommation d'alcool :

La consommation d'alcool a été calculée à partir du nombre moyen de verres consommés depuis l'âge de 20 ans). Elle a été catégorisée en quatre classes : [0-3] verres/semaine, [4-7] verres/semaine, [8-14] verres/semaine, >14 verres/semaine pour les analyses descriptives et en deux classes pour les analyses de stratification : ≤ 1 verre/semaine, > 1 verre/semaine.

Activité physique de loisirs :

L'activité physique de loisirs a été catégorisée en deux classes : non, au moins 1h/semaine pendant 1 an.

Gestion des données d'ajustement manquantes

Les variables d'ajustement dans notre population d'analyse avaient moins de 1.5% de valeurs manquantes. Ces valeurs ont été imputées par le mode pour les variables qualitatives et par la médiane pour les variables quantitatives.

2.2.Méthodes statistiques

Le logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) a été utilisé pour réaliser l'ensemble des analyses statistiques. Le seuil de significativité choisi pour les tests statistiques est de 0,05.

2.2.1. Analyses descriptives

Les analyses descriptives de la population d'étude ont été réalisées en utilisant des statistiques usuelles : pour les variables continues (moyenne et écart-type) et pour les variables catégorielles (fréquences et pourcentages). Les cas et les témoins ont été comparés aux facteurs de risques de cancer du sein en utilisant un modèle de régression logistique non conditionnelle.

Une analyse descriptive des apports nutritionnels a été effectuée en présentant la médiane afin d'étudier la distribution de ces paramètres selon les quintiles de l'IIA et le pourcentage de variation entre le premier et le dernier quintile a été calculé.

2.2.2. Analyses du risque de cancer du sein

Le risque de cancer du sein en fonction de la variable d'intérêt principal (le IIA) a été étudié à partir de modèles de régression logistique non conditionnelles prenant en compte l'ensemble des facteurs de confusion potentiels. Les rapports de cotes (Odds Ratios : OR) et leurs intervalles de confiance à 95% ont été estimés à partir de ce modèle.

Modèle de régression logistique non conditionnelle

Le modèle de régression logistique non conditionnelle (237) est un modèle qui permet d'établir une relation entre une variable Y qualitative à deux classes et des variables X_i qui peuvent être qualitatives ou quantitatives. La régression logistique non conditionnelle est une modélisation statistique permettant de calculer la probabilité de survenue de l'événement et adapté aux études cas-témoin.

Soit Y une variable binaire à deux classes (0=témoin et 1=cas) et $X = (X_1, \dots, X_p)$, p variables explicatives. Le modèle logistique modélise la probabilité d'avoir $[Y=1]$ en fonction des valeurs X_1, \dots, X_p et s'écrit sous l'équation suivante :

$$\pi(X) = P(Y=1 | X_1, \dots, X_p) = \frac{1}{1 + \exp\{-\beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i\}}$$
$$\text{logit } \pi(X) = \ln\left(\frac{\pi(X)}{1 - \pi(X)}\right) = \beta_0 + \sum_{i=1}^p \beta_i X_i$$

Les coefficients de régression β_0, \dots, β_p sont estimés par la méthode du maximum de vraisemblance. Ils mesurent l'association entre une variable d'exposition et l'événement étudiée par l'intermédiaire de l'OR. Dans le cas simple d'un modèle à une seule covariable X prenant les modalités x_0 et x_1 , ce modèle s'écrit sous la forme suivante : $\text{logit } \pi(x) = \beta_0 + \beta X$

En posant $P_0 = P(Y=1 | X=x_0)$ et $P_1 = P(Y=1 | X=x_1)$, l'odds ratio associé à $X=x_1$ par rapport à la classe de référence $X=x_0$ est égal au rapport suivant : $OR = \frac{\frac{P_1}{1-P_1}}{\frac{P_0}{1-P_0}}$.

D'où : $\ln OR = \text{logit} P_1 - \text{logit} P_0 = \beta(x_1 - x_0)$ Et $OR = e^{\beta(x_1 - x_0)}$

L'OR calculé est une estimation du risque relatif de maladie chez les sujets de modalité x_1 pour la variable d'exposition par rapport aux sujets de modalité x_0 . Un OR significativement supérieur à 1 traduit une association positive entre la variable d'intérêt et l'événement étudié, tandis qu'un OR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse. Les intervalles de confiance correspondant aux OR sont ensuite calculés.

Les analyses de risque ont été ajustées sur les variables d'appariement (département de résidence et âge en continu) et les facteurs de risque reconnus de cancer du sein : antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents de maladies bénignes du sein, âge à la ménarche, la parité, l'âge à la première grossesse à terme, la durée d'allaitement, l'utilisation de contraceptifs oraux, le statut ménopausique, l'utilisation actuelle de THM et l'IMC.

Des tests de tendance ont été réalisés à l'aide d'un modèle de régression non conditionnelle en incluant comme variable d'intérêt la médiane dans chaque quartile de la variable d'exposition.

Stratification sur les facteurs de modification potentiels

L'association entre le cancer du sein et l'IIA a été étudiée au sein de chacune des strates des facteurs suivants : département (Côte d'Or, Ille-et-Vilaine), statut ménopausique (pré ou post ménopausée), indice de masse corporelle (IMC) (< 25 , ≥ 25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), et consommation d'alcool (≤ 1 verres/semaines ; > 1 verres/semaine) afin d'étudier les effets modificateurs éventuels de ces paramètres sur l'association cancer du sein - IIA. Des tests d'interaction entre l'IIA et chacun de ces facteurs ont été réalisées en comparant les modèles avec et sans terme d'interaction en utilisant un test de rapport des vraisemblances.

2.3. Résultats

2.3.1. Description de l'échantillon d'étude

Les participantes n'ayant pas rempli le questionnaire alimentaire ou ayant un questionnaire alimentaire non-exploitable ont été exclues des analyses. Parmi les femmes ayant retourné un questionnaire alimentaire, celui-ci était considéré comme inexploitable si la fréquence de

consommation des aliments était manquante pour plus de 80 items. Dans les autres cas, les données de fréquence de consommation et/ou de portions manquantes ont été imputées par la médiane.

Parmi les 1232 cas et 1770 témoins inclus dans l'étude, 341 cas et 332 témoins ont été exclus car le questionnaire alimentaire était indisponible ou inexploitable. De plus, les femmes dont le rapport entre l'apport énergétique total calculé d'après le questionnaire et les besoins énergétiques (238,239) était inférieur au 1^{er} ou supérieur au 99^{ème} percentile de la distribution (19 cas ; 19 témoins) ont également été exclues des analyses. Au final, notre population d'analyse était composée de 872 cas (70,8 % de l'échantillon initial) et 966 témoins (73,3 %).

Les besoins énergétiques correspondent à la quantité d'énergie minimale essentielle pour compenser les dépenses permettant de maintenir l'organisme en bonne santé (238).

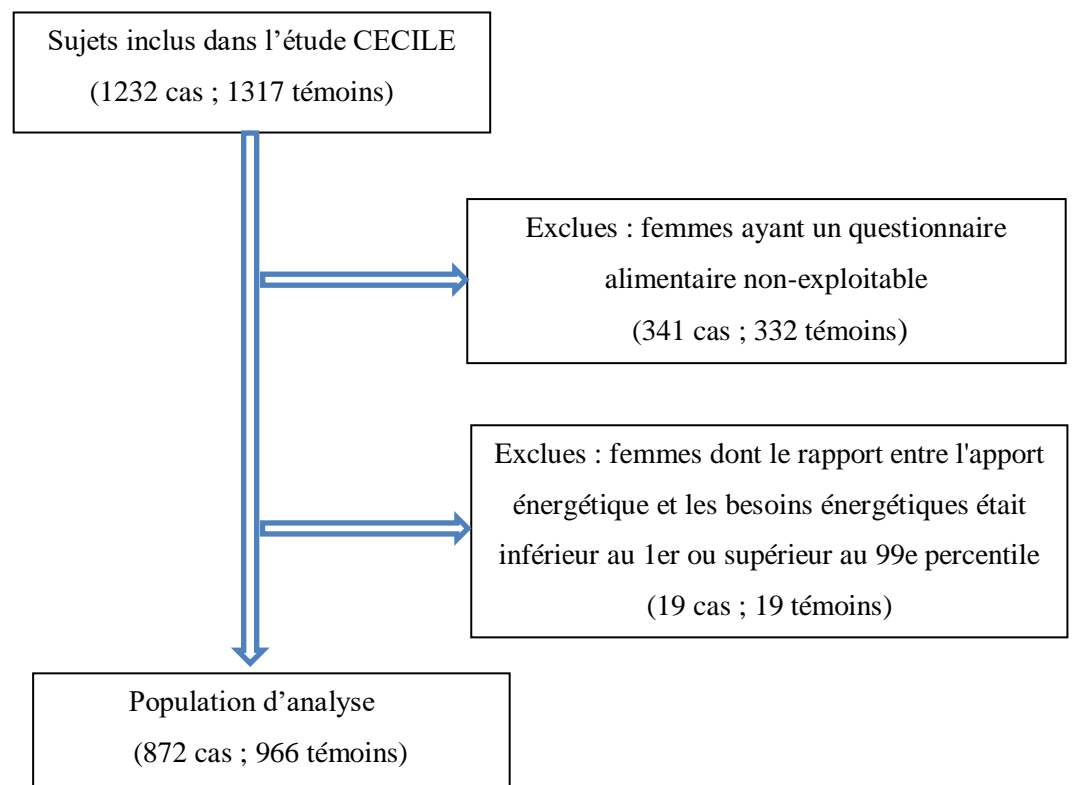


Figure 2-4 : Organigramme de la sélection de l'échantillon d'analyse

La distribution des femmes incluses et les femmes non-incluses dans l'échantillon d'étude selon les variables d'appariement et les facteurs de risque de cancer du sein étaient comparables (Tableau annexe 2-2).

Le Tableau 2-1 présente la distribution des cas et témoins selon les variables d'appariement (âge et département) et selon les facteurs de risque de cancer du sein.

Comme attendu, la répartition des cas et des témoins selon l'âge et le département (variables d'appariement) était comparable dans les deux groupes.

Les odds ratios de cancer du sein augmentaient avec les antécédents familiaux de cancer du sein, les antécédents personnels de maladie bénigne du sein, un âge précoce à la ménarche, une faible parité, un âge tardif à la première grossesse à terme, l'utilisation actuelle de THM. Chez les femmes pré-ménopausées, un IMC $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ était associé à un OR augmenté, et un IMC > 25 était associé à un OR diminué. Aucune association statistiquement significative n'était détectée dans nos données entre le cancer du sein et l'utilisation de contraceptifs oraux, l'allaitement, le tabagisme, la consommation d'alcool, l'activité physique et l'IMC chez les femmes post-ménopausées.

Tableau 2-1 : Répartition des cas et des témoins selon l'âge, le département et les facteurs de risque hormonaux, reproductifs ou liés au mode de vie.

	Cas (N=872) n (%)	Témoins (N=966) n (%)	OR ¹	IC à 95%
Département*				
Côte d'Or	239 (27.4)	307 (31.8)	–	–
Ille-et-Vilaine	633 (72.6)	659 (68.2)	–	–
Âge*				
25-34	32 (3.67)	33 (3.4)	–	–
35-44	133 (15.2)	129 (13.5)	–	–
45-54	263 (30.2)	310 (32.1)	–	–
55-64	267 (30.6)	268 (27.7)	–	–
65	177 (20.3)	226 (23.4)	–	–
Antécédents familiaux de cancers du sein				
Non	715 (82.0)	870 (90.1)	1.00	Référence
Oui	157 (18.0)	96 (9.9)	1.92	1.45, 2.55
Antécédent personnel de maladie bénigne du sein				
Non	508 (58.3)	668 (69.1)	1.00	Référence
Oui	364 (41.7)	298 (30.9)	1.51	1.24, 1.85
Âge aux premières règles (années)				
≤11	167 (19.2)	142 (14.7)	1.00	Référence
12	222 (25.5)	237 (24.5)	0.79	0.59, 1.07
13	203 (23.3)	214 (22.2)	0.81	0.59, 1.10
14	156 (17.9)	203 (21.0)	0.68	0.49, 0.93
≥15	124 (14.2)	170 (17.6)	0.61	0.44, 0.86
Utilisation de contraceptifs oraux				
Non	614 (70.4)	691 (71.5)	1.00	Référence
Oui	258 (29.6)	275 (28.5)	1.00	0.78, 1.28
Parité				
Nullipare	105 (12.0)	58 (6.0)	1.00	Référence
1	140 (16.1)	117 (12.1)	0.63	0.41, 0.99
2	351 (40.3)	372 (38.5)	0.56	0.38, 0.83
3	200 (22.9)	289 (29.9)	0.43	0.29, 0.63
≥ 4	76 (8.7)	130 (13.5)	0.38	0.24, 0.59
Age à la 1^{ère} grossesse à terme [‡] (ans)				
<22	169 (19.4)	245 (25.4)	1.00	Référence
22-24	222 (25.5)	286 (29.6)	1.05	0.80, 1.39
25-27	187 (21.4)	230 (23.8)	1.11	0.83, 1.49
>27	189 (21.7)	147 (15.2)	1.63	1.18, 2.24
Durée d'allaitement [‡] (semaines)				
0	369 (42.3)	431 (44.6)	1.00	Référence
<26	293 (33.6)	339 (35.1)	1.01	0.81, 1.26
26-52	69 (7.9)	91 (9.4)	0.93	0.64, 1.33
≥52	36 (4.1)	47 (4.9)	1.05	0.65, 1.71
Utilisation actuelle de THM (post-ménopausées)				
Non	415 (47.6)	495 (51.2)	1.00	Référence
Oui	111 (12.7)	96 (9.9)	1.44	1.04, 1.99
Statut ménopausique				
Pré-ménopausées	346 (39.7)	375 (38.8)	1.00	Référence
Post-ménopausées	526 (60.3)	591 (61.2)	0.96	0.70, 1.32
Statut tabagique				
Jamais fumeuse	524 (60.1)	589 (61.0)	1.00	Référence
Ex-fumeuse	200 (22.9)	235 (24.3)	0.92	0.72, 1.16
Fumeuse actuelle	148 (17.0)	142 (14.7)	1.10	0.83, 1.47

Tableau 2-1 (suite) : Répartition des cas et des témoins selon l'âge, le département et les facteurs de risque hormonaux, reproductifs ou liés au mode de vie.

	Cas (N=872) n (%)	Témoins (N=966) n (%)	OR ¹	IC à 95%
Consommation d'alcool (verres/semaine)				
0-3	669 (76.7)	722 (74.7)	1.00	Référence
4-7	117 (13.4)	149 (15.4)	0.81	0.61, 1.07
8-14	52 (6.0)	62 (6.4)	0.92	0.62, 1.38
≥14	34 (3.9)	33 (3.4)	1.07	0.64, 1.79
Activité Physique				
Au moins 1h/semaine pendant 1 an	617 (70.8)	710 (73.5)	0.83	0.66, 1.03
Non	255 (29.2)	256 (26.5)	1.00	Référence
IMC (kg/m²) (pré-ménopausées)				
<18.5	22 (6.4)	8 (2.1)	2.38	0.99, 5.75
18.5-25	253 (73.1)	249 (66.4)	1.00	Référence
25-30	50 (14.5)	81 (21.6)	0.57	0.37, 0.87
≥30	21 (6.1)	37 (9.9)	0.61	0.33, 1.11
IMC (kg/m²) (ménopausées)				
<18.5	12 (2.3)	10 (1.7)	1.26	0.52, 3.07
18.5-25	274 (52.1)	311 (52.6)	1.00	Référence
25-30	159 (30.2)	173 (29.3)	1.16	0.87, 1.54
≥30	81 (15.4)	97 (16.4)	1.06	0.74, 1.52

* : variables d'appariement ; £ : pour les non-nullipare

Abréviations : THM : traitement hormonal de la ménopause ; IMC : indice de masse corporelle ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; OR : odds ratios ; IC : intervalle de confiance.

¹Odds ratios ajustés pour toutes les variables du tableau.

2.3.2. Description des paramètres nutritionnels

La valeur médiane de l'IIA et la valeur médiane de chacun des paramètres nutritionnels utilisés pour le calcul de l'IIA dans chacun des quartiles du score IIA sont présentées dans le Tableau 2-2.

La médiane de l'IIA varie de —3,22 dans le quartile 1 (anti-inflammatoire) à + 2,96 dans le quartile 4 (pro-inflammatoire), présentant ainsi une augmentation de 192%.

Comme attendu, la médiane des apports journaliers des paramètres nutritionnels anti-inflammatoires tels que le thé, les oignons, les flavonoïdes, la vitamine C, les fibres et le β-carotène diminuent du 1^{er} quartile au 4^{ème} quartile (exemple : thé -91% ; oignons -84% ; flavonols -72%). À l'inverse, la médiane des apports journaliers des paramètres nutritionnels pro-inflammatoires tels que le cholestérol et les graisses saturées augmentent (exemple : cholestérol 16% ; acides gras saturés 44%).

Tableau 2-2 : Médiane de IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et médiane des apports nutritionnels par jour selon les quartiles de IIA chez les témoins. Etude CECILE, France, 2005-2007

	Q1 < -1,67	Q2 ≥-1.67, <0.20	Q3 ≥0.20, <1.86	Q4 ≥1.86	%variation (Q4-Q1) / Q1
	N=241	N=242	N=241	N=242	
IIA (médiane)	-3.22	-0.6	1.05	2.96	+192%
Paramètres nutritionnels					
Thé (ml)	76	23	32	7	-91%
Oignon (g)	43	14	14	7	-84%
Flavonols (mg)	25	14	10	7	-72%
Flavanones (mg)	9	5	4	3	-67%
Isoflavones (mg)	0.09	0.04	0.03	0.03	-67%
β-Carotène (µg)	7475	5282	3689	3292	-56%
Vitamine C (mg)	226	154	126	102	-55%
Fibres (g)	34	23	19	17	-50%
Oméga 3 (g)	2	1	1	1	-50%
Thiamine (mg)	2	1	1	1	-50%
Vitamine B12 (µg)	9	7	4	5	-44%
Folates (µg)	507	354	281	269	-47%
Vitamine E (mg)	21	17	14	13	-38%
Fer (mg)	11	8	7	7	-36%
Magnésium (mg)	345	256	216	229	-34%
Alcool (g)	3	3	3	2	-33%
Zinc (mg)	14	11	9	10	-29%
Anthocyanidines (mg)	23	19	15	17	-26%
Sélénium (µg)	69	59	48	54	-22%
Flavan-3-ols (mg)	34	26	26	27	-21%
Niacine (mg)	17	15	13	14	-18%
Glucides (g)	171	138	128	143	-16%
Oméga 6 (g)	9	8	7	8	-11%
Protéines (g)	75	65	58	67	-11%
Caféine (mg)	138	134	132	131	-5%
Vitamine B6 (mg)	2	2	1	2	0%
Riboflavine (mg)	2	2	1	2	0%
Flavones (mg)	2	1	1	2	0%
Vitamine D (µg)	3	3	2	3	0%
Vitamine A (µg)	364	321	284	386	6%
Acide gras mono-insaturés (g)	30	26	26	32	7%
Cholestérol (mg)	228	214	201	264	16%
Acide gras saturés (g)	27	26	27	39	44%

Abréviations : ml : millilitre ; g : gramme ; mg : milligramme ; µg : microgramme.

2.3.3. Association entre IIA et cancer du sein

Le Tableau 2-3 présente les OR d'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein selon les quartiles du score pour l'ensemble des femmes.

Pour l'ensemble des femmes, nous observons une augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation du IIA. L'OR variait de 1,05 [IC à 95 % : 0,80 - 1,39] dans le 2^{ème} quartile, à 1,39 [IC à 95 % : 1,06 - 1,83] et 1,31 [IC à 95 % : 1,00 – 1,73] dans le 3^{ème} et 4^{ème} quartile. Une tendance statistiquement significative ($p_{\text{tendance}} = 0,02$) était également observée.

Tableau 2-3 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein pour toutes les femmes. Etude CECILE, France, 2005-2007.

IIA en quartiles					
		Cas (n=872)	Témoins (n=966)	OR*	IC à 95%
Q1	< -1,67	195	241	1.00	Référence
Q2	$\geq -1.67,$ <0.20	190	242	1.05	0.80, 1.39
Q3	$\geq 0.20, < 1.86$	248	241	1.39	1.06, 1.83
Q4	≥ 1.86	239	242	1.31	1.00, 1.73
			p-tendance	0.02	
Pour 1 augmentation d'un écart-type ($\sigma=3.31$)				1.11	1.00, 1.22

P de tendance calculé à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quartile de l'IIA comme variable continue.

* Odds ratios ajustés sur département (côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence, antécédents familiaux de cancer du sein (oui, non), antécédent de maladie bénigne du sein (oui, non), âge aux 1^{ères} règles ($\leq 11, 12, 13, 14, \geq 15$), parité (nullipare, 1, 2, 3, ≥ 4), âge à la 1^{ère} grossesse à terme (<22, 22-24, 25-27, >27), durée d'allaitement (0, <26, 26-52, ≥ 52), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), l'utilisation actuelle de THM (oui, non), le statut ménopausique (pré-ménopausée, post-ménopausée) et l'indice de masse corporelle (<25kg/m², ≥ 25 kg/m²).

Abréviations : OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q2 : quartile 2 ; Q3 : quartile 3 ; Q4 : quartile 4 ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré.

2.3.4. Association entre IIA et cancer du sein stratifiées par facteurs de risque

Le Tableau 2-4 présente les OR de cancer du sein associés avec l’IIA, stratifiés sur le département et certains facteurs de risque de cancer du sein.

La stratification sur le département montre un OR supérieur à 1 dans les quartiles 2 à 4 dans chacun des deux départements, avec une tendance à la limite de la significativité dans le département d’Ille-et-Vilaine seulement.

Les analyses stratifiées sur le statut ménopausique montrent une augmentation du risque de cancer du sein d'environ 20 % dans les quartiles 3 et 4 chez les femmes pré-ménopausées, bien qu’aucune association statistiquement significative ne soit observée. Chez les femmes post-ménopausées, l’OR était augmenté dans les 3^{ème} (OR $_{Q3vsQ1}$: 1,51 [IC à 95% : 1,07- 2,13]) et 4^{ème} quartiles (OR $_{Q4vsQ1}$: 1,38 [IC à 95% : 0,96 - 1,99]). Une tendance statistiquement significative a été mise en évidence chez les femmes post-ménopausées ($p_{tendance} = 0,02$).

L’analyse stratifiée selon le statut tabagique montre une association positive et statistiquement significative entre l’IIA et le risque de cancer du sein chez les fumeuses anciennes et actuelles (OR $_{Q4vsQ1}$: 1,71 [IC à 95% : 1,11 - 2,65] ; $p_{tendance} = 0,01$) mais pas d’association chez les non-fumeuses (OR $_{Q4vsQ1}$: 1,04 [IC à 95% : 0,72 – 1,50] ; $p_{tendance} = 0,45$)

Après stratification selon la pratique d’activité physique et la consommation d’alcool, la relation entre l’IIA et le risque de cancer du sein n’était pas statistiquement significative.

Les analyses de stratification par classes d’IMC (<25 , ≥ 25 kg/m²) ont été effectuées selon le statut ménopausique. Chez les femmes pré-ménopausées, nous n’avons observé aucune association entre l’IIA et le risque de cancer du sein selon les classes d’IMC. Chez les femmes post-ménopausées, nous observons une tendance significative entre l’IIA et le risque de cancer du sein chez les femmes ayant un IMC ≥ 25 kg/m² ($p_{tendance} = 0,02$).

Néanmoins, aucune interaction significative entre l’IIA et les variables de stratification étudiées n’a été observée.

Tableau 2-4 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein selon le département et certains facteurs de risque de cancer du sein. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007.

	Cas/ Témoins	IIA en quartiles								P tendance	P interaction
		Q1		Q2		Q3		Q4			
		OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%		
Département											
Côte d'Or	239/ 307	1.00	Référence	1.56	0.89, 2.72	1.82	1.06, 3.12	1.33	0.77, 2.31	0.24	
Ille-et-Vilaine	633/ 659	1.00	Référence	0.89	0.64, 1.24	1.24	0.90, 1.71	1.29	0.93, 1.80	0.05	0.95
Statut ménopausique											
Pré-ménopausée*	346 / 375	1.00	Référence	1.02	0.63, 1.65	1.21	0.76, 1.92	1.24	0.80, 1.93	0.27	
Post-ménopausée	526 / 591	1.00	Référence	1.08	0.76, 1.54	1.51	1.07, 2.13	1.38	0.96, 1.99	0.02	0.49
Statut tabagique											
Non-fumeuses	524/ 589	1.00	Référence	0.91	0.63, 1.32	1.28	0.90, 1.81	1.04	0.72, 1.50	0.45	
Fumeuses anciennes et actuelles	348/ 377	1.00	Référence	1.27	0.81, 1.97	1.44	0.91, 2.26	1.71	1.11, 2.65	0.01	0.43
Activité physique											
Non	255/ 256	1.00	Référence	1.26	0.69, 2.30	2.17	1.25, 3.79	1.43	0.83, 2.46	0.09	
Au moins 1h/semaine pendant 1 an	617/ 710	1.00	Référence	0.97	0.70, 1.34	1.13	0.82, 1.55	1.28	0.92, 1.77	0.12	0.49
Consommation d'alcool											
≤1 verre/semaine	345/ 351	1.00	Référence	0.88	0.55, 1.42	1.52	0.97, 2.38	1.38	0.89, 2.13	0.05	
>1 verre/semaine	527/ 615	1.00	Référence	1.17	0.82, 1.67	1.36	0.96, 1.92	1.23	0.86, 1.76	0.16	0.93
IMC (pré-ménopausée)											
<25 kg/m ²	275/257	1.00	Référence	1.19	0.68, 2.10	1.43	0.83, 2.47	1.36	0.81, 2.29	0.21	
≥25 kg/m ²	71/118	1.00	Référence	0.60	0.22, 1.69	0.68	0.26, 1.75	0.98	0.40, 2.36	0.97	0.61
IMC (post-ménopausée)											
<25 kg/m ²	286/321	1.00	Référence	0.72	0.44, 1.18	1.10	0.69, 1.76	1.10	0.67, 1.79	0.46	
≥25 kg/m ²	240/270	1.00	Référence	1.61	0.96, 2.70	2.23	1.32, 3.77	1.62	0.92, 2.83	0.02	0.35

P de tendance calculée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quartile de l'IIA comme variable continue.

Odds ratios ajustés sur département (côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence, antécédents familiaux de cancer du sein (oui, non), antécédent de maladie bénigne du sein (oui, non), âge aux 1^{ères} règles (≤11, 12, 13, 14, ≥15), parité (nullipare, 1, 2, 3, ≥4), âge à la 1^{ère} grossesse à terme (<22, 22-24, 25-27, >27), durée d'allaitement (0, <26, 26-52, ≥52), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), l'utilisation actuelle de THM (oui, non), le statut ménopausique (pré-ménopausée, post-ménopausée) et l'indice de masse corporelle (<25kg/m², ≥25kg/m²). (Modèles non ajustés sur la variable de stratification).

* Non ajustés sur l'utilisation actuelle d'hormones thérapeutique.

Abréviations : OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q2 : quartile 2 ; Q3 : quartile 3 ; Q4 : quartile 4 ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; IMC : Indice de Masse Corporel

2.3.5. Association entre IIA et cancer du sein par sous-types de cancer du sein

Le Tableau 2-5 présente les OR d'association entre l'IIA et chacun des sous-types de cancer du sein.

Une association significative est observée entre l'IIA et les tumeurs HR-positif (OR_{Q4vsQ1} : 1,34 [IC à 95% : 1,00 – 1,80] ; p_{tendance} = 0,03) et les tumeurs HER2-positif (OR_{Q4vsQ1} : 2,18 [IC à 95% : 1,07 – 4,41] ; p_{tendance} = 0,03).

Nous n'avons pas observé d'association entre l'IIA et les tumeurs triple négative (OR_{Q4vsQ1} : 0,94 [IC à 95% : 0,45 – 1,96] ; p_{tendance} = 0,92).

2.3.6. Analyse de sensibilité

Les résultats d'association entre l'IIA et le cancer du sein avec la catégorie socioprofessionnelle comme facteur d'ajustement supplémentaire sont présentés dans le Tableau annexe 2-3 et le Tableau annexe 2-4. Les OR ne sont pas sensiblement modifiés.

Tableau 2-5 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein par sous-types de cancer du sein. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007.

Sous-types de cancer du sein	IIA en quartiles									
		Q1		Q2		Q3		Q4		
		<-1,67		≥-1.67, <0.20		≥0.20, <1.86		≥1.86		
	N	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	<i>P</i> tendance
HR-positif*	687	1.00	Référence	1.02	0.75, 1.38	1.27	0.95, 1.70	1.34	1.00, 1.80	0.03
HER2-positif‡	94	1.00	Référence	1.82	0.88, 3.76	2.20	1.08, 4.49	2.18	1.07, 4.41	0.03
TN †	73	1.00	Référence	1.17	0.56, 2.43	1.21	0.59, 2.47	0.94	0.45, 1.96	0.92

*HR-positif = récepteurs hormonaux positifs ((ER+ ou PR+) et HER2-)

‡ HER2-positif = HER2+ quel que soit le statut ER ou PR

†TN : triple négative (ER— et PR— et HER2-)

P de tendance calculée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quartile de l'IIA comme variable continue.

Odds ratios ajustés sur département (côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence, antécédents familiaux de cancer du sein (oui, non), antécédent de maladie bénigne du sein (oui, non), âge aux 1^{ères} règles ($\leq 11, 12, 13, 14, \geq 15$), parité (nullipare, 1, 2, 3, ≥ 4), âge à la 1^{ère} grossesse à terme (<22, 22-24, 25-27, >27), durée d'allaitement (0, <26, 26-52, ≥ 52), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), l'utilisation actuelle de THM (oui, non), le statut ménopausique (pré-ménopausée, post-ménopausées) et l'indice de masse corporelle (<25kg/m², ≥ 25 kg/m²).

Abréviations : OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q2 : quartile 2 ; Q3 : quartile 3 ; Q4 : quartile 4 ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré.

2.4. Discussion et conclusion

Synthèse des principaux résultats :

Nous avons mis en évidence une association positive entre le niveau de l'IIA et le cancer du sein, suggérant qu'un régime alimentaire pro-inflammatoire augmente le risque de cancer du sein.

Cette association est plus particulièrement marquée chez les femmes post-ménopausées en surpoids et chez les fumeuses ou ex-fumeuses. Néanmoins, nous n'avons observé aucune interaction statistiquement significative entre l'IIA et les facteurs examinés (statut ménopausique, statut tabagique, activité physique, consommation d'alcool et IMC).

Les analyses par sous-types de cancer du sein ont montré qu'une alimentation pro-inflammatoire est associée à un risque augmenté de tumeurs HR-positif (ER+/PR+ et HER2-) et HER2-positif (HER2+ quel que soit le statut ER/PR), mais n'est pas associée aux tumeurs Triple Négatif (ER-, PR- et HER2-).

Forces et limites de l'étude :

Nos résultats sont basés sur une étude cas-témoins en population générale. Les forces et les limites habituelles des études cas-témoins s'appliquent ici également.

Biais de sélection

Les cas de cancer du sein ont été recrutés dans les principaux centres hospitaliers publics et privés de Côte d'Or et d'Ille-et-Vilaine afin d'obtenir un recrutement aussi exhaustif que possible des cas incidents sur une base populationnelle et permettant de minimiser les biais de sélection des cas de cancer. Le nombre des cas observé était proche du nombre des cas attendus selon les données de taux d'incidence de cancer du sein en France (240). Malgré cela, certains cas incidents satisfaisant aux critères d'inclusion, notamment ceux traités en dehors du département de résidence, ont pu ne pas être identifiés. Globalement, parmi les 1603 cas identifiés, 1232 cas ont accepté de participer à l'étude CECILE avec un taux de réponse satisfaisant (77%). Le recrutement de cas incidents contactés le plus rapidement possible après le diagnostic a permis de minimiser d'éventuels biais de sélection liés à la survie. Parmi les 1232 cas participants, seuls 872 (71%) disposaient d'un

questionnaire alimentaire, mais les caractéristiques des cas avec et sans questionnaire alimentaire étaient similaires et permettent d'écartier l'hypothèse d'un biais de sélection important.

Les témoins appariés par fréquence sur l'âge et le département ont été sélectionnés aléatoirement par tirage au sort du numéro de téléphone dans le but d'obtenir un groupe témoin représentatif de la population d'où sont issus les cas de cancer. Afin de minimiser les biais de sélection éventuels liés à un taux de participation différent selon la catégorie socio-professionnelle (CSP), des quotas ont été définis a priori afin d'obtenir une répartition des CSP dans le groupe témoin identique à celle de la population générale des femmes dans chaque département. Enfin, des analyses complémentaires présentées en annexe avec ajustement sur la CSP ne montraient pas de modification majeure des OR.

Par ailleurs, seule une partie des cas et des témoins inclus dans l'étude CECILE avaient un questionnaire alimentaire disponible et a fait l'objet de l'analyse présentée. La comparaison des cas et des témoins avec et sans questionnaire alimentaire ne montrait pas de différence majeure entre les deux groupes, permettant d'écartier l'existence d'un biais de sélection majeur dans la constitution de l'échantillon d'analyse.

Biais de confusion

Les données disponibles dans l'étude CECILE nous ont permis d'examiner les effets de confusion potentielle d'un grand nombre de covariables. Toutes nos analyses ont été ajustées sur les principaux facteurs de risque de cancer du sein pouvant jouer un rôle de confusion.

Biais de déclaration

La plupart des données ont été collectées à l'aide d'un questionnaire standardisé lors d'un entretien en face-à-face effectué dans les mêmes conditions avec les mêmes enquêtrices pour les cas et les témoins, limitant ainsi les biais de rappels et les erreurs de classement différentielles sur l'ensemble des covariables utilisées. Les données sur les consommations alimentaires ont toutefois été recueillies par auto-questionnaire et portaient et ont pu faire l'objet de mauvaises déclarations. Ce questionnaire adapté d'un questionnaire alimentaire validé (cohorte E3N) portait les consommations alimentaires habituelles récentes avant le diagnostic de cancer du sein, et était accompagné d'un guide détaillé permettant de minimiser les erreurs de déclaration. Une analyse

fine des questionnaires alimentaires obtenus nous a permis d'écarter les questionnaires alimentaires mal remplis ou aberrants en termes d'apport énergétique. Comme dans toute étude cas-témoins, des biais de classement différentiels ne peuvent être exclus.

Puissance statistique

Malgré sa taille relativement importante, la puissance statistique des analyses est parfois limitée dans certaines analyses par sous-groupe, notamment pour certains sous-types de tumeurs (tumeurs triple négatif par exemple).

L'interprétation des résultats se heurte comme dans toutes les études cas-témoins à de possibles biais que nous avons tenté de minimiser par un design soigneux et la prise en compte des facteurs de confusion potentiels. Ces résultats seront confrontés à ceux de l'analyse de la cohorte E3N confrontée à des forces et des limites différentes.

Conclusion :

Nous avons pu mettre en évidence une association positive significative entre une alimentation pro-inflammatoire et le risque de cancer du sein, particulièrement chez les femmes post-ménopausées en surpoids. Nos résultats montrent aussi une augmentation du risque de cancer du sein avec une alimentation pro-inflammatoire pour les sous-types principaux de cancer du sein, à l'exception des tumeurs triple négatif.

***CHAPITRE 3 : INFLAMMATION
ALIMENTAIRE ET CANCER DU SEIN
DANS LA COHORTE E3N***

3. Inflammation alimentaire et cancer du sein dans la cohorte E3N

Dans ce chapitre, nous étudierons la relation entre notre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein dans la cohorte E3N (*Etude Epidémiologique auprès de femme de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale*).

3.1. Matériel et méthodes

L'étude française E3N est une enquête de cohorte prospective menée auprès de 98 995 femmes volontaires affiliées à la Mutuelle Générale de l'Éducation Nationale (MGEN), nées entre 1925 et 1950 et résidant en France métropolitaine au moment de l'inclusion en 1988-1990. L'étude a été mise en place par Françoise Clavel Chapelon et sa gestion est assurée par l'équipe « Exposome et Hérité » du Centre de Recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (CESP, INSERM, UMR 1018). Lors de son lancement, l'étude E3N était la première cohorte de grande envergure en France, et reste encore la plus importante en termes d'étude de santé des femmes.

L'objectif initial de la cohorte E3N était d'étudier le rôle de différents facteurs de risque sur la survenue des cancers chez les femmes. Aujourd'hui, les données de cette étude permettent d'étudier d'autres pathologies chroniques comme le diabète, la dépression, la maladie de Parkinson, les maladies cardio-vasculaires.

3.1.1. Inclusion des participants

L'étude E3N a été lancée en juin 1990 au plan national, auprès de 500 000 femmes adhérentes à la MGEN, et nées entre 1925 et 1950. Parmi les 500 000 femmes sollicitées, près de 100 000 ont accepté de participer. Les répondantes et non répondantes avaient des caractéristiques similaires en termes d'âge et de région de résidence (241).

L'étude E3N a été approuvée par la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL, autorisation no. 88-894) et chaque femme incluse dans l'étude a signé un formulaire de consentement autorisant la MGEN de transmettre régulièrement des informations sur la consommation des soins et les remboursements médicamenteux, le statut vital et le changement d'adresse.

3.1.2. Recueil des données

Les données de la cohorte ont été collectées à partir des questionnaires envoyés tous les deux à trois ans par voie postale. Depuis le questionnaire d'inclusion envoyé aux participantes en 1990 (Q1), douze questionnaires ont été envoyés entre 1992 et 2021. Le taux de réponse à ces questionnaires est présenté dans le Tableau 3-1.

Tableau 3-1 : Taux de réponse aux différents questionnaires de la cohorte E3N

Questionnaire	Date	Nombre de questionnaires envoyés	Nombre de questionnaires complets exploitables	Taux de réponse (%)
Q2	Janvier 1992	98 990	86 164	87
Q3	Juin 1993	93 055	74 529	80
Q4	Décembre 1994	75 347	69 148	92
Q5	Avril 1997	97 860	86 825	89
Q6	Juillet 2000	96 605	83 196	86
Q7	Juillet 2002	93 389	81 453	87
Q8	Juillet 2005	93 121	71 411	77
Q9	Juillet 2008	92 886	73 705	79
Q10	Décembre 2011	87 751	70 516	80
Q11	Novembre 2014	83 612	64 862	78
Q12	Juin 2018	82152	61033	74
Q13	Mai 2021	76563	-	-

Les questionnaires (Q2, Q3, Q4) n'ont été envoyés qu'aux femmes ayant répondu au questionnaire précédent, tandis que les autres questionnaires ont été envoyés à l'ensemble des participantes. En cas de non-réponse, au moins deux relances postales étaient effectuées.

Les questionnaires de la cohorte E3N visent à suivre l'état de santé des participantes et à recueillir des informations sur leur mode de vie par auto-déclaration. Toutes les données qui ont été collectées sont résumées dans la Figure 3-1. Les questionnaires sont disponibles sur le site internet de la cohorte E3N (www.e3n.fr).

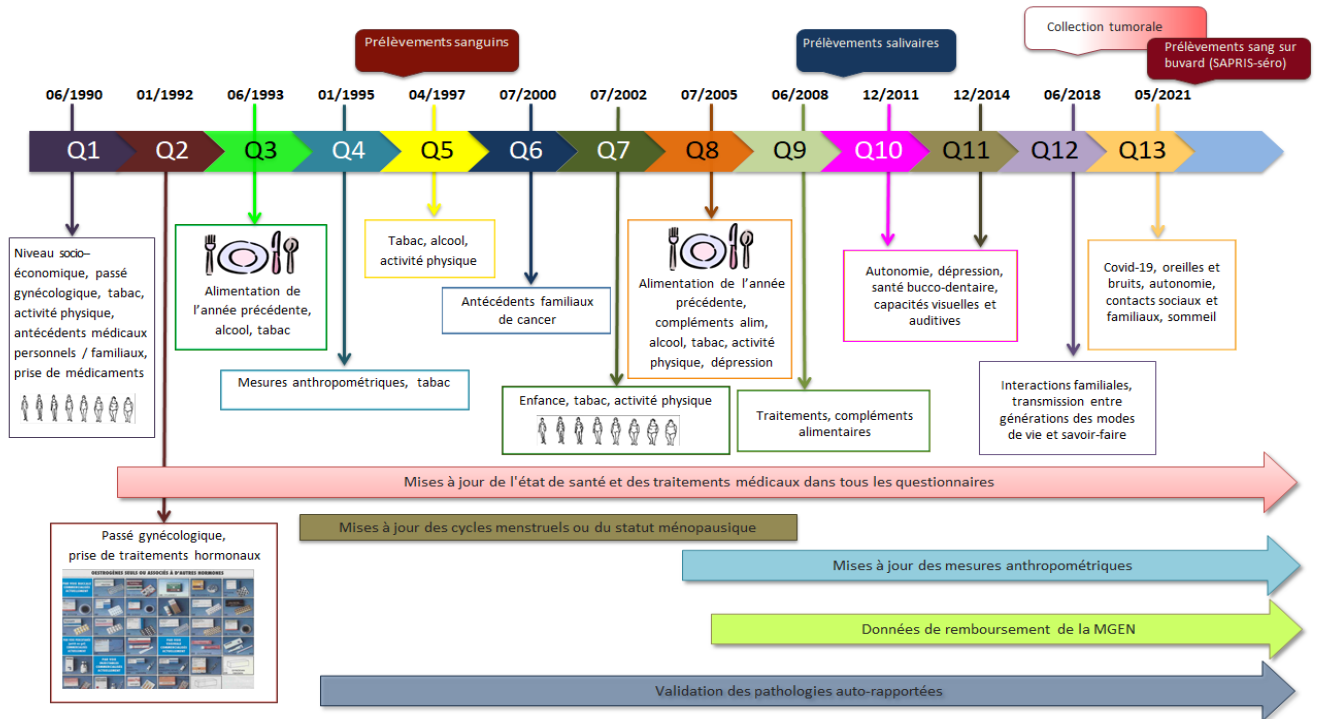


Figure 3-1 : Chronologie des auto-questionnaires et recueil de données dans la cohorte E3N

Les données alimentaires

Le questionnaire alimentaire :

Dans la cohorte E3N, les données alimentaires ont été collectées à deux reprises : en juin 1993 (Q3) et en juillet 2005 (Q8) à l'aide d'un questionnaire d'histoire alimentaire semi-quantitatif qui permet de décrire les habitudes alimentaires des participantes au cours de l'année précédant la date de réponse au questionnaire et qui tient compte des variations saisonnières et journalières.

Le questionnaire d'histoire alimentaire auto-administré a été validé de la manière suivante : le questionnaire a été administré deux fois à 119 sujets, avec un intervalle d'environ un an. La taille des portions a été estimée à l'aide d'un album avec des photos de 3 tailles de portions différentes pour chaque aliment ou groupe d'aliments. Au cours de cette année, des rappels de 24 heures, considéré comme la méthode de référence pour la collecte des données de consommation alimentaire, ont été effectués mensuellement. Les entretiens pour les rappels de 24 heures ont été réalisés par des diététiciennes expérimentées, spécifiquement formées pour cette étude. La

reproductibilité et la validité relative du questionnaire d'histoire alimentaire ont ensuite été évaluées et jugées acceptables et satisfaisantes (2).

Le questionnaire d'histoire alimentaire était constitué de deux parties : une partie quantitative, nécessaire pour estimer les portions consommées pour chaque aliment ou group d'aliments, et une partie qualitative, nécessaire pour détailler la fréquence de consommation de chaque aliment spécifique au sein de différents groupes d'aliments.

La partie quantitative du questionnaire d'histoire alimentaire est structurée autour de huit occasions de repas de la journée : petit déjeuner, collation de la matinée, apéritif précédant le déjeuner, repas de midi, collation de l'après-midi, apéritif précédant le dîner, repas du soir, collation après le dîner. Cette partie comprenait un questionnaire décrivant les fréquences de consommation habituelle de 67 aliments ou groupes d'aliments (jamais ou moins d'une fois par mois, 1 à 3 fois par mois, 1 à 7 fois par semaine) ainsi que la taille des portions habituellement consommées (Figure 3-2). La taille des portions consommées ont été estimées soit en unité standard, soit à l'aide du livret de photographies présentant pour chaque aliment ou groupe d'aliments trois photographies de taille de portion différentes, permettant un codage en 7 modalités : « A », « B », « C », « plus petit que A », « entre A et B », « entre B et C », et « plus grand que C » (Figure 3-3).

Repas de midi		combien de fois ?			en quelle quantité ?		
		jamais ou moins d'1 fois par mois <small>Cochez</small>	nombre de fois par mois <small>1 à 3 fois / mois</small>	nombre de fois par semaine <small>1 à 7 fois / sem.</small>	Voir livret photos <small>Cochez ou inscrivez un chiffre ou une lettre</small>		
Plat d'accompagnement							
Pâtes, semoule de blé (y compris couscous)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 22	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Riz (y compris paëlla) ordinaire complet	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 23	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Frites	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 23	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Pommes de terre, purée (frites exclues)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 24	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Légumes secs (haricots secs, lentilles, ...)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 25	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Légumes (à l'exclusion des légumes secs)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 26	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Attention : si la somme des chiffres de cette colonne dépasse 7, pour le plat d'accompagnement, reportez-vous au mode d'emploi de ce questionnaire							
Fromage	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 27	A B	Nombre de parts	<input type="text"/>
Habituellement, au repas de midi, accompagnez-vous le fromage de beurre, de margarine ? oui <input type="radio"/> non <input type="radio"/>							
Pain consommé à midi	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Forme de pain : Photos pages 4, 5	<input type="checkbox"/>	Nombre de morceaux	<input type="text"/>
Biscottes, triscottes, cracottes, ...	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Type de biscotte : Photo page 3	<input type="checkbox"/>	Nombre de biscottes ...	<input type="text"/>
Produits laitiers							
Yaourt (nature, aromatisé)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nombre de yaourts	<input type="checkbox"/>	Nbre de cuil. à café de sucre par yaourt <small>Si produit acheté non sucré</small>	<input type="text"/>
Fromage blanc	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Voir photo compote page 29	<input type="checkbox"/>	Nbre de cuil. à café de sucre	<input type="text"/>
Desserts							
Crème, dessert lacté, glace, entremets à base de riz, de semoule	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Nombre de pots individuels (ou équivalent)		<input type="text"/>	
Fruits frais	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 28		<input type="text"/>	
Fruits en compote, au sirop	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 29	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Gâteaux (quatre-quart, génoise, ...)	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 30	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Pâtisserie à la crème	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 30	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Tarte aux fruits	<input type="radio"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Photo page 30	<input type="radio"/>	A B C	<input type="radio"/>
Attention : si la somme des chiffres de cette colonne dépasse 7, pour le dessert, reportez-vous au mode d'emploi de ce questionnaire							

Figure 3-2 : Extrait de page de la partie quantitative du questionnaire alimentaire Q3

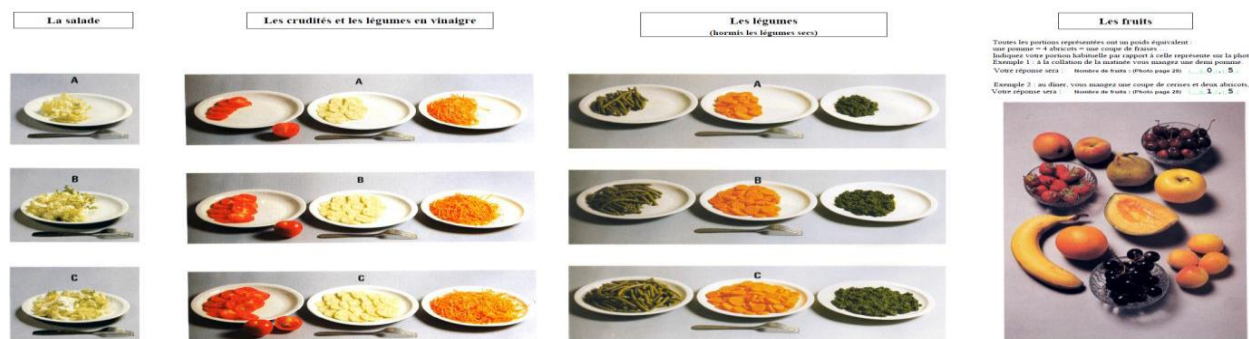


Figure 3-3 : Extrait du livret de photographies accompagnant le questionnaire alimentaire de l'étude E3N proposées aux participants pour l'estimation des portions

La partie qualitative a permis de recueillir des informations plus détaillées sur le type d'aliment spécifique habituellement consommé au sein des groupes d'aliments cités dans la partie quantitative du questionnaire (e.g. les fruits, les légumes cuits, les produits laitiers, les viandes, les poissons et les crudités). Les participantes étaient amenées à déclarer la fréquence de

consommation de chaque aliment spécifique (jamais, 1 à 3 fois par mois ou 1 à 7 fois par semaine). En plus informations concernant les modes de cuisson, les matières grasses et le sucre utilisés ont également été recueillies dans cette partie du questionnaire (Figure 3-4).

5. Salade verte, crudités, légumes en salade : En consommez-vous habituellement ?

- 5.1. Non, jamais (ou moins d'1 fois par mois), passez à la question 6.
 Oui, si oui, lesquels ? (voir page 15 comment remplir le tableau)

	0	+	++	+++		0	+	++	+++
Salade verte					Céleri-rave				
Endives en salade					Tomates en salade				
Poireaux en salade					Avocat				
Artichauts					Concombre				
Chou-fleur en salade					Maïs en salade				
Chou blanc ou rouge, cru					Lentilles en salade				
Carottes rapées					Pommes de terre en salade				
Radis					Autres (précisez) :				
Betteraves									

Attention : pour chaque légume vous ne devez cocher qu'une seule case par ligne

- 5.2. Assaisonnez-vous habituellement les crudités, la salade verte, ... ?

Non, jamais (ou moins d'1 fois par mois), passez à la question 6.
 Oui, si oui, qu'utilisez-vous, habituellement ?

Vous pouvez cocher plusieurs cases si vous utilisez régulièrement plusieurs types d'assaisonnement

Vinaigrette du commerce : Ordinaire Allégée
Vinaigrette maison, avec de l'huile de : Arachide Olive Maïs
 Tournesol Colza Soja
Crème fraîche : Ordinaire Allégée
Autre, (précisez) :

Combien de vinaigrette ou sauce utilisez-vous pour assaisonner les crudités, la salade verte, ... ?
Nombre de cuillères à soupe [] pour un plat de [] personne(s)
Indiquez ici le nombre de personnes pour lesquelles vous cuisinez habituellement []

6. Les légumes chauds : En consommez-vous habituellement ?

Non, jamais (ou moins d'1 fois par mois), passez à la question 7.
 Oui, si oui, lesquels ? (voir page 15 comment remplir le tableau)

	0	+	++	+++		0	+	++	+++
Chou					Haricots verts				
Chou-fleur					Carottes cuites				
Choux de Bruxelles					Salsifis				
Epinards					Tomates cuites				
Endives					Aubergines				
Champignons					Poivrons cuits				
Céleri en branche					Courgettes				
Bettes (ou cardons)					Petits pois				
Fenouil cuit					Autres (précisez) :				

Attention : pour chaque légume vous ne devez cocher qu'une seule case par ligne

Figure 3-4 : Extrait de page de la partie qualitative du questionnaire alimentaire Q3

Dans le cadre de ce travail de thèse, les données alimentaires utilisées étaient celles du questionnaire Q3. Le taux de participation à ce questionnaire est de 80 %, au total 74 524 questionnaires ont pu être analysés.

La table de composition alimentaire du CIQUAL (Centre d'information sur la qualité des aliments) (242), regroupant informations sur plus de 2600 aliments différents et 61 micro/macronutriments, a été utilisée pour estimer l'apport journalier moyenne en macro/micronutriments pour chaque femme dans E3N ayant répondu au questionnaire d'histoire alimentaire. De manière similaire l'apport en polyphénols a été estimé à partir de la base de données phenol-Explorer (234)

Finalement, les apports nutritionnels estimés dans la cohorte E3N étaient les suivants : l'apport énergétique total, les glucides, les protéines, les fibres, le sucre, l'amidon, les lipides, les acides gras saturés, les acides gras mono-insaturés, les acides gras poly-insaturés, les acides gras oméga 3, les acides gras oméga 6, les acides gras trans, le cholestérol, l'éthanol, les vitamines A, B5, B6, B12, C, D, E, la niacine, le thiamine, la riboflavine, le bêta-carotène, le fer, le calcium, le magnésium, le phosphore, le sodium, le potassium, le cuivre, le zinc, les folates, la caféine, les flavan-3-ols, les flavones, les flavonols, les flavonones, les anthocyanidines et les isoflavones.

Données biologiques

Des données biologiques ont été collectées dans le but d'enrichir la base de données issue des questionnaires. Des échantillons sanguins ont été recueillis auprès de ~25 000 femmes volontaires entre novembre 1994 et février 1999. D'autre part, entre novembre 2009 et mai 2011, des échantillons salivaires ont été collectés auprès de 44 775 femmes n'ayant pas fourni de prélèvement sanguin.

Données de la MGEN

La MGEN transmet tous les trois mois les informations sur le statut vital et les adresses postales des participants à la cohorte E3N. Depuis 2004, la MGEN met aussi à disposition les données de remboursement comprenant les traitements médicaux et les consultations médicales.

3.1.3. Calcul de l'indice d'inflammation alimentaire

La méthodologie de calcul de l'indice d'inflammation alimentaire a été présentée dans le chapitre précédent portant sur l'étude CECILE (chapitre 2.1.4).

Dans la cohorte E3N, l'IIA a été calculé à partir de 32 paramètres nutritionnels (au lieu de 33 dans l'étude CECILE) sélectionnés parmi les 45 paramètres utilisés par Shivappa et al. (175) pour le calcul du DII. Il s'agit des paramètres suivants : glucides, protéines, fibres, acides gras saturés, acides gras mono-insaturés, acides gras poly-insaturés, acides gras oméga 3, acides gras oméga 6, acides gras trans, cholestérol, éthanol, vitamine A, vitamine B12, vitamine C, vitamine D, vitamine E, riboflavine, niacine, thiamine, bêta-carotène, fer, magnésium, zinc, folates, caféine, eugénol, flavones, flavonols, flavonones, anthocyanidines, isoflavones, thé.

3.1.4. Sources d'information et validation des cas de cancer du sein

Les cas de cancer du sein survenus dans la cohorte ont été *identifiés* à partir :

1) des informations fournies dans chaque questionnaire de suivi où la participante était invitée à déclarer toute occurrence de cancer et sa date de diagnostic. En cas de cancer déclaré, il leur était alors demandé de communiquer les coordonnées de leur médecin traitant et à donner leur accord pour que l'équipe de recherche puisse obtenir confirmation du diagnostic de tumeur et demander l'envoi du compte-rendu anatomopathologique.

2) des signalements spontanés de parents proches

3) Et du registre national des causes de décès.

Les cas de cancer du sein ont été *validés* à partir des comptes rendus anatomopathologiques et des documents médicaux reçus de la part des médecins ou des femmes obtenus pour 95% et 5% (respectivement) des cas de cancer du sein déclarés.

A été calculé que dans la cohorte E3N la proportion de faux positifs avérés parmi l'ensemble des cas de cancer du sein déclarés était faible (<4%). Compte tenu de cette très faible proportion de faux positifs, la décision d'inclure dans l'analyse également les cas de cancer du sein déclarés mais non valides par visualisation du compte rendu anatomopathologique a été prise.

En total, entre 1993 (remplissage du questionnaire alimentaire Q3) et 2014, dans la cohorte E3N 5787 femmes ont développé un cancer du sein.

3.1.5. Covariables utilisées dans les analyses statistiques

Âge :

L'âge de la femme au moment de la réponse aux différents questionnaires a été estimé à partir de la date de naissance des femmes et de la date de réponse déclarée sur le questionnaire ou de la date de retour si la date de réponse n'était pas spécifiée dans le questionnaire.

Antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré :

Les antécédents familiaux de cancer du sein au premier degré ont été collectés au questionnaire d'inclusion en 1990 et au questionnaire de suivi en 2000 (Q6). L'information a été codée en deux classes : oui, non.

Antécédents personnels de maladie bénigne du sein :

Les informations concernant les antécédents personnels de maladie bénigne du sein ont été recueillies à l'inclusion. Les femmes renseignaient si elles avaient eu un kyste du sein, une maladie fibro-kystique, une mastose ou un abcès du sein et la tranche d'âge au moment de la survenue de la maladie. Cette information était actualisée dans les questionnaires suivants où les femmes pouvaient déclarer des antécédents d'adénome, de fibroadénome, de maladie fibro-kystique, de mastose, de maladie de Reclus et en précisant la date de survenue de la maladie. L'information a été codée en deux classes : oui, non.

Statut ménopausique :

L'information sur le statut ménopausique a été mise à jour tout au long du suivi.

Une femme était considérée comme pré-ménopausée si :

- Elle se déclarait comme telle sans utilisation de traitement hormonal de la ménopause.
- Elle était réglée sans traitement hormonal.
- Elle était sous contraceptive oraux ou progestatifs seuls.
- Elle avait subi une hystérectomie, mais se déclarait pré-ménopausée.

Une femme était considérée comme post-ménopausée si :

- Elle se déclarait comme telle.
- Elle n'était plus réglée depuis au moins un an (sans progestatif seul ni hystérectomie).
- Elle était sous un traitement hormonal de la ménopause (THM).
- Elle avait subi une ovariectomie bilatérale ou radiothérapie ou chimiothérapie ayant provoqué l'arrêt définitif des règles.

Utilisation de traitements hormonaux de la ménopause (THM) :

L'information sur la prise de THM au cours de la vie a été recueillie à partir du questionnaire Q2 (1992). Les traitements pris en compte pour estimer la prise de THM étaient tous les THM à base d'œstrogènes (sauf l'estriol) ou de tibolone utilisés pour un usage hors vaginal. Ces informations ont été actualisées à chaque questionnaire jusqu'à Q9 (2008).

Une variable combinée entre le statut ménopausique et l'utilisation de THM a été créée et catégorisée en cinq classes : pré-ménopausée, post-ménopausée et prise actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et prise ancienne de THM, post-ménopausée et sans prise de THM.

Contraceptifs oraux :

L'utilisation des contraceptifs oraux était déclarée à Q1 et actualisée à chaque questionnaire où les femmes précisaient si elles avaient utilisé des contraceptifs oraux depuis le questionnaire précédent. Ces informations ont été actualisées à chaque questionnaire jusqu'à Q9 (2008). Cette variable est classée en deux catégories : oui, non.

Âge à la ménarche :

L'âge à la ménarche a été recueilli dans les deux premiers questionnaires (Q1 et Q2). Si les informations déclarées différaient de moins d'un an, la moyenne des deux valeurs a été prise en compte. Par ailleurs, si la différence était strictement supérieure à un an, la valeur était considérée comme manquante. Nous avons catégorisé cette variable en deux classes : < 13 ans, ≥ 13 ans.

Nombre d'enfants et l'âge à la première grossesse à terme :

Le nombre d'enfants a été recueilli en 1990 et 1992. Seules les grossesses menées à terme ont été considérées. L'âge à la première grossesse à terme a été recueilli à l'inclusion en 1990 (Q1) et en 1992 (Q2). Cette variable a été codée en six catégories : nullipare, 1 grossesse à terme et premier enfant <30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans, Plus de 2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, Plus d'une grossesse à terme et premier enfant ≥30 ans.

Durée d'allaitement :

La durée d'allaitement total a été renseignée au questionnaire Q2. Cette variable a été classée en trois classes : jamais, ≤ 6 mois, ≥ 6 mois.

Mammographie récente :

À chaque questionnaire, les femmes ont été invitées à déclarer si elles avaient subi une mammographie depuis la date d'envoi du dernier questionnaire. La variable a été définie en deux classes : oui, non.

Nombre d'années d'étude :

Le nombre d'années d'étude a été déterminé à partir du questionnaire Q1. La variable a été codée en 3 catégories : ≤ 12 ans ; (12-14] ; > 14 ans.

Indice de masse corporelle :

L'indice de masse corporelle (IMC) a été calculé à chaque questionnaire, à partir de ses données en divisant le poids (en kilogramme) par le carré de la taille (en mètres). L'IMC a été catégorisé en 2 groupes : ≤ 25 kg/m² ; ≥ 25 kg/m². Le poids a été renseigné à chaque questionnaire, et la taille a été renseignée au questionnaire Q1, Q4, Q6, Q7 et Q8. Une valeur unique de la taille a été créée sur l'ensemble du suivi.

Statut tabagique :

Le statut tabagique a été renseigné à chaque questionnaire, à l'exception du questionnaire Q9 envoyé en 2008. Les femmes déclaraient au moment du remplissage du questionnaire si elles étaient : non-fumeuses (n'ayant jamais fumé), fumeuses régulières (au moins une cigarette par jour), fumeuses occasionnelles, anciennes fumeuses occasionnelles. Nous avons codé cette variable en deux classes : non-fumeuses ; fumeuses anciennes et actuelles.

Niveau d'activité physique :

Les données sur l'activité physique ont été détaillées aux différents questionnaires (Q1, Q2, Q5, Q7, Q8 et Q11). Les données décrivent le type d'activité physique (marche, sport, jardinage, tâches ménagères) ; l'intensité, le nombre d'heures et la saison (hiver et été). À chaque activité physique,

était attribuée une dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique au repos en METs-h (Metabolic equivalent task en une heure) selon les recommandations du Compendium of physical activities. Le niveau d'activité physique (METs-h/semaine) a été codé en deux classes : < 21 (médiane) ; ≥ 21 (médiane).

3.2.Méthodes statistiques

Le logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) a été utilisé pour réaliser l'ensemble des analyses statistiques.

3.2.1. Gestion des données manquantes

Une donnée a été considéré manquante soit lorsque la participante n'a pas répondu à une question dans un questionnaire retourner, soit la participante n'as pas retourné le questionnaire permettant de mesurer les variables.

Gestion des données alimentaires manquantes :

Les participantes n'ayant pas rempli le questionnaire alimentaire ont été exclues des analyses.

Gestion des données d'ajustement manquantes :

Les variables d'ajustement de notre échantillon d'analyse avaient moins de 5% de valeurs manquantes et ont été imputées par le mode pour les variables qualitatives et par la médiane pour les variables quantitatives.

Une étude dans la cohorte a montré que cette méthode d'imputation pour les variables avec moins de 5% de données manquantes, donnait les mêmes résultats que la méthode d'exclusion des participants avec des données manquantes ou que la méthode d'imputation multiple des données manquantes (243). Les variables dépendant du temps ont été imputées par les données de la dernière observation.

3.2.2. Analyses descriptives

Les analyses descriptives de la population d'étude ont été réalisées en utilisant des statistiques usuelles : pour les variables continues (moyenne et écart-type) et pour les variables catégorielles (fréquences et pourcentages).

Les caractéristiques de l'échantillon d'étude ont été décrites à l'inclusion au moment de remplissage du questionnaire alimentaire Q3, selon le statut cas/non cas et selon les quantiles de la variable d'exposition (IIA).

Une analyse descriptive de la distribution des apports paramètres nutritionnels selon les quintiles de l'IIA a été effectuée en présentant la moyenne et le pourcentage de variation entre le premier et le dernier quintile.

3.2.3. Analyse du risque

Les risques relatifs (HR) et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été estimés à partir des modèles de régression de Cox en utilisant l'âge comme échelle de temps. L'IIA a été analysé à la fois comme une variable continue, avec le HR exprimé pour une augmentation d'un écart type (SD) du IIA, et comme une variable catégorielle, en utilisant une catégorisation en groupes quintiles basée sur la distribution parmi les non-cas. Le temps au début du suivi a été défini comme l'âge au début du suivi (Q3) et le temps à la fin du suivi a été défini soit comme l'âge au moment du diagnostic de toute tumeur maligne (à l'exception du carcinome basocellulaire), l'âge au dernier questionnaire rempli, ou l'âge à la fin de la période de suivi en 2014, selon la première éventualité. La fonction de risque de base du modèle a été stratifiée sur la cohorte de naissance (<1930, 1930–1934, 1935–1939, 1940–1944 et ≥1945).

Modèle de Cox

Le modèle de régression à risques proportionnels développé par le statisticien Sir David Cox en 1972 (244), est le modèle le plus utilisé dans l'analyse des données de cohorte. Il s'agit d'un modèle semi-paramétrique qui étudie pour chaque individu i , la relation entre le temps de survie t_i et une liste de covariables ($X_i = X_{1i}, X_{2i}, \dots, X_{pi}$) en présence de censure. Le modèle de Cox peut s'écrire de la façon suivante :

$$\lambda(t, X_1, \dots, X_p) = \lambda_0(t) \exp \left\{ \sum_{i=1}^p \beta_i X_i \right\}$$

Avec $\beta = (\beta_1, \beta_2, \dots, \beta_p)$ les coefficients de régression associés et $\lambda_0(t)$ la fonction de risque de base (non paramétré). L'estimation des coefficients de régression est effectuée par la méthode du maximum de vraisemblance partielle maximisant le produit des probabilités conditionnelles calculées à chaque temps d'événement.

La fonction exponentielle permet de calculer le Hazard Ratio (HR) à partir des valeurs des paramètres β , qui correspond au rapport de risque entre les individus exposés et les individus non exposés à une variable X_i . Un HR significativement supérieur à 1 désigne une association positive entre la variable d'intérêt est l'événement étudié, tandis qu'un HR significativement inférieur à 1 traduit une association inverse.

Hypothèses :

Le modèle de Cox repose sur deux hypothèses : la proportionnalité des risques et la log linéarité des covariables du modèle.

Hypothèse de proportionnalité des risques : Les fonctions de risques pour les différentes modalités de X sont proportionnelles et leur rapport est constant au cours du temps $HR = \exp(\alpha)$.

Hypothèse de log linéarité : La relation entre la fonction de risque et les variables explicatives est log-linéaire. Pour une variable explicative continue dans le modèle, une augmentation d'une unité de cette variable est associée à un HR égal à $\exp(\beta)$, indépendamment de sa valeur initiale.

Âge comme échelle de temps :

Habituellement, dans le modèle de Cox, l'échelle de temps utilisée est le délai de suivi des sujets qui correspond à la période entre l'inclusion et la date de l'événement ou de censure. Cependant, dans les études épidémiologiques où l'événement d'intérêt est fortement lié à l'âge, comme le cancer du sein, il est recommandé d'utiliser l'âge comme échelle de temps au lieu du délai de suivi (245,246). Ainsi, cette méthode suppose que les sujets sont suivis depuis leur naissance et chaque cas est comparé à un individu à risque du même âge, et implique une entrée retardée avec une troncature à gauche survenant à l'âge de l'inclusion. L'utilisation de l'âge comme échelle de temps, permet de s'affranchir de la nature de lien entre l'âge et la survenue d'un événement. Tenant compte de ces considérations, nous avons décidé d'utiliser l'âge comme échelle de temps pour les modèles développés dans notre étude.

Effet cohorte :

Afin de prendre en compte l' « effet cohorte » (effet générationnel) (247) lié à des risques de cancer du sein différents selon la cohorte de naissance, les modèles de Cox ont été stratifiés sur la cohorte de naissance, catégorisée en cinq classes, comme suit : 1925-1929, 1930-1934, 1935-1939, 1940-1945 et 1946-1950. Cette stratification autorise en effet un risque de base $h_0(t)$ différent pour chaque cohorte de naissance. Elle suppose néanmoins que les associations entre les covariables et le risque de la maladie étudiée soient identiques, quelle que soit la cohorte de naissance. La procédure *strata* du logiciel SAS a été utilisée pour la stratification, cette procédure estime le coefficient β par la maximisation du produit des fonctions de vraisemblance partielle de chaque strate.

3.2.4. Modèles réalisés

Deux modèles ont été réalisés. Le premier modèle a été ajusté uniquement sur l'âge (comme échelle de temps). Le deuxième modèle a été ajusté pour tenir compte des facteurs de confusion potentiels, notamment : années d'études (≤ 12 , 12-14, > 14), activité physique en équivalents métaboliques (MET)-heures par semaine ($<$ médiane (21 METs-h/ semaine), \geq médiane (21 METs-h/semaine)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), IMC (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²), statut tabagique (jamais, jamais), antécédents familiaux de cancer du sein chez des parents au premier degré (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (< 13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (pas d'enfant, 1 grossesse à terme (FTP) et premier enfant < 30 ans, 2 FTP et premier enfant < 30 ans, > 2 FTP et premier enfant < 30 ans, 1 FTP et premier enfant ≥ 30 ans, > 1 FTP et premier enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de MHT à l'inclusion (non ménopause, postménopause et utilisation actuelle/récente de MHT (moins d'un an), post-ménopausique et utilisation passée de MHT (plus moins d'un an), post-ménopausique et n'ayant jamais utilisé de MHT), utilisation de contraceptifs oraux (jamais, jamais) et mammographie antérieure (non, oui).

3.2.5. Test de tendance

Des tests de tendance ont été réalisés à l'aide d'un modèle de régression en incluant comme variable d'intérêt la médiane dans chaque quartile de la variable d'exposition.

3.2.6. Splines de régression

La modélisation par régression spline permet de visualiser de manière graphique la forme des relations entre des variables continues et le logit de la probabilité d'être malade. Elle a pour objectif de remplacer une fonction f définie sur la totalité de l'ensemble de définition par plusieurs polynômes (splines) de faibles degrés et définis par intervalle (248).

La fonction spline de premier ordre est une somme de droites avec une rupture de pente à chaque nœud ; la fonction spline d'ordre 2 est une somme de polynômes d'ordre 2 avec un lissage à chaque nœud. Les fonctions splines cubiques restreintes sont des polynômes de degré 3 avec un lissage à chaque nœud pour ne pas avoir de rupture de pente aux nœuds en imposant la linéarité de l'association avant le premier nœud et au-delà du dernier nœud. La mise en œuvre des fonctions splines cubiques restreintes dans le modèle de Cox sous SAS a été réalisée avec la macro RCS-REG (249). La macro permet de créer des fonctions splines cubiques restreintes à 3, 4, ou 5 nœuds de la variable quantitative et d'introduire ces splines dans une régression Cox, afin d'évaluer la forme de l'association entre la variable quantitative et l'événement étudié. Elle permet de tester aussi la non-linéarité de la variable sur l'événement et d'ajuster sur les variables introduites dans le modèle de Cox sous la forme de régression spline.

Dans le cadre de notre projet de thèse, nous avons fait le choix d'utiliser des fonctions cubiques restreintes afin de modéliser la relation de réponse entre la variable d'exposition et la survenue de la maladie, car elles sont moins sensibles aux valeurs extrêmes du premier et dernier intervalle que les splines cubiques classiques. Dans un souci de parcimonie, trois nœuds correspondant aux percentiles (5 %, 50 % et 95 %) de la distribution de l'IJA ont été choisis. Le fait de prendre 3 nœuds était préférable dans le cadre d'un test de linéarité (249).

3.2.7. Analyse de stratification et d'interaction

Des analyses stratifiées sur certaines variables, notamment statut ménopausique (non ménopause, postménopause), IMC ($<25 \text{ kg/m}^2$, $\geq 25 \text{ kg/m}^2$), statut tabagique (jamais, jamais) et consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour) définis au début du suivi, ont été réalisées. Des tests d'interaction entre l'IJA et ces variables ont été utilisés en incluant un terme d'interaction dans les modèles. Un test de Wald du coefficient d'interaction <0.05 était considéré comme statistiquement significatif.

3.2.8. Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité en excluant les cas de cancer du sein diagnostiqués au cours des 5 premières années de suivi, a été effectuée afin de tester l'hypothèse d'un biais de causalité inverse.

Une analyse d'association entre l'IIA et le cancer du sein a été réalisée avant et après les 9,8 premières années de suivi (durée médiane de suivi chez les cas de cancer du sein), afin d'évaluer l'impact d'un éventuel changement des habitudes alimentaires sur nos principales estimations de risque de cancer du sein entre le début et la fin du suivi. Pour la première analyse, nous avons censuré la durée de suivi à 9,8 ans pour toutes les femmes et pour la deuxième analyse, nous avons inclus uniquement les femmes suivies pendant plus de 9,8 ans.

3.3. Résultats

3.3.1. Description de l'échantillon d'étude

Parmi les participantes ayant rempli le questionnaire alimentaire nous avons exclu : (i) les participantes qui avaient déjà eu un cancer à l'inclusion (cas prévalents) quelle que soit la localisation, (ii) les femmes n'ayant rempli aucun questionnaire après le questionnaire Q3, et (iii) les femmes dont le rapport entre l'apport énergétique et les besoins énergétiques était inférieur au 1er ou supérieur au 99e percentile (239,250) (Figure 3-5). Au final, notre population d'analyse était composée de 5686 cas de cancer du sein et 62 193 non-cas.

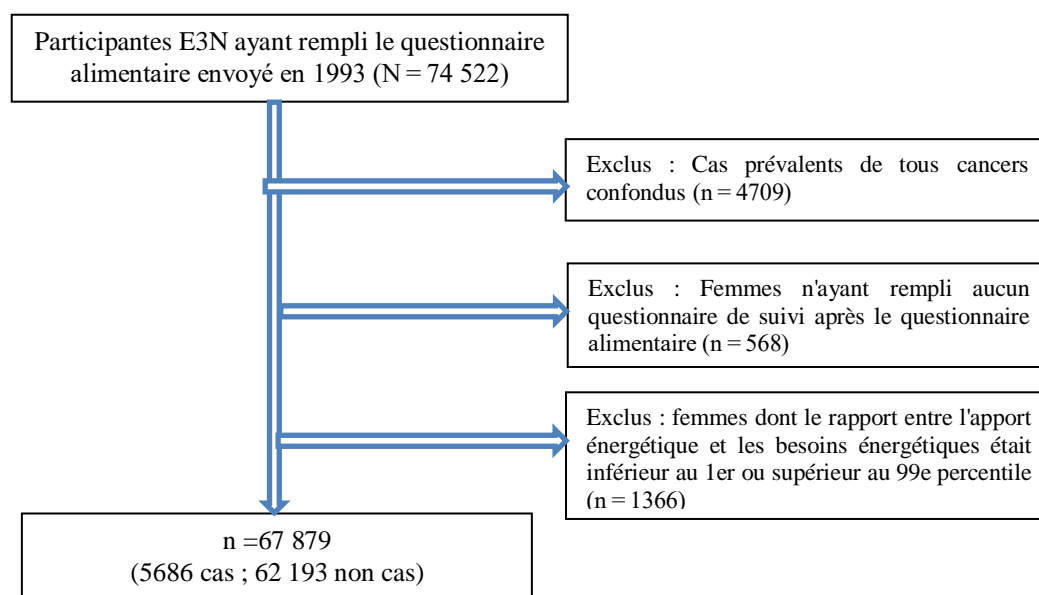


Figure 3-5 : Flow chart de la sélection de la population d'analyse de la cohorte E3N

Le Tableau 3-2 représente les caractéristiques générales de la population d'étude selon le statut cas/non cas. La durée moyenne de suivi de la population d'analyse était de $10,1 \pm 5,6$ ans. La moyenne de IIA était $0,12$ ($\sigma = 3,6$) pour les cas et $0,03$ ($\sigma = 3,7$) pour les non cas. La moyenne d'âge des cas était $52,7$ ($\sigma = 6,2$) et $52,8$ ($\sigma = 6,7$) pour les non-cas. Les cas étaient plus susceptibles d'avoir des antécédents familiaux de cancer du sein ou des antécédents personnels de maladie bénigne du sein que les non-cas. Les cas avaient également un âge plus précoce à la ménarche, une parité plus faible, un âge plus tardif à la première grossesse à terme et étaient plus susceptibles de ne pas allaiter, d'avoir utilisé un contraceptif oral, d'avoir utilisé du THM au cours de la dernière année, de boire plus d'un verre d'alcool par jour et d'avoir passé une mammographie. Néanmoins, aucune différence entre les cas et les non-cas n'a été observée pour le nombre d'années d'études, l'IMC, l'activité physique et le statut tabagique.

Tableau 3-2 : Caractéristiques de la population d'étude, cohorte E3N (N=67 879)

	Non-cas (N=62 193)	Cas (N=5686)
IIA	0,12 (3,6)	0,03 (3,7)
Age (années)	52,77 (6,7)	52,69(6,2)
Antécédents personnels de de maladie bénigne du sein		
Non	44 438 (71,5)	3568 (62,8)
Oui	17 755 (28,5)	2118 (37,2)
Antécédents familiaux de cancer du sein chez les parents au premier degré		
Non	55 264 (88,9)	4664 (82,0)
Oui	6929 (11,1)	1022 (18,0)
Nombre d'années d'études		
≤12	7072 (11,4)	576 (10,1)
(12-14]	32 934 (52,9)	2936 (51,7)
>14	22 187 (35,7)	2174 (38,2)
Âge à la ménarche (années)		
<13	27 954 (44,9)	2655 (46,7)
≥13	34 239 (55,1)	3031 (53,3)
Parité et âge à la première naissance (années)		
Nullipare	7149 (11,5)	755 (13,3)
1 grossesse à terme et premier enfant <30 ans	6888 (11,1)	596 (10,5)
2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans	24 333 (39,1)	2247 (39,5)
Plus de 2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans	17 379 (27,9)	1379 (24,2)
1 grossesse à terme et premier enfant ≥30 ans	2723 (4,4)	319 (5,6)
Plus d'une grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans	3721 (6,0)	390 (6,9)
Durée de l'allaitement (mois)		
Jamais	23 585 (37,9)	2235 (39,3)
≤ 6	27 864 (44,8)	2504 (44,0)
> 6	10 744 (17,3)	947 (16,7)
Mammographie antérieure		
Non	19 997 (32,2)	1515 (26,6)
Oui	42 196 (67,9)	4171 (73,4)
Utilisation de contraceptifs		
Oui	37 840 (60,8)	3472 (61,1)
Non	24 353 (39,2)	2214 (38,9)
Statut ménopausique et utilisation du THM		
Pré-ménopausée	27 837 (44,8)	2572 (45,2)
Post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM	13 671 (22,0)	1482 (26,1)
Post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM	4705 (7,6)	416 (7,3)
Post-ménopausée et non utilisatrice de THM	15 980 (25,7)	1216 (21,4)
Indice de masse corporelle (kg/m²)		
< 25	49 907 (80,3)	4590 (80,7)
≥ 25	12 286 (19,8)	1096 (19,3)
Statut tabagique		
Non-fumeuses	33 291 (53,53)	3019 (53,1)
Fumeuses anciennes et actuelles	28 902 (46,47)	2667 (46,9)
Niveau d'activité physique (METs-h/semaine)		
< 21 (médiane)	28 587 (46,0)	2598 (45,7)
≥ 21 (médiane)	33 606 (54,0)	3088 (54,31)
Consommation d'alcool		
≤ 1 verre/jour	37 410 (60,2)	3227 (56,8)
> 1 verre/jour	24 783 (39,9)	2459 (43,3)

Moyenne (écart-type) pour les variables continues et N (%) pour les variables catégorielles

3.3.2. Description des paramètres nutritionnels

Le Tableau 3-3 décrit la distribution moyenne de l'IIA et des paramètres nutritionnels selon les quantiles de IIA. La moyenne de IIA augmente de -5,41 dans 1^{er} quintile (le plus anti-inflammatoire) à +4,63 dans le 5^{ème} quintile (le plus pro-inflammatoire), correspondant à une variation de +186%.

Les apports journaliers moyens en composés anti-inflammatoires tels que les flavonoïdes, la vitamine C, les fibres et le β -carotène diminuent fortement du 1^{er} au 5^{ème} quintile, tandis que les apports journaliers moyens en composés pro-inflammatoires tels que le cholestérol, les glucides, les protéines les acides gras saturés et acides gras trans augmentent du 1^{er} quintile au 5^{ème} quintile.

Les caractéristiques de la population étudiée selon la distribution IIA sont présentées dans le Tableau 3-4. Les femmes ayant un IIA plus élevé étaient plus jeunes. Elles avaient un âge plus élevé à la ménarche, une utilisation plus élevée de contraceptifs oraux et avaient plus d'une grossesse à terme et un premier enfant après 30 ans. Ces femmes étaient moins susceptibles d'avoir un diplôme universitaire, d'utiliser un traitement hormonal de la ménopause, d'être en surpoids, d'être physiquement actives, de fumer, de boire de l'alcool et d'avoir allaité pendant plus de 6 mois.

Tableau 3-3 : Moyenne de IIA (Indice d'Inflammation Alimentaire) et moyenne journalière des apports nutritionnels selon les quantiles de IIA, cohorte E3N (N=67 879)

Variables (Moyenne (Ecart-type))	All (N=67,879)	Q1 ≥ -25.91 ; < -2.76	Q2 ≥ -2.76 ; < -0.50	Q3 ≥ -0.50 ; < 1.22	Q4 ≥ 1.22 ; < 3.02	Q5 ≥ 3.02 ; ≤ 13.37	% variation ((Q5-Q1)/Q1)*100
IIA	0,03 (3,65)	-5,41 (2,49)	-1,55 (0,64)	0,38 (0,50)	2,08 (0,51)	4,63 (1,38)	+186
Paramètres nutritionnels							
Flavanones (mg)	41,72 (32,37)	61,54 (42,18)	47,54 (31,17)	40,28 (27,03)	33,84 (24,09)	25,54 (20,84)	-58
β-Carotène (µg)	4251,25 (1829,90)	6194,66 (2011,44)	4766,85 (1389,26)	4056,88 (1222,79)	3466,99 (1129,41)	2786,64 (1088,39)	-55
Vitamine C (mg)	144,59 (62,11)	205,59 (69,63)	161,85 (49,59)	139,00 (43,96)	120,12 (40,86)	96,91 (38,60)	-53
Isoflavones (mg)	0,02 (0,02)	0,02 (0,03)	0,02 (0,02)	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	0,01 (0,01)	-50
Flavonols (mg)	60,35 (33,31)	82,19 (39,03)	65,67 (31,46)	57,72 (28,47)	51,65 (27,08)	44,70 (25,82)	-46
Anthocyanidins (mg/day)	72,88 (44,67)	95,44 (54,54)	79,57 (43,67)	71,61 (39,17)	63,75 (36,81)	54,23 (35,09)	-43
Thè (ml)	187,12 (281,01)	244,80 (345,96)	203,15 (289,77)	179,73 (262,83)	164,81 (249,34)	143,57 (232,91)	-41
Vitamine E (mg)	13,08 (4,93)	16,86 (5,49)	14,05 (4,44)	12,70 (4,12)	11,52 (3,93)	10,31 (3,73)	-39
Folates (µg)	423,39 (120,91)	543,30 (123,50)	450,28 (93,69)	408,81 (90,40)	373,36 (89,20)	342,16 (92,84)	-37
Fibres (g)	24,97 (7,82)	32,13 (8,31)	26,34 (6,40)	23,99 (6,14)	22,04 (6,00)	20,38 (6,21)	-37
Flavones (mg)	33,41 (20,44)	44,36 (31,64)	34,07 (19,13)	30,79 (15,11)	28,96 (13,08)	28,97 (12,73)	-35
Vitamine B12 (µg)	8,80 (5,28)	10,98 (7,26)	9,17 (5,15)	8,54 (4,69)	7,82 (4,01)	7,50 (3,82)	-32
Vitamine D (µg)	2,60 (1,23)	3,27 (1,57)	2,71 (1,19)	2,48 (1,08)	2,31 (0,99)	2,24 (0,96)	-31
Caféine (mg)	202,47 (149,65)	243,51 (180,89)	215,17 (153,01)	199,63 (140,61)	184,69 (132,01)	169,69 (124,48)	-30
Vitamine A (µg)	1224,25 (1168,54)	1523,46 (1662,05)	1256,66 (1163,29)	1180,61 (1052,48)	1080,74 (881,82)	1082,20 (839,45)	-29
Vitamine B6 (mg)	1,91 (0,50)	2,30 (0,53)	1,99 (0,44)	1,85 (0,43)	1,74 (0,41)	1,67 (0,42)	-27
Niacine (mg)	26,15 (9,70)	31,13 (11,12)	27,34 (9,39)	25,60 (8,86)	24,01 (8,37)	22,73 (8,21)	-27
Oméga 6 (g)	12,65 (5,03)	15,01 (5,80)	13,23 (4,94)	12,40 (4,66)	11,63 (4,39)	11,01 (4,22)	-27
AGPI (g)	14,19 (5,36)	16,86 (6,09)	14,82 (5,21)	13,89 (4,96)	13,03 (4,68)	12,38 (4,55)	-27

Tableau 3-3 (suite) : Moyenne de IIA (Indice d'Inflammation Alimentaire) et moyenne journalière des apports nutritionnels selon les quantiles de IIA, cohorte E3N (N=67 879)

Variables (Moyenne (Ecart-type))	All (N=67,879)	Q1 ≥ -25.91 ; < -2.76	Q2 ≥ -2.76 ; < -0.50	Q3 ≥ -0.50 ; < 1.22	Q4 ≥ 1.22 ; < 3.02	Q5 ≥ 3.02 ; ≤ 13.37	% variation ((Q5-Q1)/Q1)*100
Oméga 3 (g)	1,52 (0,54)	1,83 (0,64)	1,57 (0,51)	1,47 (0,49)	1,38 (0,46)	1,35 (0,46)	-26
Magnésium (mg)	441,10 (142,08)	520,11 (160,52)	456,69 (136,26)	429,94 (128,86)	405,81 (122,43)	393,58 (122,39)	-24
Fer (mg)	14,58 (3,87)	16,97 (4,07)	14,98 (3,57)	14,22 (3,51)	13,52 (3,41)	13,24 (3,54)	-22
Thiamine (mg)	1,40 (0,40)	1,64 (0,45)	1,43 (0,37)	1,35 (0,36)	1,29 (0,35)	1,28 (0,37)	-22
Riboflavine (mg)	2,38 (0,72)	2,78 (0,81)	2,43 (0,67)	2,30 (0,65)	2,19 (0,62)	2,21 (0,65)	-21
Zinc (mg)	11,52 (3,30)	13,06 (3,82)	11,56 (3,10)	11,11 (3,00)	10,79 (2,90)	11,10 (3,09)	-15
Protéines (g)	97,66 (25,13)	104,98 (26,52)	97,16 (24,02)	95,33 (24,18)	93,82 (23,79)	97,09 (25,56)	-8
AGMI (g)	31,35 (9,89)	32,58 (10,40)	30,81 (9,44)	30,41 (9,50)	30,32 (9,35)	32,64 (10,43)	0
Cholestérol (mg)	389,69 (144,09)	398,73 (160,43)	378,91 (140,56)	379,45 (138,35)	380,38 (133,61)	411,04 (143,24)	3
Glucides (g)	234,64 (71,70)	236,01 (74,48)	228,37 (70,18)	229,95 (69,09)	232,18 (68,76)	246,68 (74,32)	5
Alcool (g)	11,58 (13,91)	10,45 (12,64)	11,20 (13,05)	11,56 (13,34)	11,79 (14,07)	12,92 (16,07)	24
AGS (g)	36,47 (12,97)	33,49 (11,86)	34,04 (11,63)	35,11 (11,85)	36,66 (12,12)	43,02 (14,74)	28
Acide gras Trans (g)	1,60 (0,67)	1,40 (0,60)	1,47 (0,59)	1,54 (0,59)	1,64 (0,62)	1,98 (0,77)	41

Abréviations : AG : acide gras ; AGMI, acides gras monoinsaturés ; AGPI, acides gras polyinsaturés ; AGS, acides gras saturés ; mg = milligramme ; µg = microgramme ; g = gramme

Tableau 3-4 : Caractéristiques de la population d'étude selon les quintiles de l'indice d'inflammation alimentaire (IIA), cohorte E3N (N=67 879)

Variable	Overall (N=67,879)	Q1 ≥ -25.91; < -2.76	Q2 ≥ -2.76; < -0.50	Q3 ≥ -0.50; < 1.22	Q4 ≥ 1.22; < 3.02	Q5 ≥ 3.02; ≤13.37
Age (années)	52.77 (6.64)	53.21 (6.50)	53.17 (6.64)	53.04 (6.72)	52.58 (6.66)	51.84 (6.59)
Cas / Non-cas						
Non	62,193 (91.62)	12,438 (92.11)	12,439 (91.61)	12,437 (91.69)	12,440 (91.22)	12,439 (91.49)
Oui	5,686 (8.38)	1,066 (7.89)	1,139 (8.39)	1,127 (8.31)	1,197 (8.78)	1,157 (8.51)
Cohorte de naissance						
<1930	6,504 (9.58)	1,276 (9.45)	1,350 (9.94)	1,430 (10.54)	1,307 (9.57)	1,141 (8.39)
1930-1935	9,098 (13.40)	2,015 (14.92)	1,982 (14.60)	1,876 (13.83)	1,711 (12.55)	1,514 (11.14)
1935-1940	13,616 (20.06)	2,969 (21.99)	2,928 (21.56)	2,762 (20.36)	2,652 (19.45)	2,305 (16.95)
1940-1945	16,767 (24.70)	3,402 (25.19)	3,305 (24.34)	3,297 (24.31)	3,406 (24.98)	3,357 (24.69)
>1945	21,894 (32.26)	3,842 (28.45)	4,013 (29.56)	4,199 (30.96)	4,561 (33.45)	5,279 (38.83)
IMC (kg/m²)						
< 25	54,497 (80.29)	10,119 (74.93)	10,629 (78.28)	10,892 (80.30)	11,350 (83.23)	11,507 (84.64)
≥25	13,382 (19.71)	3,385 (25.07)	2,949 (21.72)	2,672 (19.70)	2,287 (16.77)	2,089 (15.36)
Nombre d'années d'études						
≤12	7,648 (11.27)	1,399 (10.36)	1,509 (11.11)	1,546 (11.40)	1,562 (11.45)	1,632 (12.00)
12 -14	35,870 (52.84)	7,053 (52.23)	7,245 (53.36)	7,302 (53.83)	7,282 (53.40)	6,988 (51.40)
>14	24,361 (35.89)	5,052 (37.41)	4,824 (35.53)	4,716 (34.77)	4,793 (35.15)	4,976 (36.60)
Statut tabagique						
Non-fumeuses	36,310 (53.49)	6,684 (49.50)	7,151 (52.67)	7,347 (54.17)	7,568 (55.50)	7,560 (55.60)
Fumeuses anciennes et actuelles	31,569 (46.51)	6,820 (50.50)	6,427 (47.33)	6,217 (45.83)	6,069 (44.50)	6,036 (44.40)
Niveau d'activité physique (METs-h/semaine)						
< 21 (médiane)	31,185 (45.94)	5,376 (39.81)	5,885 (43.34)	6,293 (46.39)	6,610 (48.47)	7,021 (51.64)
≥ 21 (médiane)	36,694 (54.06)	8,128 (60.19)	7,693 (56.66)	7,271 (53.61)	7,027 (51.53)	6,575 (48.36)
Âge à la ménarche (années)						
<13	30,609 (45.09)	6,567 (48.63)	6,301 (46.41)	6,179 (45.55)	5,945 (43.59)	5,617 (41.31)
≥ 13	37,270 (54.91)	6,937 (51.37)	7,277 (53.59)	7,385 (54.45)	7,692 (56.41)	7,979 (58.69)
Parité et âge à la première naissance (années)						
Nullipare	7,904 (11.64)	1,682 (12.46)	1,582 (11.64)	1,503 (11.08)	1,553 (11.39)	1,584 (11.65)
1 grossesse à terme et premier enfant <30 ans	7,484 (11.03)	1,484 (10.99)	1,550 (11.42)	1,512 (11.15)	1,516 (11.12)	1,422 (10.46)
2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans	26,580 (39.16)	5,336 (39.50)	5,343 (39.35)	5,294 (39.03)	5,335 (39.11)	5,272 (38.78)

Tableau 3-4 (suite) : Caractéristiques de la population d'étude selon les quintiles de l'indice d'inflammation alimentaire (IIA), cohorte E3N (N=67 879)

Variable	Overall (N=67,879)	Q1 ≥ -25.91; < -2.76	Q2 ≥ -2.76; < -0.50	Q3 ≥ -0.50; < 1.22	Q4 ≥ 1.22; < 3.02	Q5 ≥ 3.02; ≤13.37
Plus de 2 grossesses à terme et premier enfant <30 ans	18,758 (27.63)	3,755 (27.81)	3,766 (27.74)	3,869 (28.52)	3,686 (27.03)	3,682 (27.08)
1 grossesse à terme et premier enfant ≥30 ans	3,042 (4.48)	541 (4.01)	589 (4.34)	591 (4.36)	668 (4.90)	653 (4.80)
Plus d'une grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans	4,111 (6.06)	706 (5.23)	748 (5.51)	795 (5.86)	879 (6.45)	983 (7.23)
Durée de l'allaitement (mois)						
Jamais	25,820 (38.04)	5,056 (37.44)	5,129 (37.77)	5,123 (37.77)	5,212 (38.21)	5,300 (38.98)
≤ 6	30,368 (44.74)	5,982 (44.30)	6,004 (44.22)	6,098 (44.96)	6,151 (45.11)	6,133 (45.11)
> 6	11,691 (17.22)	2,466 (18.26)	2,445 (18.01)	2,343 (17.27)	2,274 (16.68)	2,163 (15.91)
Statut ménopausique et utilisation du THM						
Pré-ménopausée	30,409(44.80)	5,454 (40.39)	5,691 (41.91)	5,931 (43.73)	6,372 (46.73)	6,961 (51.20)
Post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM	15,153 (22.32)	3,341 (24.74)	3,261 (24.02)	3,087 (22.76)	2,866 (21.02)	2,598 (19.11)
Post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM	5,121 (7.55)	1,135 (8.40)	1,099 (8.09)	1,050 (7.74)	946 (6.94)	891 (6.55)
Post-ménopausée et non utilisatrice de THM	17,196 (25.33)	3,574 (26.47)	3,527 (25.98)	3,496 (25.77)	3,453 (25.31)	3,146 (23.14)
Utilisation de contraceptifs						
Oui	41,312 (60.86)	8,183 (60.60)	8,140 (59.95)	8,217 (60.58)	8,307 (60.92)	8,465 (62.26)
Non	26,567 (39.14)	5,321 (39.40)	5,438 (40.05)	5,347 (39.42)	5,330 (39.08)	5,131 (37.74)
Antécédents personnels de de maladie bénigne du sein						
Non	48,006 (70.72)	9,464 (70.08)	9,584 (70.58)	9,618 (70.91)	9,632 (70.63)	9,708 (71.40)
Oui	19,873 (29.28)	4,040 (29.92)	3,994 (29.42)	3,946 (29.09)	4,005 (29.37)	3,888 (28.60)
Antécédents familiaux de cancer du sein chez les parents au premier degré						
Non	59,928 (88.29)	11,852 (87.77)	11,999 (88.37)	11,996 (88.44)	12,094 (88.69)	11,987 (88.17)
Oui	7,951 (11.71)	1,652 (12.23)	1,579 (11.63)	1,568 (11.56)	1,543 (11.31)	1,609 (11.83)
Mammographie antérieure						
Non	21,512 (31.69)	3,900 (28.88)	4,211 (31.01)	4,205 (31.00)	4,480 (32.85)	4,716 (34.69)
Oui	46,367 (68.31)	9,604 (71.12)	9,367 (68.99)	9,359 (69.00)	9,157 (67.15)	8,880 (65.31)
Consommation d'alcool						
≤ 1 verre/jour	40,637 (59.87)	8,509 (63.01)	8,227 (60.59)	8,006 (59.02)	8,053 (59.05)	7,842 (57.68)
> 1 verre/jour	27,242 (40.13)	4,995 (36.99)	5,351 (39.41)	5,558 (40.98)	5,584 (40.95)	5,754 (42.32)

N (%) pour les variables catégorielles et Moyenne (σ) pour les variables continues.

P du test Khi-2 pour les variables catégorielles et test t de Student pour les variables continues.

Abréviations : IMC : indice de masse corporelle ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; MET : équivalent métabolique d'effort physique.

3.3.3. Association entre IIA et cancer du sein

Le Tableau 3-5 fournit les résultats de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein.

Le premier modèle, ajusté sur l'âge comme échelle de temps et stratifié sur l'année de naissance, montre une augmentation du HR de cancer du sein du par rapport au premier quintile dans les 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} quintiles (HR_{Q3vsQ1} : 1,06 [IC à 95% : 0,97 – 1,15 (HR_{Q4vsQ1} : 1,12 [IC à 95% : 1,03 - 1,22]) jusqu'au 5^{ème} quintile (HR_{Q5vsQ1} : 1,10 [IC à 95% : 1,01 - 1,19]). Le p de tendance est égal à 0,011.

Les résultats restent inchangés dans le modèle 2 ajusté sur les potentiels facteurs de confusion. Nous observons une augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IIA dans les 3^{ème}, 4^{ème} et 5^{ème} quintiles (HR_{Q3vsQ1} : 1,08 [IC à 95% : 0,99 - 1,17]), (HR_{Q4vsQ1} : 1,14 [IC à 95% : 1,05 - 1,24]) (HR_{Q5vsQ1} : 1,13 [IC à 95% : 1,04 - 1,23]). Le p de tendance est égal à 0,001.

La modélisation de l'IIA comme variable continue, pour une augmentation de 1 écart-type, montre une association positive et significative entre l'IIA et le risque de cancer du sein après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion : HR 1,04 [IC à 95 % : 1,01 – 1,07].

La modélisation de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein exprimée par une fonction spline cubique restreinte est présentée dans la Figure 3-6. L'IIA a été codé avec 3 nœuds placés au 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles de la distribution du IIA. Les résultats montrent une relation dose-réponse linéaire significative (p=0,01) avec des valeurs croissantes de l'IIA correspondant à un risque accru de cancer du sein. La fonction spline a été ajustée sur le modèle complet de l'analyse principale de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein (modèle 2).

Tableau 3-5 : Risque de cancer du sein selon l'indice inflammatoire alimentaire (IIA) estimé à l'aide des modèles à risques proportionnels de Cox avec l'âge comme échelle de temps dans l'étude de cohorte E3N à l'exception des cas de cancer du sein survenant au cours des 5 premières années de suivi, cohorte E3N (N=67 879)

	IIA en quantiles						IIA en continu
	Q1 ≥ -25.91 ; < -2.76	Q2 ≥ -2.76 ; <- 0.50	Q3 ≥ -0.50 ; <1.22	Q4 ≥ 1.22 ; <3.02	Q5 ≥ 3.02 ; ≤13.37		Pour 1 augmentation d'un écart- type ($\sigma=3.64$)
		HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	P de tendance	HR [IC à 95%]
N : non-cas / cas	12 438/1066	12,439/1,139	12,437/1,127	12,440/1,197	12,439/1,157		62,193/5,686
Modèle 1	Référence	1.06 [0.98; 1.16]	1.06 [0.97; 1.15]	1.12 [1.03; 1.22]	1.10 [1.01; 1.19]	0.011	1.03 [1.00; 1.06]
Modèle 2	Référence	1.08 [0.99; 1.17]	1.08 [0.99; 1.17]	1.14 [1.05; 1.24]	1.13 [1.04; 1.23]	0.001	1.04 [1.01; 1.07]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge (comme échelle de temps) et stratifié sur l'année de naissance (<1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et >1945)

Modèle 2 : modèle 1 + ajusté sur nombre d'années d'études (≤ 12 , (12 -14), >14), activité physique (METs-h/semaine) (< 21 (médiane), ≥ 12 (médiane)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), indice de masse corporelle (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), antécédents familiaux de cancer du sein en première degré de parenté (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (<13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (nullipare, 1 grossesses et premier enfant < 30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, plus de 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, plus d'un -grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de THM (pré-ménopausée, post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM, post-ménopausée et non utilisatrice de THM), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non) et une mammographie antérieure (non, oui).

P de tendance déterminée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quantile comme variable continue.

Abréviations : HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; MET : équivalent métabolique d'effort physique

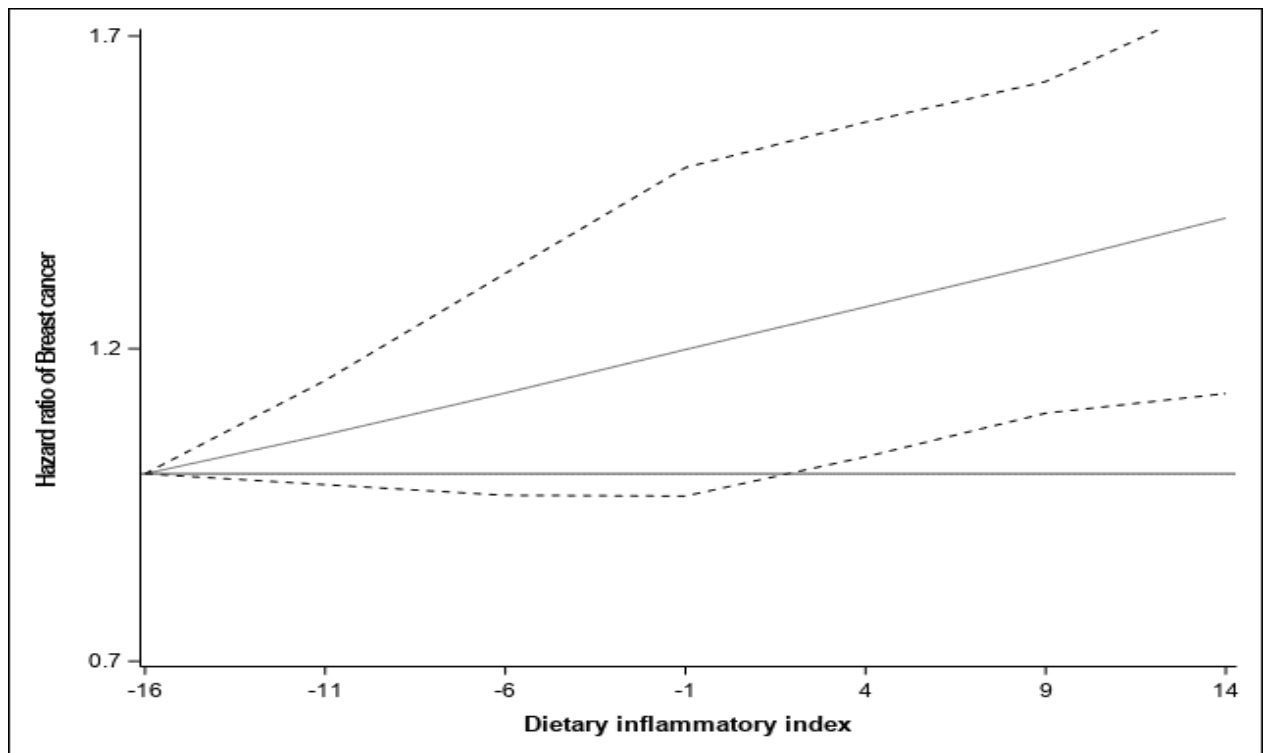


Figure 3-6 : Relation entre l'indice d'inflammatoire alimentaire et cancer du sein modélisé par régression spline cubique restreinte (3 nœuds placés aux 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles).

Le modèle ajusté sur l'âge (comme échelle de temps), nombre d'années d'études (≤ 12 , (12 -14), > 14), activité physique (METs-h/semaine) (< 21 (médiane), ≥ 12 (médiane)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), indice de masse corporelle (< 25 kg/m², ≥ 25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), antécédents familiaux de cancer du sein en première degré de parenté (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (< 13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (pas d'enfant, 1 grossesses et premier enfant < 30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, plus de 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, plus d'un -grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de THM (pré-ménopausée, post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM, post-ménopausée et non utilisatrice de THM), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non) et une mammographie antérieure (non, oui) et stratifié sur l'année de naissance (< 1930 , 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et > 1945). La ligne continue représente le HR et les lignes en pointillés l'IC à 95 % inférieur et supérieur ; p-global = 0,01 ; p-non linéaire = 0,92.

Abréviations : HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré, MET : équivalent métabolique d'effort physique.

3.3.4. Association entre IIA et cancer du sein selon certains facteurs de risque de cancer du sein

Le Tableau 3-6 montre les analyses stratifiées selon certaines variables d'intérêt.

La stratification selon le statut ménopausique montre que les HR très similaires entre les femmes pré-ménopausées (HR pour 1 augmentation σ : 1,03 [IC à 95 % : 0,99 - 1,07] ; $p_{\text{tendance}} = 0,05$) et les femmes post-ménopausées (HR pour 1 augmentation σ : 1,04 [IC à 95 % : 1,01 - 1,08] ; $p_{\text{tendance}} = 0,01$).

La stratification selon l'IMC n'a pas mise en évidence une différence entre les femmes ayant un IMC $< 25\text{kg/m}^2$ (HR pour 1 augmentation σ était : 1,03 [IC à 95% : 1,00 - 1,06] $p_{\text{tendance}} = 0,03$) et les femmes ayant un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ (HR pour 1 augmentation σ était : 1,03 [IC à 95% : 0,97- 1.10] ; $p_{\text{tendance}} = 0,03$).

La stratification sur le statut tabagique montre une association légèrement plus prononcée entre l'IIA et le risque de cancer du sein chez les non-fumeuses (HR pour 1 augmentation σ : 1,06 [IC à 95 % : 1,02 - 1,10] ; $p_{\text{tendance}} = 0,001$) que chez les fumeuses actuelles et anciennes (HR pour 1 augmentation σ : 1,02 [IC à 95 % : 0,98 - 1,06] ; $p_{\text{tendance}} = 0,2$).

La stratification sur la consommation d'alcool a montré une association légèrement plus élevée entre l'IIA et le risque de cancer du sein chez les consommatrices (≤ 1 verre/jour) (HR pour 1 augmentation σ : 1,05 [IC à 95 % : 1,01 - 1,08] ; p de tendance = 0,002) que chez les consommatrices (> 1 verre/jour) (HR pour 1 augmentation σ : 1,03 [IC à 95 % : 0,99 - 1,07] ; $p_{\text{tendance}} = 0,18$).

Néanmoins, aucun des tests d'interaction entre l'IIA et les variables de stratification n'était statistiquement significatif (tous $p > 0,05$).

Tableau 3-6 : Hazard Ratios et IC à 95 % de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein selon certains facteurs de risque de cancer du sein, cohorte E3N (N=67 879)

	IIA en quantiles						IIA en continue		
	Non-Cases/ Cases	Q1 ≥ -25.91 ; < - 2.76 HR [IC à 95%]	Q2 ≥ -2.76 ; < -0.50 HR [IC à 95%]	Q3 ≥ -0.50 ; < 1.22 HR [IC à 95%]	Q4 ≥ 1.22 ; < 3.02 HR [IC à 95%]	Q5 ≥ 3.02 ; ≤ 13.37 HR [IC à 95%]	P tendance	Pour 1 augmentation d'écart-type	P- interaction
Statut ménopausique									0.740
Préménopause	27 791 / 2564	Référence	1.11 [0.98; 1.27]	1.04 [0.91; 1.18]	1.16 [1.02; 1.32]	1.12 [0.99; 1.27]	0.05	1.03 [0.99; 1.07]	
Postménopause	34 402 / 3122	Référence	1.05 [0.94; 1.17]	1.11 [1.00; 1.24]	1.13 [1.01; 1.26]	1.13 [1.01; 1.27]	0.01	1.04 [1.01; 1.08]	
Indice de masse corporelle									0.740
<25kg/m ²	49 907 / 4590	Référence	1.11 [1.01; 1.22]	1.09 [0.99; 1.20]	1.14 [1.04; 1.25]	1.11 [1.01; 1.22]	0.03	1.03 [1.00; 1.06]	
≥25kg/m ²	12 286 / 1096	Référence	0.95 [0.80; 1.14]	1.00 [0.84; 1.20]	1.10 [0.92; 1.32]	1.19 [0.98; 1.43]	0.06	1.03 [0.97; 1.10]	
Statut tabagique									0.400
Non-fumeuses	33 291 / 3019	Référence	1.00 [0.89; 1.13]	1.08 [0.96; 1.21]	1.15 [1.03; 1.29]	1.16 [1.04; 1.31]	0.001	1.06 [1.02; 1.10]	
Fumeuses anciennes et actuelles	28 902 / 2 667	Référence	1.16 [1.03; 1.31]	1.08 [0.96; 1.22]	1.13 [1.00; 1.28]	1.09 [0.96; 1.23]	0.200	1.02 [0.98; 1.06]	
Consommation d'alcool									0.440
≤ 1 verre/jour	37 410 / 3227	Référence	1.03 [0.92; 1.15]	1.07 [0.96; 1.20]	1.16 [1.04; 1.29]	1.15 [1.03; 1.29]	0.002	1.05 [1.01; 1.08]	
> 1 verre/jour	24 783 / 2459	Référence	1.14 [1.00; 1.29]	1.09 [0.95; 1.24]	1.12 [0.99; 1.28]	1.10 [0.97; 1.25]	0.180	1.03 [0.99; 1.07]	

Hazard ratios (HR) ajustés sur l'âge (en échelle de temps), le nombre d'années d'études (≤12, (12 -14), >14), l'activité physique (METs-h/semaine) (<21 (médiane), ≥ 12 (médiane)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), IMC (<25 kg/m², ≥25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), famille antécédents de cancer du sein chez des parents au premier degré (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (<13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (nullipare, 1 grossesse à terme et premier enfant < 30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, plus de 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, plus d'une grossesse à terme et 1er enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de THM (pré-ménopausée, post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM, post-ménopausée et non utilisatrice de THM), utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), mammographie antérieure (non, oui) et stratifiée selon l'année de naissance (<1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et >1945).

Pas d'ajustement sur la variable de stratification.

P de tendance calculée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quantile comme variable continue.

Abréviations : HR : hazard ration ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; MET : équivalent métabolique d'effort physique.

3.3.5. Analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilité de l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein sont présentés dans les Tableaux 3-7 et 3-8.

Dans le Tableau 3-7, nous présentons les résultats après l'exclusion des cas de cancer du sein diagnostiqués au cours des 5 premières années de suivi ($n = 1258$), afin d'examiner si une causalité inverse pouvait expliquer en partie nos résultats. Les résultats montrent que l'augmentation de risque n'était pas atténuée (HR pour 1 augmentation σ : 1,04 [IC à 95% : 1,01 - 1,08] ; $p_{\text{tendance}} = 0,004$).

Les résultats par durée de suivi sont présentés dans le Tableau 8. L'association entre IIA et incidence du cancer du sein était légèrement plus forte au cours des 9,8 premières années de suivi (durée médiane de suivi) (HR Q_1 vs Q_5 : 1,15 [IC 95 % : 1,02 - 1,30] ; $p_{\text{tendance}} = 0,01$), que chez les femmes avec un suivi supérieur à 9,8 ans (HR Q_1 vs Q_5 : 1,06 [IC 95 % : 0,94 - 1,20] ; $p_{\text{tendance}} = 0,13$).

Tableau 3-7 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre l'Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) et le risque de cancer du sein en excluant les cas de cancer du sein diagnostiqué au cours des 5 premières années de suivi, cohorte E3N (N=66 621).

	IIA en quantiles						IIA en continue
	Q1 ≥ -25.91 ; < -2.76	Q2 ≥ -2.76 ; < -0.50	Q3 ≥ -0.50 ; < 1.22	Q4 ≥ 1.22 ; < 3.02	Q5 ≥ 3.02 ; ≤ 13.37		Pour 1 augmentation d'écart-type (σ=3.64)
		HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	P tendance	HR [IC à 95%]
N : non-cas / Cas	12 438/820	12 439/892	12 437/883	12 440/951	12 439/882		62 193/4428
Modèle 1	Référence	1.08 [0.98; 1.19]	1.08 [0.98; 1.18]	1.15 [1.05; 1.27]	1.09 [0.99; 1.19]	0.030	1.03 [1.00; 1.06]
Modèle 2	Référence	1.10 [1.00; 1.21]	1.10 [1.00; 1.21]	1.19 [1.08; 1.30]	1.12 [1.02; 1.24]	0.004	1.04 [1.01; 1.08]

Modèle 1 : ajusté sur l'âge (comme échelle de temps) et stratifié sur l'année de naissance (<1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et >1945)

Modèle 2 : modèle 1 + ajusté sur nombre d'années d'études (≤12, (12 -14), >14), activité physique (METs-h/semaine) (< 21 (médiane), ≥ 12 (médiane)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), indice de masse corporelle (<25 kg/m², ≥25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), antécédents familiaux de cancer du sein en première degré de parenté (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (<13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (nullipare, 1 grossesses et premier enfant < 30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, plus de 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, plus d'un -grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de THM (pré-ménopausée, post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM, post-ménopausée et non utilisatrice de THM), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non) et une mammographie antérieure (non, oui).

P de tendance déterminée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quantile comme variable continue.

Abréviations : HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré ; MET : équivalent métabolique d'effort physique.

Tableau 3-8 : Hazard Ratios (HR) et Intervalles de Confiance (IC à 95 %) de l'association entre l'Indice d'Inflammation Alimentaire (IIA) et le risque de cancer du sein selon la médiane de suivi des cas (9.8 ans), cohorte E3N (N=67 879).

Médiane de suivi (9.8 ans)	IIA en quantiles						IIA en continue
	Q1 ≥ -25.91 ; < -2.76	Q2 ≥ -2.76 ; < -0.50	Q3 ≥ -0.50 ; < 1.22	Q4 ≥ 1.22 ; < 3.02	Q5 ≥ 3.02 ; ≤ 13.37		Pour 1 augmentation d'écart-type (σ=3.64)
		HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	HR [IC à 95%]	P tendance	HR [IC à 95%]
< Médiane							
N : non-cas / Cas	12978 / 526	13018 / 560	13000 / 564	13053 / 584	12986 / 610		65 035/ 2844
	Référence	1.07 [0.95; 1.20]	1.06 [0.94; 1.19]	1.13 [1.00; 1.27]	1.15 [1.02; 1.30]	0.01	1.03 [1.00; 1.07]
≥ Médiane							
N : non-cas / Cas	11140 / 540	11159 / 579	11194 / 563	11208 / 613	11237 / 547		55 938/ 2842
	Référence	1.08 [0.96; 1.22]	1.07 [0.95; 1.21]	1.17 [1.04; 1.31]	1.06 [0.94; 1.20]	0.13	1.03 [0.99; 1.07]

Modèle ajusté sur l'âge (comme échelle de temps), nombre d'années d'études (≤12, (12 -14), >14), activité physique (METs-h/semaine) (< 21 (médiane), ≥ 12 (médiane)), consommation d'alcool (≤ 1 verre/jour, > 1 verre/jour), indice de masse corporelle (<25 kg/m², ≥25 kg/m²), statut tabagique (non-fumeuses, fumeuses anciennes et actuelles), antécédents familiaux de cancer du sein en première degré de parenté (non, oui), antécédents personnels de maladie bénigne du sein (non, oui), âge à la ménarche (<13 ans, ≥ 13 ans), parité et âge à la première grossesse à terme (nullipare, 1 grossesses et premier enfant < 30 ans, 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, plus de 2 grossesses à terme et premier enfant < 30 ans, 1 grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans, plus d'un -grossesse à terme et premier enfant ≥ 30 ans), allaitement (jamais, ≤ 6 mois, > 6 mois), statut ménopausique et utilisation de THM (pré-ménopausée, post-ménopausée et utilisatrice actuelle ou récente de THM, post-ménopausée et ancienne utilisatrice de THM, post-ménopausée et non utilisatrice de THM), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non) et une mammographie antérieure (non, oui) et stratifié sur l'année de naissance (<1930, 1930-1935, 1935-1940, 1940-1945 et >1945)

P de tendance déterminée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quantile comme variable continue.

Abréviations : HR : hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré, MET : équivalent métabolique d'effort physique.

3.4. Discussion

Synthèse des principaux résultats :

Nous avons mis en évidence une association entre l’IIA et le risque de cancer du sein. Pour chaque augmentation de 1 écart-type du IIA, le risque de cancer du sein augmentait de 4% environ (HR : 1,04 [IC à 95% : 1,01 – 1,07]). Les analyses selon les quintiles du score montrent une augmentation du risque de cancer du sein de 13% pour les femmes avec l’IIA le plus élevé par rapport à celles avec l’IIA le plus faible. Les résultats par régression spline cubique restreinte montrant des tendances linéaires à l’augmentation de risque de cancer du sein associé avec le IIA.

Les analyses de stratification selon le statut ménopausique et l’IMC n’ont pas montré de différence majeure entre les strates. Nous avons par contre observé une association entre l’IIA et le cancer du sein légèrement plus marquée chez les non-fumeuses et chez les consommatrices d’alcool (≤ 1 verre/jour). Il est important de noter qu’aucun des tests d’interaction n’était significatif.

Les résultats des analyses de sensibilité ont montré que l’exclusion des cas de cancer du sein diagnostiqués au cours des 5 premières n’avait pas d’impact sur l’estimation du risque de cancer du sein. L’association entre l’IIA et le cancer du sein était légèrement plus élevée lorsque l’analyse était restreinte aux 10 premières années de suivi.

Forces et limites :

Plusieurs limites doivent être prises en compte lors de l’interprétation des résultats de la présente étude. :

L’étude a été menée en France sur la base de volontariat, parmi des femmes affiliées à la Mutuelle Générale de l’Éducation Nationale (MGEN), âgées entre 40-64 ans ayant un niveau d’études plus élevé et étant globalement plus soucieuses de leur santé que la population générale. En particulier, l’indice IIA moyen observé ici pourrait être plus faible que chez l’ensemble des femmes en France si les participantes de la cohorte E3N ont tendance à opter pour des aliments à faible potentiel inflammatoire. Pour cette raison, les résultats obtenus ne sont pas nécessairement extrapolables à

l'ensemble de la population. Une potentielle source d'erreur dans l'estimation de l'IIA pour chaque femme inclus dans l'étude provient de l'utilisation de questionnaires d'histoire alimentaire pour estimer les consommations alimentaires. En effet, cet outil peut être sujet à des difficultés de rappel et d'estimation des consommations alimentaires moyennes sur une longue période de temps, et à des biais de désirabilité sociale dans les consommations auto déclarées. Cependant, dans notre étude prospective, le questionnaire alimentaire a été rempli au départ, avant tout diagnostic de cancer du sein. Par conséquent, les erreurs qui en résultent sont susceptibles d'être non différentielles, c'est-à-dire non liées au statut du cancer du sein. De plus, les données alimentaires utilisées ont été collectées au début du suivi (1993), mais nous n'avons pas été en mesure de prendre en compte les changements d'habitudes alimentaires au cours d'une période de suivi de 20 ans (1993-2014). Dans les analyses stratifiées par période de suivi, nous avons observé une association entre l'IIA et le cancer du sein légèrement plus marqué au cours des ~10 premières années de suivi qu'au cours des ~10 années ultérieures, ce qui renforce la plausibilité d'une association de cause à effet. En outre, une autre étude d'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein pourrait être envisageable dans la cohorte une fois que les données de questionnaire alimentaire Q8 soient disponibles.

Il est important de noter que l'IIA a été calculé à partir de 32 paramètres nutritionnels parmi les 45 paramètres définis par Shivappa et al.(175) Néanmoins, des études ont montré que la capacité prédictive de l'IIA ne change pas avec la diminution du nombre de paramètres nutritionnels (205,236).

Cette étude présente également plusieurs forces. Avec plus de 60 000 femmes suivies pendant une moyenne de 17 ans et avec un bon taux de participation dans le temps, cette étude nous permet d'explorer les effets à long terme de l'IIA en relation avec le risque de cancer du sein. Le nombre important de participants ainsi que de cas de cancer du sein validés dans la cohorte E3N ont permis une forte puissance statistique pour détecter des effets faibles et mener de nombreuses analyses de sensibilité et stratifiées, sous-tendant la robustesse de nos résultats. En plus, le design prospectif de l'étude nous a permis d'exclure un biais de mémoire différentiel entre les cas et les non-cas. Une autre force de la cohorte E3N repose sur la validation des cas de cancer du sein invasif par des rapports de pathologie, des dossiers médicaux ou des certificats de décès, ce qui réduisait le risque de cas manquants ou de faux positifs. De plus, la collecte des informations sur de nombreux

variables, pouvant jouer un rôle confondant sur le risque de cancer du sein, a été prise en compte dans l'estimation des risques. Par conséquent, tous nos modèles de régression ont été ajustés sur plusieurs facteurs de risque de cancer du sein. Finalement, le questionnaire d'histoire alimentaire utilisé pour la collecte des données alimentaires a été validé par la comparaison avec des rappels de 24h.

Conclusion :

Nous avons montré qu'une alimentation pro-inflammatoire est associée au risque de cancer du sein dans la cohorte E3N. Cette augmentation était plus marquée chez les non-fumeuses et chez les consommatrices (≤ 1 verre/jour).

Nos résultats sont cohérents avec l'hypothèse que l'alimentation joue un rôle important dans la survenue de cancer du sein.

***Chapitre 4 : GENES DE
L'INFLAMMATION ET INDICE
D'INFLAMMATION ALIMENTAIRE***

4. Gènes de l'inflammation et indice d'inflammation alimentaire

Dans ce chapitre, nous étudions l'association entre les variants des gènes impliqués dans les processus inflammatoires et le risque de cancer du sein, ainsi que l'interaction entre ces gènes et l'Indice d'Inflammation Alimentaire. Toutes les analyses sont menées à partir des données de l'étude CECILE.

4.1. Rappel : définition d'un SNP

Les variations génétiques sont étudiées en examinant les polymorphismes des nucléotides de l'ADN (*Single Nucleotide Polymorphism* ou SNP en anglais). Un SNP est la variation d'une seule paire de bases du génome entre individus d'une même espèce qui se produit lorsqu'un nucléotide adénine (A), thymine (T), cytosine (C) ou guanine (G) sur la séquence d'ADN est remplacé par un autre. Ces variations sont très fréquentes et représentent environ une paire de bases sur mille dans le génome humain. Les SNP sont à la base des différences dans notre susceptibilité aux maladies (251). Un SNP peut être présent en un seul exemplaire dans le génome d'un individu sur l'un des deux chromosomes d'une même paire (1 allèle muté : individu hétérozygote) ou présent sur les deux chromosomes (2 allèles mutés : individu homozygote).

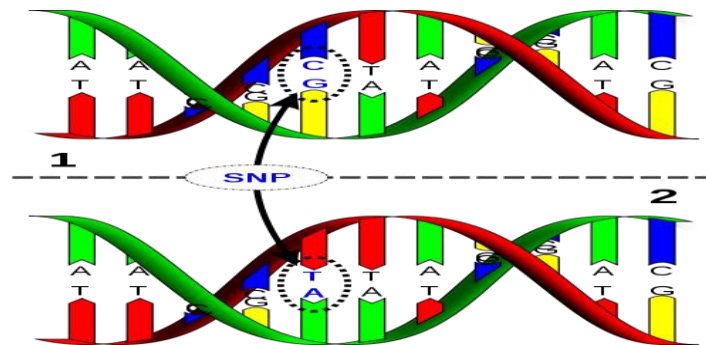


Figure 4-1 : Exemple d'un SNP. Ici, deux fragments d'ADN séquencés provenant d'individus différents, AAGCCTA à AAGCTTA, contiennent une différence dans un seul nucléotide. Dans ce cas il y a deux allèles : C et T. Presque tous les SNP courants n'ont que deux allèles (251).

4.2. Matériel et méthodes

4.2.1. Sélection des sujets de l'étude CECILE pour l'analyse génétique

Les femmes de l'étude CECILE disposant d'un prélèvement d'ADN et d'un questionnaire alimentaire nécessaire au calcul de l'IIA ont été incluses dans cette analyse. L'ADN a été obtenu à partir d'un prélèvement sanguin réalisé par l'infirmière-enquêtrice lors de l'entretien. Seules les femmes d'origine caucasienne ont été retenues afin d'éviter les problèmes de stratification de

population liés à la diversité génétique entre les populations d'origine caucasienne, asiatique ou africaine.

Parmi les 2549 participantes de l'étude CECILE (1232 cas, 1317 témoins), un prélèvement sanguin a été obtenu chez 2135 femmes (1080 cas, 1055 témoins). Parmi les 2135 prélèvements sanguins, un génotypage a été réalisé chez 2018 femmes (1019 cas et 999 témoins) après exclusion des femmes pour lesquelles la quantité d'ADN obtenue était insuffisante et des femmes non-caucasiennes. Enfin, parmi ces 2018 femmes, les données alimentaires exploitables étaient disponibles pour 1475 individus (730 cas et 745 témoins).

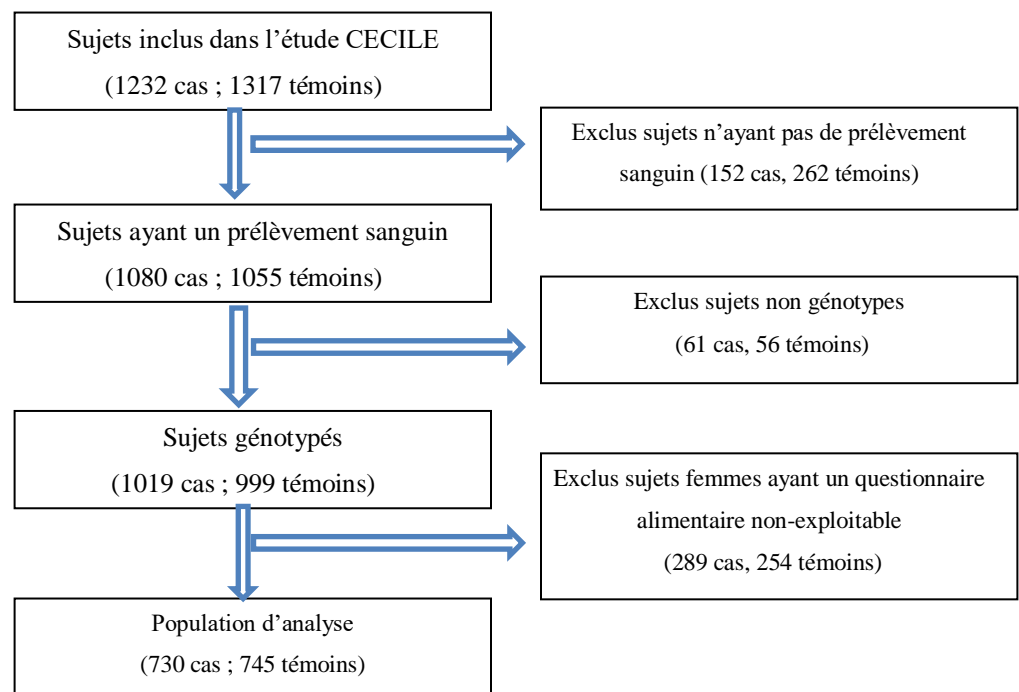


Figure 4-2 : Flow chart de la sélection des sujets de l'étude

4.2.2. Génotypage

Le génotypage de l'ADN des participantes à l'étude CECILE a été effectué en 2011 dans le cadre du consortium international BCAC sur le cancer du sein (Breast Cancer Association Consortium), à l'aide de la puce iCOGS comportant près de 200 000 SNP, décrite par Michailidou et al. (252).

4.2.3. Sélection des gènes de l'inflammation et des SNP associés

Pour sélectionner les gènes impliqués dans les processus inflammatoires (pathway de l'inflammation) à partir de cette puce, nous avons utilisé la liste de Loza et al. comportant 1027 gènes de l'inflammation regroupés en 17 sous-pathways représentant les différentes fonctions inflammatoires (216) (voir section 1.3.5 de l'introduction).

Pour ce travail de thèse, les coordonnées des codons 'start' et 'stop' des gènes sélectionnés ont été extraits à partir de la base GENCODE (<https://www.encodegenes.org/>). A partir de ces coordonnées, les SNP positionnés au sein de chacun des gènes et dans l'intervalle de 20Kb (Kilobase) en-deçà et au-delà des codons 'start' et 'stop' ont été extraits. **Au total, 12 362 SNP localisés sur 938 des 1027 gènes de Loza et al. ont été génotypés ou imputés à partir de la puce iCOGS.**

Parmi ces 12 362 SNP, nous avons exclu :

- les SNP dont la fréquence de l'allèle mineur était inférieure à 5%, car les SNP rares avaient trop peu de chances d'être correctement représentés dans l'échantillon d'étude (MAF *Minimum Allele Frequency* : fréquence à laquelle le deuxième allèle le plus courant apparaît dans une population donnée).
- les SNP avec un score de qualité d'imputation inférieur à 0,8 (Rsquared *Squared ratio correlation* : un Rsquared supérieur ou égal à 0,8 sélectionne les SNP bien imputés (253–255)).

Au total, 10 429 SNP ont été conservés pour l'analyse.

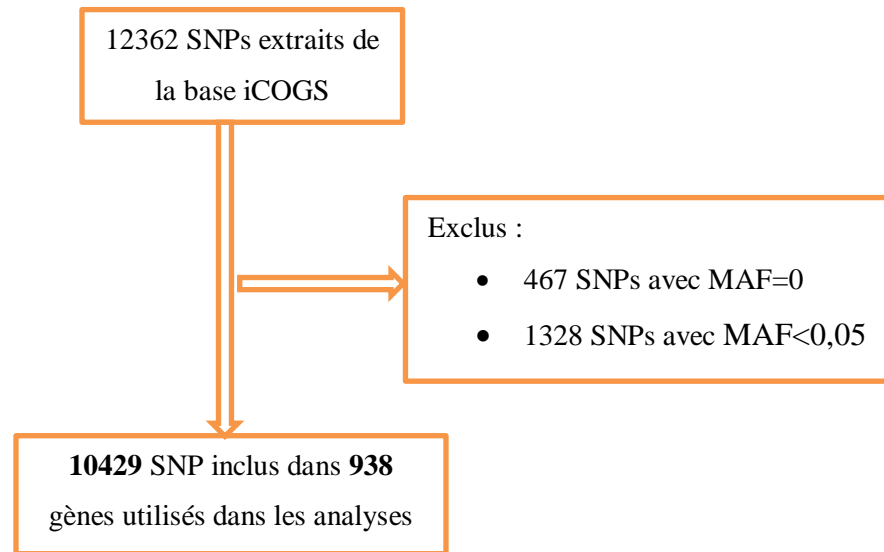


Figure 4-3: Diagramme de sélection des polymorphismes des gènes de l'inflammation inclus dans les analyses

4.2.4. Méthodes statistiques

4.2.4.1. Analyses descriptives

Les distributions selon l'âge, le département et le statut ménopausique ont été comparées entre les femmes incluses dans les analyses d'association IIA-cancer du sein (chapitre 2) et les femmes incluses dans les analyses génétiques.

Les analyses descriptives ont été réalisées en utilisant des statistiques usuelles : pour la variable continue (moyenne et écart-type) et pour les variables catégorielles (fréquences et pourcentages).

4.2.4.2. Effet propre des gènes de l'inflammation

Dans ce chapitre, nous avons tout d'abord étudié l'association entre le cancer du sein et chacun des 10 429 SNP considérés dans la puce iCOGS. Dans ce type d'analyse, il est nécessaire de tenir compte du grand nombre de tests réalisés à l'origine d'un grand nombre d'associations statistiquement significatives au seuil $p < 0,05$ du simple fait du hasard (faux positifs). Plusieurs méthodes de correction sont disponibles (correction de Bonferroni, ou méthode FDR ou méthode de calcul du nombre des tests effectifs indépendants).

Pour pallier à la perte importante de puissance statistique liée à la méthode de correction, nous avons également étudié l'association entre le cancer du sein et chacun des 938 gènes considérés globalement comme ensembles de SNP, en faisant appel à une méthode d'analyse dite « gene-set » (méthode ARTP, voir Annexe 4). Nous avons également analysé l'association avec le cancer du sein de chacun des 17 sous-pathways et du pathway global de l'inflammation, considérés globalement comme des ensembles de gènes, en faisant appel à la même méthode ARTP.

Analyses au niveau des SNP

L'Odds Ratio mesurant l'association entre le cancer du sein et chacun des SNP a été calculé à l'aide de modèles de régression logistiques non conditionnels. La variable 'SNP' introduite comme variable indépendante dans les modèles prend les valeurs 0, 1 ou 2 correspondant au nombre d'allèles mutés. Cette variable a été introduite en continu dans les modèles : l'OR représente donc la variation du risque de cancer du sein associé à chaque allèle muté. Les facteurs d'appariement (âge en continu et département [Côte d'Or, Ille-et-Vilaine]) ont été introduits dans tous les modèles comme variables d'ajustement.

Les valeurs 'p' ont été corrigées pour tenir compte des tests multiples en utilisant une méthode qui contrôle le déséquilibre de liaison (la corrélation) entre les SNP. La méthode « simple M » du package R « hscovar » (256) estime le nombre de tests indépendants à partir des valeurs propres d'une matrice de corrélations entre SNP (257).

Analyse au niveau des gènes

Dans un premier temps, nous avons réparti les 10 429 SNP entre les 938 gènes de l'inflammation. Afin d'obtenir une mesure de l'association entre le cancer du sein et chacun des gènes, nous avons utilisé la méthode « Adaptive Rank Truncated Product » (ARTP) qui permet d'estimer l'association entre la maladie et l'ensemble des SNP d'un gène donné (fonction rARTP dans R). Cette méthode consiste à combiner les 'p' d'association avec la maladie calculés pour chacun des SNP pour fournir une valeur 'p' d'association globale au niveau du gène. La méthode modifiée par Yu et al. et Zhang et al. (258–260) est disponible dans le package « ARTP2 » de R (261) (voir description de la méthode en annexe 4).

Les valeurs 'p' au niveau des gènes de la méthode « ARTP » ont été corrigées en utilisant la méthode du taux de fausses découvertes ou « *false discovery rate* » (FDR) (262). Cette méthode contrôle l'espérance du taux de faux positifs ou le nombre de faux positifs parmi les différences déclarées significatives. Elle consiste à ordonner par ordre croissant les n 'p' des n tests et à rechercher le plus haut rang k des valeurs 'p' tel que valeur $p(k) \geq \alpha k/n$ avec α correspondant au risque d'erreur de première espèce.

Analyse par sous-pathway (ou par groupe de gènes participant à une même fonction)

Afin d'obtenir une mesure de l'association entre le cancer du sein et la variation génétique globale dans chaque sous-pathway, nous avons tout d'abord réparti les 938 gènes dans les 17 sous-pathways. Nous avons ensuite utilisé la méthode ARTP pour calculer le 'p' d'association entre le cancer du sein et chaque sous-pathway en combinant les 'p' d'association calculés à l'étape précédente pour chacun des gènes par la méthode ARTP.

Le Tableau 4-1 ci-dessous indique le nombre de gènes et de SNP dans chacun des pathways considérés.

Analyse pour le pathway des gènes de l'inflammation

Enfin, nous avons obtenu une mesure globale de l'association entre le risque de cancer du sein et la variation génétique sur l'ensemble du pathway de l'inflammation à partir de la méthode ARTP. Pour obtenir le 'p' global d'association avec le pathway de l'inflammation, nous avons utilisé la méthode ARTP pour calculer le 'p' d'association global entre le cancer du sein et le pathway de l'inflammation en combinant les 'p' d'association calculés à l'étape précédente pour chacun des 938 gènes par la méthode ARTP.

Tableau 4-1 : Nombre de gènes et de SNP dans les 17 sous-pathways de l'inflammation

Sous-Pathway	N Gènes	N SNP*
Adhesion-Extravasation-Migration	116	1056
Apoptosis Signaling	64	1253
Calcium Signaling	12	158
Complement Cascade	38	277
Cytokine signaling	164	2154
Eicosanoid Signaling	36	350
G-Protein Coupled Receptor Signaling	38	576
Glucocorticoid/PPAR signaling	18	218
Innate pathogen detection	47	457
Leukocyte signaling	108	958
MAPK signaling	111	2296
Natural Killer Cell Signaling	25	255
NF- κ B signaling	33	460
Phagocytosis-Ag presentation	35	254
PI3K/AKT Signaling	36	444
ROS/Glutathione/Cytotoxic granules	21	173
TNF Superfamily Signaling	36	365

* un même SNP peut être localisé sur plusieurs gènes et plusieurs sous-pathways différents

4.2.4.3. Interaction SNP x IIA :

Nous avons étudié l'interaction entre l'indice d'inflammation alimentaire et les polymorphismes des gènes de l'inflammation (IIA) en utilisant la méthode Empirical Bayes (263). La méthode Empirical Bayes (EB) a été développée afin de réduire le biais pouvant résulter de la corrélation entre le facteur génétique G et le facteur environnemental E (263), corrélation pouvant conduire à une inflation de l'erreur de type I et la détection de faux positifs (264). Une telle corrélation G-E peut survenir dans le cas où un facteur génétique influence un comportement qui à son tour influence une exposition, ou encore lorsque G et E sont influencés par un facteur de confusion non mesuré.

Dans ce modèle, l'estimateur de l'interaction G x E représente une moyenne pondérée des estimateurs obtenus dans l'analyse « case-only » (CO) et l'analyse « case-control » (CC) qui dépend de la corrélation entre G et E (β_{GE}). L'estimateur CO mesure l'association entre G et E chez les cas uniquement et l'estimateur CC mesure l'interaction GxE via l'introduction d'un terme d'interaction GxE dans le modèle de régression logistique.

Si la corrélation entre G et E tend vers zéro, l'estimateur bayésien coïncide avec l'estimateur CO; mais en cas de corrélation entre G et E, un poids plus important est assigné à l'estimateur CC.

L'estimateur s'écrit sous la forme :

$$\beta_{EB} = \frac{\sigma^2_{CC}}{\theta^2_{GE} + \sigma^2_{CC}} \beta_{CO} + \frac{\theta^2_{GE}}{\theta^2_{GE} + \sigma^2_{CC}} \beta_{CC}$$

où σ^2_{CC} représente la variance de l'estimateur case-control, β_{CO} et β_{CC} sont les estimateurs de l'interaction issus des modèles case-control et case-only respectivement et β_{GE} est la corrélation entre G et E. Une version plus générale de cette méthode permettant la sélection par pénalisation des estimateurs a été développée par Chen et al. (265) et implémentée dans le package CGEN (266).

Pour tous les estimateurs précédents, le test d'interaction est basé sur l'hypothèse nulle $H_0 : \beta_{GE} = 0$ et suit une loi χ^2 à un degré de liberté (ddl).

Le logiciel R (version 3.4.3) et le logiciel SAS® (version 9.4, SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) ont été utilisés pour réaliser l'ensemble des analyses statistiques.

4.3. Résultats

4.3.1. Description de l'échantillon d'analyse

Le Tableau 4-2 compare les populations de sujets inclus dans les analyses IIA – cancer du sein (chapitre 2) et de sujets inclus dans les analyses génétiques.

La répartition des cas et des témoins des deux groupes de femmes selon l'âge et le département et le statut ménopausique étaient comparables.

Tableau 4-2 : Caractéristiques des femmes incluses dans les analyses CECILE-IIA et les femmes incluses dans les analyses génétiques

	Femmes incluses dans l'analyse CECILE-IIA		Femmes incluses dans les analyses génétiques	
	Cas (872)	Témoins (966)	Cas (730)	Témoins (745)
	N (%col)	N (%col)	N (%col)	N (%col)
Age (m±σ)	54,93 (10,62)	55,13 (10,88)	54,74 (10,52)	55,31 (10,85)
Département				
Côte d'or	239 (27,41)	307 (31,78)	188 (25,75)	236 (31,68)
Ille et Vilaine	633 (72,59)	659 (68,22)	542 (74,25)	509 (68,32)
Statut ménopausique				
pré-ménopausée	346 (39,68)	375 (38,82)	290 (39,73)	286 (38,39)
post-ménopausée	526 (60,32)	591 (61,18)	440 (60,27)	459 (61,61)

4.3.2. Effet des gènes l'inflammation dans le risque de cancer du sein

4.3.2.1. Analyse par SNP

Le Tableau 4-3 montre les p-valeurs d'association entre les SNP des gènes d'inflammation et le cancer du sein.

Le nombre de tests effectifs indépendants dans nos analyses tenant compte de la corrélation entre SNP était égal à 1431. La correction pour tests multiples a été réalisée en calculant un seuil de signification à partir de ce nombre de tests effectifs et était égal à $p = 3.49 \times 10^{-5}$ ($=0.05/1431$). Les p-valeurs ont été comparées à ce seuil et les SNP ayant un p-valeur inférieur à ce seuil ont été considérées comme statistiquement significative.

Nous avons observé deux SNP du gène PIAS1 (rs11636657 et rs12905500) significativement associés au risque de cancer du sein.

Une forte corrélation négative a été mise en évidence entre ces deux SNP (r Pearson = - 0.9709892).

Tableau 4-3 : OR d'association entre cancer du sein et 60 SNP ayant les plus petites p-valeurs triées par ordre croissant. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007. Seuil de signification statistique $p < 3.49 \times 10^{-5}$.

SNP	Gène	Position	CHR	MAF	P	OR (IC à 95%)
rs12905500	PIAS1	68353576	15	0,466	2,43218E-06	0,70 (0,55 ; 0,85)
rs11636657	PIAS1	68353444	15	0,474	4,97543E-06	1,41 (1,26 ; 1,56)
rs7402649	PIAS1	68436575	15	0,433	3,79622E-05	0,73 (0,58 ; 0,88)
rs12912276	PIAS1	68481582	15	0,432	4,9136E-05	1,36 (1,21 ; 1,51)
rs12905763	PIAS1	68449751	15	0,433	5,25729E-05	1,36 (1,21 ; 1,51)
rs9610375	MAPK1	22187093	22	0,462	5,98644E-05	1,35 (1,21 ; 1,50)
rs8038236	PIAS1	68425265	15	0,428	6,4141E-05	0,74 (0,59 ; 0,89)
rs8029670	PIAS1	68383415	15	0,432	7,88868E-05	0,74 (0,59 ; 0,89)
rs8038120	PIAS1	68425297	15	0,429	7,94232E-05	0,74 (0,59 ; 0,89)
rs4777022	PIAS1	68440028	15	0,432	7,96108E-05	1,35 (1,20 ; 1,50)
rs6494711	PIAS1	68374027	15	0,432	9,19939E-05	0,74 (0,59 ; 0,89)
rs12898743	PIAS1	68431168	15	0,438	0,000111731	1,34 (1,19 ; 1,49)
rs4777023	PIAS1	68453952	15	0,431	0,000120964	0,75 (0,60 ; 0,90)
rs7162430	PIAS1	68407287	15	0,432	0,000121145	0,75 (0,60 ; 0,90)
rs11855587	PIAS1	68490957	15	0,43	0,000123217	0,75 (0,60 ; 0,90)
rs12148323	PIAS1	68424634	15	0,44	0,000138042	1,34 (1,19 ; 1,48)
rs8035890	PIAS1	68437102	15	0,441	0,000140013	1,33 (1,19 ; 1,48)
rs2029423	PIAS1	68420906	15	0,44	0,000185611	1,33 (1,18 ; 1,48)
rs7167918	PIAS1	68432140	15	0,437	0,000201863	1,33 (1,18 ; 1,47)
rs519806	MMP1	102675489	11	0,404	0,000205255	1,32 (1,17 ; 1,46)
rs8028241	PIAS1	68499321	15	0,434	0,000227368	1,32 (1,17 ; 1,47)
rs11635988	PIAS1	68492262	15	0,427	0,000273301	1,32 (1,17 ; 1,47)
rs11071986	PIAS1	68492028	15	0,44	0,000278236	1,32 (1,17 ; 1,47)
rs4762507	APAF1	99135638	12	0,184	0,000284433	0,70 (0,50 ; 0,89)
rs8030302	PIAS1	68441485	15	0,44	0,000288003	1,32 (1,17 ; 1,47)
rs743409	MAPK1	22129215	22	0,484	0,00031783	1,31 (1,16 ; 1,46)
rs2266967	MAPK1	22156789	22	0,488	0,000325064	1,31 (1,16 ; 1,46)
rs5999515	MAPK1	22145101	22	0,488	0,000329699	1,31 (1,16 ; 1,46)
rs41331046	CARD11	3081791	7	0,321	0,00036377	1,33 (1,17 ; 1,49)
c22_pos20494673	MAPK1	22164673	22	0,489	0,00037292	1,31 (1,16 ; 1,45)
rs10836	RASSF5	206670169	1	0,466	0,000400544	1,30 (1,15 ; 1,44)
rs2037212	PIAS1	68467760	15	0,441	0,000482196	0,77 (0,62 ; 0,92)
rs11986969	PTK2B	27264952	8	0,252	0,000499267	1,35 (1,18 ; 1,52)

Tableau 4-3 (suite) : OR d'association entre cancer du sein et 60 SNP ayant les plus petites p-valeurs triées par ordre croissant. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007. Seuil de signification statistique $p < 3.49 \times 10^{-5}$.

SNP	Gène	Position	CHR	MAF	P	OR (IC à 95%)
rs17208329	CD226	67565463	18	0,241	0,000572122	0,73 (0,55 ; 0,91)
rs9607340	MAPK1	22222320	22	0,492	0,000836174	1,29 (1,14 ; 1,43)
rs17178978	TBXAS1	139551562	7	0,119	0,000884646	0,66 (0,42 ; 0,91)
rs12523963	VEGF	43771002	6	0,299	0,000925266	1,30 (1,15 ; 1,46)
rs35335406	CARD14	78158317	17	0,087	0,001109594	1,50 (1,26 ; 1,75)
rs2721049	FOXO1A	41113568	13	0,49	0,001225617	0,78 (0,64 ; 0,93)
rs6771309	CD96	111343919	3	0,183	0,001245688	1,38 (1,18 ; 1,57)
rs7311426	APAF1	99077743	12	0,222	0,001365582	0,74 (0,56 ; 0,93)
rs34382690	CARD11	3081407	7	0,289	0,001411266	0,76 (0,59 ; 0,93)
rs2288726	APAF1	99084387	12	0,222	0,001420626	0,75 (0,57 ; 0,93)
rs13210960	VEGF	43768422	6	0,308	0,001476693	1,28 (1,13 ; 1,44)
rs11580138	XCL1	168527900	1	0,16	0,001510941	0,72 (0,52 ; 0,92)
rs246392	CSF1R,PDGFRB	149497672	5	0,315	0,001581439	1,29 (1,13 ; 1,46)
rs5755694	MAPK1	22200530	22	0,47	0,002040187	1,26 (1,11 ; 1,41)
rs4747823	IL15RA	6009140	10	0,035	0,002216856	0,51 (0,07 ; 0,94)
rs2298432	MAPK1	22123189	22	0,386	0,002238572	1,27 (1,12 ; 1,43)
rs3744951	BCL2	60925980	18	0,04	0,002474113	0,54 (0,13 ; 0,94)

Abréviations: SNP: single nucleotide polymorphism; CHR: chromosome; MAF: minor allele frequency; OR: odds ratio; odds ratios ajusté sur département (Côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence.

4.3.2.2. Analyse au niveau des gènes (méthode ARTP)

Le Tableau 4-4 montre les p-valeurs d'association entre les gènes d'inflammation et le cancer du sein calculées à l'aide de la méthode ARTP.

Après correction pour tests multiples par la méthode FDR, seul le gène PIAS1 était associé significativement au cancer du sein ($p_{\text{FDR}}=0,02$).

Tableau 4-4 : P-valeurs d'association entre les 20 premiers gènes d'inflammation et le cancer du sein

Gène	Chromosome	Nombre SNP	P non corrigé	pFDR
PIAS1	15	26	2,00E-05	0,018
MAPK1	22	36	0,001	0,584
IFIH1	2	1	0,004	0,844
PTK2B	8	7	0,005	0,844
CD226	18	8	0,005	0,844
APAF1	12	31	0,007	0,844
RASSF5	1	12	0,007	0,844
XCL1	1	4	0,008	0,844
MMP1	11	33	0,008	0,844
FOXO1A	13	6	0,011	0,844
MCL1	1	7	0,013	0,844
ALOX5	10	19	0,014	0,844
TNFSF9	19	1	0,014	0,844
SARM1	17	4	0,014	0,844
KLRC2	12	1	0,016	0,844
VEGF	6	30	0,016	0,844
IFNB1	9	3	0,018	0,844
NFATC3	16	5	0,019	0,844
SH3BP2	4	2	0,019	0,844
DPEP3	16	1	0,020	0,844

4.3.2.3. Analyse au niveau des sous-pathways

Le Tableau 4-5 présente les p-valeurs d'association entre les 17 sous-pathways (groupe de gènes partageant une même fonction) et le cancer du sein, calculé à partir de la méthode ARTP sur la base des p-valeurs calculées pour chacun des gènes.

Nous n'avons observé aucune association significative (valeur p des sous-pathway > 0.05).

4.3.2.4. Analyse au niveau de l'ensemble du pathway

La p-valeur d'association entre le pathway de l'inflammation considéré dans sa globalité et le cancer du sein a été calculé à partir de la méthode ARTP sur la base des p-valeurs calculées pour

chacun des 928 gènes. Cette p-valeur est de 0,04 indiquant une association significative entre les gènes de l'inflammation dans leur ensemble et le risque de cancer du sein (tableau 4-5).

Tableau 4-5 : P-valeurs d'association entre 17 sous-pathways et le pathway de l'inflammation

Sous-Pathway	N Gene	N SNP	P *
Adhérence-Extravasation-Migration	116	1056	0,11
Signalisation de l'apoptose	64	1253	0,31
Signalisation calcique	12	158	0,32
Complément Cascade	38	277	0,61
Signalisation des cytokines	164	2154	0,21
Signalisation eicosanoïde	36	350	0,20
Signalisation des récepteurs couplés aux protéines G	38	576	0,26
Signalisation glucocorticoïde/PPAR	18	218	0,89
Détection innée de pathogènes	47	457	0,25
Signalisation des leucocytes	108	958	0,74
Signalisation MAPK	110	2294	0,83
Signalisation des cellules tueuses naturelles	25	255	0,41
Signalisation NF-kB	33	460	0,59
Phagocytose et présentation d'antigène	35	254	0,31
Signalisation PI3K/AKT	36	444	0,45
ROS/Glutathione/Cytotoxique granules	21	173	0,64
Signalisation de la superfamille TNF	36	365	0,48
PATHWAY de l'INFLAMMATION	928	10492	0,04

*P ajusté sur département (côte d'Or, ille-et-Vilaine) et âge à la date de référence.

4.3.3. Interaction entre SNP*IIA

Nous n'avons pas observé d'interaction statistiquement significative entre les polymorphismes des gènes liés à l'inflammation et l'indice d'inflammation alimentaire selon la méthode Empirical Bayes après correction des test multiples par la méthode « simpleM ».

Les 'p' d'interaction ont été comparés au seuil ($0.5/1431 = 3.49 \times 10^{-5}$) et nous avons trouvé 621 SNP avec 'p' d'interaction (sans correction des tests multiples) inférieur à 0.05.

Le Tableau 4-6 présente les des 20 SNP avec les plus petites valeurs de p.

Tableau 4-6 : Empirical Bayes P-valeurs d'interaction des 20 premiers SNP avec les petites valeurs de p sans correction des tests multiples.

SNP	Gène	P interaction
rs6667140	CD55	0,0003
rs9314763	DAPK1	0,0003
rs12925055	CDH5	0,0004
rs11598704	IL15RA	0,0005
c7_pos30437377	CARD4	0,0006
rs4308977	CR2	0,0007
rs116047680	HLA-C	0,0007
c17_pos62047158	PRKCA	0,0011
c11_pos2148038	INS	0,0012
rs10832312	PDE3B	0,0012
rs4804806	CD209	0,0013
c17_pos62035046	PRKCA	0,0014
rs862988	DARC	0,0014
rs4963511	CD4	0,0014
rs1323653	IL15RA	0,0015
rs2271657	MGST3	0,0020
rs11625266	PPM1A	0,0021
rs16966365	KSR1	0,0024
rs6801105	TNFSF10	0,0026
rs12244380	IL2RA	0,0027

4.4. Discussion et conclusion

Le cancer du sein est une maladie polygénique complexe. L'analyse SNP par SNP s'est avérée utile dans les études pan-génomiques réalisées dans des consortiums internationaux pour identifier les polymorphismes génétiques associés au risque de cancer du sein (33). Selon Lilyquist et al., 182 SNP de susceptibilité au cancer du sein ont été identifiés dans les études « Genome wide association study » (GWAS) basés sur de très larges échantillons de sujets, permettant d'expliquer jusqu'à 18 % d'héritabilité du cancer du sein (33).

L'analyse SNP par SNP des gènes de l'inflammation nous a permis de mettre en évidence une association entre deux SNP situés sur le gène PIAS1 et le cancer du sein. Le SNP rs11636657 était positivement associé au cancer du sein et le SNP rs12905500 était négativement associé au cancer du sein. Il existe une forte corrélation négative entre ces deux SNP, indiquant que les signaux détectés ne sont pas indépendants.

L'analyse pour l'ensemble de pathway de l'inflammation réalisé par la méthode « ARTP », a permis de détecter une association entre le cancer du sein et le pathway de l'inflammation considéré globalement avec l'ensemble de ses gènes. En revanche, aucune des p-valeurs associées aux 17 sous-pathways regroupant les gènes impliqués dans une même fonction biologique, n'était associée significativement avec le cancer du sein.

L'analyse au niveau des gènes a montré une association entre le gène PIAS1 et le cancer du sein ($pFDR=0.018$). Ce gène a été observé au niveau du sous-pathway d'inflammation « signalisation des cytokines ». Le gène PIAS1 est un corégulateur transcriptionnel de différentes voies de signalisation cellulaire, notamment la voie STAT (223), la voie p53 (224) et la voie de signalisation des hormones stéroïdiennes (225). Le gène PIAS1 joue un rôle important dans le cancer du sein. Il agit en délimitant les modifications des histones et la méthylation de l'ADN par l'inactivation de l'expression de certains gènes comme la cycline D2 et le récepteur des œstrogènes, et le suppresseur de tumeur mammaire WNT5A (267). Le PIAS1 joue un rôle corégulateur des récepteurs d'androgènes dans les cellules moléculaires apocrines du cancer du sein (268).

Le cancer du sein est une maladie multifactorielle résultant à la fois de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux. Une seule étude sur l'interaction entre indice d'inflammation alimentaire (DII) et les polymorphismes des gènes de l'inflammation et a montré une interaction significative entre le DII et l'IL-4 dans le risque de cancer colorectal (230), mais l'étude des interactions entre les indices d'inflammation alimentaire et les polymorphismes des gènes de l'inflammation dans le risque de cancer du sein n'avait jamais été effectuée à notre connaissance.

Nous n'avons pas mis en évidence d'interaction dans ce travail de thèse, possiblement du fait d'un manque de puissance statistique. Une telle analyse devrait être répliquée dans des populations de plus grande taille.

Forces et limites

Des données détaillées sur les principaux facteurs de risque de cancer du sein ont été collectées dans cette étude. La distribution des femmes incluses et les femmes non-incluses dans l'échantillon d'étude génétique selon les variables d'appariement et les facteurs de risque de cancer du sein étaient comparables, ce qui permettait d'écarter un biais de sélection.

Les données de génotypage ont été basés sur une liste exhaustive de gènes d'inflammation et un nombre important de SNP, assurant ainsi une bonne couverture de la variabilité génétique des gènes d'inflammation.

Nos résultats ont été corrigés de l'effet des tests multiples afin de contrôler les faux positifs potentiels.

L'analyse SNP par SNP estime l'effet propre de chaque polymorphisme dans le risque de cancer du sein. Cependant, l'analyse de l'association entre un SNP et un phénotype peut être manquer de puissance statistique si l'association est faible.

La méthode ARTP nous a permis d'obtenir des p valeurs au niveau des gènes et au niveau des (sous)-pathways, en combinant les effets de plusieurs SNP afin d'augmenter la puissance statistique des analyses. La méthode ARTP est une méthode puissante pour mesurer les effets combinés de plusieurs polymorphismes génétiques qui ne sont pas mesurables dans une analyse par SNP (269). En revanche, elle ne permet pas de mesurer l'amplitude de l'effet observé sous forme d'odds ratios d'association entre le gène ou le pathway et le risque de cancer du sein, ce qui ne permet pas de connaître le sens ou la force de l'association.

Conclusion :

Notre étude a notamment permis de mettre en évidence une association entre le gène PIAS1 et le risque de cancer du sein. Nous avons également montré une association significative entre le gène PIAS1, le pathway global de l'inflammation et le risque de cancer du sein. Cependant, aucune interaction n'a été observée entre l'IIA et les SNP dans le cancer du sein. Les résultats de cette analyse exploratoire suggèrent que les polymorphismes des gènes de l'inflammation ont un rôle à

jouer dans le risque de cancer du sein. Ils nécessitent d'être répliqués dans des études de plus grande taille. Une analyse des interactions GxE basée sur la méthode ARTP adaptée à l'analyse des interactions devrait également être réalisée.

Chapitre 5 : Discussion générale

5. Discussion générale

Dans cette thèse, nous avons étudié le rôle de l'inflammation d'origine alimentaire dans le risque de cancer du sein à partir de deux études épidémiologiques en population française. Nous avons également cherché à mettre en évidence l'existence de facteurs de susceptibilité au cancer du sein parmi les gènes de l'inflammation et exploré les interactions entre ces gènes et une alimentation pro-inflammatoire.

Indice d'Inflammation Alimentaire

Comme nous l'avons vu, l'inflammation chronique joue un rôle important dans la pathogenèse du cancer du sein (104,105,270–277). Parmi les facteurs liés au mode de vie impliqués dans la régulation de l'inflammation chronique (101), l'alimentation constitue l'une des sources majeures de composés bioactifs pour lesquels les propriétés pro- ou anti-inflammatoires ont été identifiées (132,149,156,158,175,278,279). Des scores d'inflammation alimentaire ont ainsi été développés à partir de 2009 (279), et jouent un rôle central pour l'étude du risque de maladies en rapport avec les effets pro-inflammatoires des aliments.

Ces indices sont construits comme la somme des consommations de composants nutritionnels pondérée sur leurs effets pro- ou anti-inflammatoires. Afin d'éviter que la variation des indices d'inflammation alimentaire dépende uniquement de quelques composants alimentaires dont la consommation varie fortement entre les individus de la population d'étude, il est nécessaire de standardiser la consommation de chacun des composants sur celle d'une population de référence (calcul du Z-score). Alors que les scores classiques DII ou E-DII de Shivappa (175) sont standardisés sur les consommations alimentaires issues d'une base de données mondiale prise comme référence (et non directement accessible), nous avons développé un Indice d'Inflammation Alimentaire original (IIA) en standardisant les consommations alimentaires sur la moyenne et l'écart-type des consommations de notre propre population d'étude. Bien que notre score IIA ne puisse de ce fait être comparé directement aux scores DII ou E-DII d'autres études, nous avons fait ce choix car notre objectif était d'étudier si le potentiel inflammatoire de l'alimentation était associé au risque de cancer du sein chez des femmes françaises avec leur spécificité alimentaire, et non pas de comparer les scores d'inflammation avec ceux d'une population mondiale.

Comparaison entre l'étude CECILE et la cohorte E3N

Nous avons étudié l'association entre l'indice IIA et le risque de cancer du sein dans les études CECILE et E3N. Les analyses réalisées indépendamment dans CECILE et E3N permettent de tester la reproductibilité des résultats. Ceux-ci suggèrent globalement qu'une alimentation pro-inflammatoire est associée à un risque accru de cancer du sein, avec des différences majeures entre les deux études. Globalement, l'association IIA-Cancer du sein est plus marquée dans l'étude CECILE que dans la cohorte E3N.

- Dans l'étude CECILE, le risque de cancer du sein chez les femmes dans le 4^{ème} quartile de l'IIA ($IIA \geq 1,86$) comparé aux femmes dans le 1^{er} quartile ($IIA < - 1,67$) était augmenté de 31% (OR 1,31 ; IC 95% 1,00-1,73) (p tendance 0,02).
- Dans la cohorte E3N, le risque de cancer du sein chez les femmes dans le 5^{ème} quartile de l'IIA ($IIA \geq 3,02$) comparé aux femmes dans le 1^{er} quartile ($IIA < - 2,76$) était augmenté de 13% (HR 1,13 ; IC 95% 1,04-1,23) (p tendance 0,001).
- La variation du risque de cancer du sein pour une augmentation d'un écart-type d'IIA est plus marquée dans l'étude CECILE (OR 1.11 ; IC 95% 1.00-1.22) que dans la cohorte E3N (HR 1.04 ; IC 95% 1.01-1.07).

Il est important de tenir compte des différences entre les deux populations d'étude pour interpréter les résultats :

- le design : étude cas-témoins avec recueil rétrospectif d'informations pour l'étude CECILE et étude prospective avec un suivi de 21 ans pour la cohorte E3N. Les avantages et les inconvénients propres à chacun de ces types d'étude s'appliquent ici.
- les caractéristiques socio-professionnelles : les femmes de l'étude CECILE étaient considérées représentatives de la population générale des deux départements participants ; les femmes E3N étaient sélectionnées parmi les adhérentes de la MGEN, et étaient majoritairement enseignantes. On peut penser a priori que les femmes d'E3N auraient en moyenne une alimentation plus saine et moins pro-inflammatoire que les femmes en population générale. Cet élément pourrait expliquer au moins en partie les associations plus faibles entre IIA et cancer du sein dans la cohorte E3N que dans l'étude CECILE.

Les questionnaires alimentaires étaient également sensiblement différents entre les deux études (bien que le questionnaire alimentaire de l'étude CECILE soit largement inspiré du questionnaire d'E3N) ce qui a pu avoir des conséquences sur le calcul de l'IIA :

- On constate que l'apport énergétique total estimé à partir du questionnaire alimentaire était plus faible dans l'étude CECILE (1688 ± 593 Kcal chez les témoins) que dans la cohorte E3N (2209 ± 561 Kcal). Comme attendu après standardisation, les distributions des scores IIA dans les deux études des consommations étaient similaires (IIA moyen 0.02 ± 3.31 ; min -15.2 ; max +14.61 dans CECILE ; IIA moyen 0.03 ± 3.65 ; min -25.91 ; max +13.37 dans E3N), mais le calcul de l'IIA ne porte pas exactement sur les mêmes paramètres nutritionnels. Parmi les 45 paramètres nutritionnels considérés comme pro ou anti-inflammatoires par Shivappa, seuls 33 ont été mesurés dans l'étude CECILE et 32 dans l'étude E3N (voir Tableau annexe 5-1). Toutefois, la capacité prédictive du score ne change pas avec un nombre de paramètres plus bas (205,236).

Les données alimentaires dans l'étude CECILE étaient recueillies rétrospectivement au moment du diagnostic de cancer et portaient sur les habitudes alimentaires au cours des années précédant le diagnostic, alors que les données alimentaires de l'étude E3N étaient collectées en 1993 sans prise en compte des changements d'habitudes alimentaires entre la date de début et de fin de suivi (2014). Des avantages et des inconvénients peuvent être associés à chacun des modes de recueil. Si l'on fait l'hypothèse qu'une alimentation pro-inflammatoire dans les années précédant immédiatement le diagnostic sont causalement associées au risque de cancer du sein, les données recueillies dans l'étude CECILE auraient alors permis une mesure d'IIA plus pertinente que dans l'étude E3N, et pourrait expliquer que l'association entre l'IIA et le cancer du sein est plus forte dans cette étude cas-témoins. A l'inverse, les biais de mémorisation habituels aux études cas-témoins pourraient être à l'origine d'une sur-estimation des odds ratios dans l'étude CECILE, en supposant par exemple que les témoins ont eu tendance à sur-déclarer la consommation d'aliments perçus comme plus sains et moins pro-inflammatoires.

Une étude d'association entre l'IIA et le cancer du sein dans la cohorte E3N permettant de prendre en compte les changements d'habitudes alimentaires sera réalisée lorsque les données du questionnaire alimentaire Q8 (2005) seront disponibles.

Il est intéressant de comparer nos résultats à ceux des études antérieures sur l'association entre un indice d'inflammation alimentaire (DII ou E-DII) et le risque de cancer du sein (voir tableaux 1-2 et 1-3).

On compte au total 10 études cas-témoins (184,195,200–202,280–284) et 9 études de cohorte (203–210,285). Les études cas-témoins ont globalement mis en évidence une association positive entre une alimentation pro-inflammatoire et le risque de cancer du sein (195,200,201,280–283), à l'exception de trois études (184,202,284). Une forte hétérogénéité ($I^2 = 89.3\%$) a été observé entre ces études cas-témoins dans une récente méta-analyse mené par Chen et al (211). À l'inverse, la plupart des études de cohorte n'ont pas rapporté de risque de cancer du sein associé à une alimentation pro-inflammatoire (204–206,208,209,285), à l'exception de trois études (203,207,210). Parmi ces études, la plus grande cohorte EPIC, incluant 318 686 femmes dont 13 246 cas incidents de cancer du sein, a utilisé le score ISD et a montré une augmentation de 12% du risque de cancer du sein (210). Les deux autres études réalisées par Shivappa et al. ayant utilisé le DII ont montré une augmentation de 18% et 11% du risque de cancer du sein (203,207).

Plusieurs méta-analyses ont été réalisées sur cette relation ont rapporté des associations mais une hétérogénéité considérable entre les résultats a été observée (211,286,287). La récente méta-analyse de Chen et al. (211) a inclus six études de cohorte (203–208) et huit études cas-témoins (183,184,197,198,200,212,213). Une association positive a été observée entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein (méta-RR : 1.37 ; IC à 95 % : 1,17-1,60). Conformément à nos résultats, cette association a été plus marquée pour les études cas-témoin (méta-RR : 1.81 ; IC à 95 % : 1,32-2,48) que pour les études de cohorte (méta-RR : 1.06 ; IC à 95 % : 0,98-1,15). Une hétérogénéité a été observée entre l'ensemble des études $I^2 = 87,1\%$. Par conséquent, des analyses d'influence ont été réalisées afin de prendre en considération cette hétérogénéité, et ont abouti à la même conclusion.

Il est frappant de constater que les données de la littérature convergent avec nos propres résultats en montrant des associations plus marquées dans les études cas-témoins que dans les études de cohorte.

Facteurs modificateurs de l'association entre IIA et risque de cancer du sein

Nous avons examiné le rôle modificateur de différents facteurs dans la relation entre IIA et risque de cancer du sein. Aucun facteur de risque susceptible d'interagir avec une alimentation pro-inflammatoire ne ressort de façon nette dans nos résultats.

Statut ménopausique

Dans l'étude CECILE, nos analyses ont montré que l'association entre l'IIA et le risque de cancer du sein était sensiblement plus élevée chez les femmes post-ménopausées que chez les femmes pré-ménopausées, mais sans interaction significative. La relation entre le l'IIA et le cancer du sein était indépendante du statut ménopausique dans la cohorte E3N.

Les résultats des études antérieures sont incohérents. Certaines études ont montré une association plus forte chez les femmes pré-ménopausées (281,283) d'autres chez les femmes post-ménopausées (195,200,203,280,285), et d'autres n'ont montré aucune association chez les femmes pré- et post-ménopausées. Au total, les données disponibles ne montrent pas d'effet modificateur du statut ménopausique dans l'association IIA -cancer du sein.

Indice de masse corporelle

Dans l'étude CECILE, une tendance significative à l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IIA était observée chez les femmes post-ménopausées ayant un IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$, mais cette augmentation n'était pas observée chez les pré- ménopausées. Les résultats de la cohorte E3N ne montraient pas d'effet modificateur de l'IMC.

En accord avec nos résultats dans l'étude CECILE, plusieurs études antérieures ont montré que l'association entre l'indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein était plus marquée chez les femmes en surpoids ou obèses que chez les femmes maigres (195,201,207,280,285).

Plusieurs mécanismes biologiques pourraient expliquer l'existence d'une interaction entre une alimentation pro-inflammatoire et l'obésité dans le risque de cancer du sein. L'obésité est associée à un état inflammatoire chronique dû à la libération de médiateurs pro-inflammatoires par le tissu adipeux (288,289) et associé à des niveaux élevés d'IL-6, de TNF- α et de la protéine C-réactive (CRP) (290). L'effet de ces médiateurs pro-inflammatoires pourraient ainsi être amplifiés par une alimentation pro-inflammatoire. Un effet synergique d'une alimentation pro-inflammatoire

et des œstrogènes produits par le tissu adipeux chez les femmes en surpoids constitue également un mécanisme plausible (274,288).

Il est également possible que l'obésité joue un rôle de médiateur entre une alimentation pro-inflammatoire et le risque de cancer du sein (291). Des analyses de médiation entre l'IIA, l'IMC et le cancer du sein seraient utiles pour démêler les relations complexes entre ces facteurs.

Statut tabagique

Dans l'étude CECILE, une tendance significative à l'augmentation du risque de cancer du sein avec l'augmentation de l'IIA était observée chez les femmes fumeuses actuelles ou ex-fumeuses, mais pas chez les non-fumeuses. À l'inverse, dans l'étude E3N, l'association entre l'IIA et le cancer du sein était sensiblement plus marquée chez les non-fumeuses que chez les fumeuses anciennes et actuelles. La seule étude cas-témoins ayant étudié l'association entre un indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein selon le statut tabagique n'a pas montré d'effet modificateur du statut tabagique (184).

Les cellules inflammatoires produisent une variété de médiateurs en réponse au tabagisme (292). Il a été démontré que le tabac augmente la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), l'interleukine (IL)-1, IL-6 et IL-8 et diminue les niveaux de cytokines anti-inflammatoires telles que comme IL-10 (293,294). L'association entre une alimentation pro-inflammatoire et le tabagisme pourrait ainsi engendrer un environnement inflammatoire favorisant le développement d'un cancer du sein. L'étude d'un effet modificateur du tabac mériterait d'être étudié de façon plus approfondie dans de nouvelles études.

Consommation d'alcool

L'alcool est un facteur de risque reconnu de cancer du sein (295). L'association entre l'IIA et le cancer du sein n'était pas modifiée en fonction de la consommation d'alcool dans l'étude CECILE, alors qu'elle était légèrement plus marquée chez les faibles que chez les fortes consommatrices dans l'étude dans la cohorte E3N.

Analyse selon le statut des récepteurs hormonaux

L'étude de l'association entre l'IIA et le cancer du sein par type de tumeur du sein a été effectuée dans l'étude CECILE. Nous avons observé qu'une alimentation pro-inflammatoire était associée aux tumeurs 'ER/PR-positives et HER2-négatives' (type Luminal A) ainsi qu'aux tumeurs

'HER-2-positives' (type Luminal B ou HER2-enrichies). En revanche, aucune association n'était observée entre l'IIA et les tumeurs du sein triple négatives qui sont des tumeurs plus agressives ne partageant pas les mêmes voies étiologiques que les autres sous-types de cancer du sein (296).

Deux études épidémiologiques ont évalué l'association entre le DII et les sous-types de cancer du sein (184,205). L'étude d'Obon-Santacana et al. (184) montrait une association positive entre l'inflammation alimentaire et les tumeurs ER/PR-positives [OR 1,22 (IC à 95 % 0,95, 1,55)], les tumeurs HER2 positives [OR 1,56 (IC à 95 % 1,01, 2,04)] mais aucune association pour les tumeurs triples négatives [OR 0,99 (IC à 95 % 0,56, 1,75)]. L'étude de Tabung et al. (205) n'a rapporté aucune association par sous-types de tumeurs. D'autres études ont évalué l'association entre le DII et les sous-types de tumeurs de sein uniquement pour les tumeurs ER/PR et n'ont trouvé aucune différence entre les sous-types de tumeurs (195,200,282,284).

Des études expérimentales suggèrent des caractéristiques inflammatoires spécifiques des sous-types de tumeurs, telles qu'une forte expression des macrophages dans les tumeurs ER/PR-positives (297) et une concentration accrue de la protéine COX-2 impliquée dans de nombreuses voies inflammatoires dans les tumeurs Her-2 positives (298). L'existence d'une association différentielle de l'inflammation alimentaire avec les sous-types de tumeurs du sein doit être explorée de façon plus approfondie.

Gènes de l'inflammation et indice d'inflammation alimentaire

Nous avons également étudié l'association entre les polymorphismes des gènes de l'inflammation et le risque de cancer du sein à partir de l'étude CECILE.

Dans une première partie, nous avons étudié l'effet propre des polymorphismes des gènes de l'inflammation et avons utilisé une méthode d'analyse 'gene set' permettant d'étudier l'effet de plusieurs polymorphismes d'un même gène ou de plusieurs gènes d'un même pathway sur le risque de cancer du sein. Nous avons observé que deux SNP corrélés (en déséquilibre de liaison) du gène PIAS1 (rs11636657 et rs12905500) étaient associés au cancer du sein. Le gène PIAS1 et le pathway global de l'inflammation était également associé au risque de cancer du sein. Ces résultats sont cohérents avec les études de fonctionnalité montrant un rôle du gène PIAS1 dans la tumorigénèse mammaire (223–225,267,268). Le rôle de l'inflammation a été bien élucidé dans la littérature (270,272,273,299–301).

Dans une seconde partie, nous avons examiné les interactions G x E entre les polymorphismes des gènes de l'inflammation et l'IIA. Après correction pour tests multiples, aucune interaction significative n'a été observée. Cette étude est la première à examiner les interactions entre les polymorphismes des gènes d'inflammation et l'inflammation alimentaire dans le cancer du sein, mais était clairement sous dimensionnée en termes de puissance statistique pour cette analyse. L'étude des interactions entre ces gènes et l'IIA pourrait être poursuivie dans des études de plus grande taille en combinant les données de plusieurs études disposant d'indices d'inflammation alimentaire. Elle pourrait être menée également en utilisant une méthode 'gene set' de type ARTP adaptée à l'étude des interactions gène-environnement. Cette analyse sera réalisée par la suite à partir des données de l'étude CECILE. Elle pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes de cancérogénèse en lien avec l'alimentation pro-inflammatoire.

Conclusion

Au total, nos résultats confortent l'hypothèse qu'une alimentation pro-inflammatoire augmente le risque de cancer du sein. L'existence de mécanismes biologiques plausibles confortent les résultats épidémiologiques (236,276,302–304). L'utilisation d'un score d'inflammation alimentaire intégrant les effets pro et anti-inflammatoires des aliments nous a permis de mettre en évidence l'existence d'une association dans deux études indépendantes, même si des différences majeures sont observées entre l'étude CECILE et la cohorte E3N. De nombreuses incertitudes persistent également sur le rôle joué par d'autres facteurs de risque tels que l'obésité dans la relation IIA-cancer du sein, sur l'impact de l'inflammation alimentaire par sous-types de tumeur ou sur l'existence d'interactions GxE. Le rôle des erreurs dans la mesure du potentiel inflammatoire de l'alimentation, de la fenêtre d'exposition considérée pour l'obtention des données alimentaires mérite d'être exploré de façon approfondie.

Afin de mieux cerner le rôle d'une alimentation pro-inflammatoire dans le risque de cancer du sein, d'autres études épidémiologiques utilisant des indices d'inflammation alimentaire basés sur la mesure de biomarqueurs d'inflammation chez les sujets d'étude pourrait être particulièrement pertinente. Une étude de médiation examinant le rôle de l'IMC dans la relation entre inflammation alimentaire et cancer du sein serait également intéressante.

À notre connaissance, notre travail est le premier à se pencher sur l'étude des interactions entre une alimentation pro-inflammatoire et les polymorphismes des gènes d'inflammation dans le cancer du sein. Nos résultats n'ont pas permis d'identifier l'existence d'une interaction G x E, mais cette analyse doit être vue comme une étude préliminaire pouvant ouvrir de nouveaux champs d'investigation portant sur les gènes de l'inflammation ou d'autres gènes impliqués dans le risque de cancer du sein.

En termes de santé publique, la mise en évidence d'une association positive entre une alimentation pro-inflammatoire et risque de cancer du sein peut être une piste de mise en place de recommandations nutritionnelles en prévention primaire ou tertiaire de cancer du sein visant à diminuer la consommation des aliments pro-inflammatoires et à favoriser de la consommation des aliments anti-inflammatoires aidera à atténuer l'inflammation chronique chez les femmes à risque de cancer du sein.

Références

1. Espie M. Le sein. ESKA. Paris, France; 1995.
2. Malhotra GK, Zhao X, Band H, Band V. Histological, molecular and functional subtypes of breast cancers. *Cancer Biol Ther* 2010;10:955–60.
3. McGuire WL. Estrogen Receptors in Human Breast Cancer. *J Clin Invest* 1973;52:73–7.
4. Barnes DM, Harris WH, Smith P, Millis RR, Rubens RD. Immunohistochemical determination of oestrogen receptor: comparison of different methods of assessment of staining and correlation with clinical outcome of breast cancer patients. *Br J Cancer* 1996;74:1445–51.
5. Anderson WF, Chatterjee N, Ershler WB, Brawley OW. Estrogen receptor breast cancer phenotypes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:27–36.
6. Stendahl M, Rydén L, Nordenskjöld B, Jönsson PE, Landberg G, Jirstrom K. High Progesterone Receptor Expression Correlates to the Effect of Adjuvant Tamoxifen in Premenopausal Breast Cancer Patients. *Clin Cancer Res* 2006;12:4614–8.
7. Ogawa Y, Moriya T, Kato Y, Oguma M, Ikeda K, Takashima T, Nakata B, Ishikawa T, Hirakawa K. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. *Breast Cancer* 2004;11:267–75.
8. Ravdin PM, Green S, Dorr TM, McGuire WL, Fabian C, Pugh RP, Carter RD, Rivkin SE, Borst JR, Belt RJ. Prognostic significance of progesterone receptor levels in estrogen receptor-positive patients with metastatic breast cancer treated with tamoxifen: results of a prospective Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1284–91.
9. Seshadri R, Fergaira FA, Horsfall DJ, McCaul K, Setlur V, Kitchen P. Clinical significance of HER-2/neu oncogene amplification in primary breast cancer. The South Australian Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11:1936–42.
10. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A. Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science* 1989;244:707–12.
11. Lopez F, Belloc F, Lacombe F, Dumain P, Reiffers J, Bernard P, Boisseau MR. Modalities of synthesis of Ki67 antigen during the stimulation of lymphocytes. *Cytometry* 1991;12:42–9.
12. Cuylen S, Blaukopf C, Politi AZ, Müller-Reichert T, Neumann B, Poser I, Ellenberg J, Hyman AA, Gerlich DW. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016;535:308–12.

13. Reyal F, Hajage D, Savignoni A, Feron J-G, Bollet MA, Kirova Y, Fourquet A, Pierga J-Y, Cottu P, Dieras V, et al. Long-Term Prognostic Performance of Ki67 Rate in Early Stage, pT1-pT2, pN0, Invasive Breast Carcinoma. de Mello RA, editor. PLoS ONE 2013;8:e55901.
14. Perou CM, Sørli T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747–52.
15. Weigelt B, Reis-Filho JS. Histological and molecular types of breast cancer: is there a unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol* Nature Publishing Group; 2009;6:718–30.
16. Lavasani MA, Moinfar F. Molecular classification of breast carcinomas with particular emphasis on “basal-like” carcinoma: A critical review. *Journal of Biophotonics* 2012;5:345–66.
17. Schnitt SJ. Classification and prognosis of invasive breast cancer: from morphology to molecular taxonomy. *Mod Pathol* 2010;23:S60–4.
18. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2021;71:209–49.
19. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2022 Feb 14]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
20. Molinié F, Vanier A, Woronoff AS, Guizard AV, Delafosse P, Velten M, Daubisse-Marliac L, Arveux P, Trétarre B. Trends in breast cancer incidence and mortality in France 1990–2008. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:167–75.
21. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Remontet L, Colonna M, Dantony E, Delafosse P, Molinié F, Woronof A-S, et al. Estimations nationales de l’incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018 : Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim Résultats préliminaires. Institut national du cancer, Santé publique France; 2019 Feb.
22. Coureau G, Mounier M, Trétarre B, Dantony E, Uhry Z, Monnereau A, Woronoff A-S, Grosclaude P, Defossez G, Colonna M, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 : SYNTHÈSE DES RÉSULTATS : TUMEURS SOLIDES ET HÉMOPATHIES MALIGNES. Institut national du cancer, Santé publique France; 2021 Jul.
23. Cancer du sein [Internet]. [cited 2022 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
24. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993;15:36–47.

25. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *The Lancet* 2001;358:1389–99.
26. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, Loman N, Olsson H, Johannsson O, Borg Å, et al. Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with BRCA1 or BRCA2 Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies. *Am J Hum Genet* 2003;72:1117–30.
27. Chen J-J, Silver D, Cantor S, Livingston DM, Scully R. BRCA1, BRCA2, and Rad51 Operate in a Common DNA Damage Response Pathway. :6.
28. Hindorf LA, Gillanders EM, Manolio TA. Genetic architecture of cancer and other complex diseases: lessons learned and future directions. *Carcinogenesis* 2011;32:945–54.
29. Thomas G, Jacobs KB, Kraft P, Yeager M, Wacholder S, Cox DG, Hankinson SE, Hutchinson A, Wang Z, Yu K, et al. A multi-stage genome-wide association in breast cancer identifies two novel risk alleles at 1p11.2 and 14q24.1 (RAD51L1). *Nat Genet* 2009;41:579–84.
30. Michailidou K, Lindström S, Dennis J, Beesley J, Hui S, Kar S, Lemaçon A, Soucy P, Glubb D, Rostamianfar A, et al. Association analysis identifies 65 new breast cancer risk loci. *Nature* 2017;551:92–4.
31. Milne RL, Kuchenbaecker KB, Michailidou K, Beesley J, Kar S, Lindström S, Hui S, Lemaçon A, Soucy P, Dennis J, et al. Identification of ten variants associated with risk of estrogen-receptor-negative breast cancer. *Nat Genet* 2017;49:1767–78.
32. Kang D, Choi J-Y. Breast Cancer-Related Low Penetrance Genes. *Adv Exp Med Biol* 2021;1187:419–34.
33. Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk - Past, present, and future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018;27:380–94.
34. Hartmann LC, Degnim AC, Pankratz VS, Blake C, Iii LJM. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *The New England Journal of Medicine* 2005;9.
35. Clavel-Chapelon F, Gerber M. Reproductive factors and breast cancer risk. Do they differ according to age at diagnosis? *Breast Cancer Res Treat* 2002;72:107–15.
36. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E. Epidemiology of breast cancer. 2001;2:8.
37. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *The Lancet Oncology* 2012;13:1141–51.
38. Parsa P, Parsa B. Effects of reproductive factors on risk of breast cancer: a literature review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2009;10:545–50.

39. Henderson BE, Bernstein L. The international variation in breast cancer rates: an epidemiological assessment. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18 Suppl 1:S11-17.
40. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, Daling JR, Moe RE. Changing incidence rate of invasive lobular breast carcinoma among older women. *Cancer* 2000;88:2561–9.
41. Russo J, Balogh GA, Heulings R, Mailo DA, Moral R, Russo PA, Sheriff F, Vanegas J, Russo IH. Molecular basis of pregnancy-induced breast cancer protection. *Eur J Cancer Prev* 2006;15:306–42.
42. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624–8.
43. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet* 1996;347:1713–27.
44. Kenemans P, Bosman A. Breast cancer and post-menopausal hormone therapy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;17:123–37.
45. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet* 1997;350:1047–59.
46. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
47. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, Guénel P. Risk of Breast Cancer by Type of Menopausal Hormone Therapy: a Case-Control Study among Post-Menopausal Women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
48. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003;362:419–27.
49. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019;394:1159–68.
50. Traitements hormonaux de la ménopause et risques de cancers. Institut National de Cancer. Février 2015.
51. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2017;124.
52. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami H-O. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *International Journal of Cancer* 2001;91:421–30.

53. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner B, Speizer FE, Willett WC. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407–11.
54. Fraser GE, Jaceldo-Siegl K, Orlich M, Mashchak A, Sirirat R, Knutsen S. Dairy, soy, and risk of breast cancer: those confounded milks. *Int J Epidemiol* 2020;49:1526–37.
55. Farvid MS, Cho E, Chen WY, Eliassen AH, Willett WC. Dietary protein sources in early adulthood and breast cancer incidence: prospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g3437.
56. Wu J, Zeng R, Huang J, Li X, Zhang J, Ho J, Zheng Y. Dietary Protein Sources and Incidence of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 2016;8:730.
57. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, Kesse-Guyot E, Julia C, Deschamps V, Druesne-Pecollo N, Galan P, Hercberg S, Latino-Martel P, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ British Medical Journal Publishing Group*; 2019;366:l2408.
58. Freudenheim JL, Marshall JR, Vena JE, Laughlin R, Brasure JR, Swanson MK, Nemoto T, Graham S. Premenopausal Breast Cancer Risk and Intake of Vegetables, Fruits, and Related Nutrients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1996;88:340–8.
59. Emaus MJ, Peeters PH, Bakker MF, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A, Romieu I, Ferrari P, Dossus L, Boutron-Ruault MC, et al. Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor–defined breast cancer in the EPIC cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2016;103:168–77.
60. Aune D, Chan DSM, Vieira AR, Rosenblatt DAN, Vieira R, Greenwood DC, Norat T. Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134:479–93.
61. Xiao Y, Ke Y, Wu S, Huang S, Li S, Lv Z, Yeoh E, Lao X, Wong S, Kim JH, et al. Association between whole grain intake and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr J* 2018;17:87.
62. Sealy N, Hankinson SE, Houghton SC. Olive oil and risk of breast cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Br J Nutr* 2021;125:1148–56.
63. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002;87:1234–45.
64. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, Vecchia CL. Epidemiology and Pathophysiology of Alcohol and Breast Cancer: Update 2012. *Alcohol and Alcoholism* 2012;47:204–12.

65. Chen S, Chen Y, Ma S, Zheng R, Zhao P, Zhang L, Liu Y, Yu Q, Deng Q, Zhang K. Dietary fibre intake and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Oncotarget* 2016;7:80980–9.
66. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L, Dwiprahasto I. Protective Effect of Omega-3 Fatty Acids in Fish Consumption Against Breast Cancer in Asian Patients: A Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019;20:327–32.
67. Cui Y, Rohan TE. Vitamin D, Calcium, and Breast Cancer Risk: A Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev American Association for Cancer Research*; 2006;15:1427–37.
68. Hui C, Qi X, Qianyong Z, Xiaoli P, Jundong Z, Mantian M. Flavonoids, Flavonoid Subclasses and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *PLoS One* 2013;8:e54318.
69. Maura M, Boyle P, La Vecchia C, Decarli A, Talamini R, Franceschi S. Population Attributable Risk for Breast Cancer: Diet, Nutrition, and Physical Exercise. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1998;90:389–94.
70. Xia H, Ma S, Wang S, Sun G. Meta-Analysis of Saturated Fatty Acid Intake and Breast Cancer Risk. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2391.
71. Ding X, Zhang W, Li S, Yang H. The role of cholesterol metabolism in cancer. *Am J Cancer Res* 2019;9:219–27.
72. Schlesinger S, Chan DSM, Vingeliene S, Vieira AR, Abar L, Polemiti E, Stevens CAT, Greenwood DC, Aune D, Norat T. Carbohydrates, glycemic index, glycemic load, and breast cancer risk: a systematic review and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Nutrition Reviews* 2017;75:420–41.
73. Albuquerque RC, Baltar VT, Marchioni DM. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutrition Reviews* 2014;72:1–17.
74. Castelló A, Boldo E, Pérez-Gómez B, Lope V, Altzibar JM, Martín V, Castaño-Vinyals G, Guevara M, Dierssen-Sotos T, Tardón A, et al. Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study. *Maturitas* 2017;103:8–15.
75. Centre international de Recherche sur le Cancer Lyon, 2018. Les cancers attribuables au mode de vie et à l’environnement en France métropolitaine [Internet]. Organisation Mondiale de la santé. Institut National du cancer.; Available from: https://gco.iarc.fr/includes/PAF/PAF_FR_report.pdf
76. Centre international de Recherche sur le Cancer. Communiqué de presse N° 196 [Internet]. Organisation Mondiale de la santé.; 2009 Nov. Available from: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr196_F.pdf

77. Clinton SK, Giovannucci EL, Hursting SD. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions. *J Nutr* 2020;150:663–71.
78. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med* 2008;42:636–47.
79. Wu Y, Zhang D, Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:869–82.
80. de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, van Leeuwen PAM. The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer* 2017;17:272–8.
81. McCormack VA. Breast Density and Parenchymal Patterns as Markers of Breast Cancer Risk: A Meta-analysis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2006;15:1159–69.
82. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, Jong RA, Hislop G, Chiarelli A, Minkin S, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine Massachusetts Medical Society*; 2007;356:227–36.
83. Hwang J, Bae H, Choi S, Yi H, Ko B, Kim N. Impact of air pollution on breast cancer incidence and mortality: a nationwide analysis in South Korea. *Sci Rep* 2020;10:5392.
84. White AJ, Bradshaw PT, Hamra GB. Air pollution and Breast Cancer: A Review. *Curr Epidemiol Rep* 2018;5:92–100.
85. Gabet S, Lemarchand C, Guénel P, Slama R. Breast Cancer Risk in Association with Atmospheric Pollution Exposure: A Meta-Analysis of Effect Estimates Followed by a Health Impact Assessment. *Environ Health Perspect* 2021;129:057012.
86. Landau-Ossondo M, Rabia N, Jos-Pelage J, Marquet LM, Isidore Y, Saint-Aimé C, Martin M, Irigaray P, Belpomme D. Why pesticides could be a common cause of prostate and breast cancers in the French Caribbean Island, Martinique. An overview on key mechanisms of pesticide-induced cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2009;63:383–95.
87. VoPham T, Bertrand KA, Jones RR, Deziel NC, DuPré NC, James P, Liu Y, Vieira VM, Tamimi RM, Hart JE, et al. Dioxin exposure and breast cancer risk in a prospective cohort study. *Environ Res* 2020;186:109516.
88. Demers A, Ayotte P, Brisson J, Dodin S, Robert J, Dewailly É. Plasma Concentrations of Polychlorinated Biphenyls and the Risk of Breast Cancer: A Congener-specific Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2002;155:629–35.
89. Xiao W, Huang J, Wang J, Chen Y, Hu N, Cao S. Occupational exposure to organic solvents and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 2022;29:1605–18.

90. IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. Night shift work volume 124. International Agency for Research on Cancer. Lyon, FRANCE; 2019 Jun.
91. Menegaux F, Truong T, Anger A, Cordina-Duverger E, Lamkarkach F, Arveux P, Kerbrat P, Févotte J, Guénel P. Night work and breast cancer: A population-based case-control study in France (the CECILE study). *International Journal of Cancer* 2013;132:924–31.
92. Cordina-Duverger E, Menegaux F, Popa A, Rabstein S, Harth V, Pesch B, Bruening T, Fritschi L, Glass DC, Heyworth JS, et al. Night shift work and breast cancer: a pooled analysis of population-based case-control studies with complete work history. *European Journal of Epidemiology* 2018;33:369–79.
93. Ronckers CM, Erdmann CA, Land CE. Radiation and breast cancer: a review of current evidence. *Breast Cancer Res* 2004;7:21.
94. Modan B, Chetrit A, Alfandary E, Katz L. Increased risk of breast cancer after low-dose irradiation. *Lancet* 1989;1:629–31.
95. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJW, Jansen L, Oosterwijk JC, Pijnappel RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20:2547–56.
96. Item 112 : Réaction inflammatoire : aspects biologiques et cliniques, conduite à tenir. :36.
97. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428–35.
98. Perwez Hussain S, Harris CC. Inflammation and cancer: An ancient link with novel potentials. *International Journal of Cancer* 2007;121:2373–80.
99. Virchow R. Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology ... [Internet]. Philadelphia : J. B. Lippincott,; 562 p. Available from: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/77126>
100. Singh N, Baby D, Rajguru JP, Patil PB, Thakkannavar SS, Pujari VB. Inflammation and Cancer. *Ann Afr Med* 2019;18:121–6.
101. Aggarwal BB, Gehlot P. Inflammation and Cancer: How Friendly Is the Relationship For Cancer Patients? *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:351–69.
102. Schetter AJ, Heegaard NHH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 2010;31:37–49.
103. Mantovani A. Cancer: inflammation by remote control. *Nature* 2005;435:752–3.
104. Allen MD, Jones LJ. The role of inflammation in progression of breast cancer: Friend or foe? (Review). *International Journal of Oncology* 2015;47:797–805.
105. Danforth DN. The Role of Chronic Inflammation in the Development of Breast Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13:3918.

106. Guo L, Liu S, Zhang S, Chen Q, Zhang M, Quan P, Lu J, Sun X. C-reactive protein and risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2015;5:10508.
107. Lithgow D, Nyamathi A, Elashoff D, Martinez-Maza O, Covington C. C-reactive Protein in Nipple Aspirate Fluid Associated With Gail Model Factors. *Biological Research For Nursing* SAGE Publications; 2007;9:108–16.
108. Kastrati I, Litosh VA, Zhao S, Alvarez M, Thatcher GRJ, Frasor J. A novel aspirin prodrug inhibits NF κ B activity and breast cancer stem cell properties. *BMC Cancer* 2015;15:845.
109. Ma S, Guo C, Sun C, Han T, Zhang H, Qu G, Jiang Y, Zhou Q, Sun Y. Aspirin Use and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies from 1989 to 2019. *Clinical Breast Cancer* 2021;21:552–65.
110. Suman S, Sharma PK, Rai G, Mishra S, Arora D, Gupta P, Shukla Y. Current perspectives of molecular pathways involved in chronic inflammation-mediated breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2016;472:401–9.
111. Ma Y, Ren Y, Dai Z-J, Wu C-J, Ji Y-H, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2017;26:421–6.
112. Pierce BL, Ballard-Barbash R, Bernstein L, Baumgartner RN, Neuhaus ML, Wener MH, Baumgartner KB, Gilliland FD, Sorensen BE, McTiernan A, et al. Elevated Biomarkers of Inflammation Are Associated With Reduced Survival Among Breast Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2009;27:3437–44.
113. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol* 2008;8:685–98.
114. Reddi K, Henderson B, Meghji S, Wilson M, Poole S, Hopper C, Harris M, Hodges SJ. Interleukin 6 production by lipopolysaccharide-stimulated human fibroblasts is potently inhibited by naphthoquinone (vitamin K) compounds. *Cytokine* 1995;7:287–90.
115. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* 2018;46:1147–59.
116. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. *Nutrients* 2017;9:1211.
117. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol* 2013;28:605–10.
118. Devaraj S, Jialal I. Low-density lipoprotein postsecretory modification, monocyte function, and circulating adhesion molecules in type 2 diabetic patients with and without macrovascular complications: the effect of alpha-tocopherol supplementation. *Circulation* 2000;102:191–6.
119. Calder PC, Ahluwalia N, Brouns F, Buetler T, Clement K, Cunningham K, Esposito K, Jönsson LS, Kolb H, Lansink M, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Br J Nutr* 2011;106:S5–78.

120. Stephensen CB, Jiang X, Freytag T. Vitamin A deficiency increases the in vivo development of IL-10-positive Th2 cells and decreases development of Th1 cells in mice. *J Nutr* 2004;134:2660–6.
121. Aukrust P, Müller F, Ueland T, Svardal AM, Berge RK, Frøland SS. Decreased vitamin A levels in common variable immunodeficiency: vitamin A supplementation in vivo enhances immunoglobulin production and downregulates inflammatory responses. *Eur J Clin Invest* 2000;30:252–9.
122. Frankenburg S, Wang X, Milner Y. Vitamin A inhibits cytokines produced by type 1 lymphocytes in vitro. *Cell Immunol* 1998;185:75–81.
123. Ohsaki Y, Shirakawa H, Hiwatashi K, Furukawa Y, Mizutani T, Komai M. Vitamin K suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem* 2006;70:926–32.
124. Ohsaki Y, Shirakawa H, Miura A, Giriwono PE, Sato S, Ohashi A, Iribe M, Goto T, Komai M. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells via the inhibition of the activation of nuclear factor κ B through the repression of IKK α / β phosphorylation. *J Nutr Biochem* 2010;21:1120–6.
125. Fujii S, Shimizu A, Takeda N, Oguchi K, Katsurai T, Shirakawa H, Komai M, Kagechika H. Systematic synthesis and anti-inflammatory activity of ω -carboxylated menaquinone derivatives--Investigations on identified and putative vitamin K₂ metabolites. *Bioorg Med Chem* 2015;23:2344–52.
126. Härtel C, Strunk T, Bucsky P, Schultz C. Effects of vitamin C on intracytoplasmic cytokine production in human whole blood monocytes and lymphocytes. *Cytokine* 2004;27:101–6.
127. L Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White JH. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus* 2021;5:e10405.
128. Pallast EG, Schouten EG, de Waart FG, Fonk HC, Doekes G, von Blomberg BM, Kok FJ. Effect of 50- and 100-mg vitamin E supplements on cellular immune function in noninstitutionalized elderly persons. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1273–81.
129. Adolfsson O, Huber BT, Meydani SN. Vitamin E-enhanced IL-2 production in old mice: naive but not memory T cells show increased cell division cycling and IL-2-producing capacity. *J Immunol* 2001;167:3809–17.
130. Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. Polyphenols: antioxidants and beyond. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2005;81:215S-217S.
131. Rahman I, Biswas SK, Kirkham PA. Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology* 2006;72:1439–52.

132. Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Ann Ist Super Sanita* 2007;43:394–405.
133. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, Wallace R, Liu S. Relations of Dietary Magnesium Intake to Biomarkers of Inflammation and Endothelial Dysfunction in an Ethnically Diverse Cohort of Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2010;33:304–10.
134. King DE, Mainous AG, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr* 2005;24:166–71.
135. Ford ES, Liu S, Mannino DM, Giles WH, Smith SJ. C-reactive protein concentration and concentrations of blood vitamins, carotenoids, and selenium among United States adults. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1157–63.
136. Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, Zocchi M, Mazur A. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2021;115:37–44.
137. Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The Role of Selenium in Inflammation and Immunity: From Molecular Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:705–43.
138. Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology* 2019;27:649–61.
139. Duntas LH. Selenium and inflammation: underlying anti-inflammatory mechanisms. *Horm Metab Res* 2009;41:443–7.
140. Zamamiri-Davis F, Lu Y, Thompson JT, Prabhu KS, Reddy PV, Sordillo LM, Reddy CC. Nuclear factor-kappaB mediates over-expression of cyclooxygenase-2 during activation of RAW 264.7 macrophages in selenium deficiency. *Free Radic Biol Med* 2002;32:890–7.
141. Buyken AE, Goletzke J, Joslowski G, Felbick A, Cheng G, Herder C, Brand-Miller JC. Association between carbohydrate quality and inflammatory markers: systematic review of observational and interventional studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2014;99:813–33.
142. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067–72.
143. Liu S, Manson JE, Buring JE, Stampfer MJ, Willett WC, Ridker PM. Relation between a diet with a high glycemic load and plasma concentrations of high-sensitivity C-reactive protein in middle-aged women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2002;75:492–8.
144. Fardet A. New hypotheses for the health-protective mechanisms of whole-grain cereals: what is beyond fibre? *Nutr Res Rev* 2010;23:65–134.

145. North CJ, Venter CS, Jerling JC. The effects of dietary fibre on C-reactive protein, an inflammation marker predicting cardiovascular disease. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:921–33.
146. Ajani UA, Ford ES, Mokdad AH. Dietary fiber and C-reactive protein: findings from national health and nutrition examination survey data. *J Nutr* 2004;134:1181–5.
147. Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, Rosato R, Cassader M, Gentile L, Pagano G. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1062–9.
148. Chait A, Kim F. Saturated fatty acids and inflammation: who pays the toll? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:692–3.
149. Calder PC. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients* 2010;2:355–74.
150. Calder PC, Grimble RF. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity. *Eur J Clin Nutr* 2002;56 Suppl 3:S14-19.
151. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2018;132:41–8.
152. Hosseini B, Berthon BS, Saedisomeolia A, Starkey MR, Collison A, Wark PAB, Wood LG. Effects of fruit and vegetable consumption on inflammatory biomarkers and immune cell populations: a systematic literature review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018;108:136–55.
153. Frølich W, Åman P, Tetens I. Whole grain foods and health – a Scandinavian perspective. *Food Nutr Res* 2013;57:10.3402/fnr.v57i0.18503.
154. Călinoiu LF, Vodnar DC. Whole Grains and Phenolic Acids: A Review on Bioactivity, Functionality, Health Benefits and Bioavailability. *Nutrients* 2018;10:1615.
155. Milesi G, Rangan A, Grafenauer S. Whole Grain Consumption and Inflammatory Markers: A Systematic Literature Review of Randomized Control Trials. *Nutrients* 2022;14:374.
156. Xu Y, Wan Q, Feng J, Du L, Li K, Zhou Y. Whole grain diet reduces systemic inflammation. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e12995.
157. Schwedhelm C, Schwingshackl L, Agogo GO, Sonestedt E, Boeing H, Knüppel S. Associations of food groups and cardiometabolic and inflammatory biomarkers: does the meal matter? *British Journal of Nutrition Cambridge University Press*; 2019;122:707–16.
158. Azadbakht L, Esmailzadeh A. Red Meat Intake Is Associated with Metabolic Syndrome and the Plasma C-Reactive Protein Concentration in Women. *The Journal of Nutrition* 2009;139:335–9.

159. Hodgson JM, Ward NC, Burke V, Beilin LJ, Puddey IB. Increased Lean Red Meat Intake Does Not Elevate Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Humans. *The Journal of Nutrition* 2007;137:363–7.
160. Crews FT, Bechara R, Brown LA, Guidot DM, Mandrekar P, Oak S, Qin L, Szabo G, Wheeler M, Zou J. Cytokines and alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:720–30.
161. Saeed RW, Varma S, Peng T, Tracey KJ, Sherry B, Metz CN. Ethanol blocks leukocyte recruitment and endothelial cell activation in vivo and in vitro. *J Immunol* 2004;173:6376–83.
162. Weng JT-Y, Wu LS-H, Lee C-S, Hsu PW-C, Cheng ATA. Integrative epigenetic profiling analysis identifies DNA methylation changes associated with chronic alcohol consumption. *Comput Biol Med* 2015;64:299–306.
163. Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology: Current Opinion in Lipidology 2002;13:3–9.
164. Weikert C, Schulze MB. Evaluating dietary patterns: the role of reduced rank regression. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2016;19:341–6.
165. Barbaresko J, Koch M, Schulze MB, Nöthlings U. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev* 2013;71:511–27.
166. Arouca A, Michels N, Moreno LA, González-Gil EM, Marcos A, Gómez S, Díaz LE, Widhalm K, Molnár D, Manios Y, et al. Associations between a Mediterranean diet pattern and inflammatory biomarkers in European adolescents. *Eur J Nutr* 2018;57:1747–60.
167. Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Das UN, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean diet attenuates inflammation and coagulation process in healthy adults: The ATTICA Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:152–8.
168. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, Giugliano G, D’Armiento M, D’Andrea F, Giugliano D. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 2004;292:1440–6.
169. Menzel J, Jabakhanji A, Biemann R, Mai K, Abraham K, Weikert C. Systematic review and meta-analysis of the associations of vegan and vegetarian diets with inflammatory biomarkers. *Sci Rep* 2020;10:21736.
170. Haghghatdoost F, Bellissimo N, Totosy de Zepetnek JO, Rouhani MH. Association of vegetarian diet with inflammatory biomarkers: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2017;20:2713–21.
171. Craddock JC, Neale EP, Peoples GE, Probst YC. Vegetarian-Based Dietary Patterns and their Relation with Inflammatory and Immune Biomarkers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2019;10:433–51.

172. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Fung TT, Meigs JB, Rifai N, Manson JE, Hu FB. Major dietary patterns are related to plasma concentrations of markers of inflammation and endothelial dysfunction. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2004;80:1029–35.
173. Esmailzadeh A, Kimiagar M, Mehrabi Y, Azadbakht L, Hu FB, Willett WC. Dietary Patterns and Markers of Systemic Inflammation among Iranian Women. *The Journal of Nutrition* 2007;137:992–8.
174. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Hébert JR. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. *The Journal of Nutrition* 2009;139:2365–72.
175. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Hébert JR. Designing and developing a literature-derived, population-based dietary inflammatory index. *Public Health Nutrition* 2014;17:1689–96.
176. Fu W, Pei H, Shivappa N, Hebert JR, Luo T, Tian T, Alimu D, Zhang Z, Dai J. Association between Dietary Inflammatory Index and Type 2 diabetes mellitus in Xinjiang Uyghur autonomous region, China. *PeerJ* 2021;9:e11159.
177. Wirth MD, Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hébert JR. The Dietary Inflammatory Index is Associated with Colorectal Cancer in the National Institutes of Health-American Association of Retired Persons Diet and Health Study. *Br J Nutr* 2015;113:1819–27.
178. Hoang DV, Shivappa N, Pham NM, Hebert JR, Binns CW, Lee AH. Dietary inflammatory index is associated with increased risk for prostate cancer among Vietnamese men. *Nutrition* 2019;62:140–5.
179. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Hébert JR. Dietary inflammatory index and risk of renal cancer in the Iowa Women’s Health Study. *Eur J Nutr* 2018;57:1207–13.
180. Ruiz-Canela M, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. The Role of Dietary Inflammatory Index in Cardiovascular Disease, Metabolic Syndrome and Mortality. *Int J Mol Sci* 2016;17:1265.
181. Hébert JR, Shivappa N, Wirth MD, Hussey JR, Hurley TG. Perspective: The Dietary Inflammatory Index (DII)—Lessons Learned, Improvements Made, and Future Directions. *Advances in Nutrition* 2019;10:185–95.
182. Willett WC, Howe GR, Kushi LH. Adjustment for total energy intake in epidemiologic studies. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1997;65:1220S-1228S.
183. Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hébert JR, Chang-Claude J. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *The Breast* 2015;24:491–6.
184. Obón-Santacana M, Romaguera D, Gracia-Lavedan E, Molinuevo A, Molina-Montes E, Shivappa N, Hebert JR, Tardón A, Castaño-Vinyals G, Moratalla F, et al. Dietary

- Inflammatory Index, Dietary Non-Enzymatic Antioxidant Capacity, and Colorectal and Breast Cancer Risk (MCC-Spain Study). *Nutrients* 2019;11:1406.
185. Mazidi M, Shivappa N, Wirth MD, Hebert JR, Mikhailidis DP, Kengne AP, Banach M. Dietary inflammatory index and cardiometabolic risk in US adults. *Atherosclerosis* 2018;276:23–7.
 186. Paquet M, Shivappa N, Hébert JR, Baron-Dubourdieu D, Boutron-Ruault M-C, Guénel P, Truong T. Dietary Inflammatory Index and Differentiated Thyroid Carcinoma Risk: A Population-Based Case-Control Study in New Caledonia. *American Journal of Epidemiology* 2020;189:95–107.
 187. Han Y-Y, Jerschow E, Forno E, Hua S, Mossavar-Rahmani Y, Perreira KM, Sotres-Alvarez D, Afshar M, Punjabi NM, Thyagarajan B, et al. Dietary Patterns, Asthma, and Lung Function in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17:293–301.
 188. Shakya PR, Melaku YA, Shivappa N, Hébert JR, Adams RJ, Page AJ, Gill TK. Dietary inflammatory index (DII®) and the risk of depression symptoms in adults. *Clinical Nutrition* 2021;40:3631–42.
 189. van Woudenberg GJ, Theofylaktopoulos D, Kuijsten A, Ferreira I, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Schalkwijk CG, Stehouwer CD, Ocké MC, Nijpels G, et al. Adapted dietary inflammatory index and its association with a summary score for low-grade inflammation and markers of glucose metabolism: the Cohort study on Diabetes and Atherosclerosis Maastricht (CODAM) and the Hoorn study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013;98:1533–42.
 190. Willett W, Stampfer MJ. TOTAL ENERGY INTAKE: IMPLICATIONS FOR EPIDEMIOLOGIC ANALYSES. *American Journal of Epidemiology* 1986;124:17–27.
 191. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault M-C, Affret A, Fagherazzi G, Katzke V, Schübel R, et al. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. :10.
 192. Avellone G, Di Garbo V, Campisi D, De Simone R, Raneli G, Scaglione R, Licata G. Effects of moderate Sicilian red wine consumption on inflammatory biomarkers of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:41–7.
 193. Sierksma A, van der Gaag M, Kluit C, Hendriks H. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1130–6.
 194. Tabung FK, Smith-Warner SA, Chavarro JE, Wu K, Fuchs CS, Hu FB, Chan AT, Willett WC, Giovannucci EL. Development and Validation of an Empirical Dietary Inflammatory Index¹²³. *J Nutr* 2016;146:1560–70.

195. Huang W-Q, Mo X-F, Ye Y-B, Shivappa N, Lin F-Y, Huang J, Hébert JR, Yan B, Zhang C-X. A higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of breast cancer among Chinese women: a case-control study. *British Journal of Nutrition* 2017;117:1358–67.
196. Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Montella M, Serraino D, La Vecchia C. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case-control study. *Molecular Nutrition & Food Research* 2017;61:1600500.
197. Vahid F, Shivappa N, Hatami M, Sadeghi M, Ameri F, Jamshidi Naeini Y, Hebert JR, Davoodi SH. Association between Dietary Inflammatory Index (DII) and Risk of Breast Cancer: a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018;19:1215–21.
198. Jalali S, Shivappa N, Hébert JR, Heidari Z, Hekmatdoost A, Rashidkhani B. Dietary Inflammatory Index and Odds of Breast Cancer in a Case-Control Study from Iran. *Nutrition and Cancer* 2018;70:1034–42.
199. Sasanfar B, Toorang F, Mozafari Nia M, Salehi-Abargouei A, Zendehtdel K. Dietary Inflammatory Index and Breast Cancer: report from a Large-Scale Case-Control Study. *Nutr Cancer* 2021;1–9.
200. Lee, Quiambao, Lee, Ro, Lee, Jung, Sung, Kim. Dietary Inflammatory Index and Risk of Breast Cancer Based on Hormone Receptor Status: A Case-Control Study in Korea. *Nutrients* 2019;11:1949.
201. Niclis C, Shivappa N, Hébert JR, Tumas N, Díaz M del P. The Inflammatory Potential of Diet is Associated with Breast Cancer Risk in Urban Argentina: A Multilevel Analysis. *Nutrition and Cancer* 2020;1–10.
202. Hammad SS, Mahmoud R, Shivappa N, Hebert JR, Marie L, Tayyem RF. Dietary inflammatory index and odds of breast cancer: A case-control study. *Food Sci Nutr* 2021;9:5211–9.
203. Shivappa N, Sandin S, Löf M, Hébert JR, Adami H-O, Weiderpass E. Prospective study of dietary inflammatory index and risk of breast cancer in Swedish women. *British Journal of Cancer* 2015;113:1099–103.
204. Tabung FK, Steck SE, Liese AD, Zhang J, Ma Y, Johnson KC, Lane DS, Qi L, Snetselaar L, Vitolins MZ, et al. Patterns of change over time and history of the inflammatory potential of diet and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Breast Cancer Research and Treatment* 2016;159:139–49.
205. Tabung FK, Steck SE, Liese AD, Zhang J, Ma Y, Caan B, Chlebowski RT, Freudenheim JL, Hou L, Mossavar-Rahmani Y, et al. Association between dietary inflammatory potential and breast cancer incidence and death: results from the Women's Health Initiative. *British Journal of Cancer* 2016;114:1277–85.

206. Graffouillère L, Deschasaux M, Mariotti F, Neufcourt L, Shivappa N, Hébert JR, Wirth MD, Latino-Martel P, Hercberg S, Galan P, et al. The Dietary Inflammatory Index Is Associated with Prostate Cancer Risk in French Middle-Aged Adults in a Prospective Study. *The Journal of Nutrition* 2015;146:785–91.
207. Shivappa N, Blair CK, Prizment AE, Jacobs DR, Hébert JR. Prospective study of the dietary inflammatory index and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Molecular Nutrition & Food Research* 2017;61:1600592.
208. Gardeazabal I, Ruiz-Canela M, Sánchez-Bayona R, Romanos-Nanclares A, Aramendía-Beitia JM, Shivappa N, Hébert JR, Martínez-González MA, Toledo E. Dietary inflammatory index and incidence of breast cancer in the SUN project. *Clinical Nutrition* 2019;38:2259–68.
209. Park Y-MM, Shivappa N, Petimar J, Hodgson ME, Nichols HB, Steck SE, Hébert JR, Sandler DP. Dietary inflammatory potential, oxidative balance score, and risk of breast cancer: Findings from the Sister Study. *International Journal of Cancer* 2021;149:615–26.
210. Castro-Espin C, Agudo A, Bonet C, Katzke V, Turzanski-Fortner R, Aleksandrova K, Schulze MB, Tjønneland A, Dahm CC, Quirós J-R, et al. Inflammatory potential of the diet and risk of breast cancer in the European Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Epidemiol* 2021;36:953–64.
211. Chen H, Gao Y, Wei N, Du K, Jia Q. Strong association between the dietary inflammatory index(DII) and breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* 2021;13:13039–47.
212. Huang W-Q, Mo X-F, Ye Y-B, Shivappa N, Lin F-Y, Huang J, Hébert JR, Yan B, Zhang C-X. A higher Dietary Inflammatory Index score is associated with a higher risk of breast cancer among Chinese women: a case–control study. *British Journal of Nutrition* 2017;117:1358–67.
213. Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Garavello W, Serraino D, La Vecchia C. Inflammatory potential of diet and risk of oral and pharyngeal cancer in a large case-control study from Italy. *Int J Cancer* 2017;141:471–9.
214. Natoli G, Ghisletti S, Barozzi I. The genomic landscapes of inflammation. *Genes Dev* 2011;25:101–6.
215. Franceschi C, Olivieri F, Marchegiani F, Cardelli M, Cavallone L, Capri M, Salvioli S, Valensin S, De Benedictis G, Di Iorio A, et al. Genes involved in immune response/inflammation, IGF1/insulin pathway and response to oxidative stress play a major role in the genetics of human longevity: the lesson of centenarians. *Mechanisms of Ageing and Development* 2005;126:351–61.
216. Loza MJ, McCall CE, Li L, Isaacs WB, Xu J, Chang B-L. Assembly of Inflammation-Related Genes for Pathway-Focused Genetic Analysis. *PLoS One* 2007;2:e1035.

217. Mercogliano MF, Bruni S, Elizalde PV, Schillaci R. Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front Oncol* 2020;10:584.
218. Asegaonkar SB, Asegaonkar BN, Takalkar UV, Advani S, Thorat AP. C-Reactive Protein and Breast Cancer: New Insights from Old Molecule. *International Journal of Breast Cancer* 2015;2015:1–6.
219. Nagai S, Toi M. Interleukin-4 and breast cancer. *Breast Cancer* 2000;7:181–6.
220. Knüpfer H, Preiss R. Significance of interleukin-6 (IL-6) in breast cancer (review). *Breast Cancer Res Treat* 2007;102:129–35.
221. Leu C-M, Wong F-H, Chang C, Huang S-F, Hu C. Interleukin-6 acts as an antiapoptotic factor in human esophageal carcinoma cells through the activation of both STAT3 and mitogen-activated protein kinase pathways. *Oncogene* 2003;22:7809–18.
222. Ásgeirsson KS, Ólafsdóttir K, Jónasson JG, Ögmundsdóttir HM. THE EFFECTS OF IL-6 ON CELL ADHESION AND E-CADHERIN EXPRESSION IN BREAST CANCER. *Cytokine* 1998;10:720–8.
223. Liu B, Mink S, Wong KA, Stein N, Getman C, Dempsey PW, Wu H, Shuai K. PIAS1 selectively inhibits interferon-inducible genes and is important in innate immunity. *Nat Immunol* 2004;5:891–8.
224. Kahyo T, Nishida T, Yasuda H. Involvement of PIAS1 in the sumoylation of tumor suppressor p53. *Mol Cell* 2001;8:713–8.
225. Schiewer MJ, Knudsen KE. Linking DNA damage and hormone signaling pathways in cancer. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:216–25.
226. Schuetz JM, Grundy A, Lee DG, Lai AS, Kobayashi LC, Richardson H, Long J, Zheng W, Aronson KJ, Spinelli JJ, et al. Genetic variants in genes related to inflammation, apoptosis and autophagy in breast cancer risk. Ahmad A, editor. *PLoS ONE* 2019;14:e0209010.
227. Wang Z, Liu Q-L, Sun W, Yang C-J, Tang L, Zhang X, Zhong X-M. Genetic polymorphisms in inflammatory response genes and their associations with breast cancer risk. *Croat Med J* 2014;55:638–46.
228. Jung SY, Scott PA, Papp JC, Sobel EM, Pellegrini M, Yu H, Han S, Zhang Z-F. Genome-wide association analysis of pro-inflammatory cytokines and gene–lifestyle interaction for invasive breast cancer risk: the WHI dbGaP Study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2021;14:41–54.
229. Ottman R. Gene–Environment Interaction: Definitions and Study Designs. *Prev Med* 1996;25:764–70.
230. Zamora-Ros R, Shivappa N, Steck SE, Canzian F, Landi S, Alonso MH, Hébert JR, Moreno V. Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the Bellvitge colorectal cancer case–control study. *Genes Nutr* 2015;10:447.

231. Interfel - Créée en 1976, l'organisme Interfel vous rassemble et valorise tous les métiers de la filière des fruits et légumes frais. [Internet]. Interfel. [cited 2022 Jan 24]. Available from: <https://www.interfel.com/>
232. Anses. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual. 2017.
233. Etude NutriNet-Santé. Table de composition des aliments de l'étude NutriNet-Santé [NutriNet-Santé study food composition database]. Economica. Paris, France; 2013.
234. Rothwell JA, Perez-Jimenez J, Neveu V, Medina-Remón A, M'Hiri N, García-Lobato P, Manach C, Knox C, Eisner R, Wishart DS, et al. Phenol-Explorer 3.0: a major update of the Phenol-Explorer database to incorporate data on the effects of food processing on polyphenol content. *Database* 2013;2013:bat070.
235. Knaze V, Rothwell JA, Zamora-Ros R, Moskal A, Kyrø C, Jakszyn P, Skeie G, Weiderpass E, Santucci de Magistris M, Agnoli C, et al. A new food-composition database for 437 polyphenols in 19,899 raw and prepared foods used to estimate polyphenol intakes in adults from 10 European countries. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2018;108:517–24.
236. Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Tabung F, Hébert JR. A population-based dietary inflammatory index predicts levels of C-reactive protein in the Seasonal Variation of Blood Cholesterol Study (SEASONS). *Public Health Nutrition* 2014;17:1825–33.
237. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennig F, Stuker I, Stengel B, Clavel J. *Epidémiologie-Principes et méthodes quantitatives*. Paris, France; 1993.
238. WHO_TRS_724_(chp1-chp6).pdf [Internet]. [cited 2021 Oct 7]. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39527/WHO_TRS_724_\(chp1-chp6\).pdf;jsessionid=BDCAD3F1E60B21C1B1BEA3952499EBAF?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39527/WHO_TRS_724_(chp1-chp6).pdf;jsessionid=BDCAD3F1E60B21C1B1BEA3952499EBAF?sequence=1)
239. Ferrari P, Slimani N, Ciampi A, Trichopoulou A, Naska A, Lauria C, Veglia F, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke M, Brustad M, et al. Evaluation of under- and overreporting of energy intake in the 24-hour diet recalls in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Public health nutrition* 2002;5:1329–45.
240. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard A-V, Molinié F, Danzon A, Bara S, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 2008;56:159–75.
241. Clavel-Chapelon F, E3N Study Group. Cohort Profile: The French E3N Cohort Study. *Int J Epidemiol* 2015;44:801–9.
242. Favier JC, Ireland-Ripert J, Feinberg M. *Répertoire général des aliments: table de composition*. 2e édition. Paris : INRA édition: Tec et Doc; 1995.
243. Garcia-Acosta S, Clavel-Chapelon F. [Dealing with missing, abnormal and incoherent data in E3N cohort study]. :11.

244. Cox DR. Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1972;34:187–202.
245. Kom EL, Graubard BI, Midthune D. Time-to-Event Analysis of Longitudinal Follow-up of a Survey: Choice of the Time-scale. *American Journal of Epidemiology* 1997;145:72–80.
246. Thiébaud ACM, Bénichou J. Choice of time-scale in Cox’s model analysis of epidemiologic cohort data: a simulation study. *Statistics in Medicine* 2004;23:3803–20.
247. Jacob ME, Ganguli M. Epidemiology for the clinical neurologist. *Handbook of Clinical Neurology*. [Internet] Elsevier; 2016 [cited 2022 Jan 27]. p. 3–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012802973200001X>
248. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Statistics in Medicine* 1989;8:551–61.
249. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Statistics in Medicine* 2010;29:1037–57.
250. WHO_TRS_724_(chp1-chp6).pdf [Internet]. [cited 2022 Feb 2]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39527/WHO_TRS_724_%28chp1-chp6%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y
251. Single-nucleotide polymorphism — ISOGG Wiki [Internet]. [cited 2022 Apr 8]. Available from: https://isogg.org/wiki/Single-nucleotide_polymorphism
252. Michailidou K, Hall P, Gonzalez-Neira A, Ghoussaini M, Dennis J, Milne RL, Schmidt MK, Chang-Claude J, Bojesen SE, Bolla MK, et al. Large-scale genotyping identifies 41 new loci associated with breast cancer risk. *Nat Genet* 2013;45:353-361e2.
253. Rieger S, McDaid A, Kutalik Z. Evaluation and application of summary statistic imputation to discover new height-associated loci. *PLoS Genet* 2018;14:e1007371.
254. Das S, Abecasis GR, Browning BL. Genotype Imputation from Large Reference Panels. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 2018;19:73–96.
255. Sun Q, Liu W, Rosen JD, Huang L, Pace RG, Dang H, Gallins PJ, Blue EE, Ling H, Corvol H, et al. Leveraging TOPMed imputation server and constructing a cohort-specific imputation reference panel to enhance genotype imputation among cystic fibrosis patients. *HGG Adv* 2022;3:100090.
256. hscovar.pdf [Internet]. [cited 2022 Mar 5]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/hscovar/hscovar.pdf>
257. Gao X, Starmer J, Martin ER. A multiple testing correction method for genetic association studies using correlated single nucleotide polymorphisms. *Genet Epidemiol* 2008;32:361–9.

258. Zhang H, Wheeler W, Hyland PL, Yang Y, Shi J, Chatterjee N, Yu K. A Powerful Procedure for Pathway-Based Meta-analysis Using Summary Statistics Identifies 43 Pathways Associated with Type II Diabetes in European Populations. *PLoS Genet* 2016;12:e1006122.
259. Yu K, Li Q, Bergen AW, Pfeiffer RM, Rosenberg PS, Caporaso N, Kraft P, Chatterjee N. Pathway analysis by adaptive combination of P-values. *Genet Epidemiol* 2009;33:700–9.
260. Zhang H, Shi J, Liang F, Wheeler W, Stolzenberg-Solomon R, Yu K. A fast multilocus test with adaptive SNP selection for large-scale genetic-association studies. *Eur J Hum Genet* 2014;22:696–702.
261. ARTP2.pdf [Internet]. [cited 2022 Mar 5]. Available from: <https://cran.r-project.org/web/packages/ARTP2/ARTP2.pdf>
262. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)* 1995;57:289–300.
263. Mukherjee B, Chatterjee N. Exploiting gene-environment independence for analysis of case-control studies: an empirical Bayes-type shrinkage estimator to trade-off between bias and efficiency. *Biometrics* 2008;64:685–94.
264. Lindström S, Yen Y-C, Spiegelman D, Kraft P. The Impact of Gene-Environment Dependence and Misclassification in Genetic Association Studies Incorporating Gene-Environment Interactions. *Hum Hered* 2009;68:171–81.
265. Chen Y-H, Chatterjee N, Carroll RJ. Shrinkage Estimators for Robust and Efficient Inference in Haplotype-Based Case-Control Studies. *J Am Stat Assoc* 2009;104:220–33.
266. cgen-manual.pdf [Internet]. [cited 2022 Apr 7]. Available from: <https://dceg.cancer.gov/tools/analysis/cgen/cgen-manual.pdf>
267. Liu B, Tahk S, Yee KM, Yang R, Yang Y, Mackie R, Hsu C, Chernishof V, O'Brien N, Jin Y, et al. PIAS1 Regulates Breast Tumorigenesis through Selective Epigenetic Gene Silencing. *PLOS ONE Public Library of Science*; 2014;9:e89464.
268. Malinen M, Toropainen S, Jääskeläinen T, Sahu B, Jänne OA, Palvimo JJ. Androgen receptor- and PIAS1-regulated gene programs in molecular apocrine breast cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2015;414:91–8.
269. Evangelou M, Rendon A, Ouwehand WH, Wernisch L, Dudbridge F. Comparison of Methods for Competitive Tests of Pathway Analysis. Mailund T, editor. *PLoS ONE* 2012;7:e41018.
270. Lawrence T, Gilroy DW. Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int J Exp Pathol* 2007;88:85–94.

271. Kamel M, Shouman S, El-Merzebany M, Kilic G, Veenstra T, Saeed M, Wagih M, Diaz-Arrastia C, Patel D, Salama S. Effect of Tumour Necrosis Factor-Alpha on Estrogen Metabolic Pathways in Breast Cancer Cells. *J Cancer* 2012;3:310–21.
272. Ma Y, Ren Y, Dai Z-J, Wu C-J, Ji Y-H, Xu J. IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients. *Advances in Clinical and Experimental Medicine* 2017;26:421–6.
273. Hojilla CV, Wood GA, Khokha R. Inflammation and breast cancer: metalloproteinases as common effectors of inflammation and extracellular matrix breakdown in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2008;10:205.
274. Madeddu C, Gramignano G, Floris C, Murenu G, Sollai G, Macciò A. Role of inflammation and oxidative stress in post-menopausal oestrogen-dependent breast cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 2014;18:2519–29.
275. Jiang X, Shapiro DJ. The immune system and inflammation in breast cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2014;382:673–82.
276. Esquivel-Velázquez M, Ostoa-Saloma P, Palacios-Arreola MI, Nava-Castro KE, Castro JI, Morales-Montor J. The Role of Cytokines in Breast Cancer Development and Progression. *Journal of Interferon & Cytokine Research* 2015;35:1–16.
277. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)* 2002;16:217–26, 229; discussion 230-232.
278. Innes JK, Calder PC. Omega-6 fatty acids and inflammation. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2018;132:41–8.
279. Cavicchia PP, Steck SE, Hurley TG, Hussey JR, Ma Y, Ockene IS, Hébert JR. A New Dietary Inflammatory Index Predicts Interval Changes in Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein. *The Journal of Nutrition* 2009;139:2365–72.
280. Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, Montella M, Serraino D, La Vecchia C. Association between the dietary inflammatory index and breast cancer in a large Italian case-control study. *Molecular Nutrition & Food Research* 2017;61:1600500.
281. Jalali S, Shivappa N, Hébert JR, Heidari Z, Hekmatdoost A, Rashidkhani B. Dietary Inflammatory Index and Odds of Breast Cancer in a Case-Control Study from Iran. *Nutr Cancer* 2018;70:1034–42.
282. Vahid F, Shivappa N, Hatami M, Sadeghi M, Ameri F, Jamshidi-Naeini Y, R Hebert J, Davoodi SH. Association between Dietary Inflammatory Index (DII) and Risk of Breast Cancer: a Case-Control Study. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet]* 2018 [cited 2022 Feb 10];19. Available from: <https://doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.5.1215>

283. Sasanfar B, Toorang F, Mozafari Nia M, Salehi-Abargouei A, Zendehtdel K. Dietary Inflammatory Index and Breast Cancer: report from a Large-Scale Case-Control Study. *Nutr Cancer* 2021;1–9.
284. Ge I, Rudolph A, Shivappa N, Flesch-Janys D, Hébert JR, Chang-Claude J. Dietary inflammation potential and postmenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *The Breast* 2015;24:491–6.
285. Park Y-M, Shivappa N, Petimar J, Steck S, Hébert J, Sandler D. Association between dietary inflammatory potential and risk of breast cancer: findings from the Sister Study. *The FASEB Journal* 2017;31:168.1-168.1.
286. Jayedi A, Emadi A, Shab-Bidar S. Dietary Inflammatory Index and Site-Specific Cancer Risk: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis. *Advances in Nutrition* 2018;9:388–403.
287. Zahedi H, Djalalinia S, Sadeghi O, Asayesh H, Noroozi M, Gorabi AM, Mohammadi R, Qorbani M. Dietary Inflammatory Potential Score and Risk of Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2018;18:e561–70.
288. Patterson RE, Rock CL, Kerr J, Natarajan L, Marshall SJ, Pakiz B, Cadmus-Bertram LA. Metabolism and Breast Cancer Risk: Frontiers in Research and Practice. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 2013;113:288–96.
289. Ham M, Moon A. Inflammatory and microenvironmental factors involved in breast cancer progression. *Archives of Pharmacal Research* 2013;36:1419–31.
290. McArdle MA, Finucane OM, Connaughton RM, McMorrow AM, Roche HM. Mechanisms of Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance: Insights into the Emerging Role of Nutritional Strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:52.
291. Fung TT, Pan A, Hou T, Chiuve SE, Tobias DK, Mozaffarian D, Willett WC, Hu FB. Long-Term Change in Diet Quality Is Associated with Body Weight Change in Men and Women. *J Nutr* 2015;145:1850–6.
292. Gonçalves RB, Coletta RD, Silvério KG, Benevides L, Casati MZ, da Silva JS, Nociti FH. Impact of smoking on inflammation: overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res* 2011;60:409–24.
293. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *European Heart Journal* 2005;26:1765–73.
294. Arnson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010;34:J258-265.
295. Shield KD, Soerjomataram I, Rehm J. Alcohol Use and Breast Cancer: A Critical Review. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2016;40:1166–81.

296. da Silva JL, Cardoso Nunes NC, Izetti P, de Mesquita GG, de Melo AC. Triple negative breast cancer: A thorough review of biomarkers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2020;145:102855.
297. Goldberg J, Pastorello RG, Vallius T, Davis J, Cui YX, Agudo J, Waks AG, Keenan T, McAllister SS, Tolaney SM, et al. The Immunology of Hormone Receptor Positive Breast Cancer. *Front Immunol* 2021;12:674192.
298. Liu XH, Rose DP. Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in two human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1996;56:5125–7.
299. Chen D, Zhang F, Ren H, Luo J, Wang S. Role of cytokines and chemokines in alcohol-induced tumor promotion. *Onco Targets Ther* 2017;10:1665–71.
300. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic Subclinical Inflammation as Part of the Insulin Resistance Syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102:42–7.
301. Chan DSM, Bandera EV, Greenwood DC, Norat T. Circulating C-Reactive Protein and Breast Cancer Risk--Systematic Literature Review and Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2015;24:1439–49.
302. Dethlefsen C, Højfeldt G, Hojman P. The role of intratumoral and systemic IL-6 in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 2013;138:657–64.
303. Werner H, Maor S. The insulin-like growth factor-I receptor gene: a downstream target for oncogene and tumor suppressor action. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2006;17:236–42.
304. Jiménez-Garduño AM, Mendoza-Rodríguez MG, Urrutia-Cabrera D, Domínguez-Robles MC, Pérez-Yépez EA, Ayala-Sumuano JT, Meza I. IL-1 β induced methylation of the estrogen receptor ER α gene correlates with EMT and chemoresistance in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2017;490:780–5.
305. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2007–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). US Department of Health and Human Services, CDC; Hyattsville, MD: 2011. available at http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/current_nhanes_07_08.htm.
306. McLennan W, Podger A. National Nutrition Survey: Selected Highlights, Australia, 1995. Australian Bureau of Statistics Catalogue no. 4802.0. Canberra: Australian Government Publishing Service: 1995.
307. Wahab A, Sairafi M, Moosa K, Gharib N, Raees G, Kawar R, Khalfan S. National Nutrition Survey for Adult Bahrainis Aged 19 Years and Above. Ministry of Health; Kingdom of Bahrain; 2002;

308. Knudsen VK, Gille M-B, Nielsen TH, Christensen T, Fagt S, Biloft-Jensen A. Relative validity of the pre-coded food diary used in the Danish National Survey of Diet and Physical Activity. *Public Health Nutrition Cambridge University Press*; 2011;14:2110–6.
309. Ferrucci LM, Daniel CR, Kapur K, Chadha P, Shetty H, Graubard BI, George PS, Osborne W, Yurgalevitch S, Devasenapathy N, et al. Measurement of spices and seasonings in India: Opportunities for cancer epidemiology and prevention. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP Asian Pacific Organization for Cancer Prevention*; 2010;11:1621–9.
310. Nakamura M, Tajima S, Yoshiike N. Nutrient intake in Japanese adults --from The National Nutrition Survey, 1995-99. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2002;48:433–41.
311. Ministry of Health (1999) Taking the Pulse: The 1996/97 New Zealand Health Survey. Wellington: Ministry of Health.
312. Pan W, Chang Y-H, Chen J-Y, Wu S-J, Tzeng M, Kao M-D. (1999) Nutrition and health survey in Taiwan (NAHSIT) 1993–1996: dietary nutrient intakes assessed by 24-hour recall. *Nutr Sci J* 24, 11–39.
313. Shim Y, Paik HY. Reanalysis of 2007 Korean National Health and Nutrition Examination Survey (2007 KNHANES) results by CAN-Pro 3.0 Nutrient Database. *The Korean Journal of Nutrition* 2009;42.
314. Barquera S, Hernández-Barrera L, Campos-Nonato I, Espinosa J, Flores M, J AB, Rivera JA. Energy and nutrient consumption in adults: analysis of the Mexican National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 4:S562-573.
315. Henderson L, Bates CJ, Swan G. The National Diet and Nutrition Survey: Adults Aged 19 to 64 Years. vol. 5: Summary Report. London: 2004.
316. Energy Balance Study. [May 2013] Why should I sign up?. 2010. <http://energybalance.sc.edu/signup.html>.
317. Fowler ME, Akinyemiju TF. Meta-analysis of the association between dietary inflammatory index (DII) and cancer outcomes. *International Journal of Cancer* 2017;141:2215–27.
318. Namazi N, Larijani B, Azadbakht L. Association between the dietary inflammatory index and the incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Public Health* 2018;164:148–56.
319. Moradi S, Issah A, Mohammadi H, Mirzaei K. Associations between dietary inflammatory index and incidence of breast and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition* 2018;55–56:168–78.
320. Wang L, Liu C, Zhou C, Zhuang J, Tang S, Yu J, Tian J, Feng F, Liu L, Zhang T, et al. Meta-analysis of the association between the dietary inflammatory index (DII) and breast cancer risk. *European Journal of Clinical Nutrition* 2019;73:509–17.

321. Zahedi H, Djalalinia S, Sadeghi O, Asayesh H, Noroozi M, Gorabi AM, Mohammadi R, Qorbani M. Dietary Inflammatory Potential Score and Risk of Breast Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Breast Cancer* 2018;18:e561–70.
322. Hayati Z, Jafarabadi MA, Pirouzpanah S. Dietary inflammatory index and breast cancer risk: an updated meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Nutr* Nature Publishing Group; 2021;1–15.
323. Mocellin S, Tropea S, Benna C, Rossi CR. Circadian pathway genetic variation and cancer risk: evidence from genome-wide association studies. *BMC Med* 2018;16:20.

Annexes

Annexes

ANNEXE 1

Calcul du poids inflammatoire dans le score DII de Shivappa et al. (175)

Une revue de la littérature de 1943 articles a été réalisée pour déterminer les poids inflammatoires associés à chaque paramètre nutritionnel.

Une pondération était attribuée à chaque article analysé en fonction du type d'étude (voir Tableau A1)

Tableau annexe 1- 1: Poids attribués par type d'étude. Dietary Inflammatory Index Shivappa et al. (175)

Type d'étude	Type d'étude	Valeur
Humain	Expérimental	10
	Cohorte prospective	8
	Cas-témoins	7
	Transversal	6
Animal	Expérimental	5
Cellulaire	Expérimental	3

Sur la base de ces pondérations, les fractions pro-inflammatoires et anti-inflammatoires des paramètres nutritionnels ont été calculées: le nombre pondéré d'articles pro et anti-inflammatoires a été divisé par le nombre total d'articles pondéré (étape 1, figure 1) ; la fraction anti-inflammatoire a été soustraite à la fraction pro-inflammatoire pour calculer le score inflammatoire (étape 2, figure 1) (175).

Figure annexe 1- 1 : Exemple de calcul du poids inflammatoire des acides gras saturés. Shivappa et al.(175)

Effet	Schéma d'étude	Nombre d'articles	Nombre d'articles pondéré	Fraction
Anti-inflammatoire	Clinique	0	0	9 ÷ 205 = 0,044
	Cohorte	0	0	
	Cas-témoins	0	0	
	Transversal	1x6 =	6	
	Animal	0	0	
	Cellulaire	1x3=	3	
	Total	2	9	
Pro-inflammatoire	Clinique	3x10 =	30	97 ÷ 205 = 0,473
	Cohorte	0	0	
	Cas-témoins	1x7	7	
	Transversal	4x6	24	
	Animal	3x5	15	
	Cellulaire	7x3	21	

ETAPE 1

	Total	18	97
Pas d'effet	Clinique	3x10	30
	Cohorte	0	0
	Cas-témoins	0	0
	Transversal	9x6	54
	Animal	3x5	15
	Cellulaire	0	0
	Total	15	99
Total	35	205	
Score = 0,473 - 0,044=		0,429	ETAPE 2

Données utilisées par Shivappa pour la construction d'une base de données de consommation alimentaire :

1. Etats-Unis (données : National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008) (305)
2. Australie (données : National Nutrition Survey, 1995) (306)
3. Bahreïn (données : National Nutrition Survey for Adult Bahrainis, 2002) (307)
4. Danemark (données : Danish National Survey of Diet and Physical Activity, 2011) (308)
5. Inde (données : Indian Health Study, 2010) (309)
6. Japon (données : National Nutrition Survey Report, 2002) (310)
7. New Zealand (données : National Nutrition Survey Report, 1999) (311)
8. Taïwan (données : Nutrition and Health Survey in Taiwan, 1993-1996) (312)
9. Corée du Sud (données : Korean National Health & Nutrition Examination Survey, 2007) (313)
10. Mexique (données : Mexican National Health and Nutrition Survey, 2006) (314)
11. Royaume-Uni (données : The National Diet and Nutrition Survey, 2004) (315)

Si les données de certains paramètres nutritionnels n'étaient pas estimées dans les enquêtes nutritionnelles nationales, la moyenne mondiale calculée uniquement à partir des enquêtes où ce paramètre nutritionnel était renseigné, ou les données nationales issues d'autres enquêtes/articles, ont été prises pour remplacer les données manquantes. Par exemple, les données concernant la consommation de curcuma, eugénoïl, romarin et de thym/origan aux Etats-Unis proviennent de l'Energy Balance Study (316).

ANNEXE 2 : Méthode des densités (14,15)

Pour un nutriment contribuant à l'apport calorique, la densité nutritionnelle (ou fraction énergétique) représente la part d'énergie apportée par ce nutriment. Elle est calculée en divisant la quantité de nutriment par l'apport calorique total.

Les densités nutritionnelles ont été utilisées avec ajustement supplémentaire sur l'apport calorique total, selon la forme :

$$g(D|N,T) = b_0 + b_1(N/T) + b_2T \quad (15)$$

où D = densité nutritionnelle ; N = nutriment ; T = apport calorique total

Le coefficient b_1 s'exprime en pourcentage d'énergie.

ANNEXE 3 : Méthode Résiduelle

La méthode résiduelle consiste à utiliser les résidus de la régression linéaire simple de la quantité brute de nutriment (variable expliquée) sur l'apport calorique total (variable explicative). L'apport résiduel N' (« calorie-adjusted nutrient intake ») est calculé à partir des estimations α_0 et α_1 des paramètres du modèle 1 : $E(N|T) = \alpha_0 + \alpha_1 T$.

Pour un individu donné, N' est la différence entre son apport effectif en nutriment et l'apport en nutriment prédit par son apport calorique total, soit :

$$N' = N - E(N|T) = N - (\alpha_0 + \alpha_1 T) \text{ (modèle 2)}$$

Une fois les résidus N' ont été estimés pour chaque sujet, l'apport calorique total est introduit en plus de l'apport résiduel en nutriment dans le modèle associant le risque de maladie à l'apport nutritionnel, selon la forme : $g(D(N'|T)) = g(D(N|T)) = c_0 + c_1 N' + c_2 T$

Comme, les résidus N' sont de moyenne nulle et peuvent avoir des valeurs négatives. Une constante égale à la quantité de nutriment attendue pour un individu avec un apport calorique standard (par exemple : la moyenne observée de ce nutriment sur l'échantillon analysé, soit $N^- = \alpha_0 + \alpha_1 T^-$) est ajoutée au résidu afin de faciliter l'interprétation des résultats. L'ajout d'une constante au résidu ne modifie que la valeur de la constante c_0 dans le modèle 2, pas celles des paramètres c_1 et c_2 associés à N' et T , respectivement (14,15)

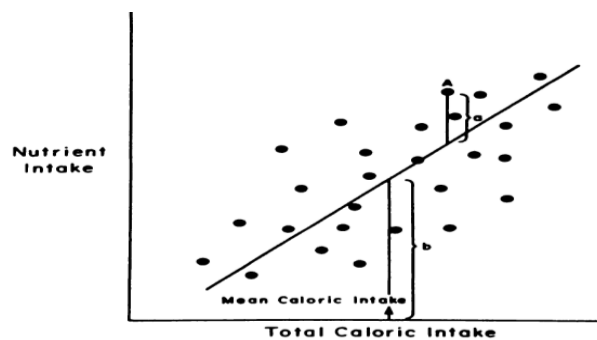


Figure annexe 1: Apport nutritionnel ajusté sur l'énergie = $a+b$, a =résidu pour le sujet du modèle de régression avec l'apport en nutriment comme variable dépendante et l'apport énergétique total en tant que variable indépendante et b = l'apport nutritionnel attendu chez une personne ayant un apport énergétique moyen (16)

Tableau annexe 1- 2: Description des méta-analyses sur l'association entre indice d'inflammation alimentaire et le risque de cancer du sein

Auteurs (année)	Nombre d'étude	Type étude	Estimation du risque RR (IC à 95%)	Stratification selon le type de l'étude RR ((IC à 95%)	Stratification selon le statut ménopausique Estimation du risque (IC à 95%)	Stratification selon l'IMC(kg/m ²) Estimation du risque (IC à 95%)	Stratification selon les récepteurs hormonaux et les sous-types de cancer du sein Estimation du risque (IC à 95%)
Fowler, 2017 (317)	3	cohorte	1,12 (1,03–1,22)				
Namazi, 2018 (318)	4	cohorte	1,04 (1,02-1,07)				
Moradi, 2018 (319)	7	3 cas-témoins 4 cohorte	1,65 (0,96-2,33)	cas-témoin: 1,65 (0,96 -2,33) cohorte: 1,05 (0,96-1,15)	cas-témoin : Pré-M : 2,03 (1,06-3,00) Post-M : 1,52 (0,89-2,16) cohorte: Pré-M: 0,92 (0,65-1,18) Post-M : 1,07 (0,95-1,19)	cas-témoin: IMC < 25: 1,74 (1,31-2,16) IMC ≥ 25: 2,01 (1,42-2,61)	Luminal A : 1,19 (0,60 -1,78) Luminal B : 1,85 (0,15 -3,56) triple négatif : 1,39 (0,17 -2,60)
Jayedi, 2018 (286)	7	3 cas-témoin 4 cohorte	1,03 (1,00- 1,07)	cas-témoin: 1,12 (1,00-1,25) cohorte: 1,01 (0,99-1,02)	Pré-M : 1,21 (0,65-1,76) Post-M : 1,01 (0,99-1,03)		
Wang, 2018 (320)	7	3 cas-témoins 4 cohorte	1,25 (1,09-1,44)	cas-témoin: 1,68 (1,13- 2,49) cohorte: 1,06 (0,98- 1,14)	Pré-M : 1,58 (0,88- 2,83) Post-M : 1,15 (1,02-1,30)		HR-: 1,36 (1,01–1,81) HR+: 1,14 (0,93–1,39)
Zahedi, 2018 (321)	8	3 cas-témoins 5 cohorte	1,14 (1,01-1,27)	cas-témoin: 1,63 (0,89-2,37) cohorte: 1,04 (0,98-1,10)			
Chen, 2021 (211)	14	8 cas-témoins 6 cohorte	1,37 (1,17-1,60)	cas-témoin: 1,81 (1,32-2,48) cohorte: 1,06 (0,98-1,15)	Pré-M : 1,87 (1,17-2,99) Post-M : 1,23 (1,08-1,40)		
Hayati, 2021 (322)	21	16 études d'incidence : 9 cas-témoin 7 cohorte 4 études de mortalité : cohorte	1,16 (1,06–1,26)	cas-témoin: 1,50 (1,20-1,80) cohorte: 1.04 (0.99–1.09)	Pré-M : 1,29 (0,96-1,62) Post-M : 1,13 (1,04-1,22)	IMC <30 : 1.33 (1.07–1.59) IMC ≥ 30 : 1,35 (1,07-1,63)	

Abréviations : RR : Risque Relatif ; IC : Intervalle de Confiance ; Pré-M : pré-ménopausée ; Post-M : post-ménopausée ; IMC : Indice de Masse Corporel ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré

Tableau annexe 2- 1: Liste des items du questionnaire alimentaire et leurs correspondances dans la table NutriNet

Items	Aliments de la table NutriNet
Sandfrom	pain au fromage
Sandchar	sandwich jambon
boudin	andouillette
jambcuit	Jambon cuit
maqHuile	filet de maquereau à l'huile, égoutté
endive	endive cuite
courge	courgette
fenouil	fenouil cuit
poivron	poivron cuit
tomate	tomate cuite
	sauce tomate
cass	cassoulet
soupeP	soupe de poisson
margD	margarine ordinaire
anaC	ananas au sirop
fruits	salade de fruits au sirop
oliv	olive noire
	olive verte
frfrais	fromage frais demi-sel nature (type Carré frais)
	fromage frais nature (type Carré frais)
	fromage de chèvre frais
	fromage de chèvre mi-sec
	fromage de chèvre sec
tabnoir	chocolat noir
conf	confiture
	thé
thelait	thé au lait et aux épices (chaï thé)
choco	lait aromatisé au chocolat
P-beurre	beurre doux allégé
P-margA	margarine allégée 38-41% MG (type St Hubert 41)
	margarine allégée 38-41% MG enrichie aux oméga 3
	margarine allégée à l'huile d'olive 38-41% MG
	margarine allégée au soja 38-41% MG (type Alpro)

Tableau annexe 2- 2: Comparaison des caractéristiques de l'échantillon d'étude aux caractéristiques des femmes non-incluses dans l'étude CECILE.

	Femmes non-incluses		Echantillon d'étude IIA	
	Cas	Témoins	Cas	Témoins
	N (%col)	N (%col)	N (%col)	N (%col)
Age (m±σ)	56 ± 10,8	55,5 ± 11,6	54,9 ± 10,6	55,1 ± 10,9
Département				
Côte d'or	152 (42,22)	149 (42,45)	239 (27,41)	307 (31,78)
Ille et Vilaine	208 (57,78)	202 (57,55)	633 (72,59)	659 (68,22)
Catégorie Socio-Professionnelle				
cadre/profession libérale	77 (21,39)	56 (15,95)	247 (28,33)	248 (25,67)
employé/commerçant/artisan	189 (52,5)	208 (59,26)	511 (58,6)	532 (55,07)
agriculteur	37 (10,28)	56 (15,95)	59 (6,77)	101 (10,46)
ouvrier	56 (15,56)	30 (8,55)	54 (6,19)	83 (8,59)
donnée manquante	1 (0,28)	1 (0,28)	1 (0,11)	2 (0,21)
Antécédent personnel de maladie bénigne du sein				
non	117 (32,5)	96 (27,35)	364 (41,74)	298 (30,85)
oui	242 (67,22)	255 (72,65)	507 (58,14)	667 (69,05)
donnée manquante	1 (0,28)	0	1 (0,11)	1 (0,1)
Antécédent familial de cancer du sein du 1er degré				
non	304 (84,44)	308 (87,75)	715 (82)	870 (90,06)
oui	56 (15,56)	43 (12,25)	157 (18)	96 (9,94)
Age aux premiers règles				
<=11	57 (15,83)	70 (19,94)	167 (19,15)	142 (14,7)
12	84 (23,33)	68 (19,37)	210 (24,08)	232 (24,02)
13	84 (23,33)	74 (21,08)	203 (23,28)	214 (22,15)
14	71 (19,72)	61 (17,38)	156 (17,89)	203 (21,01)
>=15	60 (16,67)	70 (19,94)	124 (14,22)	170 (17,6)
donnée manquante	4 (1,11)	8 (2,28)	12 (1,38)	5 (0,52)
Parité en classe				
Nullipare	31 (8,61)	29 (8,26)	105 (12,04)	58 (6)
1	55 (15,28)	58 (16,52)	140 (16,06)	117 (12,11)
2	133 (36,94)	97 (27,64)	351 (40,25)	372 (38,51)
3	94 (26,11)	109 (31,05)	200 (22,94)	289 (29,92)
>=4	47 (13,06)	58 (16,52)	76 (8,72)	130 (13,46)
Age à la première grossesse				
<22	97 (26,94)	110 (31,34)	169 (19,38)	245 (25,36)
22-24	89 (24,72)	101 (28,77)	222 (25,46)	286 (29,61)
25-27	60 (16,67)	55 (15,67)	187 (21,44)	230 (23,81)
>27	83 (23,06)	56 (15,95)	189 (21,67)	147 (15,22)
Nullipare	31 (8,61)	29 (8,26)	105 (12,04)	58 (6)

Durée d'allaitement sur toute la vie				
jamais	175 (48,61)	155 (44,16)	363 (41,63)	428 (44,31)
<26	111 (30,83)	116 (33,05)	293 (33,6)	339 (35,09)
[26-52]	27 (7,5)	26 (7,41)	69 (7,91)	91 (9,42)
>52	14 (3,89)	24 (6,84)	36 (4,13)	47 (4,87)
Nullipare	31 (8,61)	29 (8,26)	105 (12,04)	58 (6)
donnée manquante	2 (0,56)	1 (0,28)	6 (0,69)	3 (0,31)
Prise de contraceptif oral				
non	229 (63,61)	242 (68,95)	614 (70,41)	691 (71,53)
oui	131 (36,39)	108 (30,77)	258 (29,59)	275 (28,47)
donnée manquante	0	1 (0,28)	0	0
Statut ménopausique				
prè- ménopausée	147 (40,83)	126 (35,9)	346 (39,68)	375 (38,82)
post-ménopausée	213 (59,17)	225 (64,1)	526 (60,32)	591 (61,18)
Prise de THM				
jamais	109 (51,17)	125 (55,56)	254 (48,29)	266 (45,01)
Actuelle	39 (18,31)	29 (12,89)	111 (21,1)	96 (16,24)
Ancienne	65 (30,52)	71 (31,56)	161 (30,61)	229 (38,75)
IMC (kg/m²)				
<25	198 (55)	180 (51,28)	560 (64,22)	578 (59,83)
≥25	162 (45)	171 (48,72)	312 (35,78)	388 (40,17)

Abréviations : THM : traitement hormonal de la ménopause ; IMC : indice de masse corporelle ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré.

\$ P : test de student pour la variable quantitative et test de khi2 pour les variables catégorielles.

Tableau annexe 2- 3: Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein. Toutes les femmes et stratification selon le statut ménopausique. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007

	Cas / témoins	IIA en quartiles								P tendance
		Q1		Q2		Q3		Q4		
		OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	
Toutes les femmes	872/966	1.00	Référence	1.05	0.80, 1.40	1.40	1.07, 1.84	1.32	1.00, 1.74	0.01
Pré-ménopausée*	346/375	1.00	Référence	1.02	0.63, 1.65	1.20	0.76, 1.91	1.24	0.80, 1.93	0.27
Post-ménopausée	526/591	1.00	Référence	1.09	0.78, 1.55	1.56	1.11, 2.20	1.41	0.98, 2.04	0.01

P de tendance calculée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quartile de l'IIA comme variable continue.

Odds ratios ajustés sur département (côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence, catégorie socio-professionnelle (cadre et professions libérales, employée/commerçants et artisans, agriculteurs, ouvriers), antécédents familiaux de cancer du sein (oui, non), antécédent de maladie bénigne du sein (oui, non), âge aux 1^{ères} règles (≤ 11 , 12, 13, 14, ≥ 15), parité (nullipare, 1, 2, 3, ≥ 4), âge à la 1^{ère} grossesse à terme (<22, 22-24, 25-27, >27), durée d'allaitement (0, <26, 26-52, ≥ 52), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), l'utilisation actuelle de THM (oui, non), le statut ménopausique (pré-ménopausée, post-ménopausée) et l'indice de masse corporelle (<25kg/m², ≥ 25 kg/m²).

* Non ajustés sur la variable de stratification.

* Non ajustés sur l'utilisation actuelle d'hormones thérapeutique.

Abréviations : OR : odds ratio ; IC : intervalles de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q2 : quartile 2 ; Q3 : quartile 3 ; Q4 : quartile 4 ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré.

P- interaction (IIA* statut ménopausique) = 0.47

Tableau annexe 2- 4 : Association entre IIA (Indice d'inflammation alimentaire) et risque de cancer du sein selon le département et certains facteurs de risque de cancer du sein. Régression logistique non conditionnelle. Etude CECILE, France, 2005-2007.

	Cas/ Témoins	IIA en quartiles								P tendance	P interaction
		Q1		Q2		Q3		Q4			
		OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%	OR	IC à 95%		
Département											
Côte d'Or	239/ 307	1.00	Référence	1.57	0.89, 2.75	1.86	1.08, 3.19	1.38	0.79, 2.41	0.18	
Ille-et-Vilaine	633/ 659	1.00	Référence	0.90	0.64, 1.25	1.26	0.91, 1.74	1.31	0.94, 1.81	0.05	0.96
IMC (pré-ménopausée)											
<25 kg/m ²	275/257	1.00	Référence	1.18	0.68, 2.07	1.41	0.82, 2.43	1.35	0.80, 2.28	0.21	
≥25 kg/m ²	71/118	1.00	Référence	0.60	0.21, 1.69	0.69	0.27, 1.80	0.95	0.39, 2.31	0.93	0.61
IMC (post-ménopausée)											
<25 kg/m ²	286/321	1.00	Référence	0.74	0.44, 1.21	1.19	0.74, 1.91	1.18	0.71, 1.94	0.29	
≥25 kg/m ²	240/270	1.00	Référence	1.60	0.96, 2.69	2.21	1.31, 3.75	1.60	0.92, 2.81	0.02	0.37
Activité physique											
Non	255/ 256	1.00	Référence	1.25	0.68, 2.28	2.15	1.24, 3.75	1.40	0.81, 2.41	0.11	
Au moins 1h/semaine pendant 1 an	617/ 710	1.00	Référence	0.97	0.70, 1.34	1.14	0.83, 1.57	1.28	0.92, 1.78	0.11	0.47
Statut tabagique											
Jamais fumeuse	524/ 589	1.00	Référence	0.92	0.63, 1.33	1.28	0.90, 1.82	1.04	0.72, 1.50	0.44	
Ex-fumeuse et fumeuse actuelle	348/ 377	1.00	Référence	1.27	0.81, 1.97	1.45	0.92, 2.28	1.73	1.12, 2.68	0.01	0.40
Consommation d'alcool											
≤1 verre/semaine	345/ 351	1.00	Référence	0.88	0.55, 1.42	1.50	0.96, 2.36	1.36	0.87, 2.11	0.06	
>1 verre/semaine	527/ 615	1.00	Référence	1.18	0.83, 1.67	1.39	0.98, 1.97	1.25	0.87, 1.80	0.13	0.85

P de tendance calculée à partir du modèle utilisant la médiane dans chaque quartile de l'IIA comme variable continue.

Odds ratios ajustés sur département (côte d'Or, Ille-et-Vilaine), âge à la date de référence, catégorie socio-professionnelle (cadre et professions libérales, employée/commerçants et artisans, agriculteurs, ouvriers), antécédents familiaux de cancer du sein (oui, non), antécédent de maladie bénigne du sein (oui, non), âge aux 1^{ères} règles (≤11, 12, 13, 14, ≥15), parité (nullipare, 1, 2, 3, ≥4), âge à la 1^{ère} grossesse à terme (<22, 22-24, 25-27, >27), durée d'allaitement (0, <26, 26-52, ≥52), l'utilisation de contraceptifs oraux (oui, non), l'utilisation actuelle de THM (oui, non), le statut ménopausique (pré-ménopausée, post-ménopausée) et l'indice de masse corporelle (<25kg/m², ≥25kg/m²).

* Non ajustés sur la variable de stratification.

Abréviations : OR : odds ratio ; IC : intervalles de confiance ; Q1 : quartile 1 ; Q2 : quartile 2 ; Q3 : quartile 3 ; Q4 : quartile 4 ; THM : traitement hormonal de la ménopause ; kg/m² : kilogrammes par mètre carré.

Principe de la méthode ARTP :

La méthode ARTP a été développée afin de surmonter les principales limites des autres approches existantes de combinaison des p-value, telles que la méthode de Fisher et la méthode «rank truncated product», qui ne prennent pas en considération l'organisation de l'ADN en éléments fonctionnels (c'est-à-dire, gènes), ignorent les schémas de déséquilibre de liaison entre les SNP au sein de la même région gène/gène et spécifient arbitrairement un point de troncature de rang K afin de combiner les K plus petites valeurs de p comme résultat. À l'inverse, la méthode ARTP prend en considération la structure génique des voies biologiques (pathways) ainsi que la corrélation entre les p-value, sélectionne le point de troncature de rang optimal parmi un ensemble des candidats, puis ajuste la p-value générée pour plusieurs tests à l'aide d'une procédure de permutation (323).

La méthode ARTP consiste à combiner les 'p' d'association entre la maladie et chaque SNP d'un gène donné avec la maladie pour fournir une valeur 'p' d'association globale au niveau du gène. De manière similaire, elle combine les 'p' d'association avec la maladie, calculés à l'étape précédente pour chacun des gènes pour fournir une valeur 'p' d'association globale au niveau de l'ensemble du pathway (sous-pathway).

Pour l'analyse par gène, par sous-pathway et par pathway, nous avons choisi les points de troncature K proposés par Yu et al. définis par les top 5 SNP dans un gène ou les top 5 gènes dans un pathway (sous-pathway) (259). Un point de troncature étant défini tous les 20 % des SNPs (ou gènes) supérieurs. Autrement dit, en considérant le cas d'un gène (ou de pathway) représenté par 100 SNPs (ou gènes), les cinq points de troncature seront les suivants : 20, 40, 60, 80 et 100.

La méthode ARTP publiés dans le package ARTP2 est une combinaison du ARTP adapté par Yu et al. (259) et le test adajoint de Zhang et al.(260).

Le test adajoint de Zhang et al. estime un vecteur statistique de score récupéré S et sa matrice de covariance V (260); utilisés dans la sélection des p-value.

Supposons un nombre n sujets d'une étude cas-témoins. Pour le $i^{\text{ème}}$ sujet avec X_i : les covariables, y_i : le phénotype binaire et G_i le vecteur de génotypes sur tous les SNP testés dans un gène.

Sous l'hypothèse nulle aucun SNP n'est associé à la maladie, ils utilisaient le modèle de régression logistique réduite : $\text{Logit } P(y_i = 1 | X_i) = X_i^T \alpha$, $i=1,2,\dots,n$, et obtenaient l'estimation du maximum de vraisemblance $\tilde{\alpha}$ de α .

Ils définissent $\hat{y} = 1 / (1 + \exp(-X_i^T \tilde{\alpha}))$ et la matrice diagonale $A = \text{diag}\{\hat{y}(1-\hat{y}_i) ; i=1,2,\dots,n\}$. Soient $y = (y_1, y_2, \dots, y_n)^T$, $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)^T$ and $G = (G_1, G_2, \dots, G_n)^T$.

Sur la base des données observées $D = [y, X, G]$, n'importe quel ensemble de SNPs avec un génotype conjoint \bar{G} dans le gène peuvent être testés par le test de score suivant :

$$T_{\bar{G}} = S_{\bar{G}}^T V_{\bar{G}}^{-1} S_{\bar{G}} \text{ où}$$

$$S_{\bar{G}} = \bar{G}^T (y - \hat{y}), \text{ et la matrice de covariance } V_{\bar{G}} = \bar{G}^T A \bar{G} - \bar{G}^T A X (X^T A X)^{-1} X^T A \bar{G}.$$

Avec le vecteur statistique de score récupéré S et sa matrice de covariance V sont utilisés dans les analyses d'association de la méthode ARTP.

La méthode ARTP combine d'abord les valeurs p de chaque SNP au sein du gène pour former une association basée sur le gène (ce qui correspond à la valeur p au niveau du gène), puis combine les valeurs p au niveau du gène pour obtenir le valeur p au niveau du pathway.

Dans la version originale de la méthode ARTP (259), Y et al. ont proposé l'utilisation d'une méthode basée sur le rééchantillonnage pour évaluer le niveau de significativité de l'association au niveau du pathway.

La méthode ARTP donne les valeurs p : $p_{t1}^{(0)}, \dots, p_{tq_j}^{(0)}$ de q_j SNPs distincts dans le gène j comme : $p_{t1}^{(0)} = P(X_1^2 \geq S_1^2 / V_{tt})$.

Soit $p_{j(1)}^{(0)}, \dots, p_{j(q_j)}^{(0)}$ leurs valeurs d'ordre telles que $p_{j(1)}^{(0)} \leq \dots \leq p_{j(q_j)}^{(0)}$.

Pour tout nombre prédéfini K et pour chaque points de coupure au niveau du SNP $c_1 < \dots < c_k$, ils définissent la valeur du produit log négatif observées pour ce gène au point de coupure c_k comme :

$$w_{jk}^{(0)} = \sum_{t=1}^{\min(q_j, c_k)} \log p_{j(t)}^{(0)}, k=1, \dots, K.$$

Ils rassemblent un échantillon M copies de vecteurs du score à partir de la distribution nulle $N(0, V)$ et convertissent chacune d'elles en probabilité de queue de X_1^2 comme $p_{t1}^{(m)}, \dots, p_{tqj}^{(m)}$ $m=1, \dots, M$, qui sont ensuite utilisés pour calculer $w_{jk}^{(m)}$, $m=1, \dots, M$.

La signification de $w_{jk}^{(0)}$ peut être estimée comme : $\xi_{jk}^{(0)} = \frac{\#\{w_{jk}^{(m)} \geq w_{jk}^{(0)}; m=1, \dots, M\}}{M+1}$

L'association entre le gène j et le phénotype dans la méthode ARTP est définie comme :

$$T_j^{(0)} = \min_{k=1, \dots, K} \xi_{jk}^{(0)}.$$

Pour tous $w_{jk}^{(m)}$ l'ensemble $\{w_{jk}^{(m)} : m' \in \{0, \dots, M\} \text{ and } m' \neq m\}$ forme sa nulle distribution empirique. La signification de $w_{jk}^{(m)}$ peut donc être estimée comme :

$$\xi_{jk}^{(m)} = \frac{\#\{w_{jk}^{(m')} \geq w_{jk}^{(m)} : m'=m \text{ and } m'=1, \dots, M\}}{M+1}, m=1, \dots, M$$

La valeur p de $T_j^{(0)}$ peut être calculée comme : $z_j^{(0)} = \frac{\#\{T_j^{(m)} \geq T_j^{(0)}; m=1, \dots, M\}}{M+1}$, $j=1, \dots, J$

où $T_j^{(m)} = \min_{k=1, \dots, K} \xi_{jk}^{(m)} \cdot z_j^{(0)}$ est la valeur p estimée au niveau du gène pour l'association entre le phénotype et le j^{ème} gène.

Une démarche similaire à celle-ci peut être utilisé pour obtenir la valeur p au niveau du pathway à partir des valeurs p des gènes $z_j^{(0)}$, $j=1, \dots, J$, à travers un ensemble de K' points de coupure au niveau du gène $d_1 < \dots < d_k$. Pour simplifier, supposons que $E_k^{(0)}$ soit la significativité (p-value) des résultats négatives du produit logarithmique définies sur $z_j^{(0)}$, $j=1, \dots, J$ à un point de coupure spécifique d_k , $k=1, \dots, K'$.

L'analyse de l'association au niveau du pathway par la méthode ARTP est définie comme $T^{(0)} = \min_{k=1, \dots, K'} E_k^{(0)}$. Les top gènes d_k pour lesquels $E_k^{(0)} = \min_{k=1, \dots, K'} E_k^{(0)}$, peuvent être considérés comme l'ensemble de gènes candidats sélectionnés qui définissent le pathway d'association le plus fort.

Tableau annexe 5- 1: Paramètres nutritionnels inclus (✓) dans l'étude CECILE et la cohorte E3N.

Paramètres Nutritionnels inclus dans le DII de Shivappa et al	Poids Inflammatoire	Paramètres inclus dans l'étude CECILE	Paramètres inclus dans la cohorte E3N
Alcool (g)	-0,278	✓	✓
Vitamine B12 (µg)	0,106	✓	✓
Vitamine B6 (mg)	-0,365	✓	✓
β-Carotène (µg)	-0,584	✓	✓
Caféine (g)	-0,110	✓	✓
Glucides (g)	0,097	✓	✓
Cholestérol(mg)	0,11	✓	✓
Energie (kcal)	0,18	Non inclus	Non inclus
Eugénol (mg)	-0,140	Non inclus	Non inclus
Lipides (g)	0,298	Non inclus	Non inclus
Fibre(g)	-0,663	✓	✓
Folates (µg)	-0,190	✓	✓
Ail (g)	-0,412	Non inclus	Non inclus
Gingembre (g)	-0,453	Non inclus	Non inclus
Fer (mg)	0,032	✓	✓
Magnésium (mg)	-0,484	✓	✓
AGMI (g)	-0,009	✓	✓
Niacine (mg)	-0,246	✓	✓
Oméga 3 (g)	-0,436	✓	✓
Oméga 6 (g)	-0,159	✓	✓
Oignon (g)	-0,301	✓	Non inclus
Protéine (g)	0,021	✓	✓
AGPI (g)	-0,337	Non inclus	Non inclus
Riboflavine (mg)	-0,068	✓	✓
Safran (g)	-0,140	Non inclus	Non inclus
AG saturés (g)	0,373	✓	✓
Sélénium (µg)	-0,191	✓	Non inclus
Thiamine (mg)	-0,098	✓	✓
AG trans (g)	0,229	Non inclus	✓
Curcuma (mg)	-0,785	Non inclus	Non inclus
Vitamine A (ER)	-0,401	✓	✓
Vitamine C (mg)	-0,424	✓	✓
Vitamine D (µg)	-0,446	✓	✓
Vitamine E (mg)	-0,419	✓	✓
Zinc (mg)	-0,313	✓	✓
Thé vert/noir (g)	-0,536	✓	✓
Flavan-3-ol (mg)	-0,415	✓	✓
Flavones (mg)	-0,616	✓	✓
Flavonols (mg)	-0,467	✓	✓
Flavonones (mg)	-0,250	✓	✓
Anthocyanidines (mg)	-0,131	✓	✓
Isoflavones(mg)	-0,593	✓	✓
Poivre (g)	-0,131	Non inclus	Non inclus
Thym/origan (mg)	-0,102	Non inclus	Non inclus
Romarin (mg)	-0,013	Non inclus	Non inclus

